

Care sunt implicatiile anesteziei spinale pentru operatia cezariana la gravidele cu terapie anticoagulantă în sarcina ?

Marius Novac

UMF Craiova

CEEA 2016

Introducere

- Anesteziștii se confruntă adesea cu o problemă: dacă riscul tehnicilor de anestezie regională este crescut atunci când este efectuat la pacienți cu anomalii de coagulare/terapie antitrombotică și, în caz afirmativ, dacă riscul este atât de crescut încât tehnicile trebuie modificate sau evitate.
- Acest lucru nu apare numai pentru că popularitatea anesteziei regionale este în creștere, ci și pentru că utilizarea de medicamente anticoagulante în prevenirea tromboembolismului venos se extinde, așa cum arată numărul de diferite medicamente aflate în uz.

- Utilizarea de medicamente anticoagulante și antitrombotice la pacientele gravide presupune provocări importante pentru anestezist, deoarece aceste categorii de paciente au nevoie de analgezie în travaliu și anestezie regională pentru operația cezariană.
- HGMM este administrat pentru profilaxia tromboembolismului venos (TEV) la femeile cu risc ridicat: trombofilie ereditară sau cu antecedente de complicații ale sarcinii.
- Tipul de HGMM utilizat, regimul de dozare, nivelul anti-Xa și frecvența de monitorizare a anti-Xa, sunt extrem de variabile la gravide deoarece se bazează pe date obținute din studiile pilot, observaționale sau pe baza unor dovezi empirice.

Istoric

- Enoxaparina (30 mg X 2/zi), prima HGMM care a fost aprobată de US Food and Drug Administration (FDA), a fost distribuită pentru uz general, în mai 1993.
- În decurs de 1 an, două cazuri de hematom spinal au fost raportate prin intermediul sistemului MedWatch. Cazuri noi de hematom spinal au continuat să apară, unele cazuri cu paraplegie permanentă, astfel că riscul de hematom epidural/spinal la administrarea de două ori pe zi de enoxaparină, a fost raportată și calculată la 1: 40.800 după anestezia spinală, 1: 6.600 după puncția epidurală simplă, și 1: 3.100, după puncție epidurală cu insertie de cateter epidural.

- În 1997, US Food and Drug Administration a emis un avertisment, care a atras atenția asupra riscului de hematom epidural sau spinal, la utilizarea concomitentă a heparinelor cu greutate moleculară mică (HGMM) și anestezia epidurală sau spinală.

- În 2002, Societatea Americana de Anestezie Regională și Medicina Durerii (ASRA) a convocat cea de-a doua Conferință privind Consensul administrării anticoagulantului și efectuarea anesteziei regionale pentru a furniza orientările necesare îmbunătățirii siguranței de anestezie și analgezie la nivelul canalului rahidian la pacientele cu administrare de anticoagulante.
- Conferința de Consens ASRA a concluzionat că tromboprofilaxia subcutanată (minidoze) cu heparină nefracționată standard nu contraindică utilizarea unor tehnici de anestezie la nivelul canalului rahidian. Cu toate acestea, numărul de trombocite trebuie evaluat înainte de administrarea anesteziei la nivelul canalului rahidian sau de scoatere a cateterului la pacientele care au primit heparină nefracționată standard, pentru mai mult de 4 zile.
- La pacientele care primesc terapie pe termen lung, anticoagulant oral, tratamentul anticoagulant ar trebui oprit cu cel puțin 4 la 5 zile înainte de procedura planificată, și PT / INR ar trebui să fie evaluate înainte de a efectua orice manevră la nivelul canalului rahidian.

- Heparinele cu greutate moleculară mică sunt considerate a fi mai eficace pentru tromboprofilaxie decât heparina nefracționată standard și a fost utilizată în condiții de siguranță la femeile gravide

American College of Obstetricians and Gynecologist Committee on Obstetric Practice. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin during pregnancy. ACOG Committee Opinion No.211. Washington, DC, ACOG, November 1998.(Int J Gynaecol Obstet 1999; 65:89-90

Conferința de Consens ASRA a concluzionat că la pacientele cărora li se administrează HGMM preoperator pentru tromboprofilaxie, efectuarea manevrei anestezice la nivelul canalului rahidian să se facă la cel puțin 10 la 12 ore după ultima doză de HGMM.

Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al: Regional anesthesia in the anticoagulated patient: Defining the risks. (The second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation.). Reg Anesth Pain Med 2003; 28:172-197

- In Europa, administrarea unei singure doze de enoxaparină (40 mg) a prezentat o incidență mai mică a hematomului spinal. Intr-un studiu suedez retrospectiv autorii au constatat un risc de 1: 156.000 după anestezia spinală și de 1: 18.000 în anestezia epidurală. Sângerările au fost rare în populația obstetricală (1: 200.000), comparativ cu cea a femeilor cu artroplastie de genunchi (1: 3.600). Studiile ulterioare au arătat o incidență de 1: 2.700 până la 1: 19.505

Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*, 101 (2004), pp. 950–959

- Cu toate acestea, Cook a prezentat rezultatele actualizate la Al treilea Proiect de Audit Național al Royal College of Anaesthetists, în care au fost observate doar opt cazuri de hematom spinal la 707.405 anesteziilor spinale. Dintre acestea, doar cinci au îndeplinit criteriile de includere, iar incidența a fost calculată la 1: 88.000 până la 1: 140.000 .

Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the third national audit project of the royal college of anaesthetists. *Br J Anaesth*, 102 (2009), pp. 179–190).

Riscul de hematom spinal

- De-a lungul anilor, unui număr mare de paciente gravide ce au primit tratament pentru profilaxia tromboembolismului sau în cadrul diagnosticului de trombofilie, cu heparine cu greutate moleculară mică (HGMM), li s-a efectuat anestezie sau analgezie la nivelul canalului rahidian și s-a constatat că acestea nu au suferit complicații neurologice.
- Măsurile de precauție pentru practica anestezică în condiții de siguranță include de obicei următoarele:
 - (1) administrarea unor doze corecte de heparine,
 - (2) Efectuarea unei tehnici atraumatice,
 - (3) evaluarea numărului de trombocite la pacientele supuse tratamentului prelungit cu heparine.

- Atunci când avem o pacientă trombocitopenică, anestezistul ar trebui să ia în considerare următorii factori:

(1) semne clinice de hemoragie,

(2) numărul de trombocite recente,

(3) o modificare recentă a numărului de trombocite,

(4) calitatea trombocitelor,

(5) orice modificare a factorilor de coagulare,

(6) cântărirea risc/ beneficiu de a efectua anestezie la nivelul canalului rahidian.

Măsurarea timpului de sângerare nu este de ajutor în determinarea riscului de hematom epidural.

- La pacientele cu coagulopatii preocuparea principală o reprezintă apariția unui hematom în timpul anesteziei regionale. În literatura de specialitate există doar câteva cazuri publicate de hematoame subdurale spinale sau epidurale, după efectuarea anesteziei la nivelul canalului rahidian la pacientele gravide.

- Deși incidența hematomului spinal/epidural este mică, severitatea clinică a consecințelor sale, precum și cheltuielile de judecată care ar urma acestui eveniment advers, face esențial să se dezvolte strategii solide pentru managementul pacienților cu anticoagulante în timpul anesteziei canalului rahidian.
- Nu există informații sugestive cu privire la incidența hematoamelor simptomatice și non simptomatice după anestezia regională. Majoritatea celor simptomatice apar spontan și sunt observate atât la pacientele cu terapie anticoagulantă cât și la cele fără administrare de terapie anticoagulantă.

- Acest fapt sugerează că apariția unui hematom epidural după anestezie la nivelul canalului rahidian, fie este foarte rară (a fost supraestimată) sau este subevaluată.
- Astfel, s-ar părea că riscul unui hematom după anestezia epidurală sau spinală la o pacientă cu terapie anticoagulantă nu s-a dovedit a fi mai mare decât riscul unui hematom care apare spontan.

- Hematomul spinal este o complicație rară, dar cu potențial devastator asociată anesteziei spinale. Sângerarea la nivelul canalului rahidian este deosebit de gravă: o astfel de sângerare este inițial asimptomatică și, deoarece canalul rahidian este un spațiu nonexpandabil, hematomul rezultat se poate dezvolta rapid și determina compresia măduvei spinării, ceea ce duce la paraplegie. Apariția mai puțin frecventă a acestui eveniment advers a făcut cuantificarea probabilității sale dificilă

- Majoritatea hematoamelor spinale apar in spatiul epidural, din cauza plexurilor venoase de la acest nivel. Cu toate acestea, sursa reală a sângerării (arterial sau venos) este controversată. Sângerarea dintr-o sursă arterială ar determina o acumulare rapidă și poate determina o ischemie neuronală la scurt timp după trauma vasului. Cu toate acestea, cele mai multe hematoame spinale devin simptomatice cateva zile dupa plasarea acului / cateterului, nu imediat după operație, sugerând că sângerarea nu este arterială. Pe de altă parte, o sursă venoasă ar determina o acumulare mai lentă.

- De asemenea, deoarece hematomul spinal este rar, recomandările privind anestezia regională și utilizarea concomitentă a tromboprolifaxiei sau a terapiei antitrombotice, ar avea o mai mare valoare predictivă dacă studiile raportate ar fi prospective și randomizate și nu bazate doar pe rapoarte de caz și recomandările experților

- O metaanaliză amplă realizată de Tryba a estimat incidența totală a hematomului la nivelul canalului rahidian la pacienții supuși anesteziei regionale, incidența fiind de 1:150.000 pentru anestezia epidurală și de 1:220.000 pentru rahianestezie. Din păcate, nu a existat nici o încercare de a delimita riscul tulburărilor de sângerare asociate, administrarea de anticoagulante, injectarea traumatică sau dificilă, sau momentul introducerii sau îndepărtării cateterului în legătură cu terapia anticoagulantă.

- Cu toate acestea, indicii recente sugerează o incidență mai mare, deoarece studiile utilizate în aceste calcule au fost efectuate înainte de rutina tromboprofilaxiei perioperatorii.
- În studiile publicate înainte de disponibilitatea pe scara largă a dosarelor medicale electronice, rata hematoamelor epidurale cauzate de cateterizarea epidurală au fost reduse și totuși estimările recente au arătat o rată mult mai mare, probabil datorită adoptării tot mai mare a AIMS (Anesthesia Information Management Systems) și a altor surse de înregistrări electronice.

Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 1993;28:179–181)

Bateman B, Mhyre JM, Ehrenfeld J, et al. Brief report: the risk and outcomes of epidural hematomas after perioperative and obstetric epidural catheterization: a report from the multicenter perioperative outcomes group research consortium. Anesth Analg. 2013;116:1380–1385).

Factori de risc

- Apariția hematomului spinal este mai mult spontană decât ca rezultat al anesteziei la nivelul canalului rahidian. Cele mai multe hematoame spontane sunt idiopatice. Cazurile legate de un tratament anticoagulant și malformații vasculare sunt a doua și a treia cele mai comune cauze. Utilizarea concomitentă de anticoagulante este principalul factor de risc legat de hematomul spinal.

- Dintre tipurile de anestezie la nivelul canalului rahidian, riscul de hematom spinal este mai mare la utilizarea cateterelor epidurale, urmat de puncția epidurală simplă și mai puțin frecvent după o singură puncție subarahnoidiană, acesta din urmă probabil din cauza acelor subțiri utilizate în tehnică. Îndepărtarea cateterului este la fel de critică ca și inserția. Prin urmare, leziunile vasculare pot apare la aceeași incidență dar jumătate din cazurile de hematom spinal apar în timpul îndepărtării cateterului epidural .

- Este imposibil să se determine în mod concludent factorii de risc pentru dezvoltarea hematomului spinal la pacienții care au suferit anestezie regională numai prin intermediul evaluărilor seriilor de caz, care reprezintă doar pacienții cu complicații și nu definesc pe cei care au suferit o analgezie lipsită de evenimente la nivelul canalului rahidian. Cu toate acestea, studii geografice incluzive care evaluează frecvențele complicațiilor (inclusiv hematomul spinal) și, de asemenea, identificarea subgrupurilor de pacienți cu risc mai mare sau mai mic, sporesc stratificarea riscului.

Clinica, tratamentul și prevenirea efectelor adverse

- Căutarea unui anticoagulant ideal pentru tromboprofilaxie, reprezintă tranziția către agenți cu o eficacitate îmbunătățită asupra profilului de siguranță al pacienților, asupra unui potențial redus de sângerare, precum și beneficii asupra scăderii a costurilor.
- Nu există recomandări specifice pentru efectuarea anesteziei /analgeziei la nivelul canalului rahidian la pacientele ce presupun ca măsuri de tratament anticoagulantul.

- Modificările fiziologice asociate cu sarcina sunt susceptibile de a afecta farmacodinamica anticoagulantelor și a multor medicamente antitrombotice. Momentul imprevizibil al travaliului și nașterii poate modifica, de asemenea, planificarea anesteziei și luarea deciziilor pentru pacientele cu terapie anticoagulantă.
- Planurile de urgență pentru analgezia în travaliu și a anesteziei pentru operația cezariană ar trebui să fie făcute la toate pacientele care primesc tratament obstetrical anticoagulant.

Farmacokinetica și farmacodinamica agenților antitrombotici

- Pentru a evalua riscurile de a provoca un hematom spinal în prezența terapiei antitrombotice în perioada perioperatorie, trebuie să existe o înțelegere a farmacokineticii și farmacodinamicii agenților antitrombotici care pot fi utilizați.
- Pentru a gestiona pacienții cu terapie anticoagulantă / trombolitică, înțelegerea farmacokineticii și farmacodinamicii interacțiunilor medicamentoase este necesară (în special pentru medicamentele recent introduse).
- Informațiile pentru ghidarea practicii clinice, cum ar fi momentul de administrare a terapiei anticoagulante / tromboprolifaxiei și siguranței corespunzătoare raportate la momentul efectuării unor proceduri invazive, nu au fost abordate în mod satisfăcător sau științific.

- Informații necesare pentru a răspunde la parametrii clinici de bază, ar fi timpul de înjumătățire plasmatică ($T_{1/2}$) și timpul până la concentrația plasmatică maximă (T_{max}), împreună cu considerații serioase pentru orice disfuncție de organ (renale, hepatice, cardiace și sistemice).
- Opiniile și recomandările bazate pe dovezi sunt bazate pe recomandări / ghiduri ale mai multor societăți respectate, inclusiv American Society of Regional Anesthesia (ASRA), American College of Chest Physicians (ACCP), și European Society of Regional Anesthesia (ESRA).

- Heparinele cu greutate moleculară mică constau dintr-o varietate de fragmente ale moleculei mai mari de heparină. Această fracționare duce la o biodisponibilitate mai predictibilă (100%), un timp de înjumătățire mai lung, un efect redus asupra trombocitelor și inhibarea dependentă de doză specifică a factorului Xa activat. Nivelul factorului anti-X activat nu este predictiv pentru riscul de sângerare în timpul sau după efectuarea anesteziei regionale.
- Proprietățile biochimice și farmacologice ale HGMM sunt diferite de cele ale heparinei nefracționate standard. Cele mai relevante sunt lipsa monitorizării răspunsului anticoagulant (nivel anti-Xa), prelungirea timpului de înjumătățire și ireversibilitatea la protamină.

- De exemplu, timpul de înjumătățire plasmatică al HGMM, care este de 3-6 ore după injectare subcutanată, este dependent de doză. Peak-ul Anti-Xa apare la 3 până la 5 ore după administrare. Cu toate acestea, deoarece timpul de înjumătățire este de 3 până la 4 ori mai mare decât în cazul heparinei nefracționate standard, o activitate semnificativă anti-Xa este încă prezentă la 12 ore după injectare. O investigație clinică a raportat un efect anticoagulant semnificativ prezent la momentul scoaterii cateterului epidural la pacienții care au primit HGMM de doua ori pe zi, comparativ cu administrarea o data pe zi.

Douketis JD, Kinnon K, Crowther MA. Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost.* 2002;88:37Y40.

- O serie de studii au evaluat proprietățile farmacocinetice relevante ale HGMM la pacienta gravidă în timpul perioadelor prenatală și postpartum. Norris și colaboratorii au investigat pacientele supuse tromboprofilaxiei cu tinzaparin subcutanat. Niveluri scăzute de activitate terapeutică (anti-Xa > 0,1 UI/ml) au fost raportate la 36 de săptămâni de sarcină, comparativ cu 24 de săptămâni de gestație, cu un peak anti-Xa la 4 ore post-injecție. Nivelurile anti-Xa au fost extrem de mici la 24 de ore post-injecție și nu există dovezi de bioacumulare raportate. Nivelurile anti-Xa au fost, de asemenea, corelate cu greutatea pacientului (P <0,001).

Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. *Thromb Haemost* 2004;92:791–6.

- Dar evaluarea nivelurilor anti-Xa pentru a determina riscurile de sângerare la pacienții tratați cu HGMM este controversată.
- Managementul perioperator al pacienților care au primit HGMM necesită coordonare și comunicare. De asemenea, este important de remarcat faptul că, chiar și atunci când există protocoale de dozare a HGMM și gestionare a inserției/retragerii cateterului, acestea s-ar putea să nu fie urmate îndeaproape.

- **Normele farmacocinetice de bază pentru efectuarea anesteziei regionale includ următoarele:**

1) 8 ore interval pentru anestezia regională (timpul dintre sfârșitul intervenției chirurgicale / procedurii la nivelul canalului rahidian și peak-ul plasmatic al anticoagulantelor postoperatorii);

2) nu se efectuează anestezie la nivelul canalului rahidian sau îndepărtarea cateterului până la cel puțin de $2 \times T_{1/2}$ [timp de înjumătățire] ($T_{1/2}$ este în funcție de funcția renală și hepatică), după administrarea ultimului anticoagulant pentru a avea un raport optim risc/beneficiu. Pentru o mai mare eficacitate farmacodinamică sau o aplicare mai conservatoare, se utilizează $5 \times T_{1/2}$ la pacienții cu risc crescut sau la noi anticoagulante cu experiență clinică limitată;

3) după îndepărtarea cateterului / puncția canalului rahidian, următoarea administrare a anticoagulantului, ar trebui să se bazeze pe timpul necesar medicamentului pentru a ajunge la activitatea maximă, care se calculează astfel: timpul de hemostază (6-8 ore la pacienți fara coagulopatii cunoscute) minus timpul pentru a realiza peak-ul plasmatic (adică, dacă medicamentul X necesită 4 ore pentru a atinge peak-ul plasmatic, atunci acesta poate fi administrat la 2-4 ore postanestezie);

4) vigilență clinică în timpul orelor / zilelor inițiale după o anestezie regională.

- Studii publicate în literatura de specialitate asupra anesteziei regionale la pacienții trombocitopenici sunt puține și retrospective și nu exclud posibilitatea ca trombocitopenia să crească riscul de hematom epidural. Cu toate acestea, nu există dovezi publicate care să sugereze că un număr specific de trombocite prezice riscul de hematom epidural la pacienții obstetricali.
- În unele cazuri, trombocitopenia severă și coagulopatiile pot apare după plasarea unui cateter epidural. În astfel de cazuri, mulți anesteziști susțin că cateterul nu ar trebui scos până când pacienta nu are timpii de coagulare în limite normale.

- Recomandari europene: doza administrării HGMM este o dată pe zi, cu prima doză administrată la 10 până la 12 ore preoperator.
- În general, tromboprofilaxia HGMM nu este încă considerată o contraindicație pentru anestezia epidurală / analgezie în Europa.

Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia: is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:605-609; Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Semin Thromb Hemost.* 1993;19(suppl 1):147-15.1.

Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, Riess H, Wulf H, Burkle H. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/ anticoagulation: revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensiv Med.* 2007;48:S109-S124.

- Societățile europene și americane au publicat ghiduri cu scopul de a crește securitatea în efectuarea anesteziei la nivelul canalului rahidian la pacienții tratați cu anticoagulante.
- Rosencher și colab. au propus o nouă strategie pentru gestionarea pacienților cu privire la noile anticoagulante. Potrivit acestei strategii, introducerea și retragerea ulterioară a acului / cateterului din canalul rahidian, trebuie să fie făcută într-un moment superior a două perioade de înjumătățire, prin eliminarea ultimei doze de anticoagulant utilizat.

- Baza acestei propuneri este faptul că 30% până la 40% din funcția factorilor de coagulare este necesară pentru hemostază, astfel încât, după două perioade de înjumătățire, concentrația de medicament în sânge este aproape 25% din cea inițială.
- Doza de anticoagulant următor trebuie administrată la un interval de timp (dT) obținut prin scăderea timpului pentru a produce cheag de sânge stabil, considerat la 8 ore, și timpul necesar pentru ca medicamentul să atingă peak-ul plasmatic. (**8h-Tpeak = dT**).

- Noile anticoagulante si aplicațiile clinice la pacientele gravide continuă să evolueze și reprezintă provocări unice pentru societățile anestezice.
- Decizia de a continua cu analgezie/ anestezie la nivelul canalului rahidian la parturientele care primesc aceste medicamente ar trebui să fie individualizat și se bazează pe o atentă considerare a raportului risc-beneficiu.
- Este important ca anesteziștii să fie familiarizați cu proprietățile de farmacodinamică, farmacocinetica, precum și cu orientările naționale.

Fareed J, Hoppensteadt DA, Fareed D et al. Survival of heparins, oral anticoagulants, and aspirin after the year 2010. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:58–73.

CONCLUZII

- Recomandările privind siguranța în anestezia regională și terapia antitrombotică ar trebui să fie actualizate în mod constant, deoarece introducerea de noi medicamente anticoagulante pe piață se face la intervale regulate.
- Din cauza dezvoltării rapide a medicamentelor anticoagulante de către industria farmaceutică și creșterea utilizării lor în practica clinică, studiile lipsesc și devine dificil să se facă o declarație cu privire la utilizarea anesteziei regionale la pacienții tratați cu noile anticoagulante.
- Decizia finală de a efectua anestezia regională la pacienții care primesc medicamente care afectează homeostazia trebuie să fie luată după o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor individuale.