

TRABAJOS DE REVISIÓN

ANESTESIA NEUROAXIAL Y TROMBOPROFILAXIS

DRA. ANA MARÍA ESPINOZA UGARTE

La práctica de la anestesia neuroaxial (ANA), ya sea como técnica anestésica y/o analgésica, constituye un pilar fundamental de nuestra especialidad, sin embargo, a pesar de más de un siglo de experiencia no está libre de complicaciones. La incorporación de nuevas drogas con potente efecto anticoagulante, destinadas a prevenir trombosis venosa y arterial, nos enfrenta frecuentemente a un grupo de pacientes que nos genera preocupación y controversia. A lo anterior debemos sumar el aumento importante de la población añosa, grupo etario de mayor riesgo, que muchas veces se beneficia de técnicas de anestesia regional y que a la vez tiene indicación de tromboprolifaxis.

El riesgo de estos pacientes de evolucionar con una complicación tan grave y catastrófica como es un hematoma intraespinal (HI) es bajo, pero existe, situación que nos obliga a mantenernos familiarizados con sus factores de riesgo, las distintas drogas involucradas y el impacto clínico que pudiese tener cada una sobre la ANA. El aumento alarmante de la incidencia del HI, en relación con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) durante la década pasada, dio paso a una revisión más exhaustiva del tema, lo que generó guías clínicas¹ destinadas a ordenar la práctica de la ANA en relación con cada droga, condición que posteriormente se tradujo en un retorno de la incidencia del HI a su valor histórico. Lo anterior reafirma que el estudio permanente, la identificación de factores de riesgo, la adecuada selección de pacientes junto con la elaboración y cumplimiento de guías clínicas, hacen más segura la práctica de nuestra especialidad.

La gravedad de un HI está dada por tratarse de una hemorragia en un lugar cerrado, peque-

ño e inextensible, que rápidamente puede producir compresión e isquemia medular, generando déficit neurológico permanente y mortalidad. La incidencia de esta complicación se desconoce con certeza, pero por las distintas series publicadas se calcula que para anestesia raquídea es de menos de 1 x 220.000 anestесias raquídeas y para anestesia peridural de menos de 1 x 150.000 anestесias peridurales^{2,3}.

En el año 1908, diez años después de la primera A. Raquídea, Sollier reportó el primer caso de HI en un paciente portador de espina bífida y malformación vascular. Posteriormente en 1953, Bonica reportó el primer caso que se asoció a déficit de la coagulación⁴. En 1995 Vandermeulen³ analizó los distintos casos publicados desde 1904 a 1994, concluyendo que los factores más frecuentemente involucrados en la génesis de un HI eran el déficit de coagulación, la técnica regional empleada y las características de la punción. El antecedente de coagulopatía estuvo presente en 68% de los casos (ya sea por patologías o por efecto de medicamentos), la técnica regional más frecuentemente involucrada fue la A. Peridural, en 76% de los casos, sobre todo la técnica continua. Las características de la punción, es decir si es más o menos traumática, también fue un factor importante, ya que 50% de los pacientes tenía el antecedente de punción traumática (hemorrágica) y/o difícil.

Hinnerk⁵ realizó posteriormente otra revisión reafirmando lo anteriormente descrito, pero agregando ciertas patologías o anomalías anatómicas como otro factor de riesgo. Él describió 5 casos de HI, en pacientes portadores de espondilitis anquilosante. Aparentemente la patología en sí no constituye mayor riesgo, pero sí el hecho de realizar una punción más traumática, en pacientes que están bajo acción de antiinflamatorios y que a la vez poseen un canal

medular más estrecho, condición que produciría compresión medular más precozmente.

El aumento de la incidencia secundario a la técnica peridural, no sólo se explica por el uso de trócares de mayor diámetro, sino que también por el uso de catéteres peridurales que quedan ubicados en un lugar que posee abundantes plexos venosos. Los catéteres peridurales no sólo pueden traumatizar vasos directamente, sino que también originar desprendimiento de coágulos, secundario a pequeños desplazamientos, lo que puede aumentar el riesgo de HI, en pacientes con alteración de la hemostasia⁶. Es importante destacar que casi la mitad de los HI asociados a A. Peridural continua, han ocurrido en relación al retiro del catéter^{3,5}, por lo que se establece que este evento no es del todo inocuo y es de exclusiva responsabilidad del anesthesiólogo.

Actualmente y posterior al análisis de HI ocurridos durante la última década, también se consideran factores de riesgo el sexo femenino y la edad avanzada, ya que 75% de 40 casos reportados fueron mujeres añosas³⁶. Probablemente estos dos factores de riesgo no sólo representan a una población más expuesta, como es la población con patología degenerativa osteoarticular, candidatos frecuentes a ANA y prevención de trombosis venosa, sino que también existiría una base anatómica para explicar la mayor incidencia de HI en este grupo. La mayoría de los HI en una serie de 33 casos, son pacientes de sexo femenino sometidas a artroplastía de rodilla o cadera. Los autores plantean que la mayor incidencia de HI encontrada en esta población, 1 x 3.600 mujeres sometidas a artroplastía total de rodilla, se explicaría por la presencia de una mayor frecuencia de estrechez del canal vertebral, secundario a diversos grados de aplastamiento vertebral, generados por la artrosis y osteoporosis presente en forma importante en este tipo de pacientes³⁷.

Al enfrentar pacientes con indicación de trombotoprofilaxis, probablemente nuestra primera intención sea no realizar una ANA, pero no podemos desconocer las ventajas de la técnica regional en este grupo: pacientes de cirugía vascular, artroplastía de cadera, artroplastía de rodilla, etc. Por otro lado, la suspensión de la terapia antitrombótica no es inocua, ya que aumenta la incidencia de patologías de alta mortalidad y de mayor frecuencia que un HI, como son el tromboembolismo pulmonar, isquemia cerebral o

isquemia miocárdica³⁰⁻³². Dado lo anterior, debemos conciliar estas dos condiciones.

El primer concepto importante es el enfoque individual de estos pacientes, teniendo presente el tipo de droga involucrada: su perfil farmacocinético, posible interacción con plaquetas, riesgo de acumulación en pacientes con daño renal, disponibilidad de control de laboratorio y eventual disponibilidad de control de laboratorio y eventual disponibilidad de drogas antagonistas. Del paciente, hay que tener presente su edad, la dificultad técnica que nos puedan ofrecer, patologías concomitantes y la eventual indicación de anticoagulación en el período postoperatorio. También es importante valorar la necesidad de requerimiento analgésico, preguntarnos si es necesario poner un catéter peridural o podemos manejar la analgesia con otras herramientas disponibles (bloques periféricos, analgesia EV, opioides intratecales, etc).

Otro punto importante es la calidad de la vigilancia en el período postoperatorio. Este grupo de pacientes debe ser monitorizado desde el punto de vista neurológico en forma permanente, situación que nos obliga a mantener una adecuada educación y comunicación con el resto del equipo médico, considerando el uso de soluciones analgésicas con anestésicos locales diluidos, que no enmascaren una eventual complicación^{1,7}. Esta vigilancia debería mantenerse por lo menos 24 h posterior al retiro de catéteres peridurales.

Durante la década del noventa las distintas sociedades de anestesiología emitieron recomendaciones para optimizar el manejo de estos pacientes, teniendo diferencias en algunos puntos, pero coincidiendo ampliamente en que las guías clínicas sólo constituyen una parte del manejo y no garantizan resultados. Un tercio de los HI informados por Moen^{37,41} fueron pacientes en quienes se cumplieron las guías vigentes del momento. Lamentablemente al ser el HI una complicación poco frecuente y grave, carecemos de trabajos de investigación que cumplan con requisitos de casuística y metodología en el análisis de las distintas drogas y su relación con la ANA, por lo tanto muchos antecedentes, sobre todo en relación con drogas de reciente incorporación, se basan principalmente en reportes de casos clínicos o en la experiencia clínica proveniente de otras especialidades. La «solidez» de recomendaciones con respecto a drogas más antiguas se basa principalmente en la mayor experiencia clínica existente.

El análisis de riesgo y las distintas recomendaciones expuestas a continuación, se basan principalmente en las guías dictadas por la ASRA, producto de las dos Conferencias de Consenso en Anestesia Neuroaxial y Anticoagulación desarrolladas hasta el momento^{1,23,24}. Estas guías clínicas están siendo revisadas periódicamente a la luz del reporte y análisis de nuevos casos clínicos, de la mayor experiencia con drogas nuevas o incluso de la experiencia de drogas más antiguas, pero indicadas hoy en día en distintas dosis⁴¹.

ANTICOAGULANTES ANTIGUOS

Antiplaquetarios

La aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), producen inhibición de la enzima ciclooxigenasa presente en las plaquetas, que es clave en la síntesis del Tromboxano A₂. Este último no sólo es un potente vasoconstrictor, sino que también estimula la agregación plaquetaria^{7,9}. Los pacientes bajo acción de este tipo de antiplaquetarios poseen una adherencia normal de plaquetas al endotelio y forman un coágulo primario relativamente normal, aunque potencialmente más frágil. Lo anterior genera una barrera hemostática normal frente a pequeñas lesiones, pero no asegura un coágulo hemostático totalmente eficiente en el período perioperatorio⁴. La unión de aspirina a las plaquetas es irreversible, por lo que su acción dura el tiempo de la vida media de las plaquetas, es decir 7-10 días; otros AINE en cambio poseen un efecto más suave y menos prolongado, 1-4 días^{3,7}. En cuanto al tiempo de sangría, hoy en día no es considerado útil para evaluar función plaquetaria en pacientes bajo acción de aspirina^{8,10}.

Actualmente las guías de la ASRA considera que la asociación de ANA e inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, no constituye mayor riesgo para HI, ya sea anestesia raquídea o peridural siempre que se descarten otros factores de riesgo asociados, como acción simultánea de otras drogas que alteran la coagulación durante el período perioperatorio^{1,8}.

Antiinflamatorios más nuevos como Celecoxib (Celebra[®]), Parecoxib (Probextra[®]) y Valdecoxib (Bextra[®]) inhiben la acción de la ciclooxigenasa

tipo II que media dolor e inflamación, pero no está presente en las plaquetas y tampoco las afecta. Después de una o múltiples dosis, no existe alteración de la agregación plaquetaria, ni tampoco antecedente de eventos hemorrágicos, por lo que no existe mayor riesgo de HI²³.

Heparina

La heparina no fraccionada es uno de los tromboprolifáticos más ampliamente utilizados desde su lanzamiento en 1937. A través de una cadena de pentasacáridos se une a la antitrombina (antes llamada ATIII), que es una proteasa inhibitoria, formando un complejo que inhibe las funciones de Xa, IIa (trombina) y en menor grado también afecta a IXa, XIa y XIIa. La heparina también potencia la acción inhibitoria del factor Xa (efecto anti Xa) y dada la posición clave del factor X en la cascada, se bloquea la generación de trombina por cualquiera de las vías, extrínseca o intrínseca. Por su amplia interacción con otras proteínas plasmáticas, células endoteliales, plaquetas y factor 4 plaquetario, posee una farmacocinética bastante variable. Posenta una baja biodisponibilidad (30%) y su vida media es de 1,5 ó 3 h. dependiendo si es administrada EV o SC respectivamente. Se elimina por vía renal y reabsorción endotelial. Posterior a una dosis terapéutica su acción cesa en 4-6 h^{3,6,12} y puede ser completamente revertida con protamina.

Desde que Rao en 1981, publicó su emblemático trabajo en ANA y anticoagulación¹³, han pasado más de dos décadas, período en que se ha sumado suficiente experiencia para establecer el manejo anestesiológico de pacientes heparinizados intraoperatoriamente, sin encontrar mayor incidencia de complicaciones²⁷⁻³⁰. Es importante destacar que la mayoría de estos trabajos fueron realizados con mucha rigurosidad y que la selección de pacientes fue clave para minimizar riesgos: fueron excluidos pacientes con acción de otras drogas que alteraban la coagulación, la técnica regional fue realizada en forma atraumática y si no lo era, la cirugía era postergada 24 h. La heparinización fue realizada por lo menos 1 h después del procedimiento y los niveles de anticoagulación fueron monitorizados tanto en el período intra como postoperatorio.

Contrario a lo expuesto anteriormente, Ruff y Dougherty²⁷, encontraron que 7 de 342 pa-

cientes (2%), desarrollaron HI posterior a punciones lumbares diagnósticas, realizadas en pacientes con accidentes cerebrovasculares que fueron heparinizados 1 h después del procedimiento. Probablemente esta alta incidencia se pueda explicar por la asociación de factores de riesgo: la técnica fue realizada en forma más traumática, los pacientes estaban además bajo acción de drogas antiplaquetarias y no hubo control estricto del nivel de anticoagulación.

Las guías clínicas vigentes establecen que los pacientes que serán anticoagulados con heparina y recibirán ANA no deben estar recibiendo otra droga que altere la coagulación, ni ser portadores de otro tipo de coagulopatía. La heparinización debe realizarse 1 h después del procedimiento y la técnica debería ser lo menos traumática posible. Si bien la presencia de hemorragia durante el procedimiento, puede significar aumento del riesgo de HI, no hay consenso en que la cirugía deba ser postergada^{23,24}. En el período postoperatorio debe ser evaluado el estado neurológico de los pacientes, al igual que el nivel de anticoagulación, el que debería mantenerse entre 1,5 a 2 veces el basal²⁴. El retiro de un catéter peridural debe realizarse 2 a 4 h después de suspendida la heparina y con TTPK normal. La anticoagulación puede reiniciarse después de 1 h^{1,23,24}.

Con respecto a la práctica de ANA y cirugía cardíaca, si bien hay numerosas publicaciones que no han demostrado complicaciones secundarias a A. Raquídea o A. Peridural^{4,23,28,29}, aún falta experiencia y el debate persiste. Si se decide realizar ANA en estos pacientes, se sugiere tomar las mismas precauciones antes mencionadas.

La práctica de ANA en pacientes bajo acción de heparina en mini dosis, es considerada bastante segura por la literatura^{1,2,14}. Las actuales guías de la ASRA no establecen intervalos de tiempo en relación con dosis previas a ANA, sugiriendo postergar la siguiente dosis subcutánea hasta después de realizada la punción. Sin embargo, ya que se ha descrito una gran variabilidad interpersonal frente a esta droga, existiendo 2-4% de la población que puede evolucionar con niveles plasmáticos cercanos a los terapéuticos, posterior a una administración subcutánea^{1,23}, es que sería aconsejable realizar ANA y retiro de catéteres no antes de 4 h posterior a la última dosis subcutánea^{9,43}, sobre todo en pacientes más debilitados o de avanzada edad.

También secundario al uso de heparina por más de 4 días, se ha descrito trombocitopenia en un 1,7% de la población, razón por lo cual se sugiere realizar recuento plaquetario previo a realizar ANA o retiro de un catéter peridural^{14,15}.

Es importante tener presente que la mayoría de los trabajos que analizan ANA y heparina en dosis profiláctica se refieren a 5000 u. subcutáneas cada 12 h. Las guías clínicas vigentes para prevención de enfermedad tromboembólica⁴², sugieren en un grupo de pacientes utilizar Heparina 5000 u. subcutáneas cada 8 h, situación que ameritaría mayor precaución⁴¹.

HBPM

Las moléculas de heparina no fraccionada poseen una cadena larga de polisacáridos (45-50 azúcares) y una cadena de pentasacáridos (5 azúcares) de secuencia específica. Esta última le confiere alta afinidad a la molécula para que interactúe con antitrombina (sólo el 30% de las moléculas de heparina no fraccionada poseen este pentasacárido específico) e inhiba actividad de Xa. Las moléculas de HBPM son fragmentos de heparina no fraccionada por lo que poseen una cadena más corta de polisacáridos, por lo que su acción es menor sobre IIa y mayor sobre Xa.

Al poseer una acción más selectiva sobre Xa, la HBPM son consideradas teóricamente mejores antitrombóticos que anticoagulantes y al poseer una biodisponibilidad de 90% (baja interacción con otras proteínas plasmáticas y plaquetas), su acción es más reproducible y predecible de un paciente a otro. Después de una inyección subcutánea su pico plasmático se logra a las 3-4 h llegando al 50% a las 12 h. Su actividad se mide en niveles anti-Xa, examen que no se realiza en forma rutinaria^{7,11}. Su eliminación es exclusivamente renal, por lo que se sugiere precaución en pacientes con insuficiencia renal.

Sin embargo, a pesar de sus características farmacológicas favorables, posterior al lanzamiento de estas drogas en USA en 1993, en 4 años se reportaron más 40 casos de HI, lo que elevó la incidencia de esta complicación a 1 x cada 1.000-10.000 ANA realizadas; en cambio en Europa donde se utilizaban desde 1987 sólo se habían reportado 11 casos¹¹. Esta diferencia se puede explicar por las distintas dosis utilizadas, en Europa se administraba Enoxaparina 40

mg una vez al día, en cambio en USA se indicaba un esquema de 30 mg dos veces al día. La falta de precaución también fue un factor importante, ya que estas drogas fueron lanzadas en USA sin ninguna recomendación específica con respecto a la ANA y en muchos casos reportados hubo acción simultánea de otra droga que alteraba la coagulación. En Europa en cambio tempranamente se dictaron guías clínicas posterior a los primeros casos de HI ocurridos. Otro factor de riesgo que estuvo presente fue la técnica involucrada, ya que la mayoría de los casos en USA involucraron la A. Peridural^{5,12,18,19}.

Actualmente existe mayor experiencia y numerosa literatura que apoya el uso de ANA asociada a HBPM^{11,12,17}, sosteniendo que estos pacientes no deberían tener mayor riesgo de complicaciones, siempre que se cumplan ciertas precauciones.

Si un paciente está recibiendo HBPM en el período preoperatorio, debe asumirse una alteración de la coagulación y no debería practicarse ANA hasta 10-12 h de la última dosis profiláctica y 24 h después, si se trata de dosis terapéuticas: Enoxaparina (Clexane[®]) 1 mg/kg, Dalteparina (Fragmin[®]) 200 u/kg. No debería realizarse ANA si se ha administrado HBPM 2 h antes, ya que coincide con el pico de la concentración plasmática^{23,24}. Con respecto a la técnica elegida, las guías no hacen mención a técnicas continuas en pacientes con administración de HBPM en el período preoperatorio, sugiriendo realizar anestesia en dosis únicas, idealmente A. Raquídea^{1,4}.

Aquellos pacientes que inicien terapia con HBPM en el período postoperatorio, pueden recibir una ANA en forma más segura, ya sea técnicas de dosis únicas como técnicas continuas. Las guías se rigen según el esquema de terapia involucrado. Los pacientes que recibirán dos dosis de HBPM al día, poseen mayor riesgo de HI, por lo que la primera dosis debería ser administrada no antes de 24 h, independientemente de la técnica involucrada y en presencia de adecuada hemostasia quirúrgica^{23,24}. Los catéteres peridurales deberían ser retirados antes de la primera dosis, la que puede ser administrada 2 h después. Cuando la HBPM se administra una sola vez al día, la primera dosis puede darse 6 a 8 h después de realizada la ANA. Los catéteres pueden mantenerse en forma más segura, teniendo presente que deben retirarse 10 a 12 h

después de la última dosis, pudiendo administrar la siguiente dosis 2 h después^{23,24,38}. Este último esquema se aproxima al de los europeos y probablemente es más seguro y eficiente, ya que por un lado no deja a los pacientes desprotegidos desde el punto de vista tromboembólico y por otro, nos permite dejar catéteres peridurales por más tiempo y en forma más segura.

Independientemente del esquema involucrado los pacientes que sufran punciones traumáticas tienen mayor riesgo de HI, por lo que el inicio de la terapia debería ser postergada por 24 h²⁴.

Anticoagulantes orales

El manejo de pacientes que reciben warfarina en el período perioperatorio es controversial y los trabajos que relacionan estas drogas con la ANA son escasos. Los anticoagulantes orales alteran la síntesis de factores dependientes de vitamina K (VII, IX, X, II), los que no podrán interactuar con el Calcio y unirse a los fosfolípidos de membrana, necesario para una adecuada coagulación. Los pacientes que están bajo acción de estos anticoagulantes en dosis terapéuticas no deberían recibir ANA a menos que su efecto haya terminado, lo que se logra suspendiendo su administración por 4-5 días, administrando Vitamina K o aportando los factores en déficit. Actualmente también disponemos de factor VII recombinante (Novoseven[®]) que sería útil en la reversión. Es importante destacar que el INR (*International Normalized Ratio*) y el tiempo de protrombina (PT) medidos tempranamente (2 días posterior a la suspensión de estas drogas) pueden estar normales, pero esto sólo puede reflejar la recuperación del factor VII que posee una vida media más corta, no así los factores X y II que necesitan 4 a 6 días para lograr niveles hemostáticos adecuados^{1,4,7}.

Si se usa warfarina en dosis bajas en el período preoperatorio y se ha administrado una dosis hace más de 24 h o una segunda dosis, se sugiere medir PT/INR previo a una ANA. Si se usan técnicas continuas debe existir control de laboratorio diario y el INR no debería ser mayor a 3, realizando retiro de catéteres con INR menor a 1.5^{23,24}.

Trombolíticos

Las drogas fibrinolíticas activan al plasminógeno para que se transforme en plasmina, que es

la enzima encargada de lisar el coágulo y así producir fibrinolisis. Dentro de los activadores exógenos del plasminógeno más utilizados, están la Urokinasa y la Estreptokinasa, las que no sólo inducen destrucción del coágulo, sino que también disminuyen los niveles plasmáticos de plasminógeno y fibrina; además la lisis produce elevación del nivel de los productos de degradación de la fibrina, los que inhiben la agregación plaquetaria¹. Si bien la vida media de estas drogas es de horas, el efecto fibrinolítico puede durar días²³. Generalmente estos pacientes, además están bajo efecto de heparina o antiplaquetarios, situación que genera un riesgo elevado de sangrar en forma espontánea (6-30%), más aún secundario a técnicas invasivas^{7,20,36}. No se aconseja realizar ANA en estos pacientes e idealmente no debería instaurarse terapia trombolítica en pacientes que han recibido punción de vasos no compresibles en un período de 10 días²³.

NUEVOS ANTICOAGULANTES

En relación con nuevas drogas anticoagulantes, el panorama es distinto al de las drogas más antiguas, ya que dado la poca o en algunos casos nula experiencia existente con ANA, el riesgo de complicaciones es desconocido. Las recomendaciones existentes se basan principalmente en el perfil farmacocinético de las drogas y en el análisis retrospectivo de casos reportados y en la experiencia proveniente de otras especialidades como la traumatología, cardiología y radiología intervencionista. Dado lo anterior, nuestro enfoque debería ser por el momento más conservador.

En términos generales se puede decir que estos nuevos anticoagulantes son más eficientes desde el punto de vista tromboprolifáctico, más predecibles, ya que su acción presenta menos variabilidad interpersonal, por lo que habitualmente no se realiza control rutinario de laboratorio. Además son mucho más potentes, característica que nos genera problemas al tener un impacto mucho mayor sobre la coagulación.

Antiplaquetarios

Durante la última década han aparecido nuevos y potentes antiagregantes plaquetarios, destinados a la prevención de trombosis arterial. A

este grupo pertenecen los inhibidores del receptor de ADP y los antagonistas del receptor Glicoproteína IIb/IIIa presentes en la superficie plaquetaria. El riesgo de HI en estos dos grupos de antiplaquetarios, es hasta el momento desconocido. Las diferencias farmacológicas, la menor experiencia existente y la falta de estudio con relación a ANA, hacen imposible extrapolar las mismas recomendaciones que para aspirina.

Los inhibidores del receptor de adenosín difosfato (ADP), inhiben la agregación plaquetaria, interfiriendo también con la unión de las plaquetas al fibrinógeno y funciones interplaquetarias^{4,23}. El efecto es irreversible y está presente toda la vida de las plaquetas⁴. A este grupo pertenecen la Ticlopidina (Ticlid[®]) y el Clopidogrel (Plavix[®]) utilizados principalmente en la prevención de trombosis cerebrovascular. Si bien la vida media de Ticlopidina es de 4 días y de Clopidogrel de 7 horas, el efecto antiplaquetario se puede prolongar por 7 a 10 días, teniendo efecto pico durante los días 3 a 5 posterior al inicio de la terapia⁴⁰. Hasta el momento ya existen casos de HI publicados secundarios al uso de Ticlopidina, al igual que complicaciones hemorrágicas asociadas a otras técnicas regionales, como bloqueo simpático lumbar²³. Dentro de los efectos indeseados de Ticlopidina se han descrito agranulocitosis, anemia aplásica, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica^{23,34}. Actualmente Clopidogrel ha reemplazado casi totalmente a Ticlopidina, ya que se ha demostrado su mayor eficacia y menor incidencia de efectos adversos³⁵. Se sugiere realizar la ANA una vez recuperada la función plaquetaria, lo que se logra suspendiendo Ticlopidina 14 días y Clopidogrel 7 días.

El segundo grupo lo conforman drogas que bloquean el receptor Glicoproteína IIb/IIIa. Estos antiplaquetarios son considerados muy potentes, ya que bloquean la acción de importantes agonistas de la función plaquetaria (fibrinógeno, factor von Willebrand, trombina) al inhibir el receptor que media la vía común de la agregación plaquetaria. Al bloquear la unión del fibrinógeno, logran una importante disminución de la agregación plaquetaria, lo que clínicamente se ha traducido en una reducción importante de complicaciones trombóticas en síndromes coronarios agudos y posterior a intervenciones coronarias percutáneas^{25,39}. A este grupo pertenecen el Ab-

ciximab (ReoPro[®]), Tirofiban (Aggrastat[®]) y Eptifibatide (Integrilin[®]).

Abciximab es un anticuerpo monoclonal que reduce el número de receptores GP IIb/IIIa disponibles, logrando inhibición completa de la agregación plaquetaria en dos horas posterior a una dosis endovenosa³⁹. Posee una vida media de 12 horas y una vez suspendido Abciximab, la función plaquetaria generalmente se recupera en 24 a 48 horas, sin embargo, se ha descrito presencia de Abciximab en las plaquetas hasta 15 días después de última dosis⁴. Eptifibatide y Tirofiban también inhiben selectivamente el receptor GPIIb/IIIa, interfiriendo con la unión del receptor a fibrinógeno y factor von Willebrand, logrando rápida inhibición de la agregación plaquetaria. Poseen una vida media corta de 1 a 2 horas, logrando 50% de recuperación plaquetaria a las 4 horas.

Estos antiplaquetarios producen alteración de exámenes de laboratorio como el tiempo de sangría, tiempo de coagulación activado, pero hay que tener presente que no siempre son buenos indicadores de mayor riesgo de hemorragia, ni eficacia de la droga.

Actualmente están en estudio otras drogas de administración oral, pero con resultados controversiales.

Se ha reportado que un pequeño grupo de la población, 1-1,6%, puede evolucionar con trombocitopenia, situación que revierte después de la suspensión de la droga^{25,34}. Generalmente los pacientes bajo acción de bloqueadores de GPIIb/IIIa, están además bajo efecto de heparina o aspirina, lo que genera un profundo efecto antitrombótico.

Para Abciximab el tiempo de recuperación es de 24 a 48 h y para Eptifibatide y Tirofiban de 4 a 8 h. En primera instancia se aconsejaba reiniciar terapia posterior a una cirugía después de cuatro semanas, pero publicaciones posteriores hablan incluso de 4 h^{23,39}.

Inhibidores selectivos de factor Xa

La producción de oligosacáridos sintéticos ha permitido la creación de pentasacáridos destinados a la prevención de trombosis venosa profunda (TVP). Se caracterizan por tener una altísima afinidad con antitrombina (AT) y exclusiva acción sobre Xa. El primero en ser sintetizado fue Fondaparinux y posteriormente los

metapentasacáridos Idraparinux y Razaxaban. Fondaparinux es actualmente la droga de elección para prevención de TVP en pacientes de alto riesgo, como pacientes sometidos a artroplastía de cadera por fractura^{39,42}. Fondaparinux fue diseñado para unirse exclusivamente a AT, su biodisponibilidad es de 94% y no se une a albúmina ni a otra proteína plasmática. Cada molécula de Fondaparinux, se une en forma rápida y reversible a una molécula de AT a través de un sitio exclusivo y de altísima afinidad. Lo anterior induce un cambio conformacional de AT, que genera una selectiva inhibición del factor Xa. Si bien no inhibe directamente trombina, inhibe su generación, ya sea por estímulo de la vía intrínseca o extrínseca. A diferencia de los inhibidores de trombina, Fondaparinux no actúa directamente sobre trombina, lo que permite dejar algún porcentaje libre de neutralización, produciendo mejor grado de hemostasia²⁶. Tampoco interactúa con las plaquetas, ni produce trombocitopenia. Administrado subcutáneamente, su absorción es completa, rápida e independiente de dosis, alcanzando su máxima concentración plasmática en 1,7-2 h. Su vida media es de 17-21 h por lo que permite una sola administración al día. No sufre metabolismo hepático y se elimina vía renal, por lo que hay que tener precaución en pacientes ancianos y con deterioro de la función renal^{39,43}. Gracias a su escasa variabilidad individual e interpersonal, su acción es altamente predecible, por lo que no es necesario el monitoreo rutinario de la coagulación, ni ajuste de dosis en la mayoría de los pacientes²⁶. La dosis tromboprolifáctica es de 2,5 mg/día en una dosis, la que se inicia 6 h posterior a la cirugía. De los trabajos existentes, la mayoría son en pacientes de cirugía ortopédica, donde no se ha evaluado dirigidamente su relación con la ANA. Hasta el momento hay reportado un caso de HI descrito en un trabajo preliminar, donde se usó el doble de la dosis que más tarde se estableció como óptima. Posterior a esta complicación no se han descrito HI en series de más de 3.600 pacientes²³, pero hay que destacar que pacientes en quienes no se logró realizar el procedimiento en un primer intento o fue considerado traumático, al igual que los pacientes con técnicas continuas, fueron excluidas del protocolo. Actualmente el riesgo de HI en pacientes bajo acción de Fondaparinux

está indeterminado, por lo que se sugiere precaución. Si se realiza ANA debería ser con técnica de dosis única, punción única y atraumática²⁴. Si se decide dejar un catéter peridural no existe recomendación específica, ya que por tratarse de una droga potente y de vida media larga deberíamos esperar por lo menos 36-42 h desde la última dosis, para retirarlo³⁹⁻⁴³.

Idraparinux es mucho más potente que Fondaparinux y se caracteriza por tener una vida media más prolongada: 80-130 h, administrándose una sola vez a la semana. La indicación de Idraparinux y Raxazaban (droga de administración oral) está dada como alternativa en aquellos pacientes con uso crónico de anticoagulantes, como portadores de reemplazos valvulares cardíacos o anticoagulación en casos de TVP o TEP³⁹. No existen recomendaciones disponibles para estas drogas.

Inhibidores de la trombina

Estas drogas son potentes anticoagulantes ya que inhiben el factor final común de la cascada de la coagulación: trombina. Este último es el factor encargado de transformar fibrinógeno en fibrina y dar estabilidad al coágulo. Inhiben tanto la trombina unida al coágulo como la que se encuentra libre. Su principal indicación está dada en pacientes portadores de HIT (trombocitopenia inducida por heparina), en cirugía cardíaca, procedimientos coronarios percutáneos y también en prevención de TVP. Se pueden dividir en dos grupos: bivalentes y univalentes, según el número de sitios activos con que interactúan. Al primer grupo pertenecen los derivados sintéticos de la hirudina, como Desirudin, Lepidurin, Bivalirudin. El efecto anticoagulante permanece por 1 a 3 h después de una dosis EV y se acumulan en pacientes con deterioro de la función renal. No hay casos de HI publicados en relación con ANA, pero sí reporte de hemorragias intracraneales espontáneas. Estos pacientes poseen mayor riesgo de complicaciones, sobre todo si además están bajo efecto de antiplaquetarios o trombolíticos. Los inhibidores univalentes como Argatroban, Melagatran y su prodroga Ximelagatran son más nuevos y poseen vidas medias de 35-45

min y 3-5 h respectivamente. Su acción es independiente de la función renal, pero influenciada por la función hepática^{23,39,43}. Si bien no existen antagonistas, en caso de hemorragia pueden tener utilidad el factor VII recombinante o el concentrado de trombina.

Se ha descrito que 6-12% de la población bajo acción de Ximelagatran, puede evolucionar con alza de enzimas hepáticas sin mayor deterioro de la función hepática, pero se desconocen los efectos a largo plazo⁴⁴.

Dada la corta vida media de estas drogas y basados en parámetros farmacocinéticos, se recomienda esperar 8-10 h para realizar una ANA después de la última dosis y se sugiere esperar 2-4 horas para indicar la próxima dosis³⁹.

Terapia vegetal

Otro tipo de medicamentos o hierbas, a las cuales se les ha atribuido alguna acción sobre la homeostasia son el ginkgo, ginseng y ajo. Por ser un antecedente que los pacientes no refieren espontáneamente, menos aún la dosis utilizada, la automedicación con estas drogas o hierbas en el período perioperatorio podría contribuir a aumentar el riesgo de hemorragia, al producir sinergia con otras drogas anticoagulantes. Por sí mismos no representarían mayor riesgo de HI después de una ANA, por lo tanto las actuales guías no establecen tiempos específicos de suspensión²³.

El ajo es una planta cuyos efectos medicinales han sido ampliamente estudiados. Está descrito *in vivo* su efecto antiagregante plaquetario, que es proporcional a la dosis utilizada. Su acción puede prolongarse por siete días y se potencia con otros antiagregantes plaquetarios como prostaciclina, Dipyridamol, Indometacina, etc. Su efecto antiplaquetario puede tener características de irreversibilidad en algunos pacientes. Aunque sus efectos no han sido consistentemente objetivados, existe un caso de HI espontáneo en un paciente de 80 años, que se asoció al uso de ajo²³.

El ginkgo derivado del ginkgo biloba, se indica en pacientes portadores de desórdenes cognitivos, enfermedad vascular periférica, vértigo, disfunción eréctil, etc. La dosis utilizada es 120-200 mg de extracto estandarizado por día,