



Seguridad en productos hemáticos, anticoagulantes orales y agentes antiplaquetarios

Dr. José Manuel Portela-Ortiz,* Dra. Carolina Delgadillo-Arauz,* Dr. Christopher Hernández-Cortés**

* Anestesiólogos. Departamento de Anestesiología.

** Residente de tercer año. Universidad de Medicina Mexicana La Salle.
Hospital Ángeles Pedregal.

SEGURIDAD EN TRANSFUSIÓN DE PRODUCTOS HEMÁTICOS

De los 85 millones de productos hemáticos transfundidos al año el 40% de ellos son utilizados en pacientes quirúrgicos; si bien la base de evidencia aún es incompleta para el uso de concentrados eritrocitarios, la mayoría apoya la estrategia restrictiva; ésta se ha visto asociada con una disminución en infecciones nosocomiales; en pacientes con comorbilidades el umbral para transfundir aún es desconocido y es materia de investigación.

El manejo de transfusión de productos hemáticos incluye campañas educativas a los profesionales de salud, tanto en consulta prequirúrgica como en manejo de anemia en nuestros pacientes, conocimiento de efectos deletéreos de transfusión, mejora de técnicas quirúrgicas, el manejo adecuado de coagulopatía y el uso de criterios restrictivos para transfusión⁽¹⁾.

Los riesgos tempranos y tardíos de transfusión de concentrados hemáticos se resumen en el cuadro I.

Los estudios de *early goal directed therapy* preconizaban una hemoglobina por arriba de 10 mg/dL, pero estos estudios fueron realizados en un centro único.

Los estudios PROCESS (USA), ARISE (AU y NZ) y PROMISE (UK), no encontraron diferencias entre 10 y 7 g/dL.

La Asociación Americana de Bancos de Sangre recomienda transfundir cuando la cifra de hemoglobina sea menor a 7 g/dL y los pacientes tengan sintomatología asociada con anemia.

En unidad de terapia intensiva se realizaron estudios donde se observó que pacientes sin comorbilidades graves cardiopulmonares con 7 g/dL tienen mayor supervivencia que los pacientes que se transfundieron con hemoglobina de 10 g/dL⁽²⁾.

Los pacientes en Unidad de Terapia Intensiva con falla cardíaca comúnmente están asociados con anemia produciéndose así un insuficiente suministro de oxígeno (DO₂) a órganos vitales, si cae por debajo del suministro de oxígeno crítico.

El suministro de oxígeno (DO₂) está determinado por el gasto cardíaco (Q) y el contenido arterial de oxígeno (CaO₂): DO₂ = Q × CaO₂ y CaO₂ = {(Hb × SaO₂ × 1.39) + (PaO₂ × 0.0031)}.

Cualquier caída de hemoglobina disminuye el CaO₂ y DO₂, si el aumento compensatorio de gasto cardíaco no es lo suficientemente alto. La anemia puede ser mal tolerada en los pacientes con insuficiencia cardíaca y/o enfermedad coronaria

Cuadro I. Riesgos tempranos y tardíos por transfusión de concentrados eritrocitarios.

Tempranos	Reacciones hemolíticas-inmediatas o reacciones febres no hemolíticas Sobrecarga circulatoria asociada con transfusión Daño pulmonar asociado con transfusión Toxicidad por citrato Hipotermia Alteraciones electrolíticas-hiperkalemia Púrpura postransfusión Infección: Viral-hepatitis A, B, C, E, VIH Bacteriano Parásitos Inmunomodulación Sobrecarga de hierro por transfusión
Tardíos	

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

Cuadro II.

Indicación	Recomendaciones
Diseminación intravascular diseminada	Considerar transfusión con plasma fresco, plaquetas y crioprecipitados si existe evidencia clínica de sangrado No existe suficiente evidencia para transfusión profiláctica en ausencia de sangrado a pesar de pruebas de laboratorio anormales
Revertir efectos de warfarina	Plasma fresco congelado sólo se usará para revertir el efecto de anticoagulación de warfarina en presencia de sangrado importante si no se tiene disponible concentrado de complejo protrombínico
Transfusión perioperatoria	Su uso está limitado en cirugía cardíaca. Metaanálisis no son sugestivos de reducción de pérdida sanguínea en el perioperatorio

debido a su baja capacidad de tolerancia para aumentar el gasto cardíaco⁽³⁾.

Tanto la anemia como la transfusión en este tipo de pacientes no están exentas de riesgos y ambas están asociadas con aumento en la mortalidad; el umbral para transfundir aún no está claro y debe de individualizarse en cada paciente⁽⁴⁾.

Las guías de la EJA 2013 recomiendan que la estrategia transfusional restrictiva es beneficiosa para reducir la exposición a productos sanguíneos alogénicos; y hay que transfundir sólo cuando sea estrictamente necesario.

La necesidad de transfusión en Unidad de Cuidados Críticos (TRICC) en un estudio de ensayo multicéntrico aleatorizado controlado comparó la transfusión restrictiva (concentraciones de hemoglobina 7-9 g/dL) con la transfusión liberal (concentración de hemoglobina 10-12 g/dL); la mortalidad a los 30 días fue mayor con la transfusión liberal^(5,6).

Una revisión de Cochrane demostró que la transfusión restrictiva reduce 24% de infección postoperatoria⁽⁷⁾.

USO DE PLASMA FRESCO

El tiempo de protrombina (TP), el tiempo de tromboplastina activada (TTPA), varían en sensibilidad y no necesariamente se correlacionan con riesgo de sangrado y no existe evidencia que valide el uso de plasma profiláctico⁽⁸⁾. Se resume en el cuadro II el uso profiláctico de plasma fresco.

USO DE PLAQUETAS

Existe poca evidencia que guíe el uso de plaquetas en procedimientos quirúrgicos o invasivos; su uso de forma profiláctica en pacientes sometidos a bypass no debe de realizarse, sólo en caso de sangrado sin causa quirúrgica y con alteración cuantitativa y/o cualitativa de plaquetas.

Es rara la anafilaxia asociada con transfusión de plaquetas (1 en 20,000); producen un 40% de ésta.

El riesgo de infección bacteriana es 1 en 10,000.

CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO

Es un derivado proteínico de alta pureza obtenido de grandes cantidades de plasma mezclado. Contiene los factores II, VII, IX, X, proteínas anticoagulantes S y C y heparina en pequeñas dosis.

Su principal indicación es la reversión de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, acenocumarol y warfarina; en esta indicación tienen un efecto superior a plasma fresco congelado en disminuir la hemorragia y/o la tasa de transfusión en este grupo de pacientes⁽⁹⁾.

Dentro de este grupo, la indicación más precisa es el control de hemorragia intracranal y hemorragia fatal que se presenta de 0.46 y 0.7/100,000 pacientes al año.

El concentrado de protrombina se ha usado también para corregir las deficiencias congénitas y adquiridas de factores específicos, particularmente el II y el IX y falla hepática grave, si bien su evidencia es tipo IIC.

Su uso en el manejo de sangrado perioperatorio es cuando hay sangrado masivo; ha ido aumentando aun en pacientes no anticoagulados; sin embargo, existen pocos estudios controlados⁽¹⁰⁾.

Se ha sugerido para la reducción de la pérdida sanguínea durante el trasplante ortotópico de hígado. Y se encuentra en proceso de realización en ensayo multicéntrico conocido como PROTON TRIAL.

En la actualidad existen 15 presentaciones comerciales en el mundo, no existiendo evidencia de superioridad en ninguna de ellas.

Las dosis recomendadas se basan en las UI del factor IX; después de la administración, una corrección rápida actúa a 30 minutos en el INR si una dosis adecuada ha sido administrada⁽¹¹⁾.

El efecto de reversión es más completo y rápido que el que lleva a cabo el plasma fresco congelado. Su ventaja, además del tiempo, es que el volumen de administración es muy pequeño en comparación con el plasma fresco congelado⁽¹²⁾.

La completa normalización del INR requiere de 30 mL/kg de plasma fresco congelado representando un remplazo de volumen plasmático^(13,14).

Todo lo anterior incrementa la seguridad del complejo concentrado protrombíntico (CCP) ya que disminuye de forma importante el daño pulmonar agudo asociado con transfusión y la sobrecarga de volumen asociado con transfusión⁽¹⁵⁾.

Con la administración de CCP debe administrarse en forma concomitante 10 mg de vitamina K ya que el efecto del CCP durará entre 10 y 8 horas.

Si bien la dosis adecuada de CCP no ha sido determinada de forma total ésta debe de ser individualizada para maximizar su efectividad, seguridad y costo-eficiencia teniendo en mente que la competencia hemostática se logra con una concentración de los factores de coagulación entre 30 y 40%; el objetivo debe ser evitar la sobre corrección; a continuación colocamos unas guías generales.

La dosificación depende del INR siendo de 25 UI/kg para INR de 2-3.9, 35 UI/kg para INR de 4-5.9 y de 50 UI/kg para INR mayores.

Una ventaja adicional es que disminuye el riesgo de infección ya que además de los estudios de PCR para detectar la presencia de agentes virales todos los productos tienen un proceso de inactivación y de nanofiltración.

Dentro de los efectos adversos se han reportado infarto cerebral, síndrome coronario agudo, coagulación intravascular diseminada, enfermedad tromboembólica venosa. Su incidencia es de 2% en pacientes de alto riesgo, siendo de alto riesgo aquellos con antecedentes de tromboflebitis y evento trombótico. Dosis mayores de 30 UI/kg en pacientes con tratamiento previo a base de vitamina K, y aquellos con trombocitopenia inducida por uso de heparina.

Su contraindicación sería la reacción alérgica, trombocitopenia inducida por heparina, enfermedad arterial trombótica reciente, coagulación intravascular diseminada; además está contraindicado en pacientes obstétricas o en puerperio, a no ser que estén en situaciones que atenten contra la vida⁽¹⁶⁾.

FIBRINÓGENO

Es una proteína esencial para formación del coágulo es la matriz y la malla para la formación del coágulo^(17,18).

Mantener los niveles de fibrinógeno es un objetivo importante en el paciente con sangrado perioperatorio.

Cada vez hay un número mayor de estudios que apoyan la práctica de remplazo de fibrinógeno para las coagulopatías adquiridas.

Si bien los niveles precisos de repleción están aún por definirse, así como los objetivos o umbrales para su administración, revisaremos la evidencia actual que existe.

El fibrinógeno es una glicoproteína plasmática producida por el hígado.

Es el sustrato para la trombina, plasmina y factor XIII a con una vida media de 3-5 días.

Se une a la glicoproteína IIb/IIIa para promover la agregación plaquetaria, estabilizando el coágulo, por lo que el fibri-

nógeno es un producto crítico en la formación, amplificación y fortalecimiento del coágulo.

Después de la pérdida sustancial de sangre y hemorragia, la hipofibrinogenemia ocurre por hemodilución y consumo, esto por formación de coágulos o como resultado de CID.

Por lo tanto, la suplementación de fibrinógeno para restaurar los niveles plasmáticos es importante.

Otros factores como el factor XIII también han sido estudiados en cuanto a su eficiencia ante cambios dilucionales que contribuyen al sangrado perioperatorio, por lo tanto, las consideraciones terapéuticas en el paciente por coagulopatía por sangrado deben de ser multimodales considerando no sólo la administración de fibrinógeno sino otras anomalías de coagulación como la terapia antifibrinolítica y la administración de otros factores^(17,19).

La primera recomendación para suplementar fibrinógeno data de 1987 y sugirió un umbral de < 1.0/g/L; sin embargo, estudios actuales y consensos sugieren umbrales más altos como menores de 1.5 a 2.0/g/L; en el embarazo se piensa que el umbral es mayor y los valores menores de 2.0/g/L son predictivos de hemorragia postparto.

PLASMA FRESCO CONGELADO

El plasma se utiliza en forma amplia en pacientes quirúrgicos y en pacientes con trauma. No parece haber beneficio para la mayor parte de otras indicaciones clínicas, con excepción del trauma grave^(20,21).

No es una fuente ideal para remplazo de fibrinógeno el plasma fresco congelado; dosis de 12/mL/kg incrementan el nivel de fibrinógeno 0.4/mL/kg; se requieren 34 mL/kg para aumentar 1.0 g/L.

Una revisión sistemática de la efectividad del plasma fresco comparado con el concentrado de fibrinógeno por Kosek-Langeneker mostró que los beneficios del plasma fueron inconsistentes con mejoría de los resultados en 28% y peores resultados en el 22%; en resumen, el riesgo de daño pulmonar agudo asociado con transfusión (TRALLI) y la sobrecarga asociada (TACO) definen a los crioprecipitados como una forma más efectiva de repleción de fibrinógeno^(22,23).

CRIOPRECIPITADOS

El crioprecipitado contiene fibrinógeno, factor de von Willebrand y factor XIII.

Cada unidad contiene de 200 a 250 mg de fibrinógeno y la dosis estándar 10 unidades para un adulto⁽²⁴⁾.

Siendo el crioprecipitado una terapia multidonor sin procesamiento antiviral, no está disponible en algunos países por razones de seguridad⁽²⁵⁾.

CONCENTRADOS DE FIBRINÓGENO

Los concentrados de fibrinógeno comercial son productos pasteurizados, liofilizados, de una mezcla de donadores sometidos a purificación e inactivación viral; así mismo, a un proceso de remoción, por lo cual no requiere el proceso de cruzar por grupo sanguíneo^(26,27).

Dosis. El fibrinógeno puede ser dosificado de acuerdo con el grado de sangrado y la concentración inicial de fibrinógeno⁽²⁸⁾.

Está probado para el uso perioperatorio en dosis de 1-2 g si en el sangrado se sospecha bajo nivel de fibrinógeno o disfunción del mismo; si se cuenta con tromboelastometría existen algoritmos para suministrarlo de 25-75 mg/kg de acuerdo con la alteración de la tromboelastografía⁽²⁹⁾.

Si bien existe el riesgo percibido en relación con la administración de fibrinógeno en relación con la trombosis, hasta el momento no se ha asociado con éstos.

En modelo porcino hasta 600 mg/kg no causó trombosis^(26,27).

Áreas de aplicación

Trauma. Los niveles de fibrinógeno disminuyen en un porcentaje de los pacientes con trauma desde su admisión, esto es un marcador de la coagulación asociada con trauma y lleva a un pobre pronóstico.

Si bien los pacientes hipovolémicos son resucitados con plasma en muchos protocolos de transfusión masiva, se deben considerar terapias adicionales como la medición de niveles de fibrinógeno y la repleción específica como parte de una terapia multimodal que incluya la corrección con terapia antifibrinolítica con ácido tranexámico, reparación quirúrgica y otras terapias⁽³⁰⁾.

Existen ya algunos estudios que reportan mejores tasas de supervivencia y menor utilización de productos hemáticos con el concentrado de fibrinógeno.

Las guías europeas recomiendan de 3 a -4 g. Inicialmente en pacientes con trauma grave y las siguientes dosis dependiendo de niveles séricos o tromboelastografía^(28,31).

Cirugía cardiovascular. Los pacientes sometidos a bypass cardiopulmonar desarrollan una coagulopatía compleja a múltiples niveles⁽³²⁾.

Concentraciones de fibrinógeno menores a 3 g/L se consideran un factor de riesgo para incrementar el riesgo de sangrado y los requerimientos de transfusión. Hay estudios prospectivos donde el concentrado de fibrinógeno disminuyó y/o evitó la transfusión de productos hemáticos^(33,34).

Se están llevando a cabo varios estudios multicéntricos en este momento.

Hemorragia obstétrica. Múltiples estudios demuestran como factor de riesgo los niveles de 2 g/dL para hemorragia

obstétrica, el valor predictivo negativo con fibrinógeno mayor a 4 g/L fue 79% y el valor predictivo positivo es de 100%, con fibrinógeno menor a 2^(35,36).

En la actualidad se llevan a cabo estudios también para validar estos resultados.

Varios. También hay algunos estudios incipientes en pacientes en cirugía ortopédica y en niños con cirugía de reparación de craneosinostosis.

ÁCIDO TRANEXÁMICO

Es una droga antifibrinolítica, es un análogo sintético de la lisina, actúa de manera indirecta bloqueando el sitio de unión del plasminógeno a la fibrina.

La alteración de la unión retrasa la conversión de plasminógeno a plasmina y la fibrinólisis mediada por ésta. Tiene una vida media de 120 minutos.

El ácido tranexámico es una droga de diseño sintetizada a inicios de los 60; fue inicialmente usada en mujeres con sangrados menstruales importantes y en pacientes con algunos desórdenes hereditarios. Se pueden usar en distintas cirugías como:

Cirugía cardíaca mayor. El ácido tranexámico ha sido utilizado en un número importante de ensayos controlados demostrando disminución en los requerimientos de transfusión, el porcentaje de pacientes transfundidos y reoperación por sangrado. En mayor dosis es evidente su efecto; sin embargo, dosis altas se han asociado con trastornos convulsivos debido probablemente a inhibición de GABA a nivel central, por lo tanto no se recomienda una dosis mayor a 100 mg/kg, especialmente en pacientes mayores de 50 años o pacientes con disfunción renal⁽³⁷⁾.

Cirugía ortopédica. Varios metaanálisis recientes en artroplastías ortopédicas han demostrado que reduce el sangrado postoperatorio, los requerimientos de transfusiones y las reintervenciones quirúrgicas causadas por sangrado.

En general, la dosis preoperatoria es de 10 mg/kg I.V. o 1 g seguido o no por una o dosis en infusión continua de 1.5 mg/kg/h.

Hasta el momento no ha existido un incremento en eventos trombóticos u otros eventos adversos en pacientes tratados con ácido tranexámico, comparados con los grupos de control.

Trauma. En 2010, el estudio CRASH-2 reportó la aletorización de más de 20,000 pacientes sometidos a cirugía en trauma disminuyendo la mortalidad de 5.7 a 4.9%. Recientemente, en un hospital quirúrgico en Afganistán, Morrison reporta la disminución de mortalidad de 23.9 a 17.4%; es importante mencionar que la administración del ácido tranexámico de manera temprana al evento traumático previene el sangrado significativamente; es

ideal su administración en la primera hora y su ventana de oportunidad es de tres horas posteriores al trauma, esto ha llevado a que varios países preconicen su utilización en los servicios prehospitalarios⁽³⁸⁾.

Hemorragia postparto. Existen suficientes datos que apoyan que el ácido tranexámico disminuye el sangrado durante el parto vaginal y parto postcesárea, siendo la hemorragia postparto una de las primeras causas de mortalidad materna. Existen estudios que demuestran disminución en la mortalidad y en el sangrado.

Se espera que el estudio WOMAN, con más de 15,000 mujeres aleatorizadas termine en diciembre del 2014, el cual nos dará datos consistentes para el manejo de esta patología⁽³⁹⁾.

Cirugía bucodentomaxilar. Tanto el lavado bucal y la administración I.V. han disminuido el volumen de sangrado y los requerimientos de transfusiones^(40,41).

Cirugía hepática. Según la noción tradicional, en el paciente con enfermedad hepática terminal existe una evidencia incrementada de un balance protrombótico, resultando en trombosis en varias localizaciones. Esto se debe a que el hígado no sólo sintetiza los factores protrombóticos, sino también los antitrombóticos (proteína C, S antitrombina III) y fibrinolíticos⁽⁴²⁾.

En falla hepática aguda, la actividad fibrinolítica se encuentra afectada profundamente y con niveles de plasminógeno disminuidos; a pesar del INR, la generación de trombina es normal, en trasplante hepático los niveles de TPA se encuentran aumentados en la fase anepática produciéndose una hiperfibrinolisis frecuentemente; en estos casos, si la tromboelastografía reporta fibrinolisis se debe usar ácido tranexámico^(43,44).

Otras aéreas de estudio del ácido tranexámico son: en pacientes con doble terapia antiagregante, y con nuevos anticoagulantes orales.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

La anticoagulación en pacientes con trombosis venosa profunda (TVP) es comúnmente usada de manera profiláctica en el perioperatorio, así como para prevención de evento vascular cerebral agudo, y en pacientes con fibrilación auricular no existe el anticoagulante oral ideal que nos proporcione seguridad, eficacia, que no requiera monitorización, que sea predecible, fácil de revertir, tiempo de inicio rápido y que sea de uso por vía oral; los nuevos anticoagulantes orales (NACO) nos proporcionan algunas ventajas^(45,46). En la figura 1 nos muestra el sitio de acción de los anticoagulantes orales.

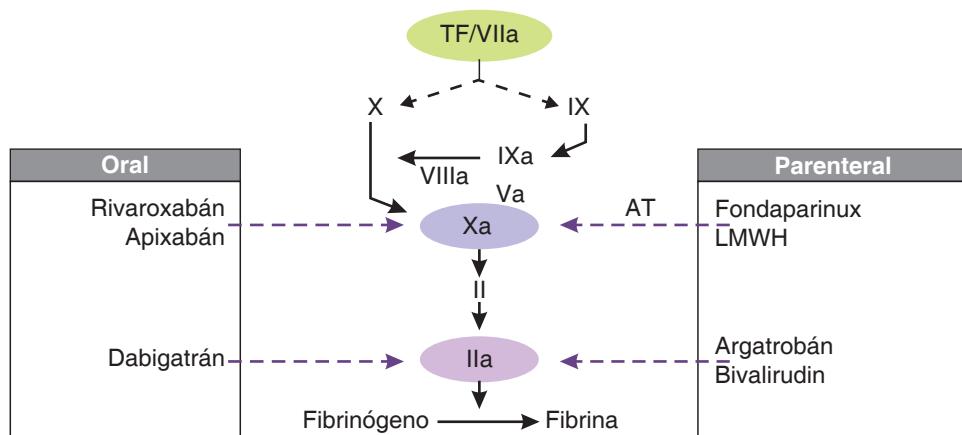


Figura 1.

Cuadro III. Farmacocinética de los nuevos agentes anticoagulantes orales.

	Dabigatráñ	Rivaroxabán	Apixabán
Vía de administración	Dos veces al día vía oral	Una vez al día vía oral	Dos veces al día vía oral
Biodisponibilidad	65%	80%	66%
Tiempo de concentración máxima	1.25-3 horas	2-4 horas	1-3 horas
Vida media	12-14 horas	5-13 horas	8-15 horas
Excreción renal	80%	66%	25%
Unido a proteína	35%	> 90%	87%

Cuadro IV.

Fármaco	Tiempo efecto pico	Vida media de eliminación	Tiempo aceptable post a toma de fármaco para proceder al bloqueo	Administración de fármaco con catéter peridural instalado	Tiempo aceptable para retiro de catéter peridural y reinicio de fármaco
Heparinas					
HNF SC profilaxis	<30 min	1-2 horas	4 horas o TTPA normal	Cuidado	1 hora
HNF IV tratamiento	< 5 min	1-2 horas	4 horas o TTPA normal	Cuidado	4 horas
HBPM SC profilaxis	3-4 horas	3-7 horas	12 horas	Cuidado	4 horas
HBPM SC tratamiento	3-4 horas	3-7 horas	24 horas	Cuidado	4 horas
AINES	1-12 horas	1-12 horas	No precauciones adicionales	No precauciones adicionales	No precauciones adicionales
Aspirina	12-24 horas	No relevante	No precauciones adicionales	No precauciones adicionales	No precauciones adicionales
Clopidogrel	12-24 horas	Efecto irreversible	7 días	No recomendado	6 horas
Prasugrel	15-30 min		7 días	No recomendado	6 horas
Ticagrelor	2 horas	8-12 horas	5 días	No recomendado	6 horas
Tirofibán	< 5 min	4-8 horas	8 horas	No recomendado	6 horas
Eptifibatide	< 5 min	4-8 horas	8 horas	No recomendado	6 horas
Abciximab	< 5 min	24-48 horas	48 horas	No precauciones adicionales	6 horas
Anticoagulantes orales:	3-5 días	4-5 días	INR<1.4	No recomendado	Después de remover el catéter
Warfarina					
Rivaroxabán profilaxis (Cl Cr > 30 mL/min)	3 horas	7-9 horas	18 horas	No recomendado	6 horas
Rivaroxabán tratamiento (Cl Cr > 30 mL/min)	3 horas	7-11 horas	48 horas	No recomendado	6 horas
Dabigatrán profilaxis o tratamiento (Cl Cr > 80 mL/min)	0.5-2 horas	12-17 horas	48 horas	No recomendado	
(Cl Cr 80-50 mL/min)	0.5-2 horas	15 horas	76 horas	No recomendado	6 horas
(Cl Cr 50-30 mL/min)	0.5-2 horas	18 horas	92 horas	No recomendado	6 horas
Apixabán profilaxis	3-4 horas	12 horas	24-48 horas	No recomendado	6 horas
Drogas trombolíticas: Alteplasa, reteplasa, estreptokinasa	< 5 min	4-24 min	10 días	No recomendado	10 días

W. Harrop-Griffiths, T. Cook, H. Gill, D. Hill, Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. Anaesthesia 2013; 68: 966-972.

INHIBIDOR DIRECTO DE TROMBINA

Dabigatrán. Es un inhibidor reversible de la trombina, inhibe directamente a la trombina libre y unida a fibrina sin necesidad de antitrombina. Dabigatrán etexilato es una prodroga que tiene un inicio de acción rápido, no posee interacción con alimentos ni fármacos y no requiere laboratorios de control.

El pico de concentración en plasma es de 1.25 a 3 horas de su administración, vida media 12-14 horas⁽⁴⁷⁾.

El 80% se elimina por vía renal de ahí la importancia de ajustar dosis en pacientes renales, se debe de considerar el aclaramiento de creatinina (CCr): Si el CCr es > a 80 mL/min la vida media está entre 14-17 horas; CCr 70-59 mL/min: 12-18 horas; CCr 30-49 mL/min: 18-24 horas; CCr < 30 mL/min: 27.5 horas.

Se puede revertir su efecto por medio de hemodiálisis, su uso es seguro en paciente hepatópata^(48,49).

INHIBIDORES DIRECTOS ORALES DEL FACTOR XA

Rivaroxabán. Es un anticoagulante oral inhibidor directo del factor Xa con una biodisponibilidad del 80%, con pocas interacciones con algunos fármacos.

Tienen un pico plasmático de 2-4 horas de su administración, vida media de 5-9 horas⁽⁵⁰⁾, 67% se elimina por vía renal.

Se ha aprobado el uso de rivaroxabán en Estados Unidos, Canadá y Europa para el manejo de profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) en remplazo de cadera y rodilla, además en profilaxis de accidente vascular cerebral agudo⁽⁵¹⁾.

Apixabán. Es un inhibidor directo del factor Xa con biodisponibilidad del 80% unido altamente a proteínas, concentración plasmática pico de 2-3 horas.

El apixabán tiene una vida media corta, es necesaria su administración dos veces por día y conlleva la ventaja de que en caso de hemorragia su vida media corta hará que su período de anticoagulación sea menor.

Mucha menor dependencia de función renal lo hace un fármaco seguro en pacientes con función renal disminuida.

ESTENTS Y AGENTES ANTIPLAQUETARIOS

Los pacientes con estents coronarios tienen un 8-10% de padecer eventos mayores cardíacos graves (EMCG) o trombosis del estent (TE) posterior a cirugía no cardíaca⁽⁵²⁾.

El tiempo crítico de TS se observa entre la colocación de estent y la re-endotelización del lugar donde se colocó el estent. El estent de metal (SM) necesita de 4 a 6 semanas, el estent medicado (SCM) necesita de 6 a 12 meses para ingresar a quirófano para cirugía programada⁽⁵³⁾.

Se recomienda continuar con el ácido acetilsalicílico durante el perioperatorio, el nivel de evidencia es 2C, se debe de mantener el agente antiplaquetario en pacientes con alto riesgo de EMCG a no ser que la cirugía tenga alto riesgo de sangrado.

La suspensión de antiagregantes plaquetarios tiene menor consenso variando de 4 a 10 días. En cuanto a la necesidad de «puenteo» con otros agentes endovenosos existe una enorme diversidad de criterios, desde no administrar nada hasta dar bloqueadores de GP2b3a intravenosos por su corta vida media⁽⁵⁴⁾.

ANESTESIA REGIONAL Y ANTICOAGULANTES

La incidencia de hematoma epidural posterior a bloqueo peridural es de 0-85 por 100,000 en un estudio realizado, pero ha ido en aumento debido al uso de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Se resume en el cuadro IV el uso de estos fármacos en la anestesia regional y se dice cuándo suspender y reiniciar los mismos.

REFERENCIAS

1. Mallett SV, Armstrong M. Point-of-care monitoring of haemostasis. *Anaesthesia*. 2015;70:73-77.
2. Retter A, Wyncoll D. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *British Journal of Haematology*. 2013;160:445-464.
3. Spahn DR, Smith LR, Schell RM, Hoffman RD, Gillespie R, Leone BJ. Importance of severity of coronary artery disease for the tolerance to normovolemic hemodilution. Comparison of single-vessel versus multivessel stenoses in a canine model. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;108:231-239.
4. Pont-Thibodeau GD, Harrington K, Lacroix J. Anemia and red blood cell transfusion in critically ill cardiac patients. *Annals of Intensive Care*. 2014;4:16.
5. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.
6. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
7. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red-blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD002042.
8. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*. 2015;122:241-275.
9. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2005;115:455-459.
10. Yasaka M, Sakata T, Naritomi H, Minematsu K. Optimal dose of prothrombin complex concentrate for acute reversal of oral anticoagulation. *Thromb Res*. 2005;115:455-459.
11. Kalina U, Bickhard H, Schulte S. Biochemical comparison of seven commercially available prothrombin complex concentrates. *Int J Clin Pract*. 2008;82:1614-1622.
12. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management-fresh frozen plasma. *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology*. 2010;24:51-64.
13. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, Brooks JP. Fresh frozen plasma is an effective for correcting minimally elevated international normalized ratios. *Transfusion*. 2005;45:1234-1235.
14. Makris M, Greaves M, Phillips WS, Kitchen S, Rosendaal FR, Preston EF. Emergency oral anticoagulant reversal: the relative efficacy of infusions of fresh frozen plasma and clotting factor concentrate on correction of the coagulopathy. *Thromb Hemost*. 1997;77:477-480.
15. Bruce D, Nokes TJC. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:R105.
16. Sorensen S, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates evaluation of safety and thrombogenicity. *Critical Care*. 2011;15:201-209.
17. Weisel JW. Fibrinogen and fibrin. *Adv Protein Chem*. 2005;70:247-299.

18. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015;125:1387-1393.
19. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015;125:1387-1393.
20. Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. *Lancet*. 2013;381:1845-1854.
21. Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Transfusion*. 2010;50:1370-1383.
22. Chowdary P, Saayman AG, Paulus U, Findlay GP, Collins PW. Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*. 2004;125:69-73.
23. Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, Spahn DR. Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15:R239.
24. Kasper CK. Judith Graham Pool and the discovery of cryoprecipitate. *Haemophilia*. 2012;18:833-835.
25. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007;2007:179-186.
26. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica*. 2007;92:846-849.
27. Gröner A. Reply. Pereira A. Cryoprecipitate versus commercial fibrinogen concentrate in patients who occasionally require a therapeutic supply of fibrinogen: risk comparison in the case of an emerging transfusion-transmitted infection. *Haematologica* 2007;92:846-9. *Haematologica*. 2008;93:e24-e26; author reply e27.
28. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30:270-382.
29. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*. 2014;54:1389-1405, quiz 1388.
30. Franchini M, Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus*. 2012;10:23-27.
31. Brenni M, Worm M, Brüesch M, Spahn DR, Ganter MT. Successful rotational thromboelastometry-guided treatment of traumatic haemorrhage, hyperfibrinolysis and coagulopathy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54:111-117.
32. Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2001;94:773-781; discussion 5A-6A.
33. Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost*. 2009;102:137-144.
34. Solomon C, Schöchl H, Hanke A, et al. Haemostatic therapy in coronary artery bypass graft patients with decreased platelet function: comparison of fibrinogen concentrate with allogeneic blood products. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72:121-128.
35. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al.; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5:266-273.
36. De Lloyd L, Bovington R, Kaye A, et al. Standard haemostatic tests following major obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*. 2011;20:135-141.
37. Tengborn L, Blombäck M, Berntorp E. Tranexamic acid—an old drug still going strong and making a revival. *Thromb Res*. 2015;135:231-242.
38. Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, Williams EW. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial. *West Indian Med J*. 2010;59:612-624.
39. Ducloy-Bouthors AS, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care*. 2011;15:R117.
40. Frachon X, Pommereuil M, Berthier AM, Lejeune S, Hourdin-Eude S, Quero J, et al. Management options for dental extraction in hemophiliacs: a study of 55 extractions (2000-2002). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99:270-275.
41. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005; 99:270-5.
42. Roberts LN, Patel RK, Arya R. Haemostasis and thrombosis in liver disease. *Br J Haematol*. 2010;148:507-521.
43. Lisman T, Bakhtiari K, Adelmeijer J, Meijers JC, Porte RJ, Stravitz RT. Intact thrombin generation and decreased fibrinolytic capacity in patients with acute liver injury or acute liver failure. *J Thromb Haemost*. 2012;10:1312-1329.
44. Agarwal A, Sharma N, Vij V. Point-of-care coagulation monitoring during liver transplantation. *Trends Anaesth Crit Care*. 2013;3:42-48.
45. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523-32.
46. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology*. 2013;118:1466-1474.
47. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
48. Khadzhynov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, Neumayer HH, Liesenfeld KH, Lehr T, Hartter S, Friedman J, Peters H, Clemens A: Effective elimination of dabigatran by haemodialysis: A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013 Feb 7; 109.
49. Stangier J, Stähle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008; 48:1411
50. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1-22.
51. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-2775.
52. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126-2130.
53. Robless P, Mikhailidis DP, Stansby G. Systematic review of antiplatelet therapy for the prevention of myocardial infarction, stroke or vascular death in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 2001;88:787-800.
54. Darvish-Kazem S, Gandhi M, Marcucci M, Douketis JD. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with a coronary stent who need noncardiac surgery: a systematic review of clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;144:1848-1856.