Secció d'Actuació Perioperatoria.

Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació I Terapèutica del Dolor.

Document de consens sobre el maneig perioperatori del tractament antitrombòtic en la fractura de maluc

Versió: 1

Data: Agost 2018

Grup de treball: Anestèsia en edat avançada

Autors (Hospitals):

Eva Bassas. *(Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant joan Despí).*
Tania Villar. *(Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona).*
Rafael Anaya. *(Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).*
Maddalena Pasini. *(Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona).*
Laura Ricol. *(Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell).*
Anna Rodriguez. *(Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell).*
Pilar Sierra. *(Fundació Puigvert, Barcelona).*

Revisors:

Amelia Rojo. *(Centre Hospitalier Saint Palais-Centre Hospitalier de la Cote Basque).*
Francesca Reguant. *(Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa).*
Carla Farré. *(Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa).*
Laura Carrasco. *(Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa).*
Marta Barquero. *(Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell).*

INDEX

1. Introducció.
2. Temps òptim per a la cirurgia.
3. Tècnica anestèsica.
4. Risc hemorràgic.
5. Risc trombòtic.
   5.1 Tractament amb antiagregants plaquetaris.
   5.2 Tractament amb anticoagulants orals.
6. Maneig perioperatori dels antiagregants plaquetaris a la fractura de maluc.
   6.1 Inhibidors de la ciclooxigenasa.
6.1.1 Àcid acetil salicílic (AAS).
   6.1.2 Triflusal.
   6.2 Inhibidors de l'enzim fosfodiesterasa.
   6.3 Inhibidors del receptor $P2Y_{12}$.
      6.3.1 Clopidogrel en monoterapia.
      6.3.2 Doble antiagregació (inhibidor $P2Y_{12}$ + AAS).
7. Maneig perioperatori dels anticoagulants orals a la fractura de maluc.
   7.1 Antagonistes de la vitamina K.
   7.2 Anticoagulants orals directes.
8. Reintroducció postoperatòria de la medicació antitrombòtica.
   8.1 Reintroducció del tractament amb antiagregants plaquetaris.
   8.2 Reintroducció del tractament amb anticoagulants orals.
9. Conclusions.
10. Bibliografia.

Abreviatures més freqüents

AG: anestèsia general
AAP: antiagregants plaquetaris
AAS: àcid acetil salicílic
ACO: anticoagulants orals
ACOD: anticoagulants orals d'acció directa
AVK: antagonistes de la vitamina K
COX: enzim ciclooxigenasa
FA: fibril.lació auricular
ICP: intervenció coronaria percutànea
INR: ratio normalitzada internacional
HBPM: heparina de baix pes molecular
SCA: síndrome coronària aguda
TXA_2: tromboxà A_2

1. INTRODUCCIÓ

La fractura de maluc incrementa de manera significativa la morbilitat i mortalitat als pacients ancians. La presència de fàrmacs que alteren l'hemostàsia és un dels aspectes més controvertits del maneig perioperatori del pacient amb fractura de maluc. L'antiagregació plaquetària (AAP) o anticoagulació oral (ACO) d'aquests pacients té implicacions tant a nivell de la pràctica anestèsica com de la quirúrgica, i obliguen a buscar un equilibri entre el risc hemorràgic i el trombòtic.

Amb l'elaboració d'aquest document, volem establir les bases pel maneig dels pacients amb fractura de maluc, considerant la importància de la cirurgia precoç en la morbilitat i recuperació funcional així com la freqüència amb que ens trobem fàrmacs que interfereixen amb l'hemostàsia a la polifarmàcia.

Per decidir el maneig perioperatori del tractament antitrombòtic (AAP, ACO) considerarem:

1. Risc hemorràgic associat a la cirurgia i en relació al tractament antitrombòtic
2. Risc trombòtic associat a la cirurgia i en relació a la interrupció del tractament antitrombòtic
3. En el cas de la teràpia amb ACO, avaluació de la relació risc/benefici del tractament amb teràpia pont
4. Temps d'interrupció i reintroducció del fàrmac en el període postoperatori

2. TEMPS ÒPTIM PER A LA CIRURGIA

Gran part de les fractures de maluc precisaran tractament quirúrgic.[1] L'impacte de la demora quirúrgica sobre la mortalitat és un tema controvertit i la literatura no és concloent al respecte[2,3,4]. En canvi, sí que s'ha observat que la intervenció precoç millora el dolor postoperatori, redueix l'estada mitjana hospitalària i les principals complicacions[5]: afavoreix la movilització precoç i la recuperació funcional; prevé el tromboembolisme venós, les complicacions respiratòries, les infeccions urinàries i les nafres per decúbit[6], especialment en pacients de baix risc o joves[2].

La demora quirúrgica tan sols podria estar justificada si l'objectiu és optimitzar la situació mèdica del pacient, com per exemple, corregir la volèmia, corregir trastorns hidroelectrolítics o tractar patologia crònica descompensada[1,2,5].

3. TÈCNICA ANESTÈSICA

A Espanya, i en el cas concret de la cirurgia de fractura de maluc, l'anestèsia neuroaxial és la tècnica escollida per la majoria d'anestesiòlegs en absència de contraindicacions.

Estudis recents no troben diferències significatives ente anestèsia neuroaxial versus anestèsia general a nivell de mortalitat a l'any, incidència de pneumonia, infart de miocardi, accident cerebrovascular, sindrome confusional aguda o alta a domicili[7].

No existeix doncs, un estàndar, i la tècnica anestèsica s'ha d'individualitzar per cada cas.

D'altra banda, la necessitat de realitzar una tècnica neuroaxial no justifica la demora quirúrgica a la cirurgia de fractura de maluc[8-10].

4. RISC HEMORRÀGIC

La fractura de maluc comporta un elevat consum de sang als hospitals (gairebé un 4% de tots els concentrats d'hematies transfosos[11]). El sagnat associat a la fractura de maluc depen de les condicions hemostàtiques del pacient, del tractament antitrombòtic (AAP/ACO) que prenia, del tipus de fractura i de la tècnica d'osteosíntesi.

Al moment de produïr-se la fractura i de forma preoperatòria, hi ha una hemorràgia significativa, variable segons la localització anatòmica, habitualment superior a les fractures extracapsulars perque no està continguda i pot estendre's pels teixits circumdants[12]. L'hemorràgia pot agreujar-se en pacients tractats amb fàrmacs anticoagulants i antiagregants.

Posteriorment, durant la intervenció quirúrgica, l'hemorràgia és quantitativament diferent en funció de la tècnica quirúrgica: les fractures subcapitals tractades amb cargols percutanis són les que menys sagnen intraoperatòriament i les tractades amb clau endomedular les que més. Al

postoperatori immediat, a excepció dels cargols percutanis, totes les tècniques quirúrgiques sagnen de forma similar. De fet, l'hemorràgia total (pre, intra i postoperatòria) s'ha objectivat entre 226 ml de mitjana per les fractures subcapitals no desplaçades (intracapsulars) tractades amb cargols percutanis i 1.618 ml per les fractures subtrocantèriques (extracapsulars) tractades amb clau endomedular, passant pels 1.005 ml per a les fractures subcapitals desplaçades (intracapsulars) tractades amb artroplàstia/hemiartroplàstia i 1.236 ml per a les fractures trocantèriques i basocervicals (extracapsulars) tractades amb DHS (*dynamic hip screw*)[13].

En termes generals i per simplificar, considerarem la fractura de maluc com un procediment de risc hemorràgic moderat-alt, segons la tècnica quirúrgica. D'altre banda, l'anestèsia neuroaxial també pertany al grup de procediments invasius amb risc hemorràgic elevat[14,15].

Altres factors, propis del pacient (edat superior a 65 anys, insuficiència renal, hipertensió arterial, anèmia) o com ja hem explicat, el tractament previ amb fàrmacs que alteren l'hemostàsia (AAP/ACO), també poden incrementar el risc hemorràgic.

5. RISC TROMBÒTIC

5.1 Tractament antiagregant (AAP)

Com podem veure a la figura 1, l'estratificació del risc trombòtic dels pacients en teràpia AAP es classifica en alt, moderat o baix, considerant el temps d'evolució previ a la intervenció, el tipus de presentació (event agut *versus* malaltia estable), les característiques clíniques del pacient i el tractament realitzat (intervencionisme percutani, tipus de *stent*, cirurgia o tractament mèdic)[15,21].

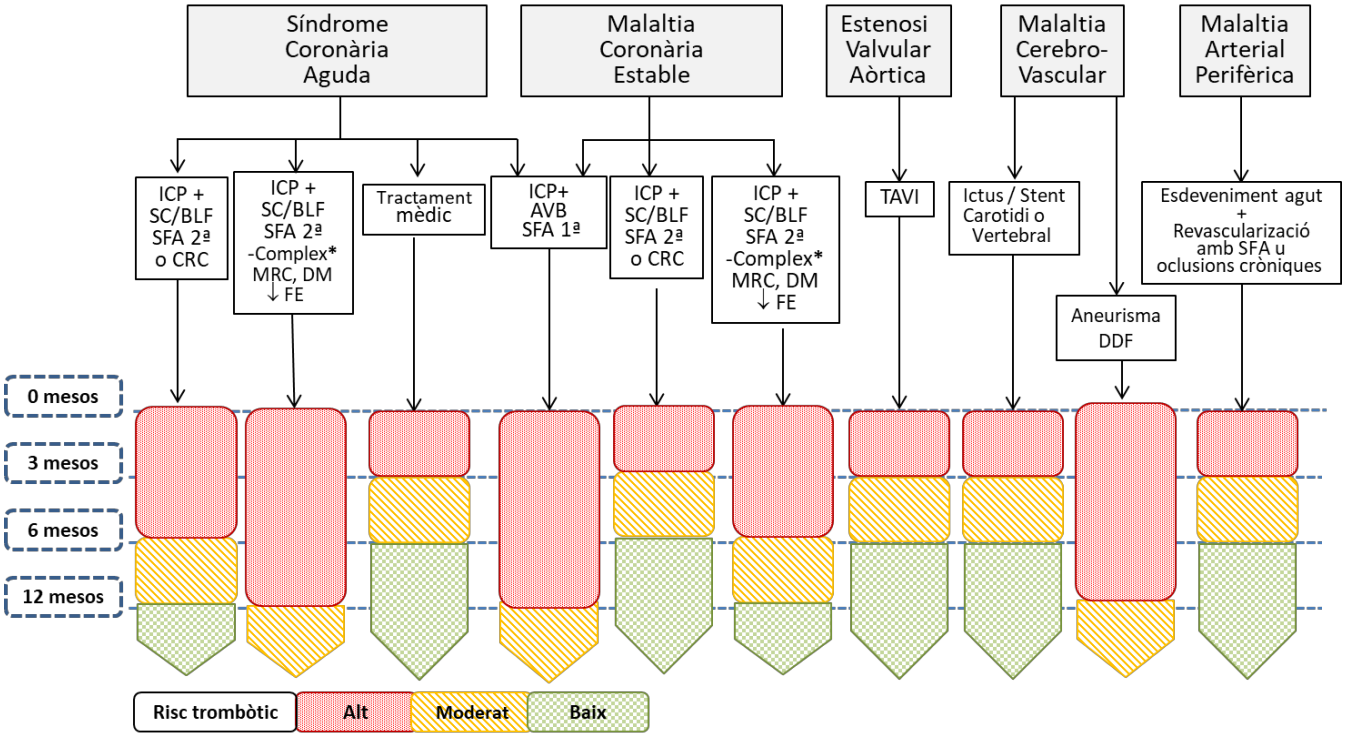

Figura 1 Estratificació del risc trombótic en pacients amb tractament amb antiagregants plaquetaris, segons la patologia i el temps transcorregut des de l'esdeveniment agut.

AVB: carcasa vascular bioabsorbible. **BLF**: baló alliberador de fàrmac. **CRC**: cirurgia de revascularització coronària**.** **DM**: diabetis mellitus.**MRC**: Malaltia renal crònica. **FE**: fracció eyecció. **ICP**: intervenció coronària percutània. **SC**: stent convencional. **SFA 1ª**: stent farmacoactivo de primera generación. **SFA 2ª:** stent farmacoactiu de segona generació. **TAVI:** implant percutani de vàlvula aòrtica. ***ICP complex:** stents llargs, múltiples, bifurcacions, tronc comú esquerra,vasos únics, solapament, diversos <2,5mm o empelts de safena.

5.2 Tractament anticoagulant (ACO)

Els pacients són estratificats en 3 categories de risc trombòtic, baix, moderat o alt, d'acord amb la patologia que justifica l'inici de l'anticoagulació (vàlvules cardíaques mecàniques, FA i tromboembolisme venós) i la probabilitat de que es produeixi un event tromboembòlic anual (ja sigui arterial o venós): <5%, entre 5-10% i >10% (taula 1)[15]. És al subgrup de pacients amb risc tromboembòlic alt on augmenta la importància de minimitzar l'interval sense anticoagulació, per això és important identificar-los.

Taula 1. Estratificació del risc tromboembòlic en pacients en tractament anticoagulant.

Risc	Motiu de l'anticoagulació		
	Vàlvules cardíaques mecàniques	**Fibril.lació auricular**	**Tromboembolisme venós**
Alt	- Posició mitral - Posició tricuspídea (inclou biològiques) - Posició aòrtica (pròtesi monodisc) - Ictus/AIT <6 mesos	-CHA_2DS_2-VAS_c* 7-9 - Ictus/AIT < 3mesos - Valvulopatia reumàtica mitral	- TEV recent (<3 mesos) - Trombofilia greu (homocigosi factor V Leiden, 20210 protrombina, dèficit proteïna C, S o antitrombina, defectes múltiples, síndrome antifosfolipídic)
Moderat	- Posició aòrtica +1FR: FA, DM, IC,>75 anys ictus/AIT previ >6mesos	-CHA_2DS_2-VAS_c 5-6 - Ictus/AIT > 3mesos	- TEV 3-12 mesos previs - Trombofilia no greu (heterocigosi pel factor V Leiden o mutació 20210 A de la protrombina) - TEV recurrent - TEV + càncer actiu
Baix	Posició aòrtica sense FR	CHA_2DS_2-VAS_c 1-4 Sense ictus/AIT previ	TEV > 12 mesos

AIT:accident isquèmic transitori; DM:diabetes mellitus; FA:fibril.lació auricular; FR:factor de risc; IC:insuficiència cardíaca; TEV: tromboembolisme venós.

***CHA_2DS_2-VAS_c**: 1 punt per insuficiència cardíaca, hipertensió, diabetes mellitus, sexe femení, edat 64-74 anys i malaltia vascular (arteriopatia perifèrica, cardiopatia isquèmica o placa d'aorta complicada) i 2 punts per edat ≥ 75 anys i antecedents d'ictus, AIT o embòlia perifèrica.

Adaptat de Vivas D et al[15].

6. MANEIG PERIOPERATORI DELS ANTIAGREGANTS PLAQUETARIS (AAP) A LA FRACTURA DE MALUC

El tractament amb AAP s'associa a un increment del risc hemorràgic, però la interrupció rutinària d'un fàrmac antiagregant pot, potencialment, incrementar el risc trombòtic[16,17].

6.1 Inhibidors de la ciclooxigenasa (COX)

6.1.1 Àcid acetil salicílic (AAS)

L'AAS produeix una acetilació irreversible de la COX-1 bloquejant la formació de TXA_2 que impedeix la seva agregació durant tota la seva vida útil (7-10 dies) perque no pot tornar a sintetitzar COX-1 de novo.

A la literatura, els termes "*low-dose aspirin*" i *"high-dose aspirin"* han generat confusió respecte a la seguretat de realitzar una tècnica neuroaxial en pacients en tractament amb AAS a dosis superiors a 100mg/dia[18-20].

Des d'un punt de vista farmacològic, una dosi de 100 mg/dia aconsegueix la inhibició de gairebé el 100% de la COX-1, i dosis superiors sols escurcen el temps en que s'assoleix la màxima inhibició[19]. In vivo, l'efecte sobre l'hemostàsia primària és similar entre monodosis diàries de 75-81mg/dia ó 300-325 mg/dia (*low-dose aspirin*). Les "*high-dose aspirin*" fan referència a dosis on es vol aconseguir un efecte antiinflamatori bloquejant la COX-2, i calen dosificacions superiors a 500mg/dia[19]. Les dosificacions habituals al nostre país oscil.len entre 100mg/dia i 300mg/dia.

Malgrat l'AAS augmenta el risc hemorràgic de forma quantitativa, això no implica pitjors resultats a nivell de complicacions hemorràgiques, motiu pel qual l'AAS pot mantenir-se a gran part dels procediments quirúrgics[17,21].

En aquesta mateixa línia, les guies de la *European Society of Anaesthesiology* (ESA), publicades recentment, recomanen mantenir el tractament amb AAS, independentment del risc hemorràgic de la cirurgia, si el pacient és portador de stent coronari[22].

L'AAS en monoteràpia (dosi ≤300mg/dia) no suposa una contraindicació per a l'anestèsia intradural al no incrementar el risc d'hematoma espinal, com queda recollit a les guies de la ESA 2010[20,23].

Al cas concret de la fractura de maluc, la literatura conclou que no és necessari interrompre el tractament amb AAS per la seva escassa repercussió en el sagnat intraoperatori i caiguda d'hemoglobina[24].

6.1.2 Triflusal

Presenta un doble mecanisme d'acció: inhibeix la COX-1 de forma similar a l'AAS i bloqueja l'enzim fosfodiesterasa. La durada del seu efecte és similar a l'AAS. El maneig de triflusal a dosis de 300mg/dia és equivalent a AAS 100mg/dia.

Malgrat pertànyer a la família dels salicilats, es tracta d'una alternativa segura en pacients amb hipersensibilitat a l'AAS[21,25,26].

6.2 Inhibidors de la fosfosdiesterasa

El **dipiridamol** i el **cilostazol** són inhibidors de l'enzim fosfodiesterasa i incrementen l'AMPc, produïnt un efecte antiagregant feble i reversible, així com un efecte vasodilatador arterial directe.

La indicació actual de dipiridamol és en combinació amb AAS per la prevenció secundària de l'ictus. El cilostazol està indicat en el tractament de la claudicació intermitent. El risc de sagnat d'aquest fàrmac és inferior al d'un inhibidor $P2Y_{12}$[23].

En ambdós casos, la recuperació de la funció de l'agregació plaquetària té lloc amb una suspensió de 5 semivides (24h dipiridamol i 48h cilostazol)[18,21,23,27].

6.3 Inhibidors del receptor $P2Y_{12}$

Clopidogrel, prasugrel i ticagrelor, produeixen un bloqueig del receptor $P2Y_{12}$ de la superficie plaquetària que impedeix l'activació i agregació plaquetària induïdes per ADP[21]. L'efecte és irreversible en el cas de clopidogrel i prasugrel, i reversible en el cas de ticagrelor[28]. El poder antiagregant dels diferents fàrmacs s'avaluen mitjançant el concepte %IAP (màxim porcentatge d'inhibició de l'agregació plaquetària) que oscil.la entre el 30-60% en el cas de clopidogrel, 75-80% en el cas de prasugrel i 80-90% en el cas de ticagrelor[28-30](taula 2).

Taula 2. Característiques dels inhibidors del receptor $P2Y_{12}$

Fàrmac	Bioactivació	Unió receptor	Màxim %IAP	Temps IAP màxim (hores)	Vida mitja (hores)	Durada de l'efecte antiagregant (dies)
Clopidogrel	Si, 2 pases activació P-450	Irreversible	30-60	4-8	0.5	5-7
Ticagrelor	No	Reversible	80-90	2-4	8-12	3
Prasugrel	Si, 1pas activació P-450	Irreversible	75-80	2-4	7	5-7

IAP: Inhibició de l'agregació plaquetària. Adaptat de Badimón L et al.[29] i Nawarskas J et al. [28]

6.3.1 Clopidogrel en monoteràpia

Els pacients amb fractura de maluc i en tractament amb clopidogrel en monoteràpia poden ser intervinguts quirúrgicament sense demora, sota anestèsia general, sense que això representi un major sagnat clínicament

significatiu[31,32]. Es postulen dos arguments per explicar aquest baix risc hemorràgic malgrat estar en tractament amb clopidogrel: la no resposta al fàrmac (entre 15.9% i 49.5% de casos)[33], així com les possibles interaccions farmacològiques amb altres fàrmacs com els inhibidors de la bomba de protons, entre d'altres[32].

En aquesta línia, la guia Britànica d'Hematologia publicada al 2016, recomana que els pacients en tractament amb clopidogrel en monoteràpia siguin intervinguts de forma precoç en cas de fractura de maluc[18].

En cas de que el pacient no pugui ser operat en el termini de 48-72h, i si el risc trombòtic és moderat-alt, suggerim iniciar el tractament amb AAS 100 mg/dia (triflusal 300 mg/dia si hipersensibilitat a l'AAS). El clopidogrel es reiniciarà al postoperatori (en absència d'hemorràgia activa) [21,22,27].

6.3.2 Doble antiagregació (inhibidor $P2Y_{12}$ + AAS)

En el cas dels pacients doblement antigregats es recomana una valoració multidisciplinar[22].

La doble antiagregació es relaciona amb una major incidència de sagnat perioperatori (14.7% doble AAP vs 4.1% sols AAS)[34], i en el cas de cirurgia no diferible es proposa mantenir l'AAS i fer una interrupció curta de l'inhibidor $P2Y_{12}$[27,35,36].

La variació inter-individual dels inhibidors del receptor $P2Y_{12}$ permet interrupcions preoperatòries curtes amb bona recuperació plaquetària (ex. 3 dies per clopidogrel i ticagrelor i 5 dies per prasugrel)[18,21,36]. Considerant el %IAP dels diferents fàrmacs (30-60% clopidogrel, 75-80% prasugrel i 80-90% ticagrelor) [28-30] i que cada dia entre el 10 i 15% de la població plaquetària es renova[8,37,38], una interrupció curta d'aquests fàrmacs permetria assolir un mínim de 50.000 plaquetes funcionants per a una correcta hemostàsia primària en cas de cirurgia urgent/semi-urgent com en el cas de la cirurgia de fractura de maluc[36].

Ticagrelor ha demostrat ser clínicament superior a clopidogrel en pacients amb sindrome coronària aguda (SCA), amb taxes significativament més baixes de reinfart i mort vascular. La particularitat de que és un inhibidor reversible del receptor $P2Y_{12}$ permet una recuperació suficient de la funció plaquetària a les 72h de la seva interrupció[28,39].

Prasugrel presenta una superioritat farmacodinàmica i farmacocinètica en comparació amb clopidogrel, que es tradueix en millors resultats des del punt de vista de la cardiopatia isquèmica però també s'associa a un major risc de sagnat en pacients amb SCA sotmesos a intervencionisme (primari o diferit)[40].

Taula 3. Maneig perioperatori del tractament amb antiagregants plaquetaris

• Evaluar el risc trombòtic del pacient. • Registrar l'hora de l'última presa del antiagregant plaquetari. • Proves de coagulació, fibrinògen, recompte plaquetari i / o tromboelastografia. • Monitoritzar la funció plaquetària (si disponible), com a eina per decidir el moment òptim de la cirurgia . • Mesures generals: normotèrmia, tractar l'anèmia, fluidoteràpia, transfusió segons protocol, etc
El tractament amb fàrmacs antiagregants plaquetaris no ha d'implicar una demora quirúrgica.
• **AAS / Triflusal:** No necessita interrupció. No contraindiquen l'anestèsia neuraxial. (A l'ingrés reduir dosi >150 mg d'AAS a 100 mg, i dosi 600 mg de triflusal a 300 mg/dia.) • **Cilostazol/Dipiridamol:** - Interrompre a l'ingrés. No impliquen demora quirúrgica sota anestèsia general. - Si el risc del pacient per a una anestèsia general és molt elevat: interrompre dipiridamol 24 h i cilostazol 48h. • **Inhibidors $P2Y_{12}$:** ▪ **Clopidogrel en monoteràpia**: - Interrompre a l'ingrés. No implica demora quirúrgica sota anestèsia general. - Valorar substituir per AAS 100 mg/dia si la cirurgia es demora més de 48-72h, segons el risc trombòtic del pacient. - Si el risc del pacient per una anestèsia general és molt elevat, valorar de forma individualitzada procedir a anestèsia intradural després d'una interrupció de 3 dies, (considerant el recompte plaquetari i/o test d'agregació plaquetària), registrant en la història clínica la relació risc/benefici per al pacient. ▪ **Teràpia dual**: - Consulta i decisió multidisciplinària. Contraindica l'anestèsia neuroaxial. - Interrompre clopidogrel/ticagrelor 3 dies i prasugrel 5 dies i procedir a la cirugia sota anestèsia general. - Si el risc per una anestèsia general és molt elevat, valorar de forma individualitzada procedir a anestèsia intradural (considerant el recompte plaquetari i/o test d'agregació plaquetària), registrant en la història clínica la relació risc/benefici per al pacient i l'acceptació del pacient i/o familia de la tècnica anestèsica proposta.
Reiniciar en el postoperatori en 24-72 h

Adaptat de Sierra P et al[21]

MANEIG PERIOPERATORI DELS ANTICOAGULANTS ORALS (ACO) A LA FRACTURA DE MALUC

7.1. Antagonistes de la vitamina K (AVK)

Dins d'aquest grup trobem la **warfarina** i l'**acenocumarol**, que interfereixen amb la γ-carboxilació dels factors de coagulació vitamina K depenents (factors II, VII, IX i X), així com la proteïna C i S. Tant l'acenocumarol com la warfarina són absorbits ràpidament al tracte gastrointestinal amb una biodisponibilitat superior al 60%. La màxima activitat, un cop administrada una dosi d'acenocumarol, s'obté a les 36-48 hores i amb la warfarina a les 72-96 hores[15]. Donat que és principalment metabolitzat pel fetge, la funció renal gairebé no influeix en l'eliminació del fàrmac.

Es monitoritzen amb la determinació de l'INR (*International Normalized Ratio)*, que es correlaciona de forma lineal amb el seu efecte anticoagulant. Si l'INR és ≤1.5, podria procedir-se a la cirurgia sense demora (sota anestèsia general o intradural). Si l'INR és >1.5, i amb l'objectiu de poder operar a les primeres 48h, està justificat revertir el seu efecte amb vitamina K a dosis baixes (5-10 mg per via endovenosa cada 12 hores). Al tractar-se d'una urgència diferible, les guies no recomanen la reversió rutinària amb plasma ni amb concentrat de complexe protrombínic sempre que no existeixi hemorràgia associada al fàrmac[18,22] (Taula 4). Si un cop aconseguit un INR ≤1.5 la cirurgia no pot realitzar-se perque el pacient necesita optimitzar altres comorbilitats, estarà indicat iniciar tractament amb heparina de baix pes molecular (HBPM) a dosis profilàctiques. L'HBPM a dosi anticoagulant sols es recomana en pacients amb risc tromboembòlic alt[15,18,22] (Taula 5).

Taula 4. Maneig dels AVK en cirurgia de fractura de maluc ≤ 48h.

SUSPENDRE AVK	
Administrar 5mg vitamina K EV/12h fins INR <1,5	
Cirurgia	
6h postoperatori: HBPM profilàctica *(enoxaparina 40mg/24h o bemiparina 3500UI/24h)*	
RISC TROMBÒTIC ALT	**RISC TROMBÒTIC BAIX O MODERAT**
48-72h postop: HBPM terapèutica* *(enoxaparina 1mg/kg/12h)*	Continuar HBPM profilàctica* *(enoxaparina 40mg/24h o bemiparina 3500UI/24h)*
Iniciar AVK segons el protocol d'hematologia de cada hospital *(el reinici del AVK es solaparà amb HBPM fins INR ≥2)*	

AVK: fàrmac antivitamina K. HBPM: heparina de baix pes molecular.
* Pacients amb insuficiència renal: ajustar dosi HBPM o tinzaparina 3.500-4.500 UI sc.

Taula 5. Maneig dels AVK en cirurgia de fractura de maluc que es demora > 48h (per optimització de les comorbilitats del pacient).

SUSPENDRE AVK	
Administrar 5 mg vitamina K EV/12h fins INR <1,5	
RISC TROMBÓTIC ALT	**RISC TROMBÒTIC BAIX O MODERAT**
HBPM terapèutica *(enoxaparina 1mg/kg/12h)* última dosi 24h abans de la cirurgia	HBPM profilàctica *(enoxaparina 40mg/24h o bemiparina 3500UI/24h)* última dosi 12h abans de la cirurgia
Cirurgia	
6h postoperatori: HBPM profilàctica *(enoxaparina 40mg/24h o bemiparina 3500UI/24h)*	
48-72h postoperatori: HBPM terapèutica *(enoxaparina 1mg/kg/12h)*	Continuar HBPM profilàctica *(enoxaparina 40mg/24h o bemiparina 3500UI/24h)*
Iniciar AVK segons el protocol d'hematologia de cada hospital *(el reinici del AVK es solaparà amb HBPM fins INR ≥2)*	

AVK: fàrmac antivitamina K. HBPM: heparina de baix pes molecular.
* Pacients amb insuficiència renal: ajustar dosi HBPM o tinzaparina 3.500-4.500 UI sc.

7.2. Anticoagulants orals directes (ACOD)

Dins d'aquest grup trobem els fàrmacs antitrombina com **dabigatran** i els fàrmacs anti-factor X com **rivaroxaban**, **apixaban** i **edoxaban**. S'ha aprovat el seu ús per a la profilaxi del tromboembolisme venós al postoperatori de pròtesi total de genoll o maluc, pel tractament i prevenció de les recurrències de la trombosi venosa profunda i embolisme de pulmó, i per la prevenció de l'ictus o embòlia sistèmica en pacients amb fibril.lació auricular no valvular (definida com aquella que presenten els pacients que no són portadors d'una pròtesi mecànica o una estenosi mitral reumàtica hemodinàmicament significativa)[15].

Aquests fàrmacs presenten un efecte predictible sobre la coagulació motiu pel qual s'òbvia la necessitat de monitorització rutinària. Donat que la seva eliminació es produeix principalment per via renal (sobretot dabigatran, en menor mesura la resta), aquesta serà una dada fonamental que determinarà en quin moment caldrà suspendre el tractament anticoagulant previ a la intervenció, juntament amb el risc hemorràgic del procediment, considerat moderat-alt en el cas de la cirurgia de fractura de maluc i alt per a l'anestèsia intradural[41](Figura 2).

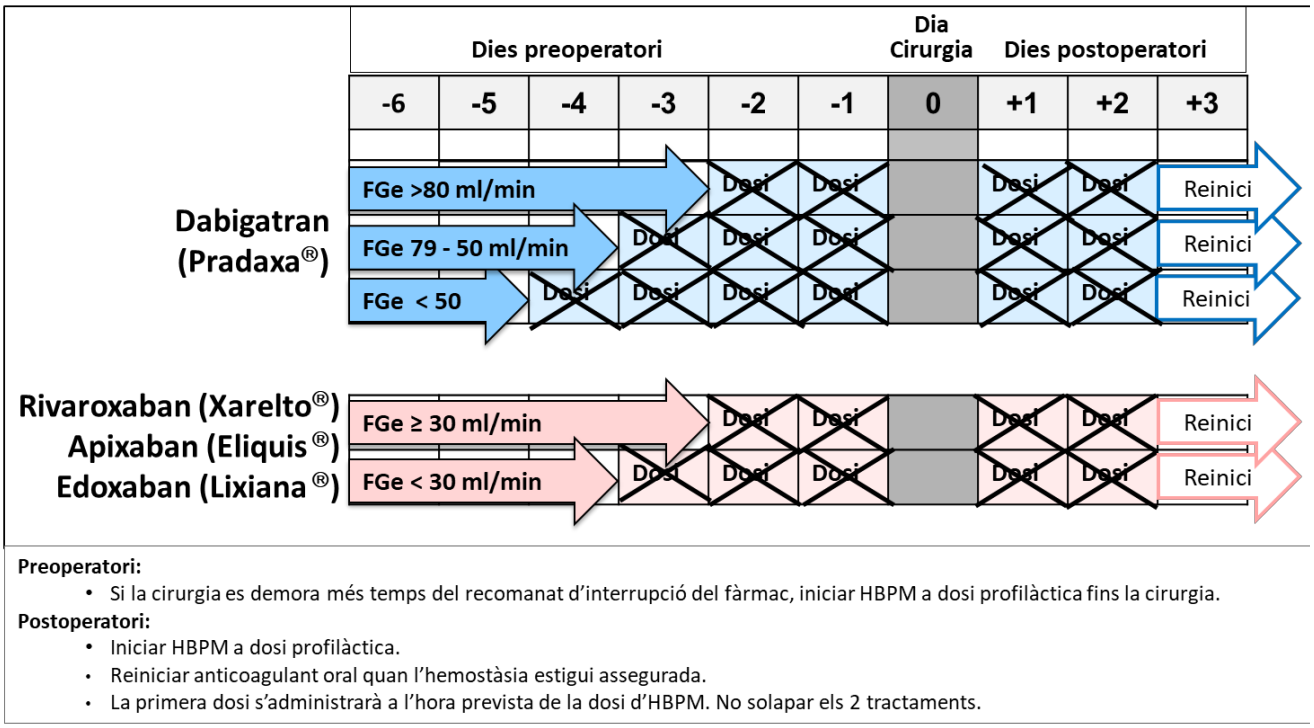

Figura 2. Temps d'interrupció dels anticoagulants orals directes recomanat segons la funció renal.

FGe: filtrat glomerular estimat; HBPM: heparina de baix pes molecular.

Existeixen mètodes específics per a determinar la concentració plasmàtica dels ACOD, són els test quantitatius. Per a dabigatran, el temps de trombina diluïda (TTd) i el temps d'ecarina (TE) són els tests que donen una mesura directa de la seva activitat. Per a rivaroxaban, apixaban i edoxaban, els tests cromogènics que mesuren l'activitat anti-Xa calibrats per a cada fàrmac tenen una elevada sensibilitat i una relació lineal amb un ampli rang de concentracions[14,41]. La principal limitació que presenten els tests quantitatius és que són difícils d'implementar a l'entorn perioperatori actual, ja que no estan disponibles a la majoria dels laboratoris o bé són costosos i difícils de realitzar.
En alguns casos, els tests de coagulació convencionals es poden interpretar de forma qualitativa, indicant la presència o absència d'efecte anticoagulant (o si el compliment terapèutic és adient en el cas d'apixaban o edoxaban), fet que pot ser d'ajuda per a orientar-nos en la decisió de quan operar a aquest grup de pacients[14,15,41,42].

A la figura 3 es resumeix el maneig pre i postoperatori dels pacients tractats amb ACOD. Cal valorar l'administració d'idarucizumab si durant la cirugia es produeix una hemorràgia greu atribuïble a l'efecte residual de dabigatran. L'agent reversor dels fàrmacs anti-Xa, andexanet alfa, ha estat recentment aprovat per la FDA (*Food and Drug Administration*), però encara està en fase d'avaluació per l'agència espanyola del medicament[14,15].

Preoperatori – Interrompre ACOD

- Estudi de coagulació bàsica (l'allargament dels temps no té valor quantitatiu)
- Contactar amb el servei d'hematologia per a realitzar proves especials
- Control d'hemoglobina, plaquetes i funció renal (amb FGe)
- Registrar l'hora de l'última presa de l'ACOD
- Comprovar possibles interaccions amb medicació concomitant
- NO administrar altres fàrmacs antiagregants o anticoagulants (inclosa HBPM)
- Si ingesta de dabigatran < 4 h considerar l'opció de diàlisi.

Si no es disposa de mètodes específics, considerar els resultats de les proves d'hemostàsia bàsica:

- Un valor normal de TTPA y TT pot indicar concentració plasmàtica mínima de dabigatran.
- Un valor normal de TP pot indicar una mínima concentració de rivaroxaban o edoxaban, però no exclou una concentració significativa d'apixaban.

TP-r i TTPA-r < 1,2	→	Procedir a la cirurgia
TP-r i TTPA = 1,2 – 1,5	→	Demorar la cirurgia 12h
TP-r i TTPA-r > 1,5	→	Demorar la cirurgia fins 72h

Anestèsia neuroaxial contraindicada
si no s'ha respectat el temps d'interrupció recomanat (veure figura 2)

Cirurgia

- Adoptar mesures generals: oxigenació, fluidoteràpia, diuresi eficaç, transfusió d'hemoderivats si escau, etc.
- Valorar reversió de l'ACOD si:
  - ✓ Hemorràgia activa que amenaça la vida
  - ✓ Hemorràgia intraoperatòria no controlable
- Agents de reversió:
  Dabigatran: idarucizumab 2,5 + 2,5 g EV
  AntiXa: andexanet bolus EV 400–800 mg en 15-30 min. + perfusió 480-960 mg en 2h
- Valorar administració d'àcid tranexàmic 1 g/6-8h o altres agents procoagulants (CCP, factor VII)

Postoperatori

- A les 6h postoperatori: HBPM profilàctica
  (enoxaparina 40 mg/24h o bemiparina 3500 UI/24h)
- Reinici de l'ACOD a partir de les 72h, sense solapar el tractament amb HBPM.

Si es retarda la cirurgia per a l'optimització del pacient i es supera el temps recomanat d'interrupció segons la funció renal:

- RISC TROMBÒTIC ALT: HBPM terapèutica *(enoxaparina 1mg/kg/12h)*.
  Última dosi 24h abans de la cirurgia
- RISC TROMBÒTIC BAIX O MODERAT: HBPM profilàctica.
  Última dosi 12h abans de la cirurgia.

Figura 3. Maneig perioperatori dels ACOD

ACOD: anticoagulants orals directes; HBPM: heparina de baix pes molecular; FGe: filtrat glomerular estimat; TP-r: ratio de temps de protrombina; TTPA-r: ratio de temps de trombina parcial activada; TT: temps de trombina; CCP: concentrat de complexe protrombínic.
Adaptat de Olivera P. et al[14]; Vivas D. et al.[15]; Hidalgo F. et al.[41]

8. REINTRODUCCIÓ POSTOPERATÒRIA DE LA MEDICACIÓ ANTITROMBÒTICA.

8.1 Reintroducció del tractament amb AAP

Es recomana reintroduïr l'AAP a les primeres 6-48h després de la cirurgia, un cop avaluat el risc trombòtic del pacient, consensuat amb l'equip quirúrgic i en absència d'hemorràgia postoperatòria[15,21,23]. Si el pacient té un elevat risc trombòtic i està doblement antiagregat, es pot considerar l'administració d'una dosi de càrrega de l'inhibidor $P2Y_{12}$ (clopidogrel 300-600mg, prasugrel 60mg, ticagrelor 180mg)[15].

8.2 Reintroducció del tractament amb ACO

En el cas dels AVK, es recomana reiniciar l'anticoagulant oral un cop assegurada l'hemostàsia (habitualment 48-72h postoperatòries). Pot trigar fins a 10 dies en assolir-se una anticoagulació plena (INR >2); durant aquest temps i fins arribar a l'INR desitjat (INR >2) està indicat solapar el tractament amb HBPM a dosi profilàctica o terapèutica en funció del risc trombòtic del pacient[15,18,22].

En el cas dels ACOD, es recomana reiniciar-los un cop assegurada l'hemostàsia (habitualment 48-72h postoperatòries) i amb un interval de 12h respecte la darrera dosi d'HBPM profilàctica o 24h si la darrera dosi d'HBPM era anticoagulant (sense solapar ambdós fàrmacs)[15,18,22].

9. CONCLUSIONS

Gran part de les fractures de maluc precisaran tractament quirúrgic, idealment de forma precoç, ja que la demora de la cirurgia més enllà de les primeres 48 hores repercutirà de forma negativa en la morbilitat i recuperació funcional a l'alta del pacient ancià. No és infrequent que aquests pacients estiguin en tractament amb algun fàrmac antitrombòtic (AAP, ACO). La decisió d'interrompre o mantenir el tractament i decidir el moment òptim de la cirurgia sempre s'ha d'individualitzar, un cop valorats els riscos trombòtic i hemorràgic de cada pacient.

Amb aquest document de consens, volem facilitar el maneig perioperatori dels pacients amb fractura de maluc que estan en tractament amb fàrmacs que alteren l'hemostàsia (AAP, ACO). Esperem que sigui útil com a base per a unificar criteris i estandaritzar la nostra actuació.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Guía de Buena práctica clínica en Geriatría. Anciano afecto de fractura de cadera. Sociedad Española Geriatría y Gerontología, 2007. Disponible en: https://www.segg.es/media/descargas/Acreditacion%20de%20Calidad%20SEGG/Residencias/guia_fractura_cadera.pdf

2. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Can J Anaesth. 2008; 55:146-54.

3. Khan SK, Kalra S, Khanna A, Thiruvengada MM, Parker MJ. Timing of surgery for hip fracture: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. Injury 2009 Jul;40(7):692-697.

4. Brogan K, Akehurst H, Bond E, Gee C, Poole W, Shah NN et al. Delay to surgery does not affect survival following osteoporotic femoral fractures. Injury 2016 Oct;47(10):2294-2299.

5. Orosz GM, Magaziner J, Hanna EI, Morrison RS, Koval K, Gilbert M, et al. Association of timing of surgery for hip fracture and patients outcomes. JAMA. 2004; 291:1738-43.

6. Tratamiento multidisciplinar de la fractura de cadera. GEIOS Grupo de Estudio e Investigación de la Osteoporosis de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Septiembre 2009. Disponible en: https://www.sedar.es/file/2015/09/cadera.pdf

7. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016; CD00052, https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000521.pub3/media/CDSR/CD000521/CD000521.pdf

8. Reguant F, Constans M, Martinez E, Altes A, Bosch J. Should hip fracture surgery be delayed in patients receiving clopidogrel? J Hematol Thrombo Dis.2014;2:141. https://www.omicsonline.org/open-access/should-hip-fracture-surgery-be-delayed-in-patients-receiving-clopidogrel-2329-8790.1000141.pdf.

9. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. Br j Anaesth.2007; 99: 316-28.

10. A national clinical guideline Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of hip fracture in older people. 2009. Disponible en: http://www.sign.ac.uk/assets/sign111.pdf.

11. Bosch MA, Contreras E,Madoz P, Ortiz P, Pereira A, Pujol MM. The epidemiology of blood component transfusion in Catalonia, Northeastern Spain. Transfusion 2011; 51:105-16.

12. Cuenca J, Martínez AA, Herrera A, Panisello JJ, Sola A. Estudio de la evolución de la hemoglobina y el hematocrito según el tipo de fractura de cadera. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2002; 46:54-7.

13. Foss NB, Kehlet H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture. J Bone Joint Surg 2006; 88:1053-9.

14. Olivera P, Gabilondo M, Constans M, Tàssies D, Plensa E, Pons V, et al. Tromboc@tWorking Group recommendations for management in patients receiving direct oral anticoagulants. Med Clin (Barc). 2018; 151:210.e1-210.e13.

15. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018; 71: 553-64.

16. Collyer TC, Reynolds HC, Truyens E, Kilshaw L, Corcoran T, et al. Perioperative management of clopidogrel therapy: the effects on in-hospital cardiac morbidity in older patients with hip fractures. Br J Anaesth 2011; 107:911-5.

17. Burger W, Chemnitius JM, Kneissl GD, Rücker G. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention - cardiovascular risks after its

perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation - review and meta-analysis J Intern Med. 2005; 257:399-414.

18. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. Br J Haematol. 2016; 175:602-13.

19. Vela Vásquez RS, Peláez Romero R. Aspirin and spinal haematoma after neuraxial anaesthesia: Myth or reality? Br J Anaesth. 2015;115:688-98.

20. Scibelli G, Maio L, Savoia G. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: instructions for use. Minerva Anestesiol. 2017; 83:321-35.

21. Sierra P, Gómez-Luque A, Llau JV, Ferrandis R, Cassinello C, Hidalgo F. Recomendaciones de manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. Grupo de trabajo de la Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR). Actualización de la Guía de clínica pràctica 2018. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2018. https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.07.003

22. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. Eur J Anaesthesiol. 2017;34:332-95.

23. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010; 27:999-1015.

24. Boddaert J, Raux M, Khiami F, Riou B. Perioperative management of elderly patients with hip fracture. Anesthesiology. 2014;121:1336-4.

25. Fuertes Ferre G, Laita Monreal S, Ortas Nadal MDR, Sánchez Insa E, Sánchez Rubio-Lezcano J, Galache Osuna JG. Triflusal en pacientes con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico tratados con stent coronario. Rev Esp Cardiol. 2018;71:584-85.

26. Murdoch D, Plosker GL. Triflusal: a review of its use in cerebral infarction and myocardial infarction, and as thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Drugs. 2006; 66:671-92.

27. Llau JV, De Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. Eur J Anaesthesiol. 2007;24:387-98.

28. Nawarskas JJ, Snowden SS. Critical appraisal of ticagrelor in the management of acute coronary syndrome. Ther Clin Risk Manag. 2011; 7: 473-88.

29. Lina Badimon, Gemma Vilahur. Mecanismos de acción de los diferentes agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol Supl 2013; 13(B): 8-15.

30. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, Roth G.Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest. 2008; 133 (6 Suppl):199S-233S.

31. Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2016; 17:136. http://dx.doi.org/10.1186/s12891-016-0988-9.

32. Mattesi L, Noailles T, Rosencher N, Rouvillain JL. Review article Discontinuation of Plavix® (clopidogrel) for hip fracture surgery. A systematic review of the literature. Orthop Traumatol Surg Res. 2016;102:1097–101.

33. Mărginean A, Bănescu C, Moldovan V, Scridon A, Mărginean M, Bălaşa R, et al. The impact of CYP2C19 loss -of- function polymorphisms, clinical, and demographic variables on platelet response to clopidogrel evaluated using impedance aggregometry. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23:255-65.

34. Singla S, Sachdeva R, Uretsky BF. The risk of adverse cardiac and bleeding events following non cardiac surgery relative to antiplatelet therapy in

patients with prior percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2012; 60:2005-16.

35. Savonitto S, Caracciolo M, Catttaneo M, DE Servi S. Management of patients with recently implanted coronary stents on dual antiplatelet therapy who need to undergo major surgery. J Thromb Haemost. 2011; 9:2133-42.

36. Breivik H, Norum H, Fenger-Eriksen C, Alahuhta S, Vigfússon G, Thomas O, et al. Reducing risk of spinal haematoma from spinal and epidural pain procedures. Scand J Pain. 2018;18:129-50.

37. Arbona F C. Plaquetas, Guía sobre la transfusión de Componentes sanguíneos y derivados plasmáticos, Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS), 5.a ed. Barcelona, 2015. 63-L 79.

38. George JN. Platelets. Lancet. 2000; 355:1531-9.

39. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. J Thromb Haemost. 2011; 9:1730-7.

40. Wiviott SD, Antman EM, Braunwald E. Prasugrel. Circulation. 2010;122:394-403.

41. Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llau JV, de Andrés J, Gomar C, et al. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos en cirugía urgente y sangrado. Monitorización y tratamiento hemostático. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2015; 62:450-60.

42. Gines Escolar Albaladejo, Javier García Frade, Mª Fernanda López Fernandez, Vanessa Roldán Schilling. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). Última actualización: 10 abril 2016. Disponible en; https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/documentos/guias/GUIA_NAO_MODIFICADA_octubre_2012_R_GEA.pdf