

Conflicto de intereses

- **He recibido colaboraciones para asistencia a Congresos Nacionales e Internacionales de GSK, Bayer, Menarini y Sanofi-Aventis**
- **He recibido honorarios por Conferencias de GSK, Bayer y Menarini**
- **La FDA considera off-label el uso de HBPM para puenteo**

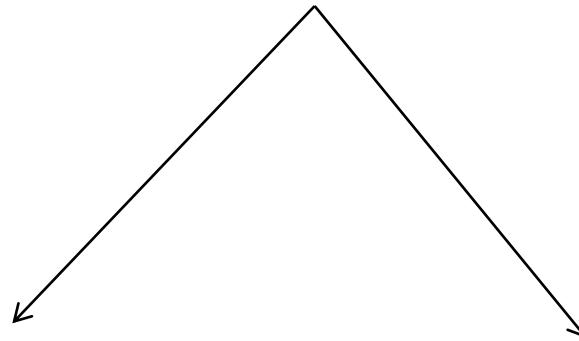
Puenteo

Caso clínico:

Paciente de 60 años con reemplazo valvular aórtico St Jude colocada hace 3 años sin embolia previa, no fibrilado, con RIN 2.4 que se interna por dolor abdominal en hipocondrio derecho de 6hs de evolución, con 38°C, con leucocitosis, sin colestasis. Se toman hemocultivos. La ecografía demuestra litiasis y paredes vesiculares engrosadas con colédoco normal. Se administran ATB y se programa cirugía laparoscópica en 48 hs. Señale cuál es el riesgo embólico y el hemorrágico de esta situación

Puenteo perioperatorio

Reemplazo de una anticoagulación completa constante con dicumarínicos por una anticoagulación completa y breve con HNF o HBPM
Compensa la reducción de embolia el aumento de hemorragia?



Sí. El sangrado suele ser en herida quirúrgica y es menos importante que una embolia

No. El sangrado mayor causa aumento de mortalidad y la postergación de anticoagulación por sangrado aumenta el riesgo de embolia

Puenteo perioperatorio

Riesgo trombótico moderado
0.04-0.3% por semana

Suspender dicumarínicos
Heparina?



Días -3, -2, -1

Mínimo riesgo
Mínimo efecto

Riesgo de sangrado bajo
0.04% por semana

CIRUGIA

Aumenta RR
de TEV x100
Aumenta RR
de EA x10

Mayor riesgo trombótico
1% por semana

Iniciar dicumarínicos
Heparina?



Días +1, +2, +3

Riesgo moderado
Efecto moderado

Riesgo de sangrado mayor
1-3% por semana

¿Qué medir?

Riesgo embólico
(Indicación de AO
y necesidad de
puenteo)



**Riesgo
hemorrágico**
(tipo de
intervención e
intensidad del
puenteo)

Tipo de dicumarínico

Riesgo de embolismo arterial

-Alto riesgo: Riesgo anual 10% sin anticoagulación

- SAF con trombosis previa
- Trombogenicidad sugerida por eventos vasculares recurrentes recientes coronarios o cerebrovasculares
- Trombosis en los últimos 3 meses
- Trombo en cavidades cardíacas detectado por ecocardiografía
- Fibrilación auricular con valvulopatía reumática
- Fibrilación auricular con evento embólico previo
- Fibrilación auricular más prótesis mecánica
- Modelos valvulares viejos de disco o de bola en posición mitral
- Reemplazo valvular mecánico reciente (3 meses)

-Riesgo intermedio: Riesgo anual 5-10% sin anticoagulación

- ACV no cardioembólico repetido
- Fibrilación auricular que no ha embolizado más 2 factores de riesgo en el score CHADS₂
- Modelos viejos de válvulas aórticas
- Modelos nuevos de válvulas mitrales

-Riesgo bajo: Riesgo anual menor al 5% sin anticoagulación

- Enfermedad cerebrovascular conocida
- Fibrilación auricular más 1 factor de riesgo en el score CHADS₂
- Modelos nuevos de válvulas aórticas

Riesgo de TEV

-Alto riesgo: 10% mensual sin anticoagulación

- TEV objetivamente documentado con trombofilia congénita o adquirida
- TEV sin factores desencadenantes en las primeras 6 semanas
- Cirugía mayor ortopédica, neurocirugía o vascular o abdominal por cáncer

-Riesgo intermedio: 2-10% mensual sin anticoagulación

- TEV entre semana 6ª y tercer mes
- Cirugía mayor general, ginecológica o urológica

-Riesgo bajo: menos de 2% mensual sin anticoagulación

- TEV remoto (más de 6 meses)
- Cirugía menor

Mortalidad por TEP 3-25%

Riesgo clínico de sangrado

1. Edad mayor a 65 años
2. Creatinina mayor a 2 mg/dL
3. Sangrado previo gastrointestinal
4. Antecedentes de ACV
5. Hepatopatía activa
6. Cáncer activo

Riesgo quirúrgico de sangrado

-Categoría 1

Mínimo riesgo para el paciente, mínimamente invasiva, sangrado escaso o nulo (ej: biopsia de piel o mama, cistoscopia, broncoscopia)

-Categoría 2

Leve riesgo para el paciente, mínima o moderadamente invasiva, con sangrado estimado en 500 ml (ej: laparoscopia, artroscopia, hernioplastia)

-Categoría 3

Moderado riesgo para el paciente, moderada a significativamente invasiva. Sangrado potencial 500 a 1000 ml (ej: tiroidectomía, laminectomía, artroplastia total de cadera o rodilla)

-Categoría 4

Riesgo mayor para el paciente. Cirugías muy invasivas. Sangrado esperable 1500 ml (ej: reconstrucción vertebral mayor o gastrointestinal mayor o vascular mayor)

-Categoría 5

Riesgo crítico para el paciente. Cirugías muy invasivas. Sangrado esperable mayor a 1500ml. Control posterior en UCI (ej: cirugía cardiopulmonar mayor)

Categorías 1 y 2: Riesgo menor al 2%

Mortalidad por hemorragia: ~ 8-10%

Mortalidad por ACV ~ 25%

Condición por la cual se suspende la anticoagulación oral

- Procedimiento quirúrgico? Agrega hipercoagulabilidad y hemorragia
- Biopsia endoscópica? Sólo agrega hemorragia
- Cateterismo y stent? Agrega hemorragia por nuevos agentes antitrombóticos más invasividad vascular
- Intervención sobre órgano crítico? Jerarquizar complicación hemorrágica

Puenteo

Caso clínico:

Paciente de 60 años con reemplazo valvular aórtico St Jude colocada hace 3 años sin embolia previa, no fibrilado, con RIN 2.4 que se interna por dolor abdominal en hipocondrio derecho de 6hs de evolución, con 38°C, con leucocitosis, sin colestasis. Se toman hemocultivos. La ecografía demuestra litiasis y paredes vesiculares engrosadas con colédoco normal. Se administran ATB y se programa cirugía laparoscópica en 48 hs. Señale cuál es el riesgo embólico y el hemorrágico de esta situación

Propuestas terapéuticas

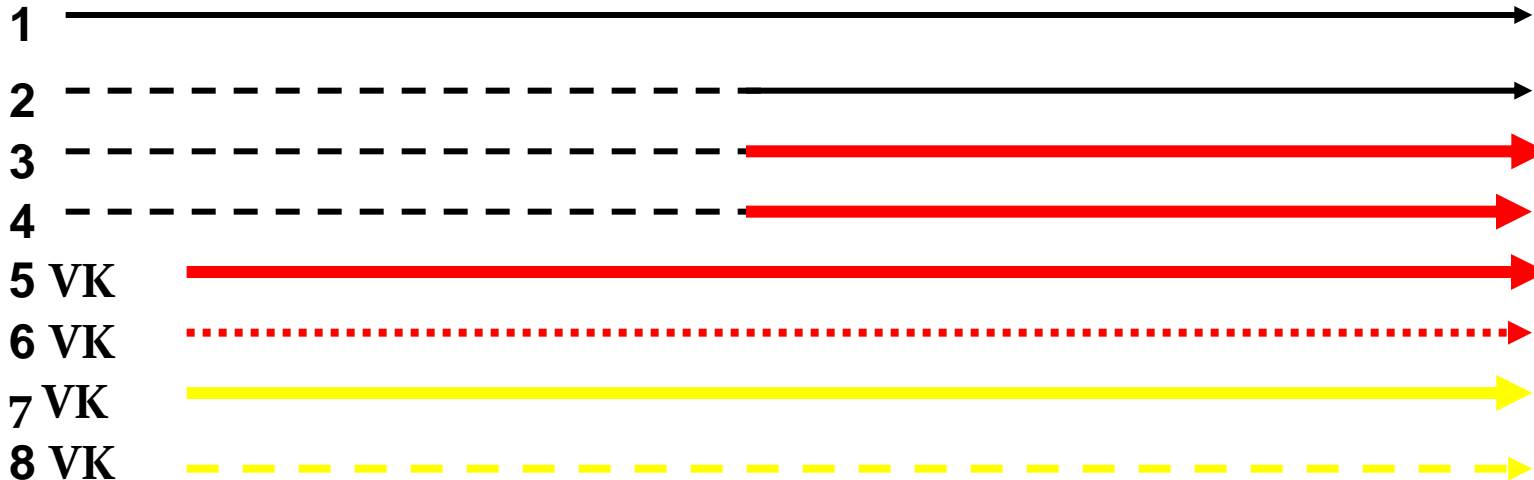
- No suspender dicumarínicos
- Suspender hasta dejar RIN <1.5 , operar con ese RIN y aumentar la dosis desde la noche de la cirugía
- Idem pero comenzar desde la noche de la cirugía con heparina de bajo PM en dosis terapéuticas
- Idem pero comenzar desde la noche de la cirugía con heparina de bajo PM en dosis profilácticas
- Administrar Vitamina K 5mg IV y comenzar con heparina de bajo PM a dosis terapéuticas esa misma noche
- Idem y comenzar con heparina de bajo PM a dosis profilácticas esa misma noche
- Idem y comenzar con heparina no fraccionada IV continua en dosis terapéuticas esa misma noche
- Idem y comenzar con heparina no fraccionada IV continua en dosis intermedias (ej: 200 UI/kg/d)

Propuestas terapéuticas

Cirugía programada



— Acenocumarol
— HBPM
— HNF



¿Cuán importante es la anticoagulación sostenida para nuestro paciente?

Datos por extrapolación de riesgo anual

Riesgo anual de ACV sin AO	Indicación	RRR	NNT
1%	FA solitaria en < 50 años	62%	9091
3%	FA e hipert. art.en > 60 años	62%	3333
4%	RVAo mecánico 60 años	75%	2000
7%	RVM mecánico 60 años	75%	1163
12%	FA + hipert.art + ACV previo > 70 años	62%	813

Riesgos absolutos de ACV: ¿extrapolar el riesgo anual?

- En 365 días, el riesgo es 4%. El riesgo diario es 0.01%.
- La anticoagulación reduce el riesgo en 75%. El riesgo diario con AO es 0.002%
- Anticoagulación a full por 6 días peri-operatorios: El riesgo de ACV es 0.012%
- No anticoagulación por 6 días peri-operatorios: El riesgo de ACV es 0.06%
- Diferencia absoluta de riesgo: 0.05%
- NNT para prevenir 1 ACV: 1666

¿Es importante considerar en la ecuación la trombosis in situ de la válvula?

Un estudio prospectivo sobre 3229 pacientes muestra una frecuencia de trombosis valvular de 0.017% por año en pacientes que reciben anticoagulación oral. Dada esta baja cifra, la inclusión de la misma en las cifras consideradas previamente no afecta el análisis

Las cifras de ACV según la literatura son mayores que la extrapolación del riesgo anual

- Un total de 1868 pacientes en 31 estudios sobre suspensión de AO en peri-operatorios revela 29 eventos trombo-embólicos (1.6%; 95% [CI], 1.0–2.1), incluyendo 7 ACV (0.4%; 95% CI, 0–0.7). Un solo paciente padeció trombosis valvular protésica
- Un estudio de 987 pacientes con AO suspendida que realizaron 1137 procedimientos broncoscópicos o de endoscopia GI muestra una incidencia de ACV del 1.1% en el primer mes

Razones para explicar la diferencia entre ACV esperable por extrapolación de frecuencia anual y lo hallado en la literatura

- Estudios con bajo número de pacientes
- Efecto del azar
- Hipercoagulabilidad post-quirúrgica
- ¿Efecto rebote sobre la coagulación por la suspensión brusca de dicumarínicos?

Experiencia canadiense (1)

- Registro prospectivo de 650 pacientes con FA o RV o antecedente de ACV embólico
- Dalteparin 200 UI/kg pre, excepto ½ de dosis la mañana del procedimiento
- Dalteparin 200 UI/kg post (83%) excepto alto riesgo hemorrágico (nada)
- Anticoagulación oral recomenzada a la noche del procedimiento (warfarina)
- ACV en bajo riesgo hemorrágico 0.4%
- Hemorragia mayor en bajo riesgo 0.7%
- **ACV en alto riesgo 1.8%**
- **Hemorragia mayor en alto riesgo hemorrágico 1.8%**

Experiencia canadiense (2)

- Estudio prospectivo en procedimientos electivos en pacientes con RV o FA
- Dalteparin 200 UI/kg pre, excepto ½ de dosis la mañana del procedimiento
- Dalteparin 200 UI/kg post excepto alto riesgo hemorrágico (5000 UI/d)
- ACV en las primeras 4 semanas: 0.9%
- **Hemorragia mayor en las primeras 2 semanas: 5.8%**

Experiencia alemana

- Registro en 1 año de 311 episodios de puenteo con HBPM (92%) (41% con dosis terapéuticas)
- Anticoagulante oral: Fenprocoumon
- Puenteo prolongado (6 días pre-intervención y 9 días después)
- **1.3% de TE** (3 episodios de TEV y 1 ACV bajo HNF con aPTT no terapéutico)
- **7.4% de sangrado mayor**

Estudio PROSPECT

- Estudio prospectivo sobre 260 pacientes con FA o TEV
- Enoxaparina 1.5 mg/kg/d en peri-operatorio con RIN <2
- TE arterial 1.8% y recurrencia de TEV 1%
- Hemorragia mayor 3.5%: en procedimientos de bajo riesgo hemorrágico, 0.5%
- **Hemorragia mayor en cirugía mayor: 22%**

Registro REGIMEN

- Registro prospectivo norteamericano en 1077 pacientes con suspensión de AO administrando HNF o HBPM en dosis de profilaxis o terapéuticas
- Mayor empleo de HBPM que de HNF (4:1)
- Mayor uso de HNF en cirugía mayor o procedimientos con anestesia general
- **TE arterial 2.4% con HNF vs 0.6% con HBPM (ns)**
- **Hemorragia mayor 5.5% con HNF versus 3.3% con HBPM (ns)**
- Los pacientes con HBPM estuvieron menos tiempo internados

Datos de la literatura

- 38 estudios, con más de 4000 anticoagulados, la mayoría de pobre calidad e incluyendo muchos pacientes de bajo riesgo embólico y hemorrágico
- Eventos tromboembólicos arteriales con bridging 1.2% (CI 0.8-1.8) y sin bridging 0.6-1.8%
- Sangrado mayor con bridging 2.3% y sin bridging 1%

Dunn & Turpie. Arch Intern Med 2003; 163: 901
Garcia DA. Arch Intern Med 2008; 168: 63
Kaatz S. Thromb Haemost 2010 (In press)

Estudio argentino

- 48 pacientes con alto riesgo embólico (RVA y RVM o FA con antecedente embólico o trombo en AI)
- Suspensión de acenocumarol 3 días antes del procedimiento y de warfarina 5 días antes
- Enoxaparina 1mg/kg SC 2xd la mañana siguiente a la suspensión del acenocumarol y al 2º día de suspendida la warfarina. Última dosis 24 hs antes del procedimiento (29% mayor)
- Reinicio de enoxaparina a 1/2 dosis 12-24 hs post cirugía y luego a dosis completa
- No episodios tromboembólicos
- Sangrado mayor 2% (16% de las cirugías mayores)

Puenteo de anticoagulantes cuando se emplea acenocumarol

- Evalúe si el paciente es de RIN estable y si necesitará una nueva determinación próxima al procedimiento para certificar que sea menor de 1.5 (especialmente en añosos)
- No suspenda más de 3 días antes del procedimiento si el paciente tiene un requerimiento de acenocumarol < 7 mg por semana y no más de 2 días si el requerimiento es > 14 mg por semana
- Reinicie sin dosis de carga el acenocumarol el 2º día del procedimiento si no hay hemorragia

Puenteo preoperatorio

- HBPM: Ultima dosis 24 hs antes de cirugía y con $\frac{1}{2}$ dosis
- HNF: Suspender la infusión 4 hs antes de cirugía
- Suspensión de dicumarínicos: Para warfarina suspender 5 días antes. Para acenocumarol 2-3 días antes.
Remarcar por escrito la suspensión.
En un estudio sobre 200 pacientes , 7% no tuvieron RIN < 1.5 el día de cirugía
- Si el procedimiento es crítico, control de RIN preoperatorio

Schulman S. Comunicación personal

Conclusiones

- La incidencia de TE arterial peri-operatorio oscila entre el 0.4 y el 1.8% y es mucho mayor que la esperable por extrapolación de incidencias anuales de riesgo de ACV
- La incidencia de sangrado mayor es aceptablemente baja cuando se usa HBPM o HNF a dosis terapéutica en procedimientos invasivos o cirugía menor
- Sin embargo, el sangrado mayor es sustancial si se emplean dosis terapéuticas de heparinas en el post-operatorio inmediato de cirugía mayor (1.8% al 22%, media 3-5%)
- Conclusiones definitivas surgirán con los estudios PERIOP-2 y BRIDGE (2014) que analizan puenteo postoperatorio 24 hs o más tardío según riesgo hemorrágico y comparan placebo, dosis profilácticas o terapéuticas de HBPM

Parámetros para decidir manejo de anticoagulación ante situaciones de riesgo hemorrágico alto

Riesgo de embolismo elevado

—————→ *No suspender AO o reducir dosis*

Riesgo de hemorragia elevado

—————→ *No anticoagulación HNF o HBPM ¿dosis?*

Preferencia del médico tratante

—————→

Preferencia del paciente

—————→ *Riesgo de ACV vs riesgo de hemorragia extracraneana*

Recursos que brinda el sistema

Tiempo tolerable sin anticoagulación

—————→ *La hemorragia es el factor que más prolonga el reinicio de anticoagulación*

Clase de dicumarínicos empleado

↘ *No extrapolar recomendaciones válidas sólo para warfarina*

Puenteo de anticoagulante imprescindible

Si decidió que el riesgo embólico es demasiado alto como para no poder evitar heparinas (Recomendación 1C de ACCP):

- 1) No hay ninguna evidencia que certifique la efectividad de las dosis bajas (como las de profilaxis de TVP) para TE arterial. Las dosis de profilaxis no deben servir como ansiolítico para el médico tratante
- 2) No hay evidencia definitiva sobre efectividad diferente en TE entre HNF y las HBPM. Datos intrigantes en embarazadas con RV.
- 3) En Fibrilación auricular la única evidencia directa de efectividad es con idraparinax (Estudio AMADEUS)
- 4) Evalúe si el paciente debe estar de todos modos internado y si el control de la HNF IV es factible. No use bolo IV de HNF
- 5) Evalúe si el sistema o el paciente puede absorber el mayor costo de la HBPM y si este gasto compensa que el paciente esté o no internado
- 6) Comparta siempre la decisión con el paciente

Sugerencias finales

Riesgo anual de ACV sin anticoagulación	Riesgo hemorrágico del procedimiento	Recomendación
Bajo (<4%) Ej: FA con 2 o menos factores de riesgo para ACV	Bajo o alto	No usar heparinas
Moderado (4-8%) Ej: RVAo mecánico con válvulas no actuales	Bajo	No usar heparinas excepto que el paciente lo exija
	Alto	Si el paciente lo exige, usar heparina sólo en el preop cuando el RIN sea < 1.5. Informar los riesgos del uso post-operatorio
Alto (> 8%) Ej: RVM mecánico	Bajo o alto	Usar heparinas en el pre y post-operatorio