

 SISTEMA SANITARIO REGIONALE ASL ROMA 1	ASL ROMA 1 AREA INTERDIPARTIMENTALE ANESTESIA E RIANIMAZIONE DIRETTORE: PROF. MARIO BOSCO		
	SICUREZZA IN ANESTESIA LOCOREGIONALE	REV. N. 0 DEL 10.01.2019	PAGINA 1 DI 30

11B PRO 01

1.	INTRODUZIONE	2
2.	OBIETTIVO E SCOPO.....	2
3.	TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI	2
4.	RESPONSABILITÀ	2
4.1	MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ.....	3
5	DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ.....	3
5.1	SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN ALR	3
5.1.1	ASPIRINA E FANS	3
5.1.2	INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI	4
5.1.3	INIBITORI DEL RECETTORE PIASTRINICO P2Y12.....	4
5.1.3.1	TICLOPIDINA.....	4
5.1.3.2	CLOPIDOGREL.....	4
5.1.3.3	PRASUGREL E TICAGRELOR.....	5
5.1.3.4	USO DELLE TIENOPIRIDINE NEL POSTOPERATORIO.....	5
5.1.3.5	CANGRELOR	5
5.1.3.6	TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEI PAZIENTI CON STENTS CORONARICI E CHIRURGIA NON CARDIACA	6
5.1.4	ANTAGONISTI DEI RECETTORI PIASTRINICI GPIIb/IIIa	7
5.2	SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN ALR.....	7
5.2.1	EPARINE	7
5.2.2	GESTIONE DEI CATETERI NEUROASSIALI E DELLE LMWH PRESSO L'ASL ROMA 1.....	10
5.2.3	EPARINA SODICA	10
5.2.4	GLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K (VKA).....	11
5.2.5	I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOAC).....	12
5.2.5.1	PROFILASSI CON I NOAC NELLA CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO	12
5.2.5.2	BETRIXABAN	13
5.2.5.3	GESTIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A BLOCCO NEUROASSIALE IN TERAPIA CRONICA CON NOAC.....	14
5.2.6	INIBITORI PARENTERALI DIRETTI DELLA TROMBINA	14
5.3	TERAPIA TROMBOLITICA E BLOCCHI CENTRALI	14
5.4	TERAPIE CON FARMACI A BASE DI ERBE	15
5.5	TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE E BLOCCHI PERIFERICI.....	15
5.6	NOTA SULLA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE /ANTICOAGULANTE E ALR "PAZIENTE ASA III/IV IN REGIME D'URGENZA".....	15
5.7	TABELLE RIASSUNTIVE.....	16
5.8	ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI IN TERAPIA ANTALGICA INVASIVA	18
5.9	CONTROINDICAZIONI IN ALR.....	20
5.10	INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO DELL'EMATOMA SPINALE	21
5.10.1	DIAGRAMMA DI FLUSSO.....	22
5.11	ANESTETICI LOCALI	23
5.12	TOSSICITÀ SISTEMICA DA ANESTETICI LOCALI (LAST).....	23
5.12.1	CHECKLIST PER IL TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ SISTEMICA DA ANESTETICI LOCALI (LAST)	24
5.13	STERILITÀ E ALR.....	25
5.13.1	ORIENTAMENTO DELL'ASL ROMA 1	25
5.14	MATERIALI, DISPOSITIVI E ATTREZZATURE IN ALR	26
6	INDICATORI	27
7	DOCUMENTI DI RIFERIMENTO	27
7.1	RIFERIMENTI INTERNI	27
7.2	RIFERIMENTI ESTERNI	28

REVISIONE	DATA	REDATTO	VERIFICATO DIRETTORE UOC SPRM	APPROVATO AREA DIREZIONE SANITARIA
Rev.0 (Emissione)	10.01.2019	GdL	 Dott.ssa M. Quintili	 Dott.ssa P. Chierchini

Gruppo di Lavoro

Prof. Mario Bosco: Direttore Area Interdipartimentale di Anestesia e Rianimazione

Dott. Carlo Alberto Monaco: Direttore UOC Anestesia e Rianimazione SFN

Dott. Massimo Perfetti: UOS Gestione Camere Operatorie SFN

Dott.ssa Luciana Minieri Anestesia e Rianimazione SFN

1. INTRODUZIONE

La sicurezza di una procedura medica si ottiene mediante la conoscenza delle controindicazioni e la prevenzione, comprensione nonché trattamento delle possibili complicanze.

2. OBIETTIVO E SCOPO

Obiettivo del protocollo è definire le indicazioni finalizzate a migliorare la sicurezza del paziente candidato all'Anestesia Locoregionale (ALR):

- indicando le modalità di sospensione di tutti i farmaci antiaggreganti e anticoagulanti attualmente in commercio (linee guida *American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine 2018*);
- descrivendo le complicanze ed il trattamento dei blocchi centrali e periferici (ematoma spinale, tossicità sistemica da anestetici locali, lipid rescue);
- definendo gli standard di monitoraggio e sterilità (raccomandazioni SIAARTI 2006 e *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2014, 2015*).

3. TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

- **ADP** Adenosin-difosfato
- **ALR** Anestesia Loco Regionale
- **ASA** Acidoacetilsalicilico
- **COX** Ciclossigenasi
- **CSF** Liquido cefalorachidiano
- **FANS** Farmaci antinfiammatori non steroidei
- **HIT** Trombocitopenia indotta da eparina
- **LAST** Tossicità Sistemica da Anestetici Locali
- **LMWH** Eparina a Basso Peso Molecolare
- **NOAC** Anticoagulanti Orali Non-vitamina k antagonisti
- **Tmax** Tempo per la massima concentrazione plasmatica di un farmaco
- **TVP** Trombosi venosa profonda
- **VKA** Antagonisti della vitamina K
- **VTE** Tromboembolismo venoso
- **UFH** Eparina non frazionata
- **ASRA-PM** American Society of Regional Anaesthesia and Pain Medicine
- **EHRA** European Heart Rhythm Association
- **SIAARTI** Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva

4. RESPONSABILITÀ

L'anestesista è responsabile dell'Anestesia Locoregionale, dell'informazione che viene data al paziente in preospedalizzazione, della gestione perioperatoria fino alla risoluzione del blocco e nel caso di analgesia peridurale o perineurale, fino alla rimozione dei cateteri.

Per il paziente in terapia cronica con farmaci antiaggreganti o anticoagulanti diverse figure professionali (per la patologia che richiede la terapia antiaggregante/anticoagulante: cardiologo, neurologo, chirurgo vascolare, ematologo) partecipano alla gestione durante tutto l'iter diagnostico/terapeutico ospedaliero, dalla valutazione

preoperatoria fino alla sua dimissione. Quindi, ottimizzazione perioperatoria con la sospensione dei farmaci attivi sull'emostasi e reinserimento nella terapia cronica del paziente, appena possibile, nel postoperatorio.

4.1 MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Fase Figura Professionale	Anestesista	Infermiere
PREOSPEDALIZZAZIONE	R, I	C
GESTIONE PERIOPERATORIA: <u>Anestesia locoregionale:</u> fino alla risoluzione del blocco <u>Analgesia locoregionale:</u> fino alla rimozione dei cateteri	R, I	C

R: responsabile della fase; I: informatore; C: collaboratore

5 DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ

5.1 SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN ALR

I farmaci che inibiscono l'aggregazione piastrinica comprendono: l'aspirina, gli inibitori del recettore piastrinico dell'ADP P2Y₁₂ e gli antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa.

5.1.1 ASPIRINA E FANS

Il meccanismo d'azione dell'acido acetilsalicilico (ASA) è l'inibizione irreversibile delle ciclossigenasi che permettono la trasformazione dell'acido arachidonico in prostaglandine, prostaciline e trombossani (COX 1 costitutiva, COX 2 indotta dalla risposta infiammatoria). [37]

Dopo la sospensione dell'ASA il ritorno alla normale funzione piastrinica dipende da diversi fattori come il dosaggio, l'intervallo di sospensione e da fattori legati al paziente (età, peso, patologie associate). La vita media delle piastrine è di 7-10giorni; ogni giorno il 10% del pool piastrinico è ricostituito e tra il 5° e 6° giorno il 50% delle piastrine è normofunzionante.[3]

Zisman et al in uno studio recente tra volontari e pazienti candidati ad interventi chirurgici hanno dimostrato il recupero della funzione piastrinica, dopo sospensione del farmaco, già dal 3° per i volontari e tra il 4°-6° giorno per i pazienti. [3]

Indicazioni: antiaggregante di prima scelta nella prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute, ictus ed arteriopatie periferiche.[22]

La sola assunzione dei FANS, inclusa l'aspirina, non aumenta il rischio di sanguinamento da blocco centrale. (ASRA 2018 grado 1 A)

Certamente è la somministrazione associata con altri farmaci che agiscono sulla coagulazione (LMWH) che aumenta il rischio di complicanze emorragiche. Gli inibitori delle COX 2 dovrebbero essere presi in considerazione se è richiesta una terapia antinfiammatoria in presenza di anticoagulazione. (ASRA 2018 grado 2C)

Se ASA è assunta in prevenzione secondaria e la procedura chirurgica non impone la sospensione ma profilassi con LMWH postoperatoria scegliere il blocco a più basso rischio di sanguinamento come l'A. SUBARACNOIDEA SINGLE SHOT.

5.1.2 INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI

Gli inibitori delle fosfodiesterasi III piastriniche sono dotati di attività antiaggregante e vasodilatatrice:

- Cilostazolo (**Pletal®**) ha un'emivita di 11ore (produce metaboliti attivi con emivita di 21ore) ed è utilizzato nel trattamento della sintomatologia dolorosa da claudicatio intermittens;
- Dipyridamolo (**Persantin®**) ha un'emivita di 10ore ed è un coadiuvante nel trattamento anticoagulante per la prevenzione degli eventi trombotici associati a protesi meccaniche cardiache [37].

Cilostazolo: nei blocchi neuroassiali è indicata la sospensione 42 ore prima.

Dipyridamolo: l'associazione dipyridamolo con ASA può aumentare il rischio di sanguinamento; nei blocchi neuroassiali è indicata la sospensione 24ore prima, ASA continuata.

Cilostazolo e Dipyridamolo: la rimozione dei cateteri va eseguita prima della somministrazione postoperatoria; la prima dose dopo la rimozione dei cateteri va somministrata 6 ore dopo. (ASRA 2018 grado 2C).

5.1.3 INIBITORI DEL RECETTORE PIASTRINICO P2Y12

Tabella 1: Principali caratteristiche farmacologiche degli inibitori P2Y12

	Caratteristiche	Inibizione PLT	Onset	Offset
Clopidogrel	os, inibitore irreversibile	50%-60%	4-8h	5-7gg
Prasugrel	os, inibitore irreversibile	80%	2-4h	5-9gg
Ticagrelor	os, inibitore reversibile, diretto	85-90%	2h	4-5gg
Cangrelor	ev, inibitore reversibile, diretto	95-100%	2min	90min

ASRA-PM 2018

5.1.3.1 TICLOPIDINA

La ticlopidina è un inibitore irreversibile assunto per os; l'inibizione si evidenzia nell'arco di 2 giorni dalla somministrazione (250mg x2/die) ed è il 50-70% del pool piastrinico. [37]

Per i blocchi centrali è indicata la sospensione preoperatoria di Ticlopidina 10 giorni prima (ASRA 2018 grado 1C).

5.1.3.2 CLOPIDOGREL

Nella pratica clinica il clopidogrel, tienopiridina di seconda generazione, ha largamente sostituito la ticlopidina, grazie alla sua maggiore biodisponibilità e minori effetti collaterali (anemia aplastica, trombocitopenia).

In associazione con l'aspirina è indicato nel trattamento delle sindromi coronariche acute, nella prevenzione della trombosi degli stents coronarici, può essere utilizzato anche nel trattamento dell'ictus e nelle arteriopatie obliteranti.[22]

Per i blocchi centrali è indicata la sospensione preoperatoria di Clopidogrel 5-7 giorni prima (ASRA 2018 grado 1C)

5.1.3.3 PRASUGREL E TICAGRELOR

Prasugrel è una tienopiridina di terza generazione, antagonista selettivo ed irreversibile del recettore dell'ADP P2Y12. [37]

Ticagrelor inibisce in maniera reversibile il recettore piastrinico P2Y12; non previene il legame dell'ADP, ma agisce impedendone l'attivazione e la conseguente modifica conformazionale che porta all'attivazione della proteina G. [37]

Sono utilizzati nella prevenzione degli eventi trombotici nei pazienti con sindromi coronariche acute sottoposti a PCI oppure a trattamento conservativo oppure a impianto di by-pass aorto-coronarico.[18]

Per i blocchi centrali è indicata la sospensione pre-operatoria di: Prasugrel 7-10 giorni prima e Ticagrelor 5 - 7giorni prima. (ASRA 2018 grado 1C)

5.1.3.4 USO DELLE TIENOPIRIDINE NEL POSTOPERATORIO

Le tienopiridine possono essere riassunte 24 ore dopo il blocco neuroassiale (ASRA 2018 grado A)

I cateteri neuroassiali non dovrebbero essere mantenuti con Prasugrel o Ticagrelor a causa del rapido onset. Per la Ticlopidina e Clopidogrel i cateteri neuroassiali potrebbero essere mantenuti per 1-2 giorni in assenza di dose carico.

La terapia con tienopiridine può essere riassunta immediatamente **dopo la rimozione del catetere** in assenza di dose carico; se la dose carico è somministrata è suggerito **un intervallo di 6 ore (ASRA 2018 grado 2C)**

5.1.3.5 CANGRELOR

Cangrelor è un nuovo inibitore del recettore P2Y12, endovenoso, diretto e reversibile. E' indicato come coadiuvante durante gli interventi coronarici percutanei (PCI) nel ridurre il rischio di infarto periprocedurale e trombosi degli stents nei pazienti non trattati con altro inibitore del recettore P2Y12. (AIFA 2016)

PREOPERATORIO

Evitare i blocchi neuroassiali per 3 ore dopo la sospensione di Cangrelor.

I cateteri neuroassiali vanno rimossi prima del ripristino della terapia con Cangrelor (ASRA 2018 grado 2C)

POSTOPERATORIO

La prima dose va somministrata 8 ore dopo la rimozione dei cateteri neuroassiali (ASRA 2018 grado 2C)

Tabella 2: Terapia Antiaggregante e blocchi neuroassiali

Principio attivo	Nome commerciale	Sospensione prima del blocco neuroassiale	Somministrazione dopo la rimozione dei cateteri neuroassiali
ASA	Aspirina®	Non necessaria ↑rischio se LMWH post-op*	Non necessaria una tempistica
FANS	es. Toradol®	Non necessaria una tempistica	Non necessaria una tempistica
Inibitori delle fosfodiesterasi Cilostazolo Dipiridamolo	Pletal®	42h	6h dopo
	Persantin®	24h	6h dopo
Ticlopidina	Tiklid®	10giorni	6h dopo
Clopidogrel	Plavix®	5-7 giorni	6h dopo
Prasugrel	Efient®	7-10giorni	6h dopo
Ticagrelor	Brilique®	5-7 giorni	6h dopo
Cangrelor	Kengrexal®	almeno 3h	8h dopo
*Se LMWH nel postoperatorio scegliere la tecnica neuroassiale a più basso rischio di sanguinamento (a. subaracnoidea single shot) La terapia con tienopiridine può essere ripristinata 24 ore dopo il blocco centrale			

ASRA 2018

5.1.3.6 TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEI PAZIENTI CON STENTS CORONARICI E CHIRURGIA NON CARDIACA

L'approccio multidisciplinare perioperatorio della terapia antiaggregante nei pazienti con stents coronarici sottoposti a chirurgia non cardiaca considera il rischio ischemico del paziente ed emorragico dell'intervento chirurgico. Per questi pazienti e per la maggior parte delle procedure chirurgiche, si prevede di mantenere la cardioaspirina e sospendere gli inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂ (clopidogrel/ticagrelor 5 giorni prima e prasugrel 7 giorni prima).

Tuttavia il rischio emorragico delle diverse chirurgie e dei singoli interventi chirurgici, impone atteggiamenti diversi; come nel paziente anziano con frattura di collo del femore per il quale è indicato un approccio chirurgico rapido nonostante la doppia antiaggregazione.

Va ribadito che nei pazienti candidati a un blocco centrale (a. subaracnoidea single shot) le linee guida ASRA 2018 raccomandano una sospensione degli inibitori del recettore piastrino P2Y₁₂ di 5-7 giorni per clopidogrel/ticagrelor e di 7-10 giorni per prasugrel mantenendo l'assunzione di cardioaspirina.

E' opportuno che, nei casi in cui si ravvisi la "necessità" di un blocco centrale (patologia respiratoria severa), il singolo caso clinico venga gestito collegialmente (anestesista, cardiologo, chirurgo) con una valutazione rischio-benefico delle possibili decisioni procedurali. [4]

5.1.4 ANTAGONISTI DEI RECETTORI PIASTRINICI GPIIb/IIIa

Tirofiban, Eptifibatide e Abciximab sono potenti antiaggreganti, antagonisti dei recettori piastrinici GPIIb/IIIa che inibiscono l'aggregazione piastrinica interferendo con il legame piastrine-fibrinogeno e piastrine fattore di von Willebrand, via finale dell'aggregazione piastrinica.

Abciximab è somministrato in corso di PCI in sala di emodinamica.

Tirofiban e Eptifibatide: sono utilizzati per pazienti ad alto rischio ischemico per i quali il chirurgo richiede la sospensione della terapia con inibitori del recettore P2Y₁₂ a causa di un'inaccettabile rischio emorragico (bridging per interventi chirurgici non cardiaci).

Sebbene il ripristino della funzione piastrinica avvenga per abciximab dopo 24-48 ore e per eptifibatide e tirofiban dopo 4-8 ore, bisogna considerare il rischio addizionale di sanguinamento da trombocitopenia (spesso presente) e dall' ASA ed eparina spesso associati. [2, 37]

PREOPERATORIO: *I blocchi neuroassiali vanno EVITATI (ASRA 2018)*

POSTOPERATORIO: *Gli antagonisti delle GP IIb/IIIa sono controindicati fino a 6-8 settimane dopo chirurgia maggiore. [37]*

Se somministrati in urgenza dopo un blocco neuroassiale è indicato il monitoraggio neurologico per 24 ore. (ASRA 2018 grado 1C)

Il tempo di rimozione del catetere si basa sul rischio di tromboembolia, la necessità di continuare la terapia antitrombotica e il potenziale sanguinamento spinale durante il mantenimento/ rimozione del catetere. (ASRA 2018)

5.2 SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE IN ALR

I farmaci anticoagulanti più comunemente utilizzati sono: le eparine, gli antagonisti della vitamina K e i nuovi anticoagulanti orali.

5.2.1 EPARINE

Le Eparine vengono suddivise in:

- eparine a basso peso molecolare (LMWH), le più usate;
- eparine non frazionate (UFH).

L'antitrombina III è il fattore fisiologico che lega la trombina disattivandola, ma la velocità di legame è bassa; il complesso con l'eparina aumenta dalle 100 alle 1000 volte questa velocità. Oltre alla trombina altri fattori attivati (FXIa, FIXa, FXa) vengono inattivati dalla antitrombina III, e più velocemente dal suo complesso con l'eparina.

Le eparine a basso peso molecolare hanno una maggiore attività inibitoria sul fattore Xa ed una minore attività sulla trombina a differenza dell'eparina non frazionata (UFH) che agisce sia sulla trombina che sul fattore Xa. [37].

Tabella 3: LMWH, fondaparinux e modalità di somministrazione

Farmaco	Indicazioni chirurgiche	dosaggio	durata
Enoxaparina	Profilassi TEV nei pz chirurgici a rischio moderato	2000UI	10gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4000UI	5 settimane
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale maggiore	4000UI	4 settimane
Parnaparina	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	3200UI	7gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale maggiore	3200UI	7gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	4250UI	10gg
Nadroparina	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	2850UI	7gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale maggiore	5700UI	10gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	5700UI	10gg
Bemiparina	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia generale a rischio moderato	2500UI	10gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore	3500UI	10gg
Fondaparinux	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori	2,5mg	24gg
	Profilassi TEV nei pz sottoposti a chirurgia addominale ad alto rischio di complicanze tromboemboliche (neoplasie)	2,5mg	24gg

*Appropriatezza prescrittiva per le Eparine a Basso Peso Molecolare- EBPM e Fondaparinux.
Regione Lazio giugno 2018*

Usi clinici delle eparine:

- nella profilassi della TVP in chirurgia e nei pazienti non chirurgici allettati a rischio di TVP;
- nel trattamento della TVP con o senza embolia polmonare;
- nel trattamento dell'angina instabile e dell'infarto miocardio non-Q in associazione con l'ASA;
- bridging therapy nei pazienti in terapia con VKA che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici;
- nella prevenzione della coagulazione in corso di emodialisi. [35]

Tabella 4: Profilassi con LMWH, fondaparinux e blocchi centrali

	Blocchi centrali/manipolazione cateteri
LMWH sospensione <u>PRE-Blocco</u> dosaggio: (P) di profilassi (T) terapeutico	<ul style="list-style-type: none"> - Evitare il blocco neuroassiale se la somministrazione di LMWH è avvenuta 2 ore prima (picco attività anticoagulante) (ASRA 2018 grado 1A) - Considerare la conta piastrinica prima del blocco/manipolazione del catetere se il paziente è in terapia da più di 4 giorni (HIT) (ASRA 2018 grado 1C) - (P) somministrazione singola giornaliera: 12 ore prima - (T) alti dosaggi (1mg/kg BID o 1,5mg/kg die): 24 ore prima
LMWH Somministrazione <u>POST-Blocco</u> dosaggio: (P) di profilassi * (T) terapeutico	<ul style="list-style-type: none"> - se puntura traumatica 24 ore dopo (ASRA 2018 grado 2C) - (P) somministrazione singola giornaliera: 1° dose postoperatoria 12h dopo puntura/inserzione catetere. - i cateteri vanno rimossi 12 ore dopo l'ultima somministrazione di LMWH e la somministrazione successiva di LMWH va eseguita almeno dopo 4 ore dalla rimozione. (ASRA 2018 grado 1C) - (T): può essere riassunta 24 ore dopo per chirurgia a basso/medio rischio di sanguinamento e 48-72 ore dopo chirurgia ad alto rischio di sanguinamento - i cateteri rimossi almeno 4 ore prima dell'inizio della terapia e LMWH riassunta almeno 24 ore dopo l'inserzione dell'ago. (ASRA 2018 grado 1 C)
*Dosaggio profilassi LMWH (es. parnaparina 4250UI/die o enoxaparina 4000UI/die)	
Fondaparinux somministrazione <u>POST-Blocco</u> (Profilassi)**	<ul style="list-style-type: none"> • evitare i cateteri neuroassiali (ASRA 2018 grado 1C) • rimozione dei cateteri 6 ore prima dell'inizio profilassi (ASRA 2018 grado 2C) • prima somministrazione 6-12 ore dopo il blocco neuroassiale • se puntura traumatica 24 ore dopo (ASRA 2018 grado 1C)
**Dose iniziale almeno 6 ore dopo l'intervento chirurgico	

I farmaci antiaggreganti in associazione con anticoagulanti (LMWH) aumentano il rischio di ematoma spinale.

E' controindicato l'uso di cateteri neuroassiali se sono somministrati farmaci antiaggreganti in associazione con LMWH. (ASRA 2018 grado 1A)

Evitare il blocco neuroassiale se la somministrazione di LMWH è avvenuta 2 ore prima (picco d'azione). (ASRA 2018 grado 1A)

Nelle pazienti ostetriche, in casi selezionati, che ricevono una profilassi per VTE e richiedono un intervento urgente per indicazioni materne o fetali, il rischio di un'anestesia generale può essere maggiore di un'anestesia neuroassiale e possono essere giustificate eccezioni alle linee guida ASRA. (grado 2C)

Fondaparinux è un pentasaccaride di sintesi selettivo per il fattore Xa; lega l'ATIII in modo irreversibile, con elevata affinità, inducendo una modifica conformazionale che si traduce in un potenziamento dell'effetto inibitorio dell'ATIII sul fattore Xa di 340 volte maggiore.

Ha un'emivita di 17-20 ore che aumenta nell'insufficienza renale.[37]

Nei pazienti che ricevono fondaparinux come profilassi tromboembolica la prima somministrazione è sempre postoperatoria

Ultima somministrazione prima della rimozione del catetere peridurale 36 ore prima

(2 emivite), somministrazione post- rimozione almeno 12 ore dopo. (ASRA 2018)

Considerato l'effetto prolungato ed irreversibile del farmaco EVITARE il posizionamento di cateteri peridurali e preferire l'a. subaracnoidea single shot. (ASRA 2018 grado 1C)

5.2.2 GESTIONE DEI CATETERI NEUROASSIALI E DELLE LMWH PRESSO L'ASL ROMA 1

EVITARE i cateteri centrali nei pazienti che nel postoperatorio necessitano di dosaggi terapeutici (alti dosaggi 1mg/kg) o se la terapia antiaggregante è associata a LMWH

Blocchi Centrali: indicazioni per LMWH in profilassi (monosomministrazione giornaliera)

Rimuovere i cateteri peridurali almeno 12 ore dopo l'ultimo dosaggio di LMWH e somministrare l'LMWH almeno 4 ore dopo la rimozione del catetere (ASRA 2018 grado 1C)

Allo scopo di contenere il rischio clinico connesso alla procedura anestesiológica sarebbe opportuno non interferire con la tempistica di somministrazione della dose di LMWH precedentemente impostata nel diario clinico (es: se l'ultima somministrazione di LMWH è alle ore 18:00 la rimozione del catetere avverrà tra le ore 06:00 e 14:00 del giorno successivo mantenendo la somministrazione post rimozione invariata, ossia alle ore 18:00).

L'anestesista che esegue un'anestesia Peridurale/Combinata, valuterà con il chirurgo la somministrazione dell'LMWH postoperatoria (12 ore dopo la procedura) e informerà il personale infermieristico del reparto dell'ANALGESIA PERIDURALE (come concordato con i reparti).

L'anestesista che effettua la rimozione si assicurerà dell'ultima somministrazione di LMWH (12 ore prima), rimuoverà il catetere scrivendo nel diario clinico la rimozione e la tempistica della successiva somministrazione di LMWH (almeno 4 ore dopo).

5.2.3 EPARINA SODICA

- L'infusione endovenosa di eparina sodica deve essere sospesa da 4 a 6 ore prima di un blocco neuroassiale verificando il normale assetto coagulativo;
- evitare tecniche neuroassiali in pazienti con altre concomitanti alterazioni coagulative (antiaggregazione);
- ritardare la somministrazione di eparina intraoperatoria 1 ora dopo il blocco neuroassiale;

- rimuovere il catetere dopo 4-6 ore dall'ultima dose e rieparinizzare 1 ora dopo la rimozione;
- monitoraggio della sensibilità e della motilità degli arti inferiori (rischio di sanguinamento aumentato); (ASRA 2018 grado 1 A);
- se puntura traumatica non ci sono dati per rimandare l'intervento; tuttavia, il caso singolo va gestito con il chirurgo valutando i rischi-benefici derivati dalle decisioni procedurali;
- considerare la conta piastrinica prima del blocco/manipolazione del catetere se il paziente è in terapia da più di 4 giorni (HIT).

5.2.4 GLI ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K (VKA)

Agiscono bloccando il ciclo di γ -carbossilazione, catalizzato dalla VIT K, dei residui glutammici dei fattori II, VII, IX e X della proteina C ed S che non legano più gli ioni Ca^{2+} e non sono in grado più di agire. Bloccano la sintesi di nuove proteine funzionali, ma quelle già formate permangono attive fino alla normale degradazione. Ciò comporta che l'inizio dell'attività anticoagulante ha una latenza così come l'effetto persiste dopo l'interruzione del trattamento fino alla nuova sintesi dei fattori di coagulazione.

In Europa è più utilizzato l'Acenocumarolo, negli USA il Warfarin.

Differiscono per durata d'azione e la normalizzazione della coagulazione (INR) si ha dopo 3 giorni per l'acenocumarolo e 5 giorni per il warfarin.[3, 28, 29]

Tabella 5: VKA e blocchi neuroassiali (ASRA-PM 2018)

	Sospensione	Gestione dei cateteri
Acenocumarolo Sintrom®	3 giorni se INR normalizzato	Rimuovere i cateteri se INR <1,5 e fino a 12-24 ore dopo la somministrazione del VKA
Warfarin Coumadin®	5 giorni se INR normalizzato	

Tabella 6: Management degli VKA nei pazienti con FA, valvole meccaniche cardiache, VTE (Chest 2012)

Rischio Tromboembolico	Bridging con LMWH sc	
Alto	SI	LMWH al 70% della dose terapeutica, con ultima somministrazione 24h prima dell'intervento chirurgico
Moderato	SI	dosaggio profilattico di LMWH, ultima somministrazione 12 h prima dell'intervento chirurgico
Basso	NO	—

5.2.5 I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NOAC)

Gli Anticoagulanti Orali Non antagonisti della vitamina K (NOAC_s) hanno un'ampia finestra terapeutica, un rapido inizio d'azione ed un'emivita relativamente breve (tra le 7 e 14 ore); somministrati a dosi fisse, non richiedono frequenti controlli di laboratorio e aggiustamenti di terapia.

Attualmente vengono utilizzati nella profilassi tromboembolica nella chirurgia elettiva dell'anca e del ginocchio (**somministrati solo nel post-operatorio**), nella prevenzione cronica del cardioembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (**sospensione pre-operatoria**), nel trattamento della trombosi venosa profonda e dell'embolia polmonare. [37]

Tabella 7: Caratteristiche farmacologiche dei NOAC

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Betrixaban
Target	Inibitore della trombina	Inibitore del fattore Xa	Inibitore del fattore Xa	Inibitore del fattore Xa	Inibitore del fattore Xa
T1/2	12- 17h	5-9h (giovani) 11-13h(anziani)	12h	10-14h	19-27h
eliminazione epatica	No	18%	25%	< 4%	82-89%
eliminazione renale	80%	35%	27%	50%	11%
monitoraggio	dTT●, ECT●●	Attività anti -FXa	Attività anti -FXa	Attività anti -FXa	Attività anti -FXa
●dTT tempo di trombina diluito; ●●ECT ecarin clotting time.					

European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. 2018, schede tecniche

5.2.5.1 PROFILASSI CON I NOAC NELLA CHIRURGIA PROTESICA DELL'ANCA E DEL GINOCCHIO

Nella chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio la somministrazione dei NOAC per la profilassi tromboembolica va cominciata sempre nel post-operatorio.

Tabella 8:NOAC nella profilassi antitrombotica della chirurgia protesica d'Anca e di Ginocchio

Principio attivo	Nome commerciale	Dosaggio e tempi di somministrazione
Apixaban	Eliquis ®	2,5mg 2volte/die da 12 a 24 ore dopo l'intervento chirurgico
Dabigatran	Pradaxa®	- 110 mg 4 ore dopo intervento chirurgico, quindi 220mg/die - 75mg 4 ore dopo, quindi 150mg/die se età>75 aa o clearance della creatinina 30-50 ml/min o assunzione amiodarone
Rivaroxaban	Xarelto®	10mg 6-10 ore dopo l'intervento, quindi 10mg/die

Consenso intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale 2013, schede tecniche

Dopo 1-6 emivite la concentrazione di farmaco che rimane nel circolo è rispettivamente il 50%, 25%, 12%, 6,2%, 3,1 e 1,6%. [19]

Tabella 9: NOAC e blocchi centrali nella profilassi TEV della chirurgia protesica d'Anca e di Ginocchio

Principio attivo	A. Peridurale: manipolazione del catetere	Somministrazione dopo A. Subaracnoidea
Apixaban	<ul style="list-style-type: none"> - preferire a. subaracnoidea single shot - prima somministrazione almeno 6 ore dopo la rimozione del catetere - se somministrazione imprevista sospensione di 26 -30ore (2,5mg/die) e se 2,5mg/BID o creatinina 1,5mg/dl o 80aa, o ≤ 60kg di 40- 75ore 	<ul style="list-style-type: none"> - almeno 6 ore dopo - 24 ore dopo se iniezioni traumatiche / ripetute
Dabigatran	<ul style="list-style-type: none"> - preferire a. subaracnoidea single shot - prima somministrazione almeno 6 ore dopo la rimozione del catetere - se somministrazione imprevista sospensione di 34ore e se (>220mg/die) di 48-85 ore (4-5 emivite) e se CrCl tra 30 e 49ml/min di 72- 90ore 	<ul style="list-style-type: none"> - almeno 6 ore dopo - 24 ore dopo se iniezioni traumatiche / ripetute
Rivaroxaban	<ul style="list-style-type: none"> - preferire a. subaracnoidea single shot - prima somministrazione almeno 6 ore dopo la rimozione del catetere - se somministrazione imprevista sospensione di 22-26ore e se CrCl<50ml/min di 44 - 65 ore 	<ul style="list-style-type: none"> - almeno 6 ore dopo - 24 ore dopo se iniezioni traumatiche / ripetute
<i>6h= tempo di formazione del coagulo (8h) – Tmax (2h)</i>		

ASRA 2018, C.I. sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale 2013

Nel post-operatorio somministrare il dosaggio di profilassi almeno 6 ore dopo.

Se punture traumatiche e ripetute posticipare la profilassi antitrombotica **24 ore dopo**, per l'aumentato rischio di ematoma spinale. (ASRA 2018)

Preferire a. subaracnoidea single shot in quanto la manipolazione del catetere aumenta il rischio di ematoma spinale/peridurale e la sospensione spesso non è compatibile con un'adeguata profilassi antitrombotica

5.2.5.2 BETRIXABAN

Betrixaban è un nuovo inibitore selettivo del fattore Xa reversibile assunto per os approvato dalla FDA nel 2017. Usato nella profilassi del TEV nei pazienti ricoverati per malattia acuta medica, non sottoposti ad intervento chirurgico ed a rischio di complicanze tromboemboliche. L'esperienza clinica è, al momento attuale, limitata e la FDA raccomanda la sospensione di almeno 72 ore prima del blocco neuroassiale; se somministrazione imprevista in paziente con catetere peridurale va sospeso 72 ore e il dosaggio successivo va somministrato dopo 5 ore dalla rimozione del catetere. Se puntura traumatica ritardare la somministrazione 72 ore dopo. (ASRA 2018 1C)

Tabella 10: Betrixaban e blocchi neuroassiali

		Sospensione pre blocco centrale	Somministrazione dopo rimozione del catetere
Betrixaban	Bevyxxa®	Almeno 72h	5 ore dopo

ASRA 2018

5.2.5.3 GESTIONE DEI PAZIENTI CANDIDATI A BLOCCO NEUROASSIALE IN TERAPIA CRONICA CON NOAC

I NOAC sono assunti cronicamente nella prevenzione del cardioembolismo nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Tabella 11: Trattamento cronico con NOAC e blocchi neuroassiali

		Sospensione pre blocco centrale	Cateteri neuroassiali
Dabigatran	Pradaxa®	CrCl ≥80ml/min 72h	I cateteri neuroassiali vanno evitati o rimossi almeno 6 ore prima dell'inizio della somministrazione postoperatoria
		CrCl 50 a 79ml/min 96h	
		CrCl 30 a 49ml/min 120h	
Apixaban	Eliquis®	72h	
Rivaroxaban	Xarelto®	72h	
Edoxaban	Lixiana®	72h	
Somministrazione imprevista in presenza di cateteri peridurali: per Edoxaban sospensione da 20-28ore prima e da 40 a 70 ore se >30mg/die o CrCl < 50ml/min; per Apixaban , Dabigatran e Rivaroxaban si rimanda alla tab. 9			

ASRA 2018

Considerata la stretta dipendenza di **Dabigatran** dalla funzionalità renale e l'età media dei pazienti in terapia cronica con NOAC, si raccomanda il calcolo della clearance renale per una corretta sospensione del farmaco prima dell'esecuzione del blocco neuroassiale.

Il massimo effetto dei NOAC viene raggiunto dopo 2 ore dall'ingestione.

La sospensione della terapia cronica con NOAC non prevede il bridging con LMWH/UFH.

Nel Postoperatorio la somministrazione del dosaggio anticoagulante va ripristinato ≥ 24 ore per procedure a basso rischio di sanguinamento e 48(72) ore per le procedure ad alto rischio di sanguinamento. Per le procedure chirurgiche associate ad immobilizzazione è indicata la somministrazione di LMWH postchirurgica dopo 6-8 ore (se conseguita un'adequata emostasi) a dosi profilattiche. [14]

5.2.6 INIBITORI PARENTERALI DIRETTI DELLA TROMBINA

Questi farmaci (Desirudina, Bivalirudina, e Argatroban) sono utilizzati nel trattamento e prevenzione delle trombosi in pazienti con HIT e anche come adiuvanti nelle procedure di angioplastica. La desirudina è stata approvata anche per la prevenzione delle VTE nella chirurgia dell'anca. Possono portare a complicanze emorragiche pericolose per la vita soprattutto se associati con trombolitici o antiaggreganti.

Nei pazienti che ricevono gli inibitori parenterali della trombina sono controindicati i blocchi centrali

(ASRA 2018 grado 2C)

5.3 TERAPIA TROMBOLITICA E BLOCCHI CENTRALI

Nei pazienti in trattamento con questi farmaci VA EVITATO qualsiasi blocco centrale e fino a 10 giorni dopo (la stabilizzazione del coagulo avviene 10 giorni dopo). (ASRA 2018 grado 1A)

Se la procedura anestesiológica è necessaria, sospendere il fibrinolitico almeno 48 ore prima con normalizzazione della coagulazione incluso il fibrinogeno (**NB rischio aumentato di sanguinamento fino a 10giorni dopo**). È indicato il controllo neurologico ogni 2 ore. (ASRA 2018 grado 2C)

Non esistono raccomandazioni se rimuovere il catetere peridurale in coloro che inaspettatamente vengono sottoposti a terapia fibrinolitica o trombolitica, ma il livello del fibrinogeno può essere utile nella decisione. (ASRA 2018 grado 2 C)

5.4 TERAPIE CON FARMACI A BASE DI ERBE

L'uso di farmaci a base di erbe (aglio, ginkgo, ginseng) non sono controindicati nei blocchi centrali. [2]

5.5 TERAPIA ANTIAGGREGANTE/ANTICOAGULANTE E BLOCCHI PERIFERICI

Per i blocchi periferici profondi (plesso lombare, paravertebrale, quadrato dei lombi) seguire le indicazioni per i blocchi centrali.

Per i blocchi superficiali va valutato la comprimibilità del sito, la vascolarizzazione e le conseguenze di possibili sanguinamenti. (ASRA 2018)

L'esecuzione di blocchi periferici in pazienti scoagulati va praticata da anestesisti esperti in tecniche ecoguidate.[23, 25, 30]

5.6 NOTA SULLA SOSPENSIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE /ANTICOAGULANTE E ALR "PAZIENTE ASA III/IV IN REGIME D'URGENZA"

Nell'urgenza chirurgica, se la procedura è suscettibile di un'ALR e le condizioni cliniche del paziente lo obbligano, l'anestesista dovrà soppesare i pro e i contro di un'*Anestesia Locoregionale versus Anestesia Generale*, scegliere la tecnica a minor rischio emorragico (blocchi periferici < a. subaracnoidea single shot < a. peridurale) e valutare l'utilizzo di plasma o concentrati piastrinici per normalizzare l'assetto coagulativo o la conta piastrinica. In questi casi quando è possibile, acquisire il consenso informato del paziente.

5.7 TABELLE RIASSUNTIVE

Tabella 12: Terapia Antiaggregante Piastrinica (TAP) e ALR

TIPOLOGIA BLOCCO	TIPOLOGIA DI TAP*	SOSPENSIONE PRE-BLOCCO	SOMMINISTRAZIONE POST-BLOCCO
Blocchi Centrali	FANS, ASA	Non necessaria una tempistica	Non necessaria una tempistica
	Ticlopidina	10gg prima	24 ore dopo
	Clopidogrel	5-7 gg prima	
	Prasugrel	7-10 gg prima	
	Ticagrelor	5-7 gg prima	
	Cangrelor	3 ore	
	Cilostazolo	42ore	6 ore dopo
	Dipiridamolo	24ore	
Blocchi Periferici Profondi	//	Come i Blocchi Centrali	Come i Blocchi Centrali
Blocchi Periferici Superficiali	//	Non necessaria una tempistica	Non necessaria una tempistica

* **Inibitori IIb/IIIa:** EVITARE I BLOCCHI CENTRALI E PERIFERICI (trombocitopenia associata e rischio addizionale da LMWH e ASA associati)

ASRA 2018

Tabella 13: LMWH, fondaparinux, AVK e ALR

TIPOLOGIA BLOCCO	TIPOLOGIA DI ANTICOAGULANTE	SOSPENSIONE PRE-BLOCCO	SOMMINISTRAZIONE POST-BLOCCO
Blocchi Centrali	LMWH	-(P) * 12 ore prima	-(P) * 12 ore dopo
		-(T) ** 24 ore prima	-(T) ** può essere riassunta 24 ore dopo per chirurgia a basso/medio rischio di sanguinamento e 48-72 ore dopo chirurgia ad alto rischio di sanguinamento
	Fondaparinux #	—	6-12 ore dopo
	Acenocumarolo	3 giorni se INR normalizzato	Bridge therapy con LMWH
	Warfarin	5 giorni se INR normalizzato	
Blocchi Periferici Profondi	LMWH fondaparinux AVK	Come i Blocchi Centrali	Come i Blocchi Centrali
Blocchi Periferici superficiali	LMWH fondaparinux AVK	Non necessaria una tempistica	Non necessaria una tempistica

* **LMWH (P)** i cateteri vanno rimossi 12 ore dopo l'ultima somministrazione di LMWH e la somministrazione successiva di LMWH va eseguita almeno dopo 4 ore dalla rimozione dei cateteri;

****LMWH(T)** i cateteri rimossi almeno 4 ore prima dell'inizio della terapia e LMWH riassunta almeno 24 ore dopo l'inserzione dell'ago;

fondaparinux in profilassi prima somministrazione almeno 6 ore postchirurgiche

ASRA 2018

Tabella 14: NOAC e ALR

TIPOLOGIA BLOCCO	TIPO DI NOAC	SOSPENSIONE PRE-BLOCCO	SOMMINISTRAZIONE POST-BLOCCO
Blocchi Centrali*	Profilassi TEV in chirurgia protesica d'anca e ginocchio**		
	Apixaban Dabigatran Rivaroxaban	–	6 ore dopo 24 ore dopo se puntura traumatica
	Trattamento cronico in fibrillazione atriale non valvolare°		
	Dabigatran #	CrCl ≥80ml/min 72h	48 (72) ore postchirurgiche°°
		CrCl 50 a 79ml/min 96h	
		CrCl 30 a 49ml/min 120h	
	Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	72 ore prima	
Blocchi Periferici Profondi	Apixaban Dabigatran	Come i Blocchi Centrali	Come i Blocchi Centrali
Blocchi Periferici Superficiali	Rivaroxaban Edoxaban §	Non necessaria una tempistica	Non necessaria una tempistica
<p>* NOAC preferire anestesia subaracnoidea single shot; **Apixaban, Dabigatran, Rivaroxan nella profilassi TEV della chirurgia protesica d'anca e ginocchio la prima somministrazione è sempre post-operatoria; °NOAC non bridge therapy con LMWH; °°NOAC somministrazione post-chirurgica dopo 48 (72) se immobilità è indica la somministrazione di LMWH a dosaggio profilattico dopo 6-8 ore; # Dabigatran: considerare sempre la clearance renale per gli intervalli di sospensione pre-blocco; § Edoxaban da scheda tecnica non ha indicazioni per la profilassi TEV in chirurgia protesica d'anca e ginocchio.</p>			

ASRA 2018

5.8 ANTIAGGREGANTI E ANTICOAGULANTI IN TERAPIA ANTALGICA INVASIVA

Per la terapia antalgica invasiva c'è bisogno di un comportamento più conservativo rispetto alla terapia antiaggregante/anticoagulante sia per il tipo di procedure che per il tipo di paziente (anziano, con colonne vertebrali difficili, più volte operate).

Tabella 15: Classificazione delle procedure antalgiche secondo il rischio di sanguinamento

Procedure ad alto rischio	Procedure a rischio intermedio	Procedure a basso rischio
stimolatori midollari, cateteri intratecali, vertebro-cifoplastica, laminotomia decompressiva percutanea, epiduroscopia	iniezione di steroidi peridurali intralaminari e transforaminali (C,T,L,S), procedure intradiscali blocchi del simpatico, blocchi del trigemino e del ganglio sfenopalatino	blocchi periferici, iniezioni trigger point, iniezione articolazione sacroiliaca, faccette articolari L-T (blocco della branca mediale del nervo e radiofrequenza), neuromodulazione periferica
I pazienti con alto rischio di sanguinamento (età avanzata, storia di sanguinamento, uso associato antiaggreganti/anticoagulanti, cirrosi epatica o IRC avanzata) sottoposti a procedure a basso o intermedio rischio di sanguinamento dovrebbero essere trattati rispettivamente come intermedio o alto rischio		

ASRA-PM 2018

Tabella 16: Antiaggreganti Terapia Antalgica Invasiva (ASRA-PM 2018)

	Sospensione pre-blocco			Somministrazione post-blocco
Variazioni rispetto alle linee guida Anestesia ASRA 2018				
rischio sanguinamento	alto	intermedio	basso	
ASA	primaria: 6gg 2°: 6gg (v. collegiale)	primaria: 6gg 2°: 4gg (v. collegiale)	No	24h
diclofenac, ketorolac, ibuprofene	24h	No	No	24h
indometacina	48h	No	No	24h
naprossene	4gg	No	No	24h
piroxicam	10gg	No	No	24h
I.fosfodiesterasi	48h	No	No	24h
ticlopidina	10gg	10gg	No	12-24h (d. carico)
clopidogrel	7gg (5 ↑r. trombotico)	7gg (5 ↑r. trombotico)	No	12-24h (d. carico)
prasugrel	7-10gg	7-10gg	No	24h
ticagrelor	5gg	5gg	No	24h
cangrelor	3ore	3ore	No	24h
abciximab eptifibatide/tirofiban	5gg 24h	5gg 24h	48h 8h	8-12h (r. alto/medio) 8-12h (r. alto/medio)

Tabella 17: Anticoagulante e Terapia Antalgica Invasiva (ASRA-PM 2018)

	Sospensione pre-blocco			Somministrazione post-blocco
Variazioni rispetto alle linee guida Anestesia ASRA 2018				
rischio sanguinamento	alto	intermedio	basso	24h/bridge therapy
acenocumarolo warfarin	3gg 5gg	3gg 5gg	No (v. collegiale)	
LMWH(P) LMWH(T)	12h 24h	12h 24h	12h 24h	4h-12h (rischio alto/medio) 4h-24h (rischio alto/medio)
UHF ev	6h	6h	6h	2h-24h (rischio alto/medio)
fondaparinux	4gg	4gg	2gg	6h-24h (rischio alto/medio)
dabigatran	4gg; se (IRC) 5-6gg	4gg; se (IRC) 5-6gg	24h	24h
apixaban	75h (3gg)	75h (3gg)	24h	24h
edoxaban	70h (3gg)	70h (3gg)	24h	24h
rivaroxaban	65h (3gg)	65h (3gg)	24h	24h

5.8.1 FARMACI FIBRINOLITICI

Le procedure antalgiche invasive **dovrebbero essere evitate** nei pazienti che assumono i farmaci fibrinolitici. Se la procedura è necessaria è indicata la sospensione di almeno 48ore se a medio e basso rischio e di almeno 72 ore se ad alto rischio emorragico. In situazione di somministrazione urgente in pazienti con cateteri neuroassiali la rimozione del device può avvenire dopo 48 ore e il livello di fibrinogeno determinato.

5.8.2 ANTIDEPRESSIVI

In alcuni protocolli di terapia farmacologica del dolore cronico vengono impiegati farmaci antidepressivi e tra questi gli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) e della norepinefrina (SNRI) che sono associati ad un aumento del rischio di sanguinamento. **La sospensione routinaria degli SRI e SNRI non è indicata.**

Nei pazienti con depressione stabile solo per le procedure ad alto rischio di sanguinamento è indicata la sospensione di 5 emivite (da 1 a 2 settimane prima); per la fluoxetina è indicata la sospensione per 5 settimane. Vanno riassunti 24 ore dopo. (ASRA-PM 2018 tab 7pg 245)

I pazienti con depressione instabile dovrebbero passare ad antidepressivi non serotoninergici (mirtazapina, nortriptilina). Il management perioperatorio degli SRI e SNRI va valutato con lo psichiatra.

5.8.3 TERAPIE A BASE DI ERBE

Azione antiaggregante: aglio se > 1000mg/die e se altri fattori di rischio; aglio e ginkgo biloba se associato a ASA, FANS, SSRI; azione anticoagulante: dong quai e danshen.

*Per le procedure ad alto rischio (interventi elettivi, in contesti idealizzati) **sospensione 7giorni prima.***

Per le procedure a basso e medio rischio non è necessaria la sospensione; tuttavia nei pazienti con altri fattori di rischio emorragico (età avanzata, insufficienza renale/epatica, storia di emorragie maggiori) è indicata la sospensione.

5.9 CONTROINDICAZIONI IN ALR

Tabella 18: Controindicazioni per i Blocchi Centrali

ASSOLUTE	RELATIVE
Rifiuto del paziente [34]	*Sepsi [8]
	**Ipertensione endocranica (in assenza di ernia cerebrale) [16,17]
Coagulopatie congenite e acquisite (emorragiche)	Stenosi aortica severa (gradiente > 40mmhg) preferire tecniche che prevedono la somministrazione lenta e a dosi refratte di A.L. come a. peridurale o a. subaracnoidea continua. [34]
Piastrinopenia	***Tatuaggi nella sede della puntura lombare [9, 15, 27]
Terapia anticoagulante e antiaggregante (vedi linee guide di riferimento)	
Puntura attraverso cute infiammata/infetta	
*Valutazione rischio beneficio (bassa incidenza d'infezione del SNC dal 0,007% al 0,6% con terapia antibiotica in corso	
**Valutazione rischio beneficio con l'ausilio dello specialista di riferimento	
***Condotta prudente: utilizzare uno spazio intervertebrale con cute libera, oppure attraverso una zona di cute libera dal pigmento all'interno tatuaggio, o approccio paramediano; se non possibile valutazione rischio/beneficio. Nessuna prova di complicanze neurologiche nell'uomo (cambiamenti istologici nelle meningi di topo). Rischio dovuto al trasporto di pigmento e sviluppo di tumore epidermoide estremamente basso ma non quantificabile	

Tabella 19: Limiti di sicurezza per INR e piastrine nei blocchi centrali

INR	PIASTRINE
INR <1,5 (2018 ASRA grado 1C)	<ul style="list-style-type: none"> - >50 x10³/uL se funzionanti - >100 x10³/uL senza ulteriori valutazioni - 80 x x10³/uL "sicurezza" per i blocchi centrali in assenza di ulteriori fattori di rischio aggiuntivi*[10, 27]
*la funzione piastrinica è il fattore più importante rispetto alla conta piastrinica	

Tabella 20: Controindicazioni per i blocchi periferici

Rifiuto del paziente [34]
Puntura attraverso cute infiammata / infetta
Coagulopatie congenite e/o acquisite (emorragiche)
Piastrinopenia
<p>Terapia antiaggregante e anticoagulante:</p> <p>blocchi periferici profondi come i blocchi centrali;</p> <p>blocchi periferici superficiali non controindicati, valutare la comprimibilità del sito, la vascolarizzazione e le conseguenze di possibili sanguinamenti.[2]</p>

5.10 INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO DELL'EMATOMA SPINALE

L'ematoma spinale è una complicanza rara e potenzialmente catastrofica dei blocchi nervosi centrali.

La probabile incidenza di sanguinamento dopo un blocco centrale è stata calcolata di 1:40.800 per a. subaracnoidea, 1:6.600 per a. peridurale single shot e 1:3.100 in presenza di cateteri peridurali (USA con LMWH/BID). In Europa l'utilizzo di LMWH in monosomministrazione/die ha prodotto meno complicanze.

Un'analisi retrospettiva in Svezia ha evidenziato per l'a. peridurale un rischio maggiore per pazienti sottoposti a protesi di ginocchio (1:3.600), rispetto alle donne in travaglio di parto (1.200.000); per l'a. subaracnoidea le donne con frattura di femore hanno un rischio di ematoma di 1:22.000 rispetto al rischio di tutti i pazienti 1:480.000. (Moen et al 2004). Studi più recenti su pazienti ortopedici sottoposti ad a. peridurale riportano un'incidenza simile 1,38: 10.000 (Ehrenfeld et al 2013).

L'associazione di ematoma spinale con farmaci antiaggreganti ed anticoagulanti non è nuova già Vandermeulen nel 1994 e Wolf nel 1996 riportarono che il 68% dei pazienti aveva ricevuto anticoagulanti ed il 20% antiaggreganti.

Tabella 21: Fattori di Rischio associati all'ematoma spinale

Fattori di rischio relativi al paziente	Fattori di rischio relativi alla tecnica anestesiológica	Fattori di rischio legati alla terapia farmacologica
anziano	inserimento/rimozione dei cateteri	anticoagulanti/antiaggreganti/fibrinolitici
sesto femminile	procedura traumatica	somministrazione immediata (pre/post blocco centrale) di anticoagulanti
coagulopatie ereditarie	presenza di sangue durante inserimento/rimozione dei cateteri	duplice terapia: antiaggregante ed anticoagulante
coagulopatie acquisite (insufficienza epatica, renale, HELLP, DIC)		
anomalie spinali (spina bifida, stenosi, tumori maligni, spondilite anchilosante, osteoporosi)		

Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. British Journal of Haematology 2010

La sintomatologia ricorrente legata alla compressione nervosa è l'incremento del blocco motorio (83%), il dolore alla colonna vertebrale (25%) e la disfunzioni dell'alvo o della vescica.

L'inizio dei sintomi varia dalle 15 ore ai 3 giorni successivi la somministrazione di eparina. (Vandermeulen 1994; Horlocker & Wedel 1998, Moen 2004)

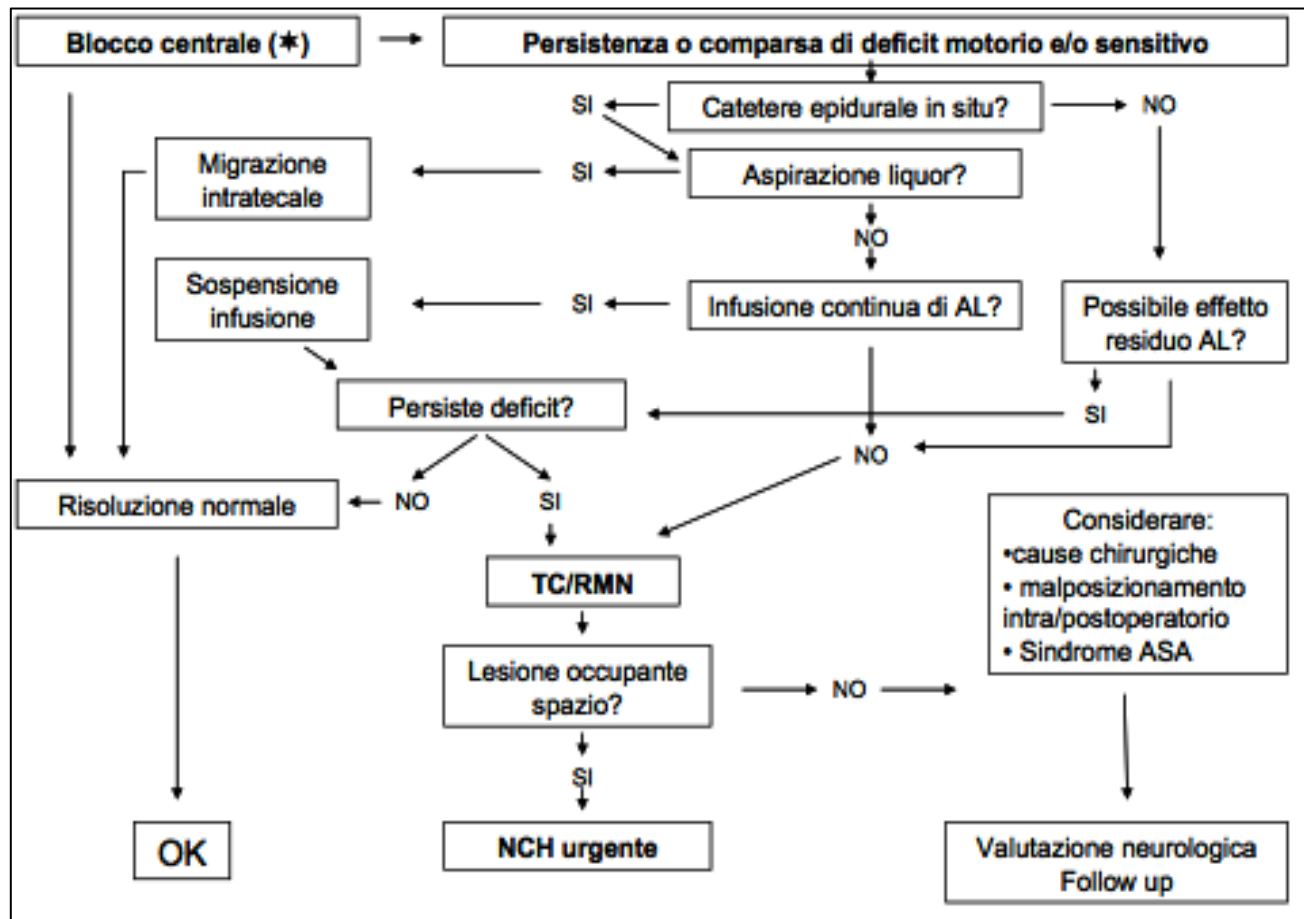
Il danno midollare può essere reversibile se il paziente viene sottoposto a laminectomia decompressiva entro 8 ore dall'esordio della sintomatologia neurologica.

Per tale motivo è importante la diagnosi precoce con RMN/TC e ciò può avvenire solo con la valutazione postoperatoria della sensibilità e motilità degli arti inferiori dei pazienti a rischio. [2]

L'anestesista che ha eseguito il blocco è responsabile degli effetti del blocco fino alla sua completa regressione, a meno che la responsabilità non venga trasferita formalmente ad un collega. [32]

5.10.1 DIAGRAMMA DI FLUSSO

Diagramma di flusso del trattamento dell'ematoma spinale



Estratto da V. Tagariello et al: Ematoma spinale, cap 10, pag 211-220; G. Fanelli editor: La profilassi tromboembolica in anestesia e chirurgia. Edizioni medico Scientifiche Pavia, 2007

5.11 ANESTETICI LOCALI

Gli anestetici locali sono farmaci che inibiscono il flusso di sodio attraverso la membrana cellulare producendo un blocco reversibile della conduzione nervosa delle fibre sensitive, simpatiche e motorie.

La loro struttura chimica è costituita da un anello aromatico che contribuisce soprattutto a determinare la lipofilia, da una porzione amminica terminale che ne influenza l'idrofilicità, legati insieme da un legame amidico che condiziona la stabilità (resistenza all'idrolisi).

Il meccanismo d'azione è l'interferenza con il potenziale d'azione della fibra nervosa mediante il blocco degli ioni sodio; penetrano attraverso la membrana della fibra nervosa, nell'assoplasma si dissociano e il catione idrofilo si unisce al recettore del canale del sodio e ne blocca il flusso ionico. [37]

Tabella 22: Anestetici Locali e blocchi periferici (adulti)

	Dosaggio massimo
Lidocaina	200mg
Mepivacaina	dose consigliata 400mg dose massima 550mg (fino a 7mg/kg)
Bupivacaina	100-150mg (2mg/kg)
Levobupivacaina	150mg (2/2,5mg/kg)
Ropivacaina	225-300mg (2,5-3mg/kg)
Prilocaina (uso subaracnoideo)	80mg

Schede tecniche

Tabella 23: Anestetici Locali e blocchi periferici (dosaggi pediatrici)

	Tipo di blocco e dosaggi
Bupivacaina, Levobupivacaina Ropivacaina	blocchi ecoguidati arto superiore ed inferiore 0,5-1,5mg/kg
	blocchi ecoguidati di fascia (retti, TAP, fascia iliaca) 0,25- 0,75mg/kg

The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia 2018

5.12 TOSSICITÀ SISTEMICA DA ANESTETICI LOCALI (LAST)

L'iniezione intravascolare, il sovradosaggio, soprattutto in aree ad elevato riassorbimento, un dosaggio eccessivo per pazienti con malattie epatiche e renali costituiscono fattori che determinano elevate concentrazioni plasmatiche di AL fino all'insorgenza di fenomeni di tossicità sistemica.[34]

La tossicità sistemica da anestetici locali (LAST), può manifestarsi con arresto cardiorespiratorio refrattario alle misure standard della rianimazione cardiopolmonare. Una fase di tossicità del SNC, agitazione che evolve a convulsioni o depressione del SNC, può precedere l'arresto cardiaco.

L'incidenza della LAST è di 0,87/1000 pazienti.

L'intralipid 20% ovvero l'emulsione lipidica di soia e fosfolipidi di tuorlo d'uovo purificati (acidi grassi a catena lunga) è indicato nella LAST. La somministrazione di intralipid crea un compartimento lipidico nel plasma riducendo il sequestro degli anestetici locali (lipofili) dai tessuti e dal plasma stesso; un'altra ipotesi è il superamento dell'inibizione della carnitina/acilcarnitina traslocasi indotta dalla bupivacaina e reintegro energetico per il miocardio.[13]

5.12.1 CHECKLIST PER IL TRATTAMENTO DELLA TOSSICITÀ SISTEMICA DA ANESTETICI LOCALI (LAST)

- Ridurre il bolo di epinefrina $\leq 1\gamma/\text{kg}$
- Evitare vasopressina, bloccanti dei canali del calcio, beta bloccanti o altri anestetici locali
- Sospendere l'iniezione di anestetico locale
- Chiedere aiuto
 - Considerare l'intralipid ai primi segni di LAST
- Management delle vie aeree
 - ventilazione con 100%ossigeno, evitare l'iperventilazione, IOT se necessario
- Controllo delle convulsioni
 - preferire le benzodiazepine
 - evitare alti dosaggi di propofol, soprattutto se instabilità emodinamica
- Trattamento dell'ipotensione e bradicardia - **se assenza di polso RCP**

INTRALIPID 20%	
Pazienti > 70Kg	Pazienti < 70kg
Bolo di 100ml di Intralipid in 2-3 minuti Infusione di intralipid 200-250ml in 15-20min	Bolo 1,5 ml/kg di Intralipid in 2-3 minuti Infusione di intralipid 0,25ml/kg/min (peso ideale)
Se il paziente rimane instabile: secondo o terzo bolo alla stessa dose e doppia velocità d'infusione; dose massima 12ml/kg; il volume di intralipid totale non deve superare 1litro per trattamento prolungato (>30min)	

- Continuare il monitoraggio:
 - Almeno per 4-6 ore dopo un evento cardiovascolare
 - Almeno per 2 ore dopo eventi limitati del SNC.

ASRA 2018

Ripristinare la sacca di Intralipid utilizzata e segnalazione sul sito www.lipidrescue.org

5.13 STERILITÀ E ALR

Le raccomandazioni che seguono sono state estrapolate da: "Safety guideline: skin antisepsis for central neuraxial blockade" 2014.

1. La tecnica antisettica per i blocchi centrali prevede il lavaggio delle mani con una soluzione chirurgica scrub e l'uso di guanti, maschera, cappello e camice (indumenti in ordine d'importanza decrescente).
2. La clorexidina in alcool è l'antisettico di prima scelta per la decontaminazione cutanea prima del blocco centrale.
3. L'anestesista deve evitare che la clorexidina raggiunga il liquido cefalo rachidiano (CSF) causa di aracnoidite cronica adesiva (progressivo deterioramento neurologico fino alla paraplegia):
 - a. tenere la clorexidina lontano dai farmaci, dagli aghi, siringhe e kit per il blocco centrale, non versarla in contenitori vicino all'attrezzatura per il blocco centrale, coprire tutto con un telo sterile prima di applicare l'antisettico;
 - b. la soluzione deve essere lasciata asciugare prima che la cute sia toccata o punta;
 - c. l'operatore deve controllare i suoi guanti e cambiarli se contaminati da clorexidina prima di continuare la procedura.
4. L'utilizzo di clorexidina spray 0,5% in alcool 70%, applicato a distanza dal campo sterile, può contaminare mediante particelle di aerosol l'attrezzatura o compromettere la sterilità cutanea mancando una zona di essa.
5. Nei bambini di età inferiore ai 2 mesi il volume di clorexidina dovrebbe essere il minimo necessario per assicurare l'asepsi; a causa dei dati di sicurezza limitati i prodotti contenenti clorexidina non sono approvati dalla US Food and Drug Administration per i bambini di età inferiore ai 2 mesi di vita.

Da pubblicazioni successive (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland 2015) l'utilizzo di applicatori con tamponi pre-imbevuti di clorexidina (swabstick) rappresenta il metodo migliore per la decontaminazione batterica cutanea prima del blocco centrale. Impediscono la contaminazione dell'attrezzatura per il blocco centrale e dotati di un serbatoio contenente da 3 a 10,5 ml di clorexidina colorata consentono la visione della zona cutanea preparata. [11, 12]

Il dispositivo attualmente in commercio è formulato con clorexidina al 2% in 70% di alcool ed è presente presso l'ASL Roma 1

5.13.1 ORIENTAMENTO DELL'ASL ROMA 1

Blocchi centrali

- Procedura asettica, uso di guanti sterili, cappello, maschera, tecnica no touch, riduzione del numero di tentativi; [36]
- carrello per anestesia coperto con telino sterile prima della disinfezione cutanea;
- disinfezione cutanea con clorexidina al 2% in alcool 70%;
- teli sterili a delimitare l'area disinfettata;
- rimozione telo sterile dal carrello di anestesia e procedere al blocco centrale solo dopo completa asciugatura dell'antisettico.

Blocchi periferici

Blocchi single shot

- Guanti sterili, maschera, cappello;
- disinfezione cutanea con clorexidina 2% in alcool 70% (procedere all'esecuzione del blocco solo dopo completa asciugatura dell'antisettico);
- copri-sonda.

Blocchi in continuo

- Procedura asettica, uso di guanti sterili, cappello, maschera, tecnica no touch;
- carrello per anestesia coperto con telino sterile prima della disinfezione cutanea;
- disinfezione cutanea con clorexidina al 2% in alcool 70%;
- teli sterili a delimitare la zona trattata con l'antisettico;
- rimozione del telo sterile dal carrello di anestesia e procedere al blocco periferico solo dopo completa asciugatura dell'antisettico;
- copri-sonda sterile.

5.14 MATERIALI, DISPOSITIVI E ATTREZZATURE IN ALR

I requisiti strumentali di base ed essenziali per l'ALR sono:

- accesso venoso sicuro;
- apparecchiature per la rianimazione e farmaci immediatamente disponibili per i primi segni d' instabilità emodinamica o di tossicità da anestetico locale (atropina, efedrina, benzodiazepine, propofol);
- monitoraggio adeguato;
- disponibilità immediata di un ventilatore e presidi necessari per AG;
- assistente dedicato per l'anestesista;
- tutte le precauzioni di sterilità (lavaggio delle mani, cappello, maschera, guanti sterili, telini, aghi, siringhe, cateteri, medicazioni);
- quando si utilizza il tourniquet assicurarsi che la pressione di insufflazione non superi di oltre 100mmhg la pressione sistolica del paziente e favorire decompressioni ogni 90-120min;[32]
- l'ambiente per il paziente, mentre viene svolta l'anestesia, dovrebbe offrire un'adeguata privacy, riscaldato, confortevole ed adeguatamente illuminato;
- per la sicurezza nei blocchi periferici, all'ecografia va associato l'ENS con la somministrazione dell'anestetico locale solo se la clonia scompare ad un'intensità di corrente > di 0,2mA; iniezioni lente, a basse pressioni (sensori di pressioni o iniezioni di ≤ 1 ml ogni 3 secondi) con aspirazioni frequenti (ogni 5ml). [7]

6 INDICATORI

Durante la fase preliminare della stesura del documento si sta provvedendo ad incontri tra anestesisti, chirurghi e personale infermieristico dei reparti interessati, finalizzati alla gestione univoca, secondo le linee guida di riferimento, dei pazienti candidati ad Anestesia e Analgesia Locoregionale.

La verifica quotidiana del documento verrà effettuata da tutto il personale coinvolto al fine di identificare le possibili criticità e definirne le risoluzioni.

Ogni Responsabile delle UOC coinvolte provvederà all'analisi e alla gestione delle problematiche riscontrate con incontri con le UOC di Anestesia e Rianimazione che invieranno, alla DSP, gli aggiornamenti del documento.

Il documento prevede i seguenti indicatori di monitoraggio:

- percentuale dei pazienti preospedalizzati che ricevono un'anestesia locoregionale;
- percentuale dei pazienti preospedalizzati che non ricevono un'anestesia locoregionale e cause;
- percentuale dei pazienti sottoposti ad ALR che ricevono un'analgesia locoregionale;
- percentuale dei pazienti sottoposti ad ALR che non ricevono un'analgesia locoregionale e cause;
- complicanze cliniche;
- difficoltà gestionali.

Le UOC di Anestesia e Rianimazioni monitorizzeranno gli indicatori sopraelencati e presenteranno un report di elaborazione alla DSP a scadenza annuale.

7 DOCUMENTI DI RIFERIMENTO

7.1 RIFERIMENTI INTERNI

- PROCEDURA Profilassi del Tromboembolismo Venoso (TEV) nel paziente chirurgico PG_SPRM_09 DEL 10.01.2019.
- MR_PG_SPRM_09/1 Scheda Valutazione del Rischio in Chirurgia non ortopedica rev. 0 del 10.01.2019;
- MR_PG_SPRM_09/2 Scheda Valutazione del Rischio in Chirurgia Ostetrica rev. 0 del 10.01.2019.
- MR_PG_SPRM_09/2 Scheda Valutazione del Rischio in Chirurgia Ortopedica rev. 0 del 10.01.2019;
- INFO_PG_SPRM_09/1 PROFILASSI E TRATTAMENTO TEV NELLA GRAVIDA rev. 0 del 10.01.2019;
- TAB_PG_SPRM_09/1 "PREVENZIONE DEL TEV IN CHIRURGIA CHIRURGIA NON ORTOPEDICA" rev. 0 del 10.01.2019;
- TAB_PG_SPRM_09/2 "PREVENZIONE DEL TEV IN CHIRURGIA CHIRURGIA ORTOPEDICA" rev. 0 del 10.01.2019;
- AB_PG_SPRM_09/3 "PROFILASSI SPECIALI" rev. 0 del 10.01.2019;
- PROCEDURA Gestione Perioperatoria della Terapia Antiaggregante e Anticoagulante PG_SPRM_08 DEL 10.01.2019.
- INFORMATIVA AP STENT & SURGERY INF_PG_SPRM_07/01 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA GENERALE TAB _PG_08/1 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA UROLOGICA TAB _PG_08/2 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN ODONTOIATRIA TAB _PG_08/3 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA PLASTICA TAB _PG_08/4 REV. 0 DEL 10.01.2019.

- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA GINECOLOGICA TAB _PG_08/5 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA MAXILLO-FACCIALE TAB _PG_08/6 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA NEUROCHIRURGIA TAB _PG_08/7 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA ORTOPEDICA TAB _PG_08/8 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN PNEUMOLOGIA MR_PG_08/9 TAB. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA OFTALMOLOGICA TAB _PG_07/10 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN CHIRURGIA VASCOLARE TAB _PG_08/11 REV. 0 DEL 10.01.2019.
- PROTOCOLLI OPERATIVI DELLA GESTIONE DELLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE IN ENDOSCOPIA DIGESTIVA TAB_PG_08/12 REV. 0 DEL 10.01.2019

7.2 RIFERIMENTI ESTERNI

1. Appropriateness prescrittiva per le Eparine a Basso Peso Molecolare-EBPM e Fondaparinux. Regione Lazio giugno 2018
2. Terese T. et al Regional Anaesthesia in Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. (fourth edition). American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Reg Anaesth Pain Med April 2018; 43:263-309
3. Samer Narouze, MD PhD et al. interventional Spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications (second Edition). Guidelines from the American society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European society of Regional Anaesthesia and Pain therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Reg Anaesth Pain Med April 2018; 43: 225-262
4. Rossini R, Tarantini G, Musumeci G et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery. Surgery after stenting 2. JACC Cardiovasc Interv 2018;11: 417-34.
5. Steffel J et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal 2018; 39: 1330-1393
6. Santhanam S. et al. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia. Reg Anesth Pain Med February 2018;43: 211-216
7. Tognù A. Blocchi nervosa ecoguidati. Sonoanatomia di base e avanzata. Edra: febbraio 2018; 47-67
8. AM. Gimeno et al. Neuraxial Regional Anaesthesia in Patients with Active Infection and Sepsis: A Clinical Narrative Review. Turk J Anaesthesiol Reanim. 2018 Feb; 46(1): 8–14. PMID: PMC5858898 Published online 2018 Feb 1. doi: 10.5152/TJAR.2018.12979 PMID: 30140495
9. Y. Zipori et al. The need for an epidural “window of opportunity” in pregnant women with a lumbar tattoo. International Journal of Obstetric Anesthesia (2018) 33, 53–56 0959-289 www.obstetanesthesia.com
10. L.J. Estcourt, C. Ingram, C. Doree, M. Trivella, S.J. Stanworth. Use of platelet transfusion prior to lumbar punctures or epidural anaesthesia for the prevention of complications in people with thrombocytopenia. Cochrane Database Syst Rev. PMC 2016 November 24

11. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. D. Stanley. Are current skin antisepsis guidelines too superficial? 2015
12. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. S.M. Kinsella, M.J.L. Scrutton. Skin antisepsis guidelines and an update of the rapid sequence spinal. 2015
13. ECCguidelines.heart.org 2015
14. H. Heidbuchel et al. Update European Heart Rhythm Association. Practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. August 31, 2015
15. I. Leite Ferraz et al. Does Spinal Block Through Tattooed Skin Cause Histological Changes in Nervous Tissue and Meninges?: An Experimental Model in Rabbits. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 40(5):533–538, SEP 2015. PMID: 26222345 Issn Print: 1098-7339 Publication Date: 2015/09/01
16. I. Zabolotskikh et al. Safety and efficacy of combined epidural/general anesthesia during major abdominal surgery in patients with increased intracranial pressure: a cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2015 May 15;15:76. doi: 10.1186/s12871-015-0056-2.
17. P. Guerc et al. Neuraxial anesthesia in patients with intracranial hypertension or cerebrospinal fluid shunting systems: what should the anesthetist know? *Minerva Anesthesiol* 2014;80: 1030-45
18. Rossini R et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and noncardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014
19. Campbell JP et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Obstetric Anaesthetists Association, Regional Anaesthesia UK, Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Safety guideline: skin antisepsis for central neuraxial blockade. September 2014
20. Biggi F, Randelli F, Della Rocca G, Grossi P, Landolfi R, Palareti G, Prisco D. Consensus intersocietario sulla profilassi antitrombotica in chirurgia protesica dell'anca e del ginocchio e nelle fratture del collo femorale: aggiornamento 2013
21. Benzon HT et al. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 111 (S1): i96-1113 2013
22. De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M, Ceravolo R, Danzi GB, Piccaluga E, Rakar S, Cremonesi A, Bovenzi FM: Documento Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri e della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (ANMCO/SICI-GISE) sulla terapia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. 2013
23. Conway R. et al. Safety of joint and soft tissue injections in patients on warfarin anticoagulation. *Clin. Rheumatol*. 2013; 32: 1811-1814
24. Informativa AAROI EMAC-SIARED del 16/12/2013
25. Ahmed I et al. Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels. *Am. J Med*. 2012; 125:265-269
26. Gordon H et al. CHEST. Antithrombotic Therapy and prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physician evidence-based Clinical Practice Guidelines. 2012
27. L. Green, S. J. Machin. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *British Journal of Haematology*, 149, 195-208. February 2010

28. Buvanendran Benow T, J Majewski M, Kroin JS. The INR values at removal of epidural catheter in 4013 patients receiving warfarin. ASA Annual Meeting, Available at:<http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/searchArticle;October 2008>
29. Chelly JE, Szczodry DM, Neumann KJ (2008) International normalized ratio and prothrombin time values before the removal of a lumbar plexus catheter in patients receiving warfarin after total hip replacement, Br J Anaesth 101:250-254
30. Casati A, Danelli GA, et al. Prospective, randomized comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance for multiple injection axillary brachial plexus block. Anesthesiology. May 2007
31. Fuzier R, Murat O, Gilbert ML, Magues JP, Fourcade O. Continuous spinal anaesthesia for femoral fracture in two with severe aortic stenosis. Ann Fr Anaesth Reanim. 2006 May; 25(5):528-31. Epub 2006 Feb 20. French
32. SIAARTI guidelines for safety in locoregional anaesthesia. Minerva Anestesiologica 2006
33. www.lipidrescue.org.
34. Jankovic D, Borghi B, Rinaldi MP. Anestesia Regionale. 2006
35. Hirsh J, and Raschke R. Heparin and Low Molecular Weight Heparin; The seventh ACCP on antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126:188s-203s
36. M. Scrutton, SM. Kinsella. The immediate caesarean section: rapid sequence spinal and risk of infection. International Journal of Obstetric Anaesthesia 2003; 12: 143-4
37. Schede tecniche dei farmaci.