

# Protocolo de reintroducción de la medicación anticoagulante en el paciente neuroquirúrgico

## Introducción

El manejo de los pacientes neuroquirúrgicos que reciben terapia anticoagulante continúa siendo, a día de hoy, un problema de especial importancia. Así mismo, el uso de medicación antitrombótica se halla ampliamente extendido.

Los pacientes que toman anticoagulantes/antiagregantes pueden necesitar atención neuroquirúrgica bien por presentar sangrados secundarios a dicho tratamiento, lesiones neuroquirúrgicas no hemorrágicas pero que precisen intervención, o simplemente procedimientos neuroquirúrgicos electivos.

Las consecuencias de la reintroducción de la anticoagulación temprana (sangrado-resangrado) o tardía (tromboembolismo) pueden ser devastadoras.

Por eso debemos responder a dos preguntas:

1. ¿Cuándo es segura la reintroducción de los ACO?
2. ¿Cuáles son los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones severas ante la suspensión de los ACO?

1. ¿Cuándo es segura la reintroducción de los ACO?

En pacientes con hemorragia cerebral aguda, se ha objetivado que en las primeras 6 horas del evento existe un sangrado activo, con aumento del tamaño del hematoma entre las 6 y las primeras 24 horas en un 10-15% de los pacientes. Menos de un 5% de los pacientes pueden seguir presentando incremento del sangrado a partir de las 24 horas hasta las 2 primeras semanas. Aquellos pacientes con sangrado cerebral que están bajo tratamiento anticoagulante y que no se suspende, pueden presentar un aumento del sangrado un 50% de ellos en las primeras 24 horas. La mortalidad por hemorragia cerebral asociada a los ACO es de alrededor de un 60%, teniendo un riesgo absoluto de sangrado de 0.3-1% por año.

El aumento del sangrado dentro de las primeras 24-48 horas se debe a que en la fase más temprana de cicatrización, en la fase inflamatoria, se basa en la formación y el mantenimiento de un trombo. Los anticoagulantes interfieren en la cascada de la coagulación que permite la formación del trombo. A las 48 horas, se produce la fase fibroblástica con la migración de fibroblastos, angiogénesis y contracción de la cicatriz, con lo que la cicatrización ya no depende tanto de la coagulación. La gliosis cerebral con proliferación astrocitaria y producción de la proteína ácida fibrilar tiene su pico máximo en los 3-4 primeros días. La interferencia del balance entre la formación del trombo y su lisis por la anticoagulación puede aumentar el riesgo de hemorragia (1).

Por otra parte, los pacientes con hemorragia cerebral aguda pueden desarrollar fenómenos tromboembólicos asociados a su comorbilidad o secundarios al ictus por alteración de la motilidad. La trombosis venosa profunda aparece a la semana tras el sangrado cerebral en un 2-15% de los pacientes (hasta un 40% de los pacientes hemipléjicos desarrollan TVE detectado por eco-doppler, siendo la mayoría asintomáticos). El tromboembolismo pulmonar suele presentarse a las 2-4 semanas hasta en 1-5% de los pacientes.

2. ¿Cuáles son los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones severas ante la suspensión de los ACO?

Según las Guías de práctica clínica basadas en la evidencia publicadas por la American College of Chest Physicians (ACCP) 2008, podemos dividir a los pacientes en tratamiento anticoagulante en diferentes grupos de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboembólicas arteriales o venosas en el perioperatorio:

	<i>Prótesis valvular</i>	<i>Fibrilación auricular</i>	<i>TVP/TEP</i>
<b>Alto riesgo</b>	Cualquier prótesis mitral. Prótesis aórticas mecánicas tipo bola o disco. Ictus o AIT reciente (<6 meses)	Score CHADS2 de 5-6. Ictus o AIT reciente (<3 meses) Enfermedad valvular reumática.	TVP/TEP reciente (<3 meses). Trombofilia severa (déficit de proteína C, S o antitrombina, anticuerpos antifosfolípido o alteraciones múltiples)
<b>Riesgo moderado</b>	Prótesis aórtica bivalva y uno de los siguientes: FA, ictus o AIT previo, HTA, DM, insuficiencia cardíaca o edad <75 años	Score CHADS2 de 3-4	TVP/TEP hace 3-12 meses. Trombofilia no severa (Factor V Leyden heterocigoto, mutación del factor II heterocigoto). TVP/TEP recurrente. Cáncer activo (en tto los último 6 meses o en paliación).
<b>Bajo riesgo</b>	Prótesis aórtica bivalva sin FA y no otros factores de riesgo para ictus	Score CHADS2 de 0-2 y no ictus o AIT previo.	TVP/TEP >12m sin otros FR.

Score CHADS2 0-6 pts: Insuficiencia cardíaca (1 pto), HTA (1 pto), >75 años (1 pto), DM (1 pto) e ictus previo o AIT previo o embolia arterial previa (2 pts).

El riesgo de trombosis significaría:

- Alto riesgo: >10% al año en portadores de prótesis valvulares y fibrilación auricular. En la TVP supone alto riesgo de nueva TVP/TEP.
- Moderado riesgo: 5-10% al año en portadores de prótesis valvulares y fibrilación auricular. En la TVP supone riesgo moderado de nueva TVP/TEP.
- Bajo riesgo: <5% al año al año en portadores de prótesis valvulares y fibrilación auricular. En la TVP supone bajo riesgo de nueva TVP/TEP.

Otra estratificación de pacientes en riesgo propuesta, similar a la previa, sería la descrita por Lazio en 1999 (1):

### **Grupo de pacientes**

#### **Grupo 1 Alto riesgo:**

- **TEP/TVP  $\leq 3$  m**
- **Trombo intracardíaco  $\leq 1$ m**
- **ACV/AIT  $\leq 1$ m, estenosis carotídea alto grado no qx o FA**
- **Bypass periférico de alto riesgo  $\leq 9$  m**
- **Otros tromboembolismos arteriales  $\leq 1$ m**

#### **Grupo 2 Moderado riesgo:**

- **Trombo intracardíaco  $> 1$ m**
- **Tromboembolismo arterial  $> 1$ m**
- **ACV/AIT con estenosis carotídea alto grado no qx o FA 2m a 1 año del último evento**
- **Cualquier prótesis valvular con FA**
- **Prótesis mitral mecánica o válvulas combinadas**
- **Bypass periférico de alto riesgo 9m-1año**
- **Diseción carotídea**

#### **Grupo 3 Bajo riesgo:**

- **ACV/AIT con FA  $> 1$ año**
- **Valvulopatía sin FA**
- **Válvulas aórticas mecánicas**
- **Válvulas biológicas**
- **FA exclusiva**
- **TVP/TEP  $> 3$ m**
- **Enfermedad vascular periférica**

En cuanto al riesgo de trombogenicidad de las distintas prótesis valvulares:

<b>Válvulas mecánicas</b>		<b>Trombogenicidad</b>
<b>Jaula-Bola</b>	Starr- Edwards	++++
<b>Disco lenticular simple oscilante</b>	Bjork-Shirley	+++
	Medtronic Hall	
	Omnicarbon	
<b>Disco lenticular bivalva</b>	St. Jude Medical	+++
	Carbomedics	
	Edwards-Duromedics	
<b>Biológicas</b>		
<b>Heterólogas</b>	Carpenter-Edwards	
	Hancock	+ a ++
	Ionescu-Shiley	
<b>Autólogas</b>		+

Una vez definidos las cuestiones iniciales, se define el manejo de los pacientes con hemorragia cerebral intraparenquimatosa y con hematoma subdural:

#### **A. Hemorragia cerebral secundaria a anticoagulación**

1. Se debería revalorar la indicación del tratamiento anticoagulante.
2. Los datos disponibles no permiten una estimación segura a largo plazo de la recurrencia del sangrado en los supervivientes:
  - a. Suelen incluirse pacientes jóvenes con válvulas protésicas, con riesgo absoluto de recurrencia menor que en los más ancianos con fibrilación auricular.
  - b. RM cerebral-ecogrado: detectan microsangrados que podrían estratificar el riesgo de recurrencia, pero no tienen la suficiente sensibilidad ni especificidad.
  - c. Para la **prevención primaria** del infarto isquémico en pacientes con FA en los mayores, el alto riesgo a largo plazo de la recurrencia del sangrado cerebral no garantiza la reiniciación de la ACO.
  - d. Para la **prevención secundaria** del infarto isquémico en pacientes con FA o en válvulas protésicas, el riesgo de tromboembolismo en ausencia de ACO es mucho mayor, y el riesgo/beneficio parece favorecer la reintroducción de la ACO.

### 3. Tiempo óptimo:

- a. Los datos disponibles son inadecuados para determinarlo, tras una hemorragia cerebral. El tratamiento agudo para revertir la ACO puede ser un factor en esta decisión: altas dosis de Vitamina K pueden hacer refractarios a los pacientes durante días a la reintroducción de la anticoagulación.
- b. El riesgo trombótico puede ser mayor en pacientes tratados con concentrados de complejo protrombínico.
- c. En una revisión de Hawryluk 2010 sobre 63 publicaciones (sin embargo, la mayoría son casos únicos), recoge que las complicaciones post reintroducción ACO son:
  - i. Complicaciones hemorrágicas más comunes en las primeras 24-72h. Factores de Riesgo: jóvenes, traumatismo, HSD, fallo reversión ACO.
  - ii. Complicaciones tromboembólicas >72h. Más frecuente en jóvenes, sangrado espinal, hemorragias múltiples, causas no traumáticas.
- d. Datos dispersos, la mayoría retrospectivos. La mayoría de las hemorragias suceden cuando la ACO se empieza las primeras 24 horas. Las tromboembólicas cuando se reiniciaron >72h.
- e. Alternativas propuestas según la bibliografía:
  - i. Suspender la ACO de 4 a 6 semanas
  - ii. Suspender la ACO de 1 a 2 semanas
  - iii. Heparina ev en dosis anticoagulantes inmediatamente después de corrección del INR.
- f. La hipótesis de la disparidad en fenómenos tromboembólicos es el estado protrombótico causado por la infusión a altas dosis de concentrados de complejo protrombínico (CCP).

### 4. En ausencia de consenso:

- a. Si el INR se corrige con CCP: empezar con bajas dosis de heparina subcutánea o HBPM 48h después de HIC para profilaxis TVP.
- b. Para pacientes que precisan reintroducción de ACO, se puede reiniciar a los 7-14 días.
- c. Medias de compresión neumáticas y deambulacion temprana.
- d. Control HTA.

### 5. En cuanto a los antiagregantes:

- a. Aumentan el riesgo de sangrado en pacientes con ACO, por lo que se presume que aumenta el riesgo de recurrencia del sangrado cerebral. Aumenta en 2.4 el riesgo relativo de sangrado el uso concomitante de warfarina y aspirina vs warfarina sólo.
- b. Antiagregantes (incluida AAS baja dosis) deberían evitarse en pacientes en los que se halla reiniciado ACO tras hemorragia cerebral.

- c. Si se debe usar Antiagregantes, conseguir el INR bajo más efectivo (1.8-2.5 en FA) antes de reiniciarlos, con control exhaustivo INR y PA (↓PAS en 10 mmHg puede disminuir R recurrencia en la mitad)

## **B. Hemorragia cerebral aguda o previa**

- a. Pacientes con HIP aguda o previa se excluyen de los ensayos antitrombóticos por miedo a empeorar el sangrado intracerebral. Por ello, la eficacia y seguridad de los anticoagulantes y de los antiagregantes en pacientes con HIP provienen de datos observacionales débiles.
- b. Prevención TVP
  - i. Medias de compresión intermitente
  - ii. Guías American Heart Association/American Stroke Association Council: recomiendan que tras documentar el cese del sangrado, bajas dosis de HBPM o heparina no fraccionada podrían añadirse en paciente con alto riesgo (encamados) en el primer día tras HIP.
- c. Tratamiento TVP:
  - i. Sin consenso.
  - ii. Riesgo de TP fatal 25% en TVP no tratada.
- d. **HIP agudo:** sangrado activo en 6 horas, con aumento del hematoma en 6-24h en 10-15% pacs // TVP evidente clínicax >1 sem 2-15%pacs
  - i. Compresión intermitente neumática: prevención TVP
  - ii. En pacs con TVP o TP no fatal en >4 días postictus: se recomienda heparina, HBPM o heparinoides, seguidos de ACO a baja dosis (INR 2.0) durante 3 meses.
- e. **HIP previo:**
  - i. Supervivientes con ↑Riesgo aterotrombótico: AAS
  - ii. Supervivientes con ↑Riesgo isquemia tromboembólica: ACO
  - iii. Control agresivo PA.
- f. **A favor reintroducción ACO:**
  - i. Sangrado hemisférico profundo
  - ii. Buen control TA, Glu y lípidos.
  - iii. Elevada probabilidad de trombosis recurrente (CHADS2)
  - iv. Buen control previo INR.
  - v. HIP no relacionado con ACO.
  - vi. → ACO 7-14 días.
- g. **En contra reintroducción ACO:**
  - i. HIP lobar, sobre todo si presentan signos de microangiopatía
  - ii. PA mal controlada
  - iii. ↓probabilidad de trombosis recurrente (CHADS2)
  - iv. Mal control previo INR.
  - v. → ACO (si hay que reiniciar): 10-30 sems
- h. Recomendaciones:
  - i. AAS: sólo supervivientes con elevado riesgo de aterotrombosis

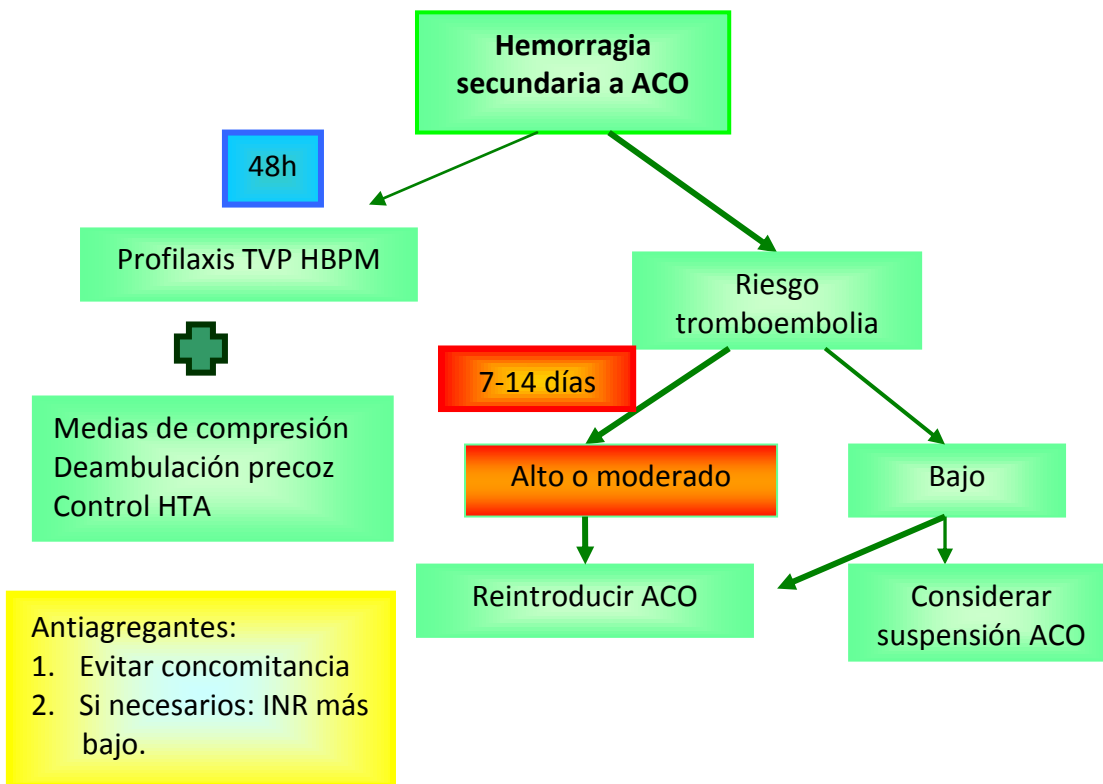
- ii. ACO: sólo supervivientes con elevado riesgo infarto cardioembólico (prótesis valvulares, miocardiopatía dilatada, trombo intracardíaco)
- iii. 1 estudio sugiere reiniciar 1-2 m, pero sobre todo FA
- iv. En pacs con válvulas mecánicas o trombo intracardíaco: 7-10 días, con INR 2.0-2.5, con control agresivo de la PA.
- i. Metaanálisis de ensayos controlados randomizados: los antiagregantes pueden ocasionar un 40% del aumento relativo del riesgo de sangrado inicial, sin embargo, el aumento absoluto del riesgo es muy pequeño. En la angiopatía amiloide, se asocia con aumento del riesgo de recurrencia de la hemorragia cerebral.
- j. Aunque la aspirina reduce el riesgo del infarto isquémico en 25%, se anula el beneficio por el riesgo elevado de recurrencia del HIP, que causa mayor incapacidad que el infarto.
  - i. No se indicaría en HTA, DM, DL o ausencia de enfermedad cardíaca. Tampoco en prevención primaria cardiovascular
  - ii. Se indicaría en FA, cardiomiopatía, estenosis grandes vasos intra/extracraneales
- k. Tiempo reintroducción AAS
  - i. Existe un menor riesgo de resangrado >10 días
  - ii. AHA/ASA guidelines 2006: 1-2 semanas
  - iii. Aspirina =48h si se requiere profilaxis tromboembolismo, si neuroimagen estable.
  - iv. Bajas dosis son tan efectivas y más seguras que altas dosis: 30-160 mg/día
- l. ACO
  - i. AHA/ASA guidelines 2011:
    - 1. heparina ev más segura que ACO.
    - 2. Reintroducción ACO 3-4 semanas, con estricto control INR, siempre en el rango terapéutico más bajo.

### C. Hematoma subdural

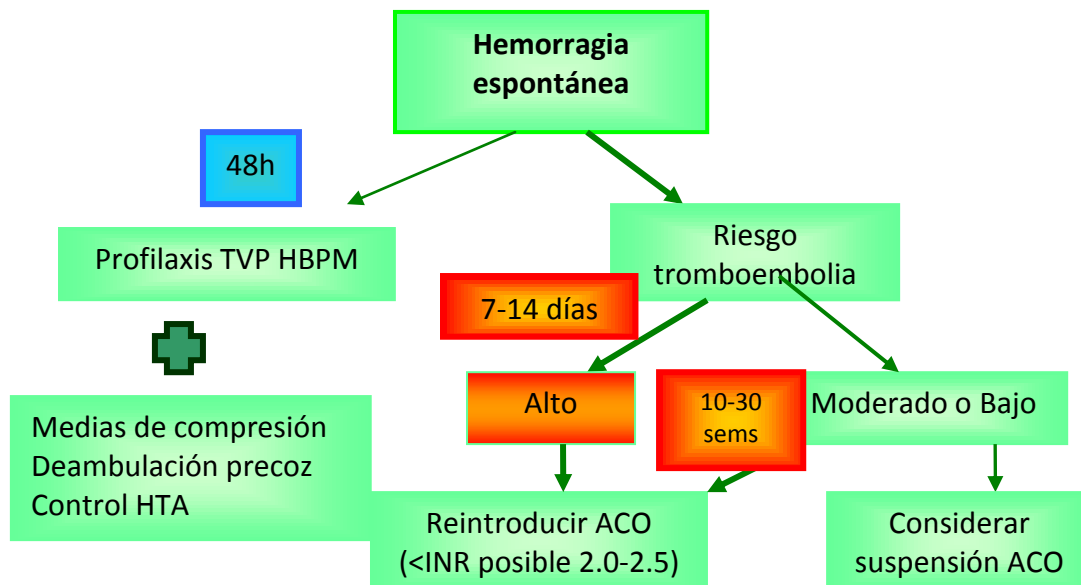
- a. Según un metanálisis realizado por Chari y colaboradores en 2013:
  - i. 31-41% HSD toman ACO/AAP
  - ii. Pacientes con warfarina 42.5% riesgo relativo de HSD. Desconocido en AAP
  - iii. 47.7% neurocirujanos se encuentran una vez a la semana con el problema de reintroducir-no reintroducir
  - iv. **59.4% confían en su propia intuición y en pasadas experiencias.**
  - v. Riesgo de recurrencia < 1mes: período alto riesgo de recurrencia
  - vi. 72h-30 semanas para reintroducir ACO, pero incluye todos los sangrados intracraneales.
  - vii. Niveles terapéuticos reintroducción ACO postoperatoriamente:
    - 1. Warfarina necesita unos días para alcanzar niveles, por lo que se considera que la reintroducción sería segura iniciarla un poco antes del mes.

2. Terapia puente con HBPM se utiliza para cubrir el estado inicial protrombótico por la warfarina. Investigaciones recientes sugieren que incluso la HBPM profiláctica aumenta el riesgo de recurrencia en el postoperatorio y no sería apropiado su uso.
  3. También influiría el tratamiento de reversión: plasma fresco congelado, Complejo protrombínico o Vitamina K.
- b. En un estudio prospectivo publicado por Yeon en 2012, reiniciándose la anticoagulación a los 3 días:
- i. La recurrencia del HSD es del 15.8% al mes, similar a los no anticoagulados, estando asociada a edad >75 años y con un grosor del HSD de >25 mm. Sin embargo no se halla asociación con la anticoagulación.

Ante los datos expuestos se propone el siguiente protocolo para la reintroducción de la anticoagulación en el paciente neuroquirúrgico:







**Antiagregantes:**

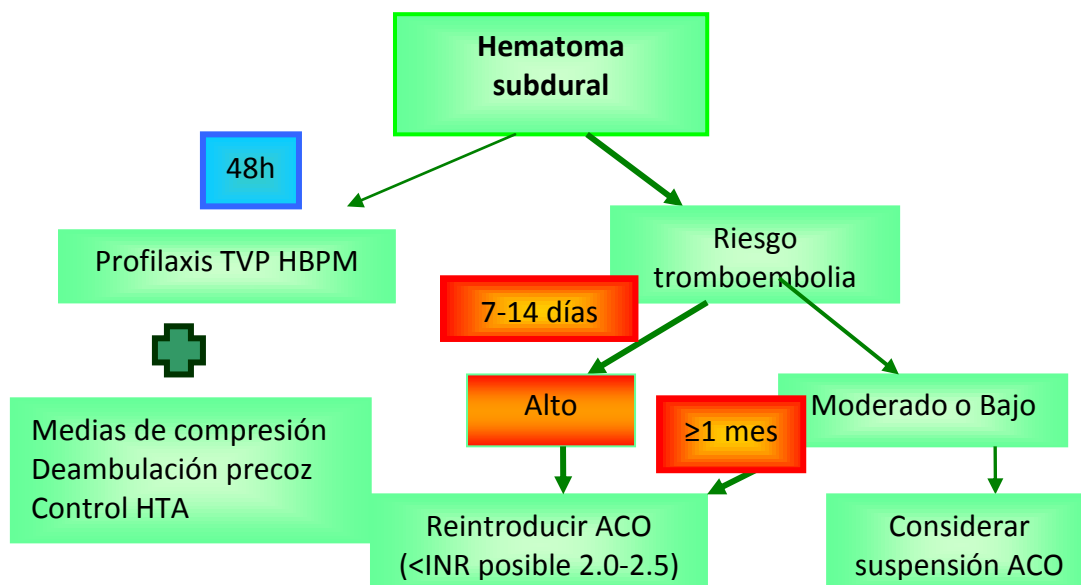
1. Sólo si elevado riesgo de aterotrombosis (FA, cardiomiopatía, estenosis grandes vasos)
2. Contraindicado en angiopatía amiloide.
3. dosis bajas 30-160 mg/d

**A favor ACO**

1. Sangrado hemisférico profundo
2. Buen control PA, Glu y lípidos
3. Buen control INR previo
4. HIP no relacionado con ACO

**En contra ACO**

1. Sangrado lobar (st si microangiopatía)
2. Mal control PA, Glu y lípidos
3. Mal control INR previo
4. ↓ probabilidad de trombosis recurrente



## Bibliografía

- (1) Anticoagulation in Neurosurgical Patients. Lazio B, Simard M. Neurosurgery, Vol 45 (4). Octubre 1999.838
- (2) Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with an acute or prior intracerebral hemorrhage. Wijdicks E. UpToDate 2013
- (3) Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. Crawley F. et al. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 2000, Vol 69. Págs 396-398
- (4) Management of warfarin-associated intracerebral hemorrhage. Freeman WD. UpToDate 2013
- (5) Spontaneous intracerebral hemorrhage: prognosis and treatment. Rordfor G. UpToDate 2013
- (6) Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with brain tumor. Wen PY. UpToDate 2013
- (7) Manejo de la anticoagulación en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas: hemorragia mayor y procedimientos invasivos. Arias MC. Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo. Preguntas Clínicas y evidencias en M.I.
- (8) Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage. Majeed A et al. American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2010, 41: 2860-2866.
- (9) Safety of discontinuation of anticoagulation in patients with intracranial hemorrhage and high thromboembolic risk. Phan TG et al. Arch Neurol. Diciembre 2000. Vol 57: 1710-1713
- (10) Risk analysis of thrombo-embolic and recurrent bleeding events in the management of intracranial haemorrhage due to oral anticoagulation. De Vleeschouwer S et al. Acta Chirurgica Belgica. 2005. Vol 105 (3): 268-274
- (11) The dilemma of discontinuation of anticoagulation therapy for patients with intracranial hemorrhage and mechanical heart valves. Wijdicks EF et al. Neurosurgery. 1998, 42 (4): 769-773
- (12) Recommencement of anticoagulation in chronic subdural haematoma: a systematic review and meta-analysis. Chari A et al. British Journal of Neurosurgery. 2013. DOI: 10.3109/02688697.2013.812184.
- (13) Safety of early warfarin resumption following burr hole drainage for warfarin-associated subacute or chronic subdural hemorrhage. Yeon JY et al. Journal of Neurotrauma. Mayo 2012. 29 (7): 1334-1341.
- (14) Management and outcome of patients with acute traumatic subdural hematomas and pre-injury oral anticoagulation therapy. Sneft C et al. Neuro Res. 2009. 31 (10): 1012-1018
- (15) The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. Elliot J, Smith M. Anesthesia and Analgesia. 2010. Mayo 1, 110(5): 1419-27
- (16) Management of intracranial hemorrhage in patients with Leith ventricular assist devices. Wilson TJ et al. Journal of Neurosurgery. 2013. 118:1063-1068

- (17) Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk. Hawryluk GWJ. Et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2010. 8:1500-1508
- (18) Risks of thromboembolism and bleeding with thromboprophylaxis in patients with atrial fibrillation: a net clinical benefit analysis using a "real World" nationwide cohort study. Olesen JB et al. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011. 106/4: 739-749
- (19) Protocolo de actuación en el manejo del paciente anticoagulado y antiagregado. Embid C. Servicio de anestesia y reanimación. Hospital General d' Elda
- (20) Manejo de antiagregantes en perioperatorio de cirugía programada no cardíaca. Versión 1. Julio 2010. Hospital Clínico de San Carlos
- (21) Manejo de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. Hospital Donostia. 2011.
- (22) Anticoagulation Pocket Cards. Adapted from the ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9<sup>th</sup> Edition. University of Colorado Hospital.