

Bleeding news

Monográfico IV: CONGRESO EUROANAESTHESIA 2021

Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM) IN CARDIAC SURGERY

17 diciembre. Mesa 07S1

PATIENT BLOOD MANAGEMENT (PBM) IN CARDIAC SURGERY

- Guidelines overview and role of the anaesthesiologist
Daniela Filipescu, Bucharest, Romania
- Patient blood management practices in Europe: expert opinion based on a multi-centre online survey
Andrew Klein, Cambridge, United Kingdom
- European Post Authorisation Safety Study (NAPaR): final results
Dave Royston, Harefield, United Kingdom

Se definen como la aplicación oportuna de conceptos médicos y quirúrgicos diseñados para mantener la concentración de hemoglobina, optimizar la hemostasia y minimizar las pérdidas de sangre en un esfuerzo por mejorar el resultado del paciente¹. Reducen las transfusiones, las complicaciones y los costes.

PREOPERATORIO	INTRAOPERATORIO	POSTOPERATORIO
<p>Anemia por déficit de hierro</p> <p>Suplementos de hierro preferiblemente iv² Valorar demorar la cirugía</p>	<p>Hemostasia quirúrgica meticulosa</p>	<p>Algoritmos de tratamiento perioperatorio</p> <p>Uso de test viscoelásticos</p>
<p>Anemia por otras causas</p> <p>Análogos de la eritropoyetina +/- suplementos de hierro</p>	<p>Minimizar hemodilución</p> <p>CEC mínimamente invasiva Cebado autólogo retrógrado</p>	<p>Hipofibrinogenemia (< 1.5 g/L) o FibTEM - MCF (< 9mm)</p> <p>Concentrado de fibrinógeno (25 - 50 mg/kg)</p>
<p>Medir niveles de fibrinógeno</p>	<p>Titulación individual de heparina y protamina</p> <p>Ratio 1:1 (¿1:0,6?) Medir: ¿TCA? ¿antiXa?</p>	<p>Deficiencia de factor de coagulación (CT aumentado)</p> <p>Concentrado de complejo protrombínico (CCP) (12.5 UI/kg)⁴ o Plasma fresco congelado (PFC)</p>
<p>Test de función plaquetaria en pacientes en tratamiento con inhibidores P2Y12</p>	<p>Normotermia (>36°C) y pH normal (7.35 - 7.45)</p> <p>Calentar al paciente, mantenimiento de la perfusión tisular</p>	<p>Trombocitopenia (< 50x10⁹/L) y/o terapia antitrombótica</p> <p>Transfusión de plaquetas o desmopresina</p>
	<p>Prevención de la fibrinolisis</p> <p>Ácido tranexámico a 20 mg/kg³ ¿Aprotinina? (Estudio NAPaR)</p>	<p>Anemia</p> <p>Transfusión de hematíes Estrategia restrictiva Según contexto clínico</p>
	<p>Sistema de autotransfusión (Cell Saver)</p>	

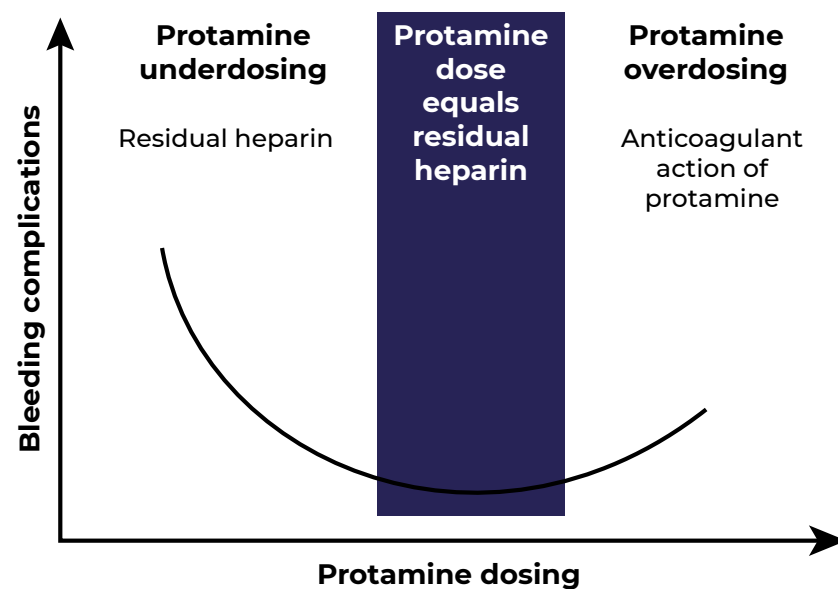
Los programas individualizados de manejo de sangre y hemoderivados (*Patient Blood Management*, PBM) se definen como la aplicación oportuna de conceptos médicos y quirúrgicos basados en la evidencia, diseñados para mantener la concentración de hemoglobina, optimizar la hemostasia y minimizar las pérdidas de sangre en un esfuerzo por mejorar el resultado del paciente⁵.

Es conocido que los programas de PBM reducen las transfusiones, las complicaciones y los costos. No obstante, su implementación aún no es universal debido a diferencias locales, nacionales e internacionales. Por este motivo se realizó una encuesta sobre el uso de programas de PBM en 98 centros de Europa en la que se encontró que las pautas de PBM no siempre son implementadas en los centros europeos de cirugía cardíaca, dando lugar a discrepancias en las técnicas y productos utilizados.

Existen diferentes guías referentes a PBM en Europa y Estados Unidos^{1-2,7-8}. Una de las medidas más importantes en PBM es la detección y el tratamiento de la **anemia preoperatoria**². Así, sugiere identificar la causa de la anemia, posponer la cirugía hasta el control de esta y tratar las deficiencias de hierro con suplementos, preferentemente a través de la vía intravenosa. En algunas guías^{1,7-8}, esta recomendación no es tan sólida dado que se basa en estudios observacionales. Para causas de anemia distintas al déficit de hierro, o cuando el tiempo hasta la cirugía es corto, tanto guías europeas como americanas sugieren el uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyetina.

En cuanto a la **anticoagulación intraoperatoria**, la primera recomendación es la discusión multidisciplinaria del manejo. Las guías europeas recomiendan el manejo de heparinas guiado por el tiempo de coagulación activado (TCA). Las guías americanas por el contrario, sugieren un análisis funcional completo de anticoagulación (tiempo de coagulación) antes de iniciar el bypass cardiopulmonar, dada la mala relación observada entre TCA y los niveles anti-Xa. Para la **reversión de anticoagulación**, tanto las guías europeas como las americanas concuerdan en que se debería usar una estrategia de dosificación de protamina según niveles de heparina, dado que tanto una infra como una sobredosificación se asocia a sangrado. Actualmente la relación heparina:protamina usada en Europa (1:1) es menor a EEUU, pero en un futuro estas dosis pueden ser aún menores, pues estudios recientes muestran que dosis 1:0,6 podrían suponer una disminución de requerimientos transfusionales.

Bleeding news



Adaptado de Boer et al. Complicaciones hemorrágicas en relación a la dosificación de protamina.

Los **antifibrinolíticos** son altamente recomendados por las guías europeas y americanas aunque ambas difieren en qué tipo usar. En Europa el agente más usado actualmente es el ácido tranexámico. Algunos metanálisis confirman que su uso disminuye la necesidad de transfusiones y de reintervención en cirugía cardíaca sin aumentar las complicaciones protrombóticas, sin embargo, lo relacionan con un riesgo dosis dependiente de convulsiones⁹⁻¹⁰. Por ello, se recomienda el uso de dosis bajas que, con la misma eficacia, presentan menos efectos adversos. En base a un metanálisis, la dosis recomendada en la ponencia fue de de 20 mg/kg¹¹.

El tratamiento de la **hipofibrinogenemia** se recomienda en pacientes con sangrado y niveles de fibrinógeno menores de 1,5 g/L según guías europeas y de entre 1,5 y 2 g/L según guías americanas. La EACTA¹² recomienda la monitorización de fibrinógeno en base a test viscoelásticos (FibTEM-MCF) con límites definidos (siempre en paciente con sangrado microvascular):

Recomendación fuerte si < 4-6 mm

Considerarlo si 6-8 mm

Umbral a mantener > 9mm

Evitar niveles superiores a 14 mm

La ESAIC recomienda en primer lugar el uso de concentrado de fibrinógeno (a dosis 25-50 mg/kg), dado que no considera el aporte en plasma fresco congelado (FFP) suficiente para reponer una hipofibrinogenemia.

En pacientes con **deficiencia de factores de coagulación y riesgo de sangrado**, las guías europeas recomiendan el uso de concentrado de complejo de protrombina (PCC) o FFP, mientras que las americanas sugieren el uso de PCC sobre FFP. Esta recomendación se basa en un estudio reciente que demostró que el uso de PCC disminuyó el riesgo transfusional y las unidades transfundidas¹³, pero dado el riesgo de trombotico de estos pacientes, la dosis de CCP recomendada es la mitad, 12.5 UI/kg¹⁴.

Guías europeas y americanas recomiendan el **uso de algoritmos** basados en test viscoelásticos para guiar el tratamiento hemostático, pues han demostrado disminuir la pérdida sanguínea y la necesidad transfusional¹⁵. En cuanto a la **transfusión de glóbulos rojos**, en ambas guías se recomienda, con un nivel de evidencia IA, el uso de una estrategia restrictiva, dado que no ha demostrado ser inferior a una transfusión liberal¹⁶.

Para finalizar, en lo que respecta a los resultados finales, pendiente de publicación, del **estudio europeo de seguridad posterior a la autorización de la aprotinina (NAPaR)**, se encontró que en comparación con la literatura publicada, no hubo evidencia de que su administración estuviera relacionada con un aumento en la mortalidad, disfunción renal, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boer C, Meesters MI, Milojevic M, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Pagano D. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Feb;32(1):88-120.
2. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. doi:10.1097/EJA.0000000000000630.
3. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(2):165-178. doi:10.1097/ALN.0000000000003633.
4. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, Meesters MI, Bolliger D, Baryshnikova E, Martinez Lopez De Arroyabe B, Ahmed A, Lance MD, Ranucci M, von Heymann C, Agarwal S, Ravn HB. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2021 Mar;76(3):381-392.
5. Shander A, Hofmann A, Isbister J, Van Aken H. Patient blood management--the new frontier. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013;27(1):5-10. doi:10.1016/j.bpa.2013.01.001
6. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. doi:10.1097/EJA.0000000000000630.
7. Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery Patients [published correction appears in *Anesth Analg*. 2020 Feb;130(2):e44]. *Anesth Analg*. 2019;129(5):1209-1221. doi:10.1213/A-NE.0000000000004355.
8. Tibi P, McClure RS, Huang J, et al. STS/SCA/AmSECT/SABM Update to the Clinical Practice Guidelines on Patient Blood Management. *J Extra Corpor Technol*. 2021;53(2):97-124. doi:10.1182/ject-2100053.
9. Zhang Y, Bai Y, Chen M, et al. The safety and efficiency of intravenous administration of tranexamic acid in coronary artery bypass grafting (CABG): a meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):104. Published 2019 Jun 14. doi:10.1186/s12871-019-0761-3.
10. Guo J, Gao X, Ma Y, et al. Different dose regimes and administration methods of tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):129. Published 2019 Jul 15. doi:10.1186/s12871-019-0772-0.
11. Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(2):165-178. doi:10.1097/ALN.0000000000003633.
12. Erdoes G, Koster A, Meesters MI, et al. The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: an international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. *Anaesthesia*. 2019 Dec;74(12):1589-1600. doi: 10.1111/anae.14842.
13. van den Brink DP, Wirtz MR, Neto AS, et al. Effectiveness of prothrombin complex concentrate for the treatment of bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2020 Oct;18(10):2457-2467. doi: 10.1111/jth.14991
14. Erdoes G, Koster A, Ortmann E, et al. A European consensus statement on the use of four-factor prothrombin complex concentrate for cardiac and non-cardiac surgical patients. *Anaesthesia*. 2021 Mar;76(3):381-392. doi: 10.1111/anae.15181.
15. Meco M, Montisci A, Giustiniano E, et al. Viscoelastic Blood Tests Use in Adult Cardiac Surgery: Meta-Analysis, Meta-Regression, and Trial Sequential Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jan;34(1):119-127. doi: 10.1053/j.jvca.2019.06.030.
16. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Apr 1;40(13):1081-1088. doi: 10.1093/eurheartj/ehy435.

Bleeding news

Monográfico IV: CONGRESO EUROANAESTHESIA 2021

Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

PERIOPERATIVE GOAL-DIRECTED HAEMODYNAMIC THERAPY CURRENT CONCEPTS AND FUTURE DIRECTIONS

17 diciembre. Mesa 13S1

PERIOPERATIVE GOAL-DIRECTED HAEMODYNAMIC THERAPY (GDHT) – CURRENT CONCEPTS AND FUTURE DIRECTIONS

1 Perioperative goal-directed haemodynamic therapy: new evidence
Rupert Pearse, London, United Kingdom


2 Perioperative goal-directed haemodynamic therapy: should we individualize the target values for each patient?
Bernd Saugel, Hamburg, Germany

3 Perioperative goal-directed haemodynamic therapy: what fluids should we use?
Alexandre Joosten, Villejuif, France

TERAPIA HEMODINÁMICA GUIADA POR OBJETIVOS (GDHT)


- Ajuste de intervenciones terapéuticas hacia objetivos predefinidos para así "optimizar" la hemodinámica global y mantener la perfusión y oxigenación de los órganos.

¿Cómo mantenemos la perfusión?




Mediante el control de la presión arterial media (PAM)

¿Cómo optimizamos la entrega de oxígeno?



Mejorando la concentración arterial de oxígeno



Mejorar el gasto cardíaco¹

Manejo de la presión arterial (AP)

- Se han asociado presiones sanguíneas bajas y daño específico de órganos.
- Para su prevención se sugiere mantener una PAM media cercana a 65 mmHg^{5,6}
- Problemática:** el rango de presiones puede llegar a variar considerablemente a nivel poblacional e incluso en un mismo individuo⁷

▼

- En pacientes sometidos a cirugía mayor (principalmente cirugía abdominal) con un mayor riesgo postoperatorio, una **estrategia individualizada de manejo de la presión arterial sistólica puede reducir el riesgo de disfunción orgánica postoperatoria**⁷.


Fluidoterapia restrictiva vs liberal

RELIEF Trial²

- Outcome 1^o:** Muerte o discapacidad un año después de la cirugía no difieren entre los grupos de tratamiento.
- Outcome 2^o:** Sepsis, infección de la herida quirúrgica, fallo renal agudo y terapia de reemplazo renal presentan diferencias significativas, con mejores resultados para la fluidoterapia liberal.

Se debe ser generoso en el uso de líquidos en la resucitación, pero restrictivos en el mantenimiento (*Rupert Pearse*)

Manejo personalizado de valores de gasto cardíaco

OPTIMISE ³ (n=734)	OPTIMISE II ⁴
Manejo de fluidos basado en la medición de gasto cardíaco vs tratamiento usual	En curso 
Complicaciones o muerte a 30 días e infección con diferencias a nivel clínico pero no estadístico	

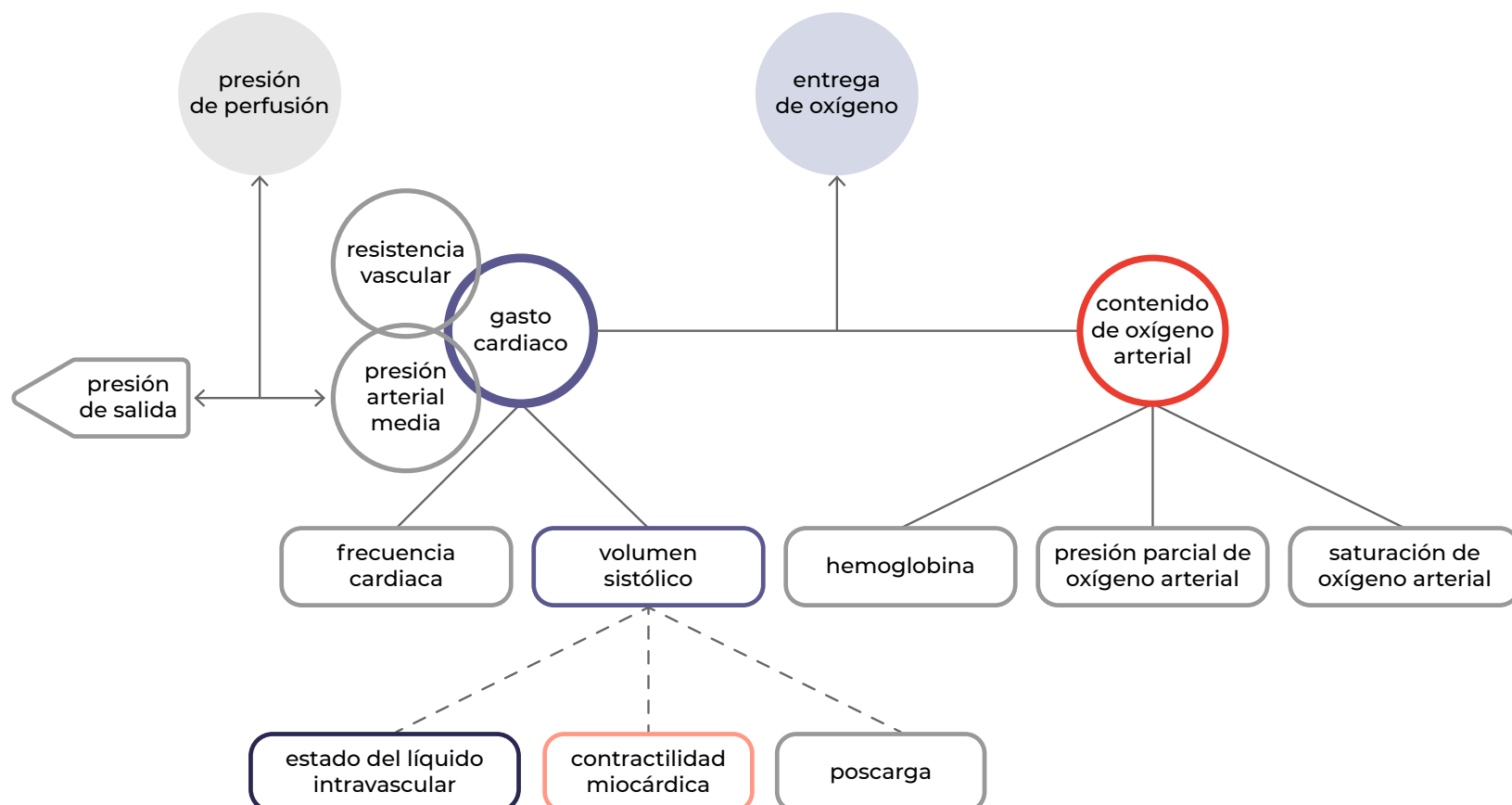
TIPO DE FLUIDOTERAPIA EN LA GDHT

- La administración de cristaloides es un predictor fuerte de distrés respiratorio.
- Un balance excesivo de líquidos de más de 2L después de una cirugía es un predictor de complicaciones postoperatorias⁹⁻¹³
- Se recomienda¹⁴⁻¹⁵:
 - El uso de cristaloides sólo en cirugías cortas o en pacientes de bajo riesgo
 - El uso de una combinación de cristaloides y coloides en procedimientos de mayor complejidad
- ¿Seguridad renal HES?** Estudios recientes muestran que:
 - El uso de los coloides (HES) en pacientes sometidos a cirugía abdominal estuvo asociado con menos complicaciones posoperatorias frente a los cristaloides al usar GDHT¹⁶
 - No encuentran relación entre el uso de HES y efectos adversos renales¹⁷⁻¹⁸

La terapia hemodinámica guiada por objetivos (GDHT) se define como una estrategia de tratamiento hemodinámico dirigida al ajuste de intervenciones terapéuticas hacia objetivos predefinidos para así "optimizar" la hemodinámica global, mantener la perfusión y la oxigenación de los órganos.

El manejo perioperatorio de fluidos ha sido, y sigue siendo, muy controvertido. Inicialmente el debate se enfocó en el "volumen global", siguiendo una terapia restrictiva o liberal. No obstante, el estudio RELIEF², referencia en este aspecto, no observó diferencias significativas en morbi-mortalidad al año, aunque sí en incidencia de sepsis, infección de herida quirúrgica o fallo renal que presentó menor incidencia con un manejo liberal. A este respecto, el ponente resalta la diferencia entre fluidoterapia de mantenimiento, en la que recomienda ser restrictivo, y de reposición, en la que dice hay que ser "generoso".

En el siguiente escalón, la fluidoterapia guiada por objetivos, tampoco está exenta de controversias, siendo el punto más controvertido ¿cuál es el objetivo óptimo? Entre la amalgama de factores que influyen en la perfusión y oxigenación de los tejidos (figura 1), se ha propuesto monitorizar la perfusión por la presión arterial media (PAM) y la entrega de oxígeno por la concentración arterial de oxígeno y el gasto cardíaco¹.



Adaptado de Saugé et al. Factores que influyen en la perfusión y oxigenación de los tejidos.

Bleeding news

Numerosos estudios han encontrado asociación entre presiones sanguíneas bajas y daño específico de órganos, por lo que se sugiere mantener rangos de PAM de 60 a 70 mmHg (media de 65 mmHg) para su prevención^{5,6}. Sin embargo, se ha encontrado que el uso de rangos poblacionales varía mucho cuando es usado a nivel individual⁷. Por esto, un ensayo clínico evaluó si una **estrategia individualizada de manejo de la presión arterial** podría reducir la disfunción orgánica postoperatoria. En este se observó, que entre los pacientes sometidos predominantemente a cirugía abdominal con un mayor riesgo postoperatorio, el tratamiento dirigido a un control de la presión arterial sistólica individualizado, en comparación con el tratamiento estándar, redujo el riesgo de disfunción orgánica postoperatoria⁸.

En cuanto al **manejo personalizado de valores de gasto cardíaco** el estudio OPTIMISE¹⁹ que utilizó la estrategia de maximización individual del volumen sistólico/gasto cardíaco llevando a los pacientes a sus gastos cardíacos máximos basados en su fisiología individual, obtuvo resultados clínicamente significativos en su objetivo primario, sin embargo, estos no fueron estadísticamente significativos (Figura 1). Al contrario, un ensayo clínico piloto de un solo centro con n=188 encontró que en pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía abdominal mayor, el tratamiento hemodinámico personalizado redujo de manera significativa un resultado combinado de complicaciones postoperatorias importantes o muerte dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, en comparación con la atención de rutina (Figura 2)²⁰. Actualmente existen dos grandes estudios en desarrollo que pueden ayudar a aclarar y proporcionar información del valor del manejo personalizado del gasto cardíaco, el OPTIMISE II⁴ y FLOELA.

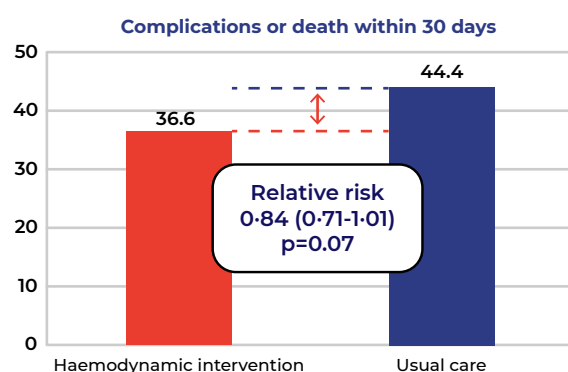


Figura 1. Resultados OPTIMISE

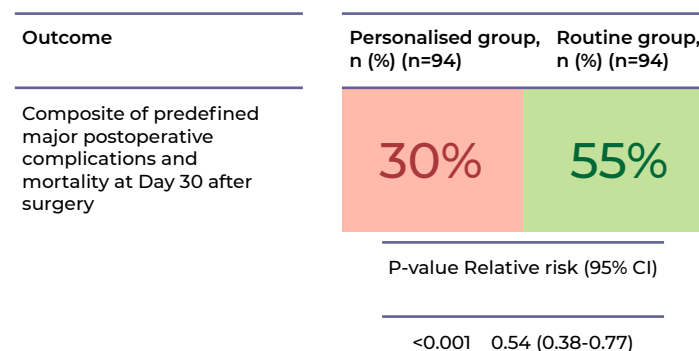


Figura 2. Resultados Nicklas JY *et al.*

En lo que se refiere al **tipo de fluidos a utilizar en la GDHT**:

- La administración de cristaloides es un predictor fuerte de distrés respiratorio.
- Un balance excesivo de líquidos de más de 2 litros después de una cirugía es un predictor de complicaciones postoperatorias⁹⁻¹³.

Solo cinco ensayos clínicos prospectivos han comparado la eficacia y seguridad de los **coloides** (Hidroxietyl almidón, HES) frente a los **cristaloides** al usar **GDHT** en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Dentro de estos, cuatro fallaron en mostrar resultados estadísticamente significativos²¹⁻²³. Sin embargo, en un estudio se encontró que una GDHT basada en coloides (HES) estuvo asociada con menos complicaciones posoperatorias frente a una basada en cristaloides cuando la optimización de fluidos se estandarizó y se guio por un sistema de circuito cerrado para limitar el riesgo de sesgo del investigador¹⁶. Este efecto beneficioso podría estar relacionado con un balance neto de líquidos intra-operatorio significativamente menor relacionado con una menor administración de líquidos cuando se utilizaron coloides.

En cuanto a resultados de seguridad renal a largo plazo existen dos estudios que demostraron que no hay relación entre el uso de coloides y este efecto adverso¹⁷⁻¹⁸. Además, actualmente se están llevando a cabo los estudios THETHYS y PHOENICS para evaluar la tasa de riesgo/beneficio en el uso de coloides (HES). Como conclusión, el ponente recomienda el uso de cristaloides en pacientes quirúrgicos de corta duración o de bajo riesgo, mientras que en los procedimientos de mayor complejidad sería preferible una combinación de cristaloides y coloides^{15,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*. 2017;23(4):334-341. doi:10.1097/MCC.0000000000000422.
2. Myles P S, et al (2018). Restrictive versus Liberal Fluid Therapy for Major Abdominal Surgery. *New England Journal of Medicine* 378(24): 2263-2274.
3. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. OPTIMISE Study Group. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review. *JAMA*. 2014 Jun 4;311(21):2181-90.
4. <https://optimiseii.org/> (visitado el 14/02/2022).
5. Ahuja S, Mascha EJ, Yang D, et al. Associations of Intraoperative Radial Arterial Systolic, Diastolic, Mean, and Pulse Pressures with Myocardial and Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*. 2020;132(2):291-306. doi:10.1097/ALN.00000000000003048.
6. Saugel B, Sessler DI. Perioperative Blood Pressure Management. *Anesthesiology*. 2021;134(2):250-261. doi:10.1097/ALN.00000000000003610.
7. Saugel B, Reese PC, Sessler DI, et al. Automated Ambulatory Blood Pressure Measurements and Intraoperative Hypotension in Patients Having Noncardiac Surgery with General Anesthesia: A Prospective Observational Study. *Anesthesiology*. 2019;131(1):74-83. doi:10.1097/ALN.00000000000002703.
8. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(14):1346-1357. doi:10.1001/jama.2017.14172.
9. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):641-648. doi:10.1097/01.sla.0000094387.50865.23.
10. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9320):1812-1818. doi:10.1016/S0140-6736(02)08711-1.
11. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008 Oct;109(4):723-40. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181863117. PMID: 18813052.
12. Blum JM, Stentz MJ, Dechert R, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative acute respiratory distress syndrome in a general surgical population. *Anesthesiology*. 2013;118(1):19-29. doi:10.1097/ALN.0b013e3182794975.
13. Silva JM Jr, de Oliveira AM, Nogueira FA, et al. The effect of excess fluid balance on the mortality rate of surgical patients: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013;17(6):R288. Published 2013 Dec 10. doi:10.1186/cc13151.
14. Kabon B, Sessler DI, Kurz A; Crystalloid–Colloid Study Team. Effect of Intraoperative Goal-directed Balanced Crystalloid versus Colloid Administration on Major Postoperative Morbidity: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):728-744. doi:10.1097/ALN.00000000000002601.
15. Marx G, Schindler AW, Mosch C, et al. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(7):488-521. doi:10.1097/EJA.0000000000000447.
16. Joosten A, Delaporte A, Ickx B, et al. Crystalloid versus Colloid for Intraoperative Goal-directed Fluid Therapy Using a Closed-loop System: A Randomized, Double-blinded, Controlled Trial in Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(1):55-66. doi:10.1097/ALN.0000000000001936.
17. Joosten A, Delaporte A, Mortier J, et al. Long-term Impact of Crystalloid versus Colloid Solutions on Renal Function and Disability-free Survival after Major Abdominal Surgery. *Anesthesiology*. 2019;130(2):227-236. doi:10.1097/ALN.00000000000002501.
18. Kabon B, Sessler DI, Kurz A; Crystalloid–Colloid Study Team. Effect of Intraoperative Goal-directed Balanced Crystalloid versus Colloid Administration on Major Postoperative Morbidity: A Randomized Trial. *Anesthesiology*. 2019;130(5):728-744. doi:10.1097/ALN.00000000000002601.
19. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, et al. Effect of a perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review [published correction appears in *JAMA*. 2014 Oct 8;312(14):1473]. *JAMA*. 2014;311(21):2181-2190. doi:10.1001/jama.2014.5305.
20. Nicklas JY, Diener O, Leistenschneider M, et al. Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth*. 2020;125(2):122-132. doi:10.1016/j.bja.2020.04.094.
21. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110(2):231-240. doi:10.1093/bja/aes377.
22. Yates DR, Davies SJ, Milner HE, Wilson RJ. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):281-289. doi:10.1093/bja/aet307.
23. Futier E, Garot M, Godet T, et al. Effect of Hydroxyethyl Starch vs Saline for Volume Replacement Therapy on Death or Postoperative Complications Among High-Risk Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: The FLASH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(3):225-236. doi:10.1001/jama.2019.20833.

Bleeding news

Monográfico IV: CONGRESO EUROANAESTHESIA 2021

Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF PERIOPERATIVE BLEEDING

18 diciembre. Mesa 12S1

MANAGEMENT AND PROGNOSIS OF PERIOPERATIVE BLEEDING

- Predicting the risk of bleeding
Michael Meesters, Eindhoven, Netherlands
- The role of platelets during perioperative bleeding
Fanny Bonhomme, Geneva, Switzerland
- Target of red blood cell transfusion in perioperative bleeding – evidence?
Jens Meier, Linz, Austria
- Outcome of perioperative bleeding
Dania Fischer, Germany

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO

Comprobar tratamiento con anticoagulantes. La anticoagulación debe suspenderse siempre antes de un procedimiento para disminuir riesgo de sangrado, a excepción de la aspirina

Niveles de fibrinógeno en pacientes con alto riesgo²⁻⁴

La anamnesis: factores de riesgo de sangrado (sexo femenino, IMC bajo, otras comorbilidades)¹

Comprobar alteraciones plaquetarias

Test funcionales: En caso de requerir cirugía urgente en un paciente usuario de antiagregantes, se debe considerar la posibilidad de evaluar la función plaquetaria si esta estuviera disponible^{1,7-9}

Pruebas de diagnóstico en el punto de atención o Point-of-Care Testing (POC): Solo para guiar transfusiones, debido a su baja sensibilidad y especificidad⁵⁻⁶

MANEJO DE TROMBOCITOPENIA

Transfusión de plaquetas

Principal terapia durante procedimientos invasivos, tanto como profilaxis del sangrado como para su tratamiento.

La evaluación de la función plaquetaria puede ser más útil que el recuento para evaluar si se requiere o no transfusión. La necesidad de transfusión de plaquetas debe evaluarse de manera individual.

No existe evidencia de calidad que relacione la trombocitopenia y el riesgo de sangrado

Niveles de plaquetas mínimos recomendados^{4,10}

- Procedimientos percutáneos >20 × 10⁹ cel/L
- Procedimientos mayores >50 × 10⁹ cel/L
- Cirugía neurológica o cirugía post ocular >100 × 10⁹ cel/L

En caso de sangrado, la transfusión de plaquetas se indica en pacientes con recuentos <50 × 10⁹ cel/L y entre 50-100 × 10⁹ cel/L si persiste el sangrado

TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES EN EL SANGRADO PERIOPERATORIO

Transfusión de Hematíes¹¹⁻¹⁴

Aumento de hemoglobina

Mayoritariamente no tiene efecto en lactato

Ocasionalmente afecta la entrega de oxígeno (DO2)

Raramente afecta el consumo de oxígeno (VO2)

Hb <7,5 mg/dl se relaciona con un mayor riesgo de fallo renal agudo y de mortalidad hospitalaria

Si la hemoglobina es el *trigger* transfusional equivocado, probablemente sea una ventaja usar **indicadores fisiológicos de transfusión** como DO2, electrocardiograma, saturaciones de oxígeno venoso central, niveles de lactato o oximetría cerebral (NIRS)¹⁵⁻¹⁸

Es difícil estimar las pérdidas sanguíneas en quirófano

Tienen relación con un aumento en la morbilidad y mortalidad:

Las transfusiones Re-intervención por sangrado Ambas a la vez

En la **evaluación del riesgo de sangrado, la anamnesis es clave**. Si se sospecha de la existencia de desórdenes de sangrado se debe **evaluar la función plaquetaria** debido a que dentro de los trastornos de coagulación, las alteraciones en la función plaquetaria son las que presentan una incidencia más alta. Además, algunas **características del paciente** como el sexo femenino, el índice de masa corporal bajo y las comorbilidades son factores de riesgo de sangrado¹.

En cuanto al uso de **pruebas de rutina**, la medición del nivel de fibrinógeno es el test más sugestivo de riesgo de sangrado y se recomienda en pacientes con alto riesgo²⁻⁴. Las pruebas de diagnóstico en el punto de atención (*Point-of-Care Testing*, POC), debido a su baja sensibilidad y especificidad en la evaluación del riesgo de sangrado, solo deben usarse para guiar las transfusiones⁵⁻⁶.

En lo que refiere al uso de **anticoagulantes, estos deben suspenderse siempre antes de un procedimiento para disminuir el riesgo de sangrado**. Dentro de los antiagregantes, se recomienda el mantenimiento de la aspirina, que no ha demostrado aumentar este riesgo. En caso de requerir una intervención quirúrgica urgente en un paciente en tratamiento con antiagregantes, se debe considerar la posibilidad de evaluar la función plaquetaria si esta estuviera disponible⁷⁻⁹.

La **transfusión de plaquetas** es una de las principales terapias para pacientes con trombocitopenia o disfunción plaquetaria que requieren procedimientos invasivos o cirugía. Puede ser utilizada tanto como profilaxis para prevenir el sangrado o como terapia para detenerlo. No obstante, la contribución de la trombocitopenia al riesgo de sangrado es difícil de predecir, dado que **no existe evidencia de calidad que relacione la trombocitopenia y el riesgo de sangrado**. En ocasiones, la evaluación de la función plaquetaria puede ser más útil que el recuento para evaluar si se requiere o no transfusión. Sin embargo, de forma general, se recomienda realizar:

- Procedimientos percutáneos con valores de plaquetas mayores a 20 × 10⁹ plaquetas/L
- Procedimientos mayores con más de 50 × 10⁹ plaquetas/L
- Cirugía neurológica o cirugía post ocular con más de 100 × 10⁹ plaquetas/L

Bleeding news

En caso de sangrado, la transfusión de plaquetas se indica en pacientes con recuentos de menos de 50×10^9 plaquetas/L y entre $50-100 \times 10^9$ plaquetas/L si persiste el sangrado^{4,10}. En resumen, **el beneficio real del uso profiláctico de transfusión de plaquetas sigue sin ser claro y la necesidad de transfusión de plaquetas debe evaluarse de manera individual**. Debido a los riesgos asociados a la transfusión de plaquetas, son necesarias guías o algoritmos que indiquen la dosis y la forma de administración adecuada. Una estrategia transfusional guiada por test POC puede ser más apropiada en procedimientos en los que el sangrado intra-operatorio puede ser controlado hasta que la transfusión esté disponible.

Respecto a la **transfusión de glóbulos rojos**, su objetivo es aumentar el transporte de oxígeno (para mejorar su entrega y consumo) y, con ello, la función de los órganos y la supervivencia. Sin embargo, diferentes estudios han mostrado que esta relación es más teórica que real. Así la transfusión de glóbulos rojos casi siempre se relaciona con un aumento de hemoglobina, ocasionalmente con la entrega de oxígeno (DO₂), raramente con el consumo de oxígeno (VO₂) y en la mayoría de los casos no tiene efecto sobre el lactato, es decir, **tiene muy poco impacto en la oxigenación de tejidos y con esto en la función de los órganos**¹¹⁻¹⁴. En esta línea sigue siendo controvertido el manejo siguiendo una terapia restrictiva o liberal, pues no hay evidencia que demuestre superioridad de una sobre otra. Con estos resultados hay que **poner en una balanza los riesgo y beneficios entre la anemia y la transfusión de glóbulos rojos**. Así mismo, si la hemoglobina es un indicador transfusional erróneo, cabe plantear usar indicadores fisiológicos de transfusión como DO₂, electrocardiograma, saturaciones de oxígeno venoso central, niveles de lactato u oximetría cerebral (NIRS)¹⁵⁻¹⁸.

En cuanto a la repercusión del sangrado perioperatorio, cabe destacar que tanto las transfusiones como la reintervención se relacionan con un aumento de la morbi-mortalidad y que este efecto es aditivo, como se ha demostrado en cirugía cardíaca (figura 1)¹⁹.

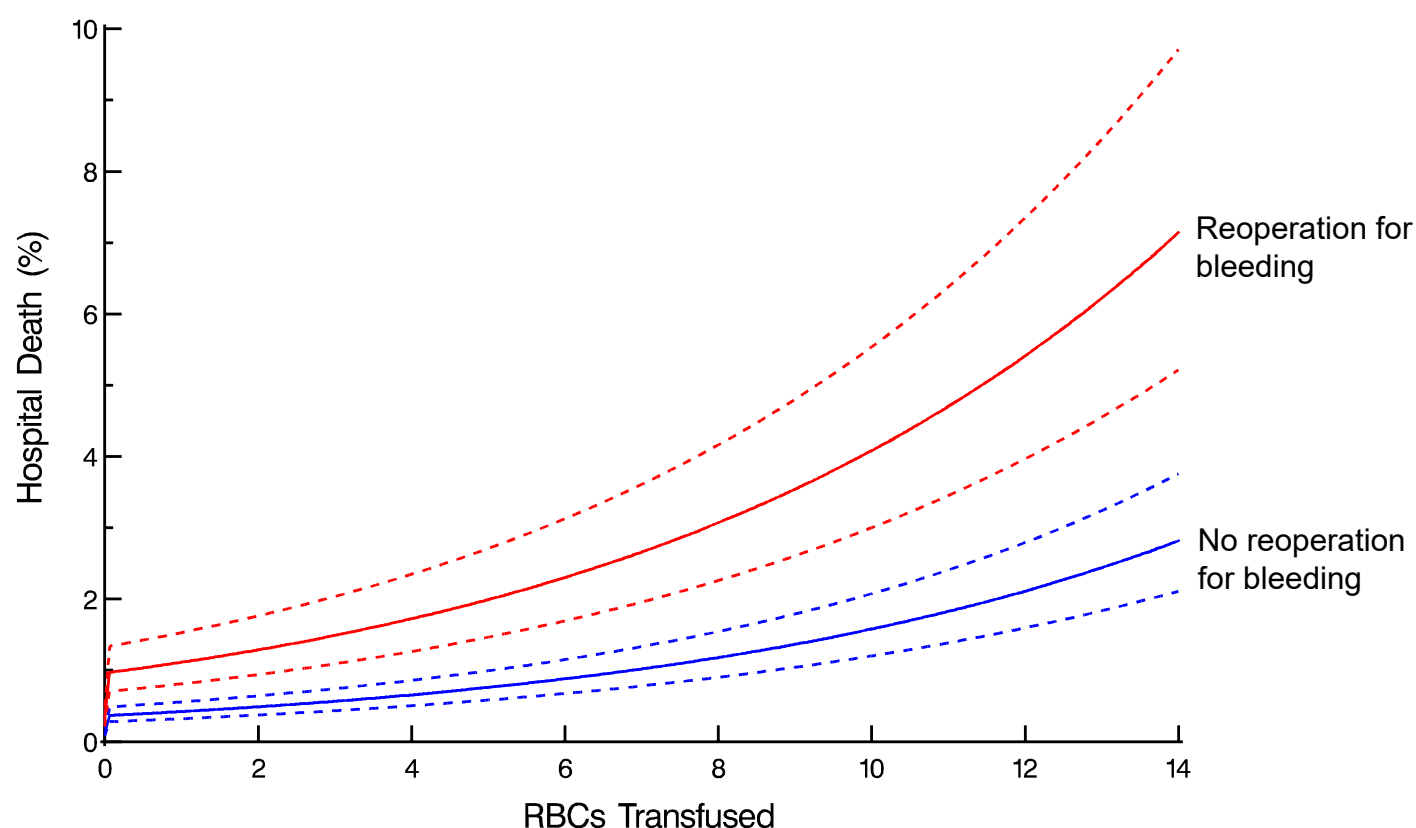


Figura 1. Adaptado de Vivacqua et al. Relación entre transfusiones de hematíes y ratio de muerte hospitalaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koscielny J, Ziemer S, Radtke H, et al. A practical concept for preoperative identification of patients with impaired primary hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(3):195-204. doi:10.1177/107602960401000301.
2. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):266-273. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02297.x.
3. Gielen C, Dekkers O, Stijnen T, et al. The effects of pre- and postoperative fibrinogen levels on blood loss after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;18(3):292-298. doi:10.1093/icvts/ivt506.
4. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017;34(6):332-395. doi:10.1097/EJA.0000000000000630.
5. Meesters MI, Burtman D, van de Ven PM, Boer C. Prediction of Postoperative Blood Loss Using Thromboelastometry in Adult Cardiac Surgery: Cohort Study and Systematic Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(1):141-150. doi:10.1053/j.jvca.2017.08.025.
6. Woźniak MJ, Abbasciano R, Monaghan A, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy Studies Evaluating Point-of-Care Tests of Coagulopathy in Cardiac Surgery. *Transfus Med Rev*. 2021;35(1):7-15. doi:10.1016/j.tmr.2020.09.012.
7. Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Stopping vs. Continuing Aspirin before Coronary Artery Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(8):728-737. doi:10.1056/NEJMoa1507688.
8. Price MJ, Walder JS, Baker BA, et al. Recovery of platelet function after discontinuation of prasugrel or clopidogrel maintenance dosing in aspirin-treated patients with stable coronary disease: the recovery trial. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(25):2338-2343. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.042.
9. Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):261-269. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967208.
10. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019;122(1):19-31. doi:10.1016/j.bja.2018.09.010.
11. Rydén J, Clements M, Hellström-Lindberg E, Höglund P, Edgren G. A longer duration of red blood cell storage is associated with a lower hemoglobin increase after blood transfusion: a cohort study. *Transfusion*. 2019;59(6):1945-1952. doi:10.1111/trf.15215.
12. Møller A, Wetterslev J, Shahidi S, et al. Effect of low vs high haemoglobin transfusion trigger on cardiac output in patients undergoing elective vascular surgery: Post-hoc analysis of a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65(3):302-312. doi:10.1111/aas.13733.
13. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care*. 2001;5(6):362-367. doi:10.1186/cc1070.
14. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care [published correction appears in *Crit Care Med*. 2010 Jul;38(7):1621]. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-3157. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b39f1b.
15. Tomic Mahecic T, Dünser M, Meier J. RBC Transfusion Triggers: Is There Anything New?. *Transfus Med Hemother*. 2020;47(5):361-368. doi:10.1159/000511229.
16. Pappachan LG, Williams A, Sebastian T, Korula G, Singh G. Changes in central venous oxygen saturation, lactates, and ST segment changes in a V lead ECG with changes in hemoglobin in neurosurgical patients undergoing craniotomy and tumor excision: A prospective observational study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(1):99-105. doi:10.4103/joacp.JOA-CP_304_17.
17. Crispin P, Forwood K. Near Infrared Spectroscopy in Anemia Detection and Management: A Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2021;35(1):22-28. doi:10.1016/j.tmr.2020.07.003.
18. Zeroual N, Blin C, Saour M, et al. Restrictive Transfusion Strategy after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021;134(3):370-380. doi:10.1097/ALN.0000000000003682.
19. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, or both?. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(6):1780-1790. doi:10.1016/j.athoracsur.2011.03.105.

Bleeding news

Monográfico IV: CONGRESO EUROANAESTHESIA 2021

Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

POSTPARTUM HAEMORRHAGE (PPH): PRACTICAL MANAGEMENT STRATEGIES

18 diciembre. Mesa 04LT2

POSTPARTUM HAEMORRHAGE: PRACTICAL MANAGEMENT STRATEGIES

- 1 PPH risk assessment and preparedness strategies
Alexander Butwick, Stanford, United States
- 2 Uterotonics: what we know, should know and what to give
Michael Heesen, Baden, Switzerland
- 3 Resuscitation and transfusion practice in PPH
Carolyn Weiniger, Tel Aviv, Israel
- 4 Tranexamic acid in PPH
Beverly Hunt, London, United Kingdom
- 5 Fibrinogen concentrate in PPH
Alexander Ioscovich, Jerusalem, Israel

LA HEMORRAGIA POST-PARTO (PPH)

- Problema extendido e importante globalmente. **Causa de muerte materna más frecuente y prevenible¹**
- El riesgo de hemorragia necesita de **evaluación continua** (en estadios prenatal, admisión al parto, post-parto y en el traslado a cuidados post-parto).



Hay varias herramientas de evaluación de riesgo pero no son totalmente confiables pudiendo ocurrir PPH en pacientes de bajo riesgo²⁻⁷



La etiología principal de la PPH es la atonía uterina

TRATAMIENTO EN LA HEMORRAGIA POST-PARTO

1. Uterotónicos

- Los **uterotónicos de 1ª línea** (oxitocina y carbetocina):
 - Efectos adversos cardiovasculares (oxitocina >> carbetocina).
 - La oxitocina se ha asociado a muerte en administraciones rápidas en pacientes hipovolémicas⁸⁻¹².
 - Pueden inducir hemorragia relacionada con la hiper-estimulación en pacientes en las que se ha inducido el parto (informe MBRRACE 2017).

Recomendación para el uso escalonado (ver texto):

Para la prevención de la PPH	Uso de dosis bajas de oxitocina/carbetocina
Para el tratamiento de la PPH	Uso de dosis altas de oxitocina/carbetocina Uterotónicos de 2ª línea
PPH después del uso de oxitocina/carbetocina	Uso temprano de 2ª línea
Si la PPH persiste a pesar del control de la atonía uterina	Descartar otras etiologías

2. Ácido Tranexámico

1g ácido tranexámico en las 3 primeras horas **reduce** la mortalidad por hemorragia en mujeres con PPH sin presentar efectos adversos¹³.

- El beneficio, en cuanto a supervivencia, disminuye cerca de un 10% por cada 15 minutos de retraso hasta las primeras 3 horas (Estudio WOMAN)^{13,14}



3. Fluidoterapia y Transfusión

Administración de productos según **protocolos de transfusión masiva (PTM)**

- Proporciona ratios fijas e inmediatez
- Se puede fallar al calcular dosis requerida
- No prevén situaciones especiales como sangrado activo, inestabilidad hemodinámica o CID¹⁵⁻¹⁷



Abordaje dirigido a objetivos (**test viscoelásticos**)

- Permite valorar de forma rápida los niveles de fibrinógeno²⁰
- Puede disminuir tasas de transfusión, sobrecarga de fluidos, admisiones a UCI y costos al compararse con los PTM^{15,18,19}
- Aunque es necesaria más evidencia para definir su utilidad

Recomendación: Estrategia híbrida
Inicio con PTM y fluidoterapia restrictiva para pasar cuando esté disponible a resultados de test de laboratorio o viscoelásticos

4. Fibrinógeno

La **hipofibrinogenemia** es la principal causa. El fibrinógeno es un predictor temprano de la gravedad de PPH: Fibrinógeno <200 mg/dL tiene VPP 100% para desarrollo de PPH grave²⁰.

El riesgo relativo para PPH aumenta 2.6 veces por cada disminución de 100mg/dL en los niveles de fibrinógeno²⁰.



Administración precoz de Fibrinógeno

- No existe evidencia que avale el reemplazo de fibrinógeno con plasma fresco vs crioprecipitado vs concentrado de fibrinógeno
- Recomendación: 1-3 gramos de fibrinógeno en pacientes con hipofibrinogenemia, guiado por test viscoelásticos o laboratorio



La **hemorragia postparto (PPH)** es un problema importante y extendido globalmente; cada 4 minutos muere una mujer debido a la PPH (99% en países subdesarrollados o en vías de desarrollo), siendo esta además **la causa de muerte materna más frecuente y prevenible¹**.

Siempre hay que tener presente la posibilidad de que acontezca una PPH y se debe estar preparado para reaccionar de forma óptima si se da el caso: rapidez de diagnóstico y manejo estandarizado (equipo y protocolo de actuación definido, protocolo local de transfusión masiva) y actualizado. Obviamente, el primer punto de actuación es la prevención y, por ello, **el riesgo de hemorragia ha de evaluarse de manera prenatal, en la admisión al parto, después del parto y en el traslado a cuidados post parto**. Existen diferentes herramientas para la evaluación de este riesgo², sin embargo, cerca de un 40% de las mujeres con PPH no presenta ningún factor de riesgo. Además, las pacientes de alto riesgo que no son transfundidas pueden llegar a un 75%. Así, estos **modelos y herramientas de evaluación de riesgo no son totalmente confiables³⁻⁷**.

La **principal causa de hemorragia es la atonía uterina**, en más del 60% de las pacientes¹³. Por este motivo **los uterotónicos son el pilar principal en el manejo de la PPH¹²**. Sin embargo, para un correcto uso debe tenerse en cuenta algunos aspectos, como son:

- Desde los años 60 es conocido que los uterotónicos como la oxitocina y, en menor medida, la carbetocina, tienen efectos adversos cardiovasculares, que se pueden acentuar en combinación con una anestesia neuroaxial y que se han llegado incluso a relacionar con casos de muerte (administración rápida en pacientes hipovolémicas)⁸⁻¹⁰.
- Según el informe MBRRACE 2017, el uso de uterotónicos puede inducir hemorragia relacionada con la hiper-estimulación en pacientes en quienes se ha inducido el parto.
- El receptor para la oxitocina y carbetocina presenta una desensibilización en respuesta a una exposición prolongada o repetida al agonista²¹.

Bleeding news

Considerando lo anterior y la disparidad de criterios de las diferentes sociedades, en 2019 se publica un documento de consenso que recomienda¹¹:

FÁRMACOS DE 1ª LÍNEA

Oxitocina	
Cesárea electiva	Cesárea urgente
Bolo 1UI oxitocina; empezar infusión de oxitocina a 2.5-7.5 UI·h ⁻¹ (0.04-0.125 UI·min ⁻¹). <ul style="list-style-type: none"> • Si es necesario a los 2 min, administrar otra dosis de 3 UI durante ≥ 30 s. • En caso de que este régimen no produzca un tono uterino sostenido, considerar fármaco de 2ª línea lo antes posible. • Valorar la condición clínica del paciente antes de discontinuar la infusión; esto será entre 2 y 4 horas después de empezarla. 	3 UI de oxitocina durante ≥ 30 s.; empezar la infusión de oxitocina a 7.5-15 UI·h ⁻¹ (0.125-0.25 UI·min ⁻¹).
Alternativa - carbetocina	
Cesárea electiva	Cesárea urgente
<ul style="list-style-type: none"> • 100µg durante ≥ 30 s. • Dosis menores (hasta 20 µg) pueden ser suficientes; en este caso, las dosis pueden repetirse si se requiere, hasta 100 µg. • No exceder los 100 µg – si se requiere, pasar a fármacos de 2ª línea. 	100µg durante ≥ 30 s. No exceder los 100 µg – si se requiere, pasar a fármacos de 2ª línea.

FÁRMACOS DE 2ª LÍNEA

Estos fármacos deberían considerarse tanto para profilaxis como para el tratamiento de la hemorragia post-parto. Considerar estos fármacos de forma precoz en caso de que el régimen de 1ª línea no produzca un tono uterino sostenido. Dependiendo de la disponibilidad de cada región, se pueden usar los distintos fármacos:

- 1. Ergometrina** (ergonovina) 200-500µg/metilergometrina (metilergonovina) 200 µg: IM, o IV lento en circunstancias excepcionales; puede repetirse transcurridas 2h.
- 2. Misoprostol** 400-600µg: sublingual, rectal, vaginal u oral; repetir transcurridos 15 min si se requiere, dosis máxima de 800µg.
- 3. Carboprost** 250µg: IM o intramiometrio (IV contraindicado); hasta cada 15 min si es necesario, 8 dosis como máximo.
- 4. Sulprostona** 500µg: IV a 100µg·h⁻¹; dosis máxima de 1500µg.

Considerar el uso temprano de terapia adyuvante para controlar los efectos adversos, por ejemplo, antieméticos. La posible administración adicional de uterotónicos (3ª línea) debería considerarse en un régimen multimodal para hemorragia postparto (farmacología/hematología y antifibrinólisis/ cirugía/ radiología intervencionista).

Bleeding news

El estudio WOMAN (más de 20.000 pacientes), siguiendo la línea del CRASH-2, estudió la eficacia del **ácido tranexámico** (AT) en la PPH y mostró que la administración precoz de 1 gramo IV de AT redujo de forma significativa la muerte por hemorragia en mujeres con PPH sin presentar efectos adversos¹³. Es muy importante tener en cuenta que este efecto beneficioso se da cuando la administración se realiza en las primeras 3 horas postparto o trauma. Así, mientras más temprana sea su administración, mayor es el beneficio en cuanto a supervivencia, disminuyendo cerca de un 10% por cada 15 minutos de retraso hasta las primeras 3 horas (Figura 1)^{13, 14}. Ninguna otra modalidad de tratamiento ha mostrado evidencia para mejorar el pronóstico de la PPH.

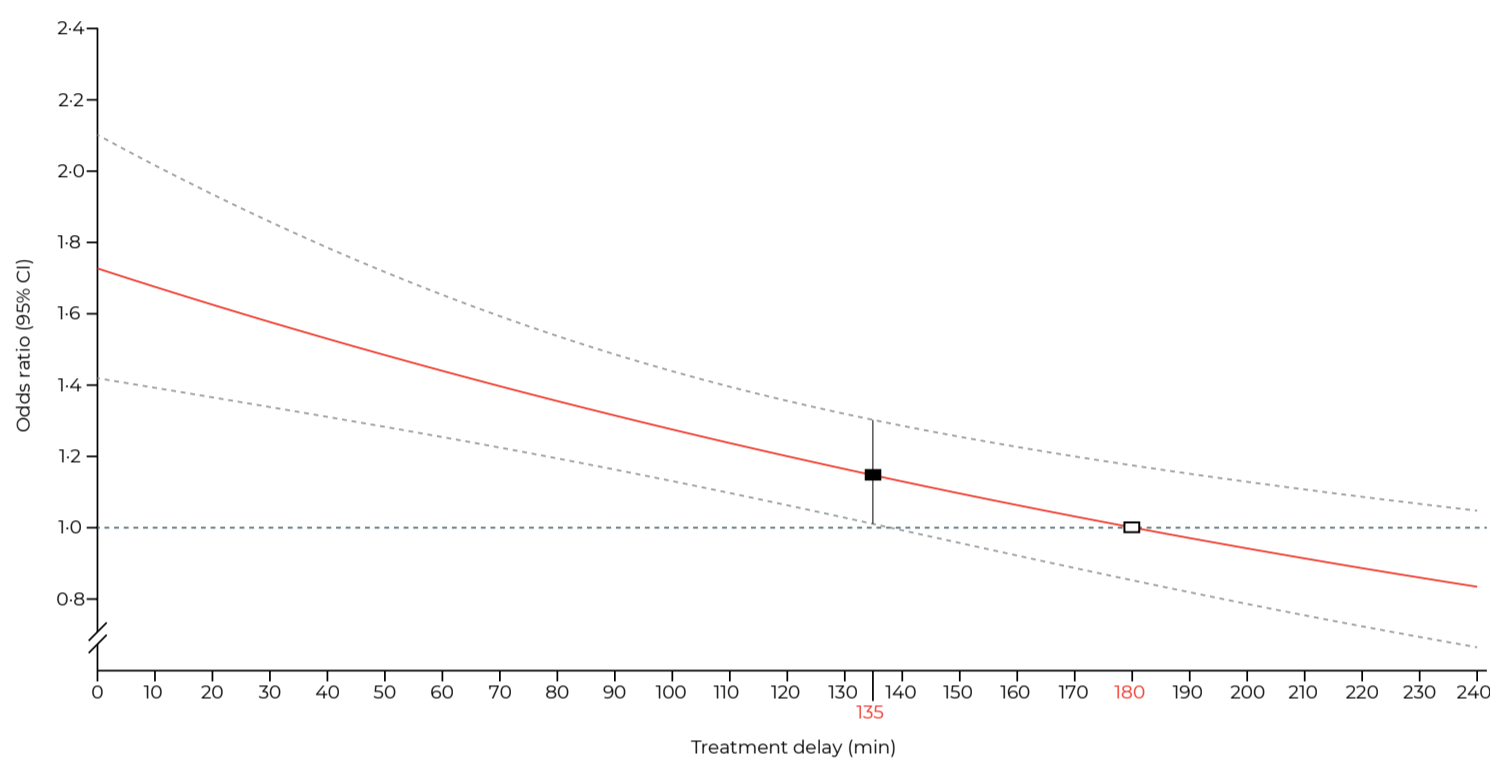


Figura 1. Adaptado de Gayet-Ageron *et al.* Efecto del retraso en el tratamiento con antifibrinolíticos sobre la supervivencia en relación a su uso en hemorragia aguda grave.

Los niveles bajos de **fibrinógeno** son la principal causa de una coagulopatía asociada al sangrado obstétrico. Además el fibrinógeno es un factor pronóstico de gravedad precoz: la disminución de los niveles de fibrinógeno a <200mg / dl tiene un valor predictivo positivo de 100% para el desarrollo de PPH grave²⁰. Además, el riesgo para PPH fue 2.6 veces mayor por cada disminución de 100 mg/dl en los niveles de fibrinógeno²⁰.

La primera opción para compensar la hipofibrinogenemia ha sido clásicamente la transfusión de plasma fresco congelado (FFP) pero esta puede llevar a complicaciones como hipervolemia, sobrecarga circulatoria asociada a transfusión, reacciones alérgicas y fallo pulmonar agudo asociado a la transfusión²². Además, es casi imposible recuperar los niveles de fibrinógeno sólo con el uso de FFP en casos de hipofibrinogenemia importante^{23, 24}. Por el contrario, el **concentrado de fibrinógeno** tiene inactivación viral, no requiere *cross-matching* y es reconstituido en agua estéril. Así, muchos consideran que el concentrado de fibrinógeno es preferible al FFP o al crioprecipitado, sin embargo, no hay estudios que comparen la eficacia de estos productos. En base a estudios en cirugía vascular y traumatología que soportan el uso de concentrado de fibrinógeno en casos de hipofibrinogenemia significativos, según opinión de expertos y algunos protocolos, se recomienda el uso de 1-3 g de concentrado de fibrinógeno en pacientes con hipofibrinogenemia confirmada por laboratorio o datos de TEG / ROTEM. En los últimos años ha crecido el número de trabajos que investigan el uso de concentrado de fibrinógeno en PPH, aunque desafortunadamente hay pocos ensayos clínicos²⁵.

La reanimación y la práctica transfusional en la PPH deben englobarse dentro de un protocolo de transfusión masiva. Las recomendaciones respecto a la **fluidoterapia** tienden cada vez más hacia una terapia restrictiva, para evitar la coagulopatía dilucional. Por lo que se recomienda la **transfusión de glóbulos rojos**, a ser posible siguiendo ratios fijas de productos que suelen estar estipuladas en los **protocolos de transfusión masiva** (MTP) de cada centro. Sin embargo, estas tasas pueden fallar en el cálculo de la cantidad de productos requeridos y no se adaptan a situaciones específicas como sangrado activo, inestabilidad hemodinámica o coagulación intravascular diseminada¹⁵⁻¹⁷. En estos casos sería recomendable una **terapia guiada por objetivos**, entre ellos, como ya se ha comentado, comprobando niveles de fibrinógeno¹⁵. El uso de **test viscoelásticos** ha demostrado disminuir tasas de transfusión, sobrecarga de fluidos, admisiones a UCI y costos al compararse con los MTP^{15,18,19}. Sin embargo, los resultados de estas pruebas deben ser dados a tiempo para lograr estos beneficios y es necesaria más evidencia para poder definir su utilidad^{26,27}. Con todo ello, el manejo óptimo en estos momentos podría pasar por una estrategia híbrida, comenzando con MTP con una fluidoterapia restrictiva y cambiando, si es posible, al uso de productos según resultados de test de laboratorio o viscoelásticos. Si no se cuenta con test viscoelásticos, podrían ser de utilidad de forma precoz una gasometría arterial evaluando lactato, pH y hemoglobina para conocer el estado del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):938-947. doi:10.1097/AOG.0000000000000746.
2. Main EK, Goffman D, Scavone BM, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2015 Nov;126(5):1111] [published correction appears in *Obstet Gynecol.* 2019 Jun;133(6):1288]. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):155-162. doi:10.1097/AOG.0000000000000869.
3. Dilla AJ, Waters JH, Yazer MH. Clinical validation of risk stratification criteria for peripartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2013;122(1):120-126. doi:10.1097/AOG.0b013e3182941c78.
4. Wu E, Jolley JA, Hargrove BA, Caughey AB, Chung JH. Implementation of an obstetric hemorrhage risk assessment: validation and evaluation of its impact on pretransfusion testing and hemorrhage outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28(1):71-76. doi:10.3109/14767058.2014.905532.
5. Kawakita T, Mokhtari N, Huang JC, Landy HJ. Evaluation of Risk-Assessment Tools for Severe Postpartum Hemorrhage in Women Undergoing Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol.* 2019;134(6):1308-1316. doi:10.1097/AOG.00000000000003574.
6. Ruppel H, Liu VX, Gupta NR, Soltesz L, Escobar GJ. Validation of Postpartum Hemorrhage Admission Risk Factor Stratification in a Large Obstetrics Population. *Am J Perinatol.* 2021;38(11):1192-1200. doi:10.1055/s-0040-1712166.
7. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, et al. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg* 2010;110:1368-73.
8. CASADY GN, MOORE DC, BRIDENBAUGH LD. Postpartum hypertension after use of vasoconstrictor and oxytocic drugs. Etiology, incidence, complications, and treatment. *J Am Med Assoc.* 1960;172:1011-1015. doi:10.1001/jama.1960.03020100019004.
9. Meng ML, Arendt KW. Obstetric Anesthesia and Heart Disease: Practical Clinical Considerations. *Anesthesiology.* 2021;135(1):164-183. doi:10.1097/ALN.0000000000003833.
10. Dyer RA, Reed AR, van Dyk D, et al. Hemodynamic effects of ephedrine, phenylephrine, and the coadministration of phenylephrine with oxytocin during spinal anesthesia for elective cesarean delivery. *Anesthesiology.* 2009;111(4):753-765. doi:10.1097/ALN.0b013e3181b437e0.
11. Heesen M, Carvalho B, Carvalho JCA, et al. International consensus statement on the use of uterotonic agents during caesarean section. *Anaesthesia.* 2019;74(10):1305-1319. doi:10.1111/anae.14757.
12. Gallos ID, Papadopoulou A, Man R, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD011689. Published 2018 Dec 19. doi:10.1002/14651858.CD011689.pub3.
13. WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet.* 2017 May 27;389(10084):2104]. *Lancet.* 2017;389(10084):2105-2116. doi:10.1016/S0140-6736(17)30638-4.
14. Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, et al. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet.* 2018;391(10116):125-132. doi:10.1016/S0140-6736(17)32455-8.
15. Butwick A, Lyell D, Goodnough L. How do I manage severe postpartum hemorrhage?. *Transfusion.* 2020;60(5):897-907. doi:10.1111/trf.15794.
16. Goodnough LT, Daniels K, Wong AE, Viele M, Fontaine MF, Butwick AJ. How we treat: transfusion medicine support of obstetric services. *Transfusion.* 2011;51(12):2540-2548. doi:10.1111/j.1537-2995.2011.03152.x.
17. Weiniger CF, Yakirevich-Amir N, Sela HY, Gural A, Ioscovich A, Einav S. Retrospective study to investigate fresh frozen plasma and packed cell ratios when administered for women with postpartum hemorrhage, before and after introduction of a massive transfusion protocol. *Int J Obstet Anesth.* 2018;36:34-41. doi:10.1016/j.ijoa.2018.08.001.
18. Snegovskikh D, Souza D, Walton Z, et al. Point-of-care viscoelastic testing improves the outcome of pregnancies complicated by severe postpartum hemorrhage [published correction appears in *J Clin Anesth.* 2018 Apr 15;48:8]. *J Clin Anesth.* 2018;44:50-56. doi:10.1016/j.jclinane.2017.10.003.
19. McNamara H, Kenyon C, Smith R, Mallaiah S, Barclay P. Four years' experience of a ROTEM® -guided algorithm for treatment of coagulopathy in obstetric haemorrhage. *Anaesthesia.* 2019;74(8):984-991. doi:10.1111/anae.14628.
20. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 5: 266-73.
21. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev.* 2001;81(2):629-683. doi:10.1152/physrev.2001.81.2.629.
22. Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion.* 2014;54(5):1389-1388. doi:10.1111/trf.12431.
23. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth.* 2014;113(6):922-934. doi:10.1093/bja/aeu158.
24. Wong H, Curry N. Cryoprecipitate transfusion: current perspectives. *Intern J Clinical Transfusion Medicine.* 2016;4:89-97. doi:10.2147/IJCTM.S99042.
25. Matsunaga S, Takai Y, Seki H. Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):13-21. doi:10.1111/jog.13788.
26. Roullet S, de Maistre E, Ickx B, et al. Position of the French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) on viscoelastic tests: What role for which indication in bleeding situations?. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;38(5):539-548. doi:10.1016/j.accpm.2017.12.014.
27. Amgalan A, Allen T, Othman M, Ahmadzia HK. Systematic review of viscoelastic testing (TEG/ROTEM) in obstetrics and recommendations from the women's SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1813-1838. doi:10.1111/jth.14882.

Bleeding news

Monográfico IV: CONGRESO EUROANAESTHESIA 2021

Autora: Dra. Raquel Ferrandis Comes.

Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

BLEEDING IN PATIENTS ON DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

<p>12DI Antidotes to reverse anticoagulant-induced bleeding: are they worth the money? Pro-Con</p> <p>Dec 17, 2021</p> <p>Chair(s): Isabell Pekrul (Munich, Germany)</p> <p>Pro: Christian Fenger-Eriksen, Denmark</p> <p>Con: Oliver Grottke, Germany</p>	<p>12ME1 Bleeding management in patients on anticoagulant / antithrombotic therapy</p> <p>Meet the Expert</p> <p>Dec 17, 2021</p> <p>Chair(s): Sibylle Kietaihl (Vienna, Austria)</p> <p>Lecturer: Marc Samama, France</p>	<p>ESAS3 Newest ESAIC guidelines presentation</p> <p>Session organised by the ESAIC Guidelines Committee - Symposium</p> <p>Dec 17, 2021</p> <p>Chair(s): Arash Afshari (Copenhagen, Denmark)</p> <p>Lecturer: Oliver Grottke, Germany</p>
---	---	---

La importancia del manejo de los anticoagulantes orales directos (ACOD), especialmente en el paciente sangrante, se demuestra en el peso específico que este tema ha tomado en el congreso, en el que se ha tratado en diferentes formatos en 3 mesas. También porque sigue siendo un tema controvertido, ante la falta de evidencia y la reciente introducción de reversores, algunos de los cuales aún en desarrollo.

Una de las ventajas que se otorgan a los ACOD es que han conseguido disminuir la incidencia de sangrado, respecto a los fármacos antivitamina K (AVK), a valores entre 1-3% (Tabla 1)¹⁻³. Aun así, es importante valorar el riesgo de sangrado en los pacientes en tratamiento antitrombótico, especialmente el sangrado intracerebral, pues el pronóstico de estos pacientes, por el hecho de estar en tratamiento antitrombótico, es significativamente peor que si no lo estuvieran (Figura 1)⁴. Además, el hecho de recibir un tratamiento “reversor” ha demostrado mejorar la supervivencia⁵. Y aquí radica el problema, en establecer la estrategia óptima de reversión.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Ictus	1.1 %	1.7 %	1.3 %
Sangrado mayor	3.1 %	3.6 %	1.0 %

Tabla 1. Incidencia de eventos hemorrágicos en los diferentes ACOD.

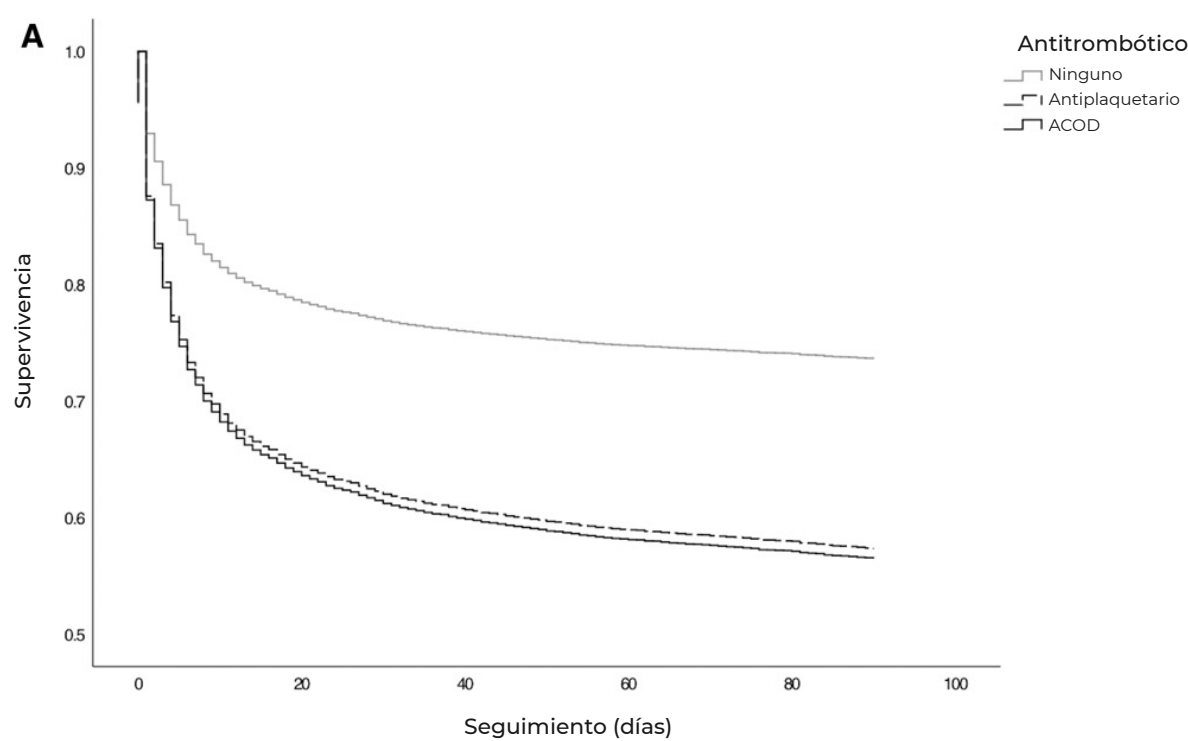


Figura 1. Modificado de Apostolaki-Hansson et al (2021). Registro con 13291 pacientes con hemorragia intracerebral (ICH) [2300 pacientes con ICH relacionada con ACOD; 3637 pacientes con ICH relacionada con tratamiento antiplaquetario; 7354 pacientes con ICH no relacionada con anticoagulantes.

El primer punto en el manejo del paciente sangrante en tratamiento con ACOD es decidir la necesidad de reversión. Dado su rápido pico de acción y la corta vida media de los ACOD, para aquellos sangrados NO vitales o en pacientes que no requieran una intervención urgente, parece que una opción razonable puede ser “wait and see”, siguiendo el manejo general del paciente sangrante. En otros escenarios, para la reversión de los ACOD se ha utilizado: antidotos específicos (idarucizumab, andexanet alfa), plasma fresco congelado (PFC), factor VII activado y concentrado de complejo protrombínico (CCP). El PFC, aunque ha sido ampliamente usado en la clínica, no ha demostrado eficacia en los estudios realizado in vitro, y no disponemos de datos in vivo. También son muy limitados los datos respecto al FVIIa.

Respecto a los antidotos específicos, el **idarucizumab** (Figura 2) es un anticuerpo monoclonal por el que el dabigatran presenta una afinidad 350 veces superior a la que presenta por la trombina. En el único estudio en fase III que se realizó (REVERSE-AD), sin grupo control, idarucizumab (5 g) mostró una completa reversión del dabigatran en laboratorio, pero en el grupo de sangrado, se registró una media de 11 horas para su control⁶. Como objetivos secundarios, se observó una incidencia de eventos tromboembólicos del 5% y una mortalidad a los 30 días del 13%. Dentro del manejo de idarucizumab, un aspecto importante a tener en cuenta es la redistribución del dabigatran que puede obligar a repetir la dosis de idarucizumab en varias ocasiones⁷.

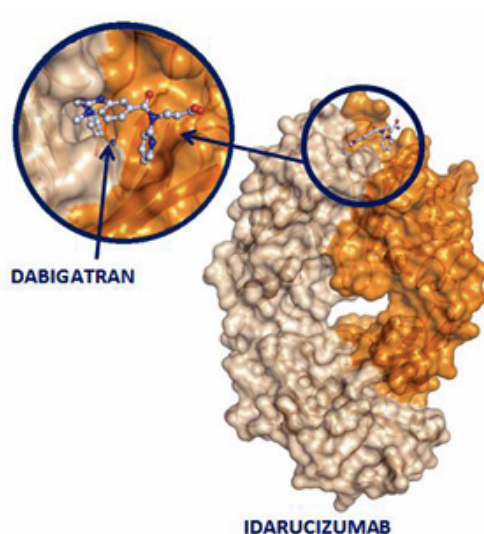


Figura 2. Reproducción molecular tridimensional de idarucizumab.

Bleeding news

Como reversor específico de los ACOD antiXa (xabanes) disponemos del **andexanet alfa** (Figura 3). En base a estudios en individuos sanos, en el ensayo clínico de referencia (ANDEXXA-4), también sin grupo control, se testó una dosis bolo seguida de una infusión de 2 horas⁸. El dr. Groettke, destaca en su charla, que el uso de otro hemostático fue considerado como criterio de exclusión, lo que pudo dificultar el manejo del sangrado. Así mismo, critica el tiempo de evaluación del sangrado intracerebral que, fue de 12 horas. Con todo ello, el resultado del estudio mostró un excelente o buen control hemostático en el 85% de los pacientes. Sin embargo, la incidencia de eventos tromboticos fue del 10.4%, lo que podría estar relacionado con un efecto prohemostático del antídoto por interacción con el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*). Este hecho hizo que la FDA creara una alerta por riesgo tromboembólico, isquemia, ictus, paro cardiaco o muerte súbita. La mortalidad observada fue del 15.7%. En estos momentos, a nivel europeo, andexanet alfa está aprobado para el manejo del paciente sangrante o que requiera una cirugía urgente, cuando se encuentre en tratamiento con apixaban o rivaroxaban, pero no con edoxaban, del que no se disponen de datos. El dr. Groettke también advierte que el uso de andexanet alfa puede invalidar el uso posterior del test específico de antiXa, así como impedir el uso de heparina de bajo peso molecular, pues revertiría su efecto.

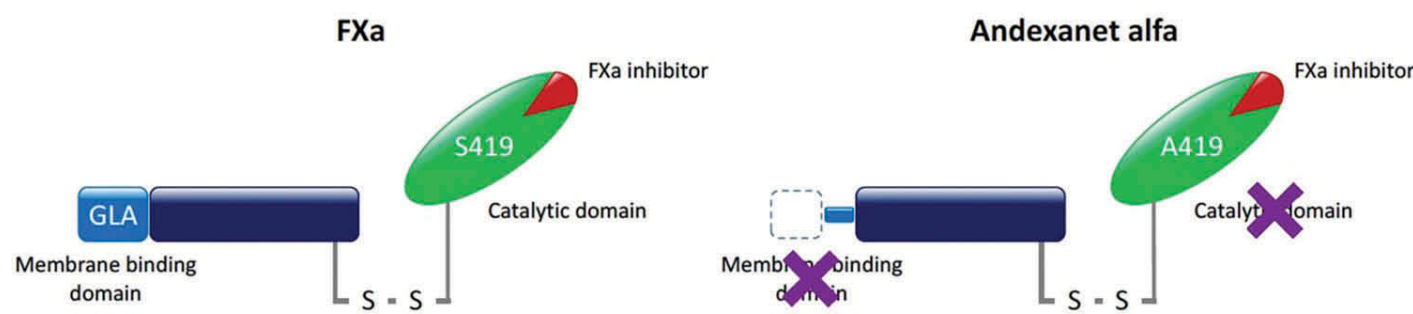


Figura 3. Adaptado de J Favresse, et al (2019). Mecanismo de acción de Andexanet alfa

Los **CCP** facilitan y aceleran la generación de trombina. A partir de su uso ya establecido en la reversión de los fármacos AVK, se ha recomendado en la reversión de los ACOD a dosis de 25-50 UI/kg, donde se ha visto que es eficiente, pero debemos tener en cuenta que esta indicación está fuera de ficha técnica. Así mismo, cabe destacar que el efecto de los CCP se ha visto que disminuye conforme aumenta la concentración del ACOD^{9,10} (Figura 4). No obstante, cada día son más los estudios que demuestran la eficacia de los CCP para la reversión del efecto de los xabanes, consiguiendo un control del sangrado en 70-80% de los casos, con menor incidencia de eventos tromboticos (4-8%) (figura 5)¹¹. Los CCP también se han demostrado efectivos para la reversión del dabigatrán, asociados ácido tranexámico o fibrinógeno, consiguiendo una eficacia similar al idarucizumab (Figura. 6)¹².

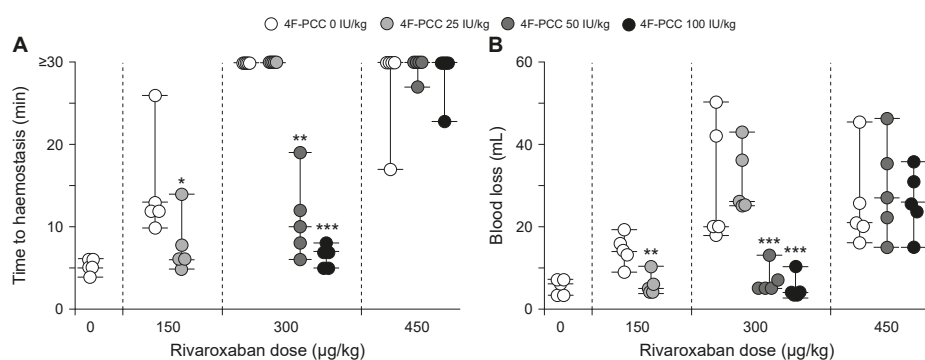


Figura 4. Adaptado de Herzog et al (2015) Efecto de los CCP según concentración plasmática del ACOD

- N = 340
- Rivaroxaban: 233
- Apixaban: 107
- 4F-PCCs for direct FXa inhibitor-related major bleeding
- 10 studies (no comparison group)

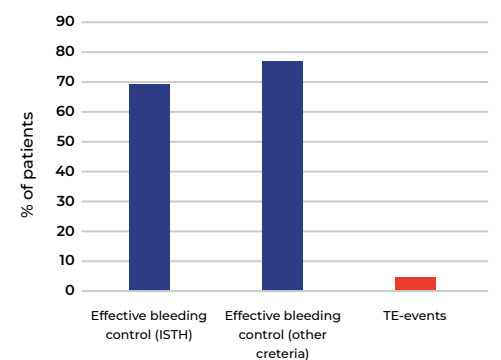


Figura 5. Adaptado de Piran et al (2019). Efecto de los CCP para revertir el efecto de los xabanes

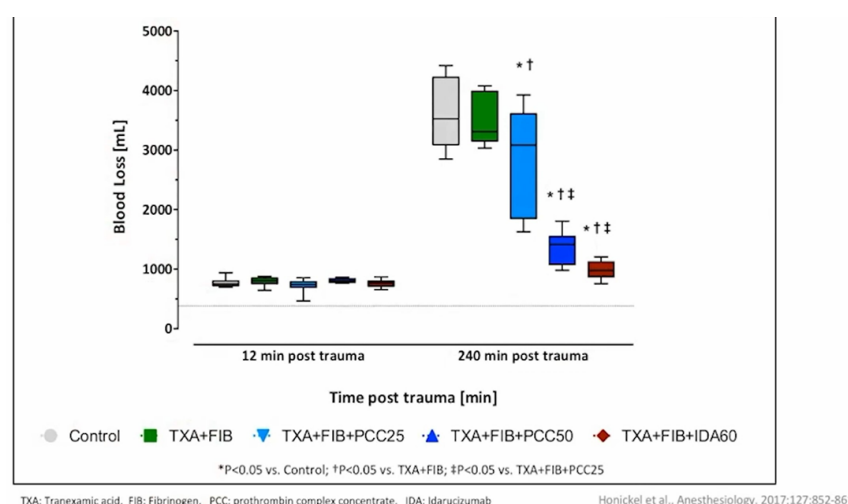


Figura 6. Adaptado de Honickel et al (2017). Eficacia de los CCP para revertir el efecto de dabigatrán

Así, podríamos decir que las diferentes opciones muestran una eficacia similar, con especial precaución por la incidencia de eventos tromboticos (figura 7)¹³. Las guías clínicas recomiendan la monitorización de niveles de los ACOD por test específicos, pues no es posible por las pruebas de laboratorio estándar. Sin embargo, no está claramente definido un umbral de riesgo para sangrado (entre 50-100 ng/ml). Así, ante unos niveles “elevados” y un sangrado masivo o vital, se recomienda el uso en primera línea de los antídotos específicos, pasando a CCP si los antídotos no están disponibles, o el paciente está en tratamiento con edoxaban^{14,16}. No se recomienda el uso de PFC para la reversión de los ACOD. En estos momentos, desde la ESAIC, está en marcha la redacción de una Guía para la reversión de los ACOD en pacientes con sangrado vital, enfocada a cuándo y cómo usar los agentes reversores específicos y no-específicos.

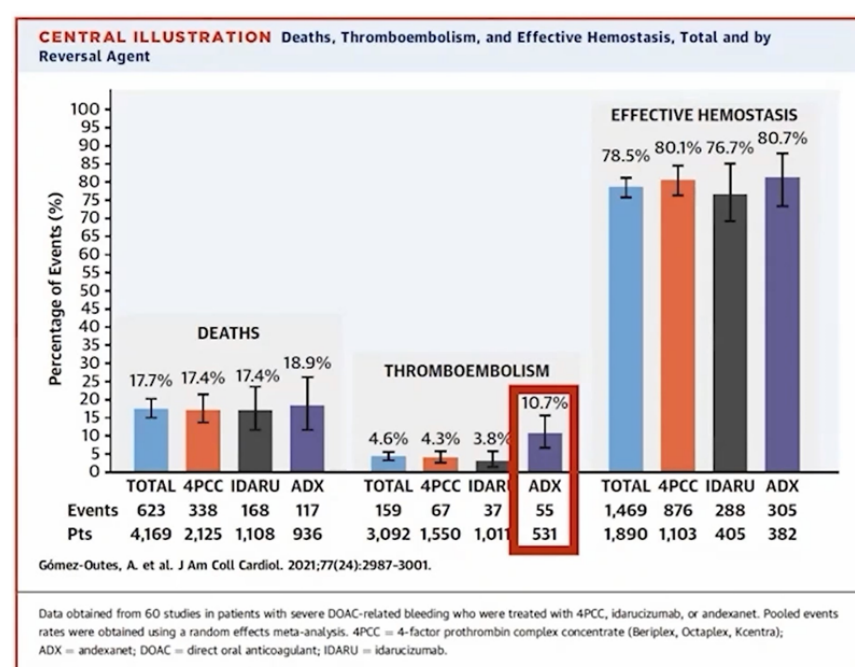


Figura 7. Adaptado de Gómez-Outes et al, 2021. Metanálisis en base a 60 estudios con inclusión de 4735 pacientes

En **conclusión**, para un óptimo manejo de los ACOD en el paciente sangrante, el primer paso debe ser una valoración del sangrado, del ACOD, su última toma y de las características del paciente y del escenario para decidir si es necesaria una reversión. A partir de este momento, en el caso de dabigatrán, la primera opción será el idarucizumab. Queda por definir el lugar que ocuparán el andexanet alfa y los CCP en el caso de los xabanes. No obstante, faltan estudios que evalúen el efecto de estos fármacos a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009 Sep 17;361(12):1139-51.
2. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, Hohnloser SH, Wojdyla DM, Garonzik S, et al. Apixaban Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2020 Apr 28;141(17):1384-1392.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 8;365(10):883-91.
4. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M, Norrving B, Petersson J. Prognosis of Intracerebral Hemorrhage Related to Antithrombotic Use: An Observational Study From the Swedish Stroke Register (Riksstroke). *Stroke*. 2021 Mar;52(3):966-974.
5. Apostolaki-Hansson T, Ullberg T, Pihlsgård M, Norrving B, Petersson J. Reversal Treatment in Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage-An Observational Study Based on the Swedish Stroke Register. *Front Neurol*. 2020 Jul 29;11:760.
6. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):431-441.
7. Honickel M, Spronk HM, Rossaint R, Stoppe C, van Ryn J, Ten Cate H, et al. Dose requirements for idarucizumab reversal of dabigatran in a lethal porcine trauma model with continuous bleeding. *Thromb Haemost*. 2017 Jun 28;117(7):1370-1378.
8. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. NNEXA-4 Investigators. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1326-1335.
9. Lu G, Lin J, Bui K, Curnutte JT, Conley PB. Andexanet versus prothrombin complex concentrates: Differences in reversal of factor Xa inhibitors in in vitro thrombin generation. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020 Aug 27;4(8):1282-1294.
10. Herzog E, Kaspereit F, Krege W, Mueller-Cohrs J, Doerr B, Niebl P, et al. Correlation of coagulation markers and 4F-PCC-mediated reversal of rivaroxaban in a rabbit model of acute bleeding. *Thromb Res*. 2015 Mar;135(3):554-60.
11. Piran S, Khatib R, Schulman S, Majeed A, Holbrook A, Witt DM, et al. Management of direct factor Xa inhibitor-related major bleeding with prothrombin complex concentrate: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2019 Jan 22;3(2):158-167.
12. Honickel M, Braunschweig T, Rossaint R, Stoppe C, Ten Cate H, Grottke O. Reversing Dabigatran Anticoagulation with Prothrombin Complex Concentrate versus Idarucizumab as Part of Multimodal Hemostatic Intervention in an Animal Model of Polytrauma. *Anesthesiology*. 2017 Nov;127(5):852-861.
13. Gómez-Outes A, Alcobilla P, Calvo-Rojas G, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Vargas-Castrillón E. Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun 22;77(24):2987-3001.
14. Christensen H, Cordonnier C, Körv J, Lal A, Ovesen C, Purruicker JC, et al. European Stroke Organisation Guideline on Reversal of Oral Anticoagulants in Acute Intracerebral Haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019 Dec;4(4):294-306.
15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
16. Spahn DR, Beer JH, Borgeat A, Chassot PG, Kern C, Mach F, et al. NOACs in Anesthesiology. *Transfus Med Hemother*. 2019 Aug;46(4):282-293.
17. J Favresse, M Hardy, MA van Dievoet, AL Sennesael, J Douxfils, CM Samama, O Vornicu, AS Dincq, S Lessire & F Mullier (2019) Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitors. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19:5, 387-397.