

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López."

Anticoagulantes y antiplaquetarios: consideraciones en el paciente quirúrgico

Anticoagulant and antiplatelet agents: considerations in the patient operated on

Dra. Yanet Pérez Delgado¹, Dra. Marilét Muradás Augier², Dra. Yolanda Sotolongo Molina³

¹Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Investigador Agregado. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López." Ciudad Habana. Email: yanet.perez@infomed.sld.cu

²Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación. Investigador Agregado. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López." Ciudad Habana.

³Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Instituto de Nefrología "Dr. Abelardo Buch López." Ciudad Habana.

RESUMEN

Introducción: Los fármacos modificadores de la hemostasia tienen múltiples indicaciones en las enfermedades cardiovasculares, por lo que con frecuencia el anestesiólogo se enfrenta a un paciente con éste tratamiento que requiere intervención quirúrgica.

Objetivo: Actualizar la información sobre la conducta perioperatoria de los pacientes tratados con fármacos anticoagulantes y antiagregantes. **Desarrollo:** Para ello, se consultó la bibliografía relacionada con el tema a través de la red nacional de información médica y sus enlaces. El perioperatorio es un período de alto riesgo trombótico. Un paciente con riesgo y sin la adecuada cobertura antiagregante ó anticoagulante se enfrenta a un mayor riesgo de complicaciones cardíacas, cerebrales o vasculares periféricas. El concepto que el antiagregante se debe siempre suprimir, debe ser analizado, así como aquel que descarta la práctica de la anestesia regional en pacientes que requieren trombopprofilaxis, Toda estrategia debe ser individualizada y no sistematizada.

Conclusiones: El anestesiólogo y el cirujano deben evaluar detalladamente el riesgo hemorrágico de la intervención quirúrgica, así como el riesgo trombótico de

la supresión del fármaco anticoagulante ó antiagregante, siempre en el contexto particular de cada paciente en su circunstancia específica.

Palabras clave: anticoagulantes, antiplaquetarios, paciente quirúrgico.

ABSTRACT

The modifying drugs of the hemostasis have many indications in cardiovascular diseases, thus the anesthesiologist confronts a patient with this treatment requiring a surgical intervention.

Objective: To update the information on perioperative behavior of patients treated with anticoagulant and antiaggregant drugs.

Development: For that reason, the bibliography related to this subject through the Nation Network of Medical Information and its links. The perioperative is a period of high thrombotic risk. A patient at risk and without the proper antiaggregant or anticoagulant coverage faced a great risk of cardiac, cerebral or peripheral vascular complications. The concept that the antiaggregant drug must to be suppressed always must to be analyzed as well as those rule out the practice of the regional anesthesia in patients requiring thromboprophylaxis. All strategy must to be individualized and not systematized.

Conclusions: The anesthesiologist and the surgeon must to assess in detail the hemorrhagic risk of the surgical intervention, as well as the thrombotic risk of the anticoagulant and antiaggregant drug suppression always in the particular context of each patient in its specific circumstance.

Key words: Anticoagulants, antiplatelet, surgical patient.

INTRODUCCIÓN

Entre los fármacos utilizados con mayor frecuencia para la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades cardiovasculares, se encuentran los anticoagulantes y antiplaquetarios. La conducta perioperatoria dista mucho de ser simple. La complicación más importante del tratamiento anticoagulante es la hemorragia y en algunas situaciones la presencia de eventos hemorrágicos graves que pueden sobrepasar la eficacia del tratamiento antitrombótico. Los protocolos varían dependiendo de una serie de factores como la presencia de válvulas cardíacas mecánicas, edad del paciente y enfermedades asociadas, tipo y localización del stent y tipo de procedimiento quirúrgico.¹⁻³

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK). Los anticoagulantes orales son fármacos que producen su efecto al inhibir la enzima responsable de reducir la vitamina K. Los niveles de vitamina K reducida limitan su efecto como cofactor en la carboxilación de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X) y algunas proteínas anticoagulantes (proteínas C y S). En la mayoría de las circunstancias el efecto anticoagulante es predominante. Los efectos de los AVK dependen de la vida media de los factores inhibidos que resulta

tan larga como 72 horas para el factor II (FII, protrombina) y tan corta como 6-7 horas para el factor VII (F VII) y la proteína C.^{1,2}

Se emplean en los casos en los que es necesaria la anticoagulación en pacientes con alto riesgo de desarrollar trombosis como portadores de válvulas cardíacas protésicas o pacientes con trombosis o accidentes cerebrovasculares a repetición.³⁻⁵

Monitoreo de la anticoagulación con AVK: El tiempo de protrombina (TP) permite evaluar 3 de los 4 factores dependientes de la vitamina K (FII,VII y X). El test se efectúa añadiendo calcio y tromboplastina al plasma citratado, pero las tromboplastinas varían en su respuesta, por tanto, la expresión del TP en segundos o como porcentaje de un valor normal, conduce a confusión en la determinación del rango terapéutico y en la interpretación de los valores. Es por esto que se propone el INR (Internacional Normalized Ratio) para estandarizar dicho monitoreo. El rango terapéutico del INR depende de la indicación del tratamiento, en la mayoría de los casos oscila entre 2 y 3.⁵

Conducta perioperatorio: Está basado en la estratificación del riesgo tromboembólico⁵⁻¹¹ que podría resumirse de la siguiente manera:

Pacientes con alto riesgo.

- Prótesis valvular cardíaca en posición mitral, viejos modelos, 2 válvulas protésicas.
- Fibrilación auricular (FA) crónica asociada a valvulopatía mitral con dilatación auricular izquierda o antecedente de accidente cerebrovascular.
- Antecedente de episodio tromboembólico en período menor de 3 meses.

En estos casos la terapia de sustitución es obligatoria (terapia puente, "bridging therapy"). Se suspende el AVK 3-5 días antes del procedimiento quirúrgico y se inicia la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM), a dosis terapéutica ó profiláctica, administrándose la última dosis 24 horas antes de la intervención quirúrgica.^{12,13} Si el procedimiento quirúrgico implica alto riesgo hemorrágico se utiliza heparina no fraccionada (HNF) 800-1000UI/hora en infusión intravenosa que se suspende entre 4 y 6 horas previas.^{14,15} El INR debe ser $\leq 1,5-1,3$. Se continúa con la HBPM en el postoperatorio a partir de las 6 horas, manteniéndose a dosis profiláctica durante los dos días siguientes¹⁶, reiniciándose el AVK después de las 24 horas.^{12,13}

Pacientes con riesgo moderado.

- Prótesis valvular de modelo reciente en posición mitral ó viejos modelos en posición aórtica.
- FA sin antecedentes de tromboembolismo (TE).
- Antecedente de tromboembolismo en un período de 3-6 meses previos.

Las condiciones anteriores se asocian a 2 ó más de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad > 75 años, diabetes mellitus y antecedente de accidente cerebrovascular.

En tales casos se recomienda la terapia puente utilizándose HBPM en dosis profiláctica.

Pacientes con bajo riesgo

- Prótesis valvular cardiaca de modelo reciente en posición aórtica.
- FA si otro factor de riesgo.
- Antecedente de TE en un período mayor de 6 meses.

En estos casos la terapia de sustitución es opcional. Se suspende el AVK 3-5 días antes hasta lograr INR = 1,5-1,3; la HBPM se administra en el postoperatorio en dosis profiláctica, reiniciándose el anticoagulante oral a partir de las 24 horas siguientes al procedimiento quirúrgico.

Reversión de la anticoagulación con AVK: Debido a su casi completa absorción, la vitamina K por vía oral (VO) es tan efectiva como por vía endovenosa (EV) si se toma en cuenta el retardo de la acción. La dosis usual es de 1,25 -2,5 mg VO, revirtiéndose la anticoagulación en 24 horas. Por vía EV la dosis oscila entre 0,5 y 1mg (infusión lenta en 20- 30 minutos), normalizándose completamente el INR en 12- 16 horas.¹⁷

Cirugía emergente. En ella se debe considerar:

Plasma fresco congelado (PFC). Contiene todos los factores de la coagulación. La dosis recomendada es 10 ml/kg. El volumen requerido puede ser crítico para pacientes con enfermedad cardiovascular. Se puede presentar falta de corrección del Factor IX, particularmente en situaciones de sobrecoagulación (INR>5). No es sensible el INR a los niveles del mismo, la corrección de la anticoagulación puede ser sobreestimada.³

Concentrado de complejo protrombínico (CCP). Contiene factores de la coagulación dependientes de vitamina K, algunos preparados contienen relativamente pequeñas cantidades de FVII. Se obtiene del plasma, está disponible en forma liofilizada que se reconstituye en agua estéril. Al igual que el factor VII recombinante activado (rFVIIa), parece superior al PFC en rapidez de reducción del INR. La dosis habitual es 50 mcg/kg EV lento, lográndose la reversión de la anticoagulación en 1 hora, generalmente una sola administración es suficiente. Sus desventajas son el alto costo y el riesgo trombótico potencial.^{13,18}

Factor VII recombinante activado (rFVIIa). Glicoproteína vitamina K- dependiente elaborada bajo técnica de ADN recombinante. Dosis recomendada: 100 mcg/kg, pero el rango varía ampliamente (e/ 40 y 120 mcg/kg). Su vida media es corta, aproximadamente 2 horas, y la respuesta presenta gran variabilidad interindividual. Aunque ha mostrado ser seguro, rápido y efectivo, se requieren estudios controlados para definir su eficacia en diferentes situaciones clínicas.^{13,19}

Anestesia regional. Se discontinúa anticipadamente AVK y se documenta INR<1,5. Se recomienda que la HBPM se utilice en dosis profiláctica. Debe detenerse 12 horas antes del proceder espinal. En caso de dosis terapéutica el lapso debe extenderse a 24 horas. La retirada del catéter debe realizarse 12 horas tras la última dosis de heparina y 2 horas antes de la siguiente dosis. Si se utiliza HNF la manipulación se debe retardar 4 horas y la administración subsiguiente 1 hora tras la punción y colocación ó retirada del catéter.^{15,20}

HEPARINAS. La heparina es un anticoagulante indirecto, al ligarse a la antitrombina III (AT III), provoca un cambio conformacional que acelera la capacidad inhibidora de la misma frente a los factores de coagulación IIa (trombina), Xa, IXa, XIa y XIIa.²¹ Mediante la inactivación de la trombina, la heparina previene no sólo la formación de fibrina, sino también la activación, mediada por esta última, de las plaquetas y los factores V y VIII.²² Aumenta la permeabilidad vascular y es capaz de unirse a las células endoteliales y macrófagos.

²² Las HBPM derivan de HNF por depolimerización química ó enzimática, al ser fragmentos más pequeños, no pueden unirse simultáneamente a la AT III y la trombina, y es por esto que su actividad antitrombina es reducida en relación con la actividad anti FXa.

Ventajas de HBPM sobre HNF

- La reducida unión de HBPM a proteínas plasmáticas y al endotelio vascular determina una mayor biodisponibilidad que se traduce en un efecto anticoagulante más predecible en comparación con HNF.

La HNF es aclarada mediante la combinación de un mecanismo rápido pero saturable, y un mecanismo de primer orden mucho más lento ⁽²³⁾. La fase saturable se cree debida a la unión a células endoteliales y macrófagos en los cuales es depolimerizada.^{23,24} El mecanismo más lento, no saturable, es fundamentalmente renal. A dosis terapéutica, una proporción considerable de la heparina es aclarada mediante el mecanismo rápido, saturable, dosis dependiente. Esta cinética hace que la respuesta anticoagulante a la heparina no sea lineal a dosis terapéutica, de manera que la intensidad y la duración del efecto aumenta desproporcionalmente con el incremento de la dosis.^{24,25} Esto no ocurre con HBPM cuyo aclaramiento es fundamentalmente renal y dosis- independiente.²⁴

- Las HBPM causan menos sangramiento que HNF porque:

1. la menor unión a proteínas plasmáticas determina menor inhibición de la función plaquetaria.

2. las HBPM no aumentan la permeabilidad microvascular.

3. la menor afinidad por las células endoteliales, además de las plaquetas, no interfiere con la interacción plaqueta-pared vascular.

- La menor unión a plaquetas y factor plaquetario 4 determina menor incidencia de trombocitopenia inducida por la heparina.
- La escasa unión a los osteoblastos resulta en una baja incidencia de activación osteoclástica y menores niveles de pérdida ósea.²⁴

Monitoreo de la anticoagulación con heparina. El efecto anticoagulante de HNF se monitorea mediante el tiempo parcial de tromboplastina activado (TPTa) cuando se administran dosis terapéuticas habituales y mediante el tiempo de coagulación activado (TCA) cuando se emplean altas dosis en asociación con intervención coronaria percutánea ó cirugía con bypass cardiopulmonar, ambos tests miden actividad antitrombina.²⁵ El rango terapéutico para TPTa debe calibrarse específicamente para cada lote del reactante así como el coagulómetro, determinando los valores del TPTa que se correlacionan con niveles terapéuticos de heparina.²⁵

Las HBPM habitualmente se administran en dosis fijas como trombopprofilaxis ó en dosis ajustadas según el peso corporal de manera terapéutica. La medición rutinaria de la actividad anti-FXa no está indicada. De hecho, se limita a grupos específicos de pacientes como obesos ó insuficientes renales ya que son potencialmente más susceptibles a la sobredosificación cuando se ajustan las dosis al peso corporal.²⁵⁻²⁷

Reversión del efecto de la heparina. Los efectos de la **HNF** pueden revertirse rápidamente mediante la administración endovenosa (EV) de un bolo de sulfato de protamina, 1mg de protamina neutraliza aproximadamente 100 U de heparina administradas en las últimas 2-3 horas.²⁸ Habitualmente, se administran 25-30 mg de protamina. La dosis máxima es de 50 mg. La vida media de la protamina es alrededor de 10 minutos por lo que la reversión de dosis terapéuticas de heparina subcutánea requiere infusiones repetidas.²⁸⁻³⁰

No existe un método probado para neutralizar las HBPM. La protamina neutraliza la actividad antitrombina y normaliza el TPTa y tiempo de trombina; no obstante, parece neutralizar aproximadamente sólo 60 % de la actividad anti-FXa de las HBPM.³¹⁻³⁴ Un enfoque práctico es administrar 1mg de protamina cada 100U anti-FXa en HBPM administradas en las últimas 8 horas.²⁸

Conducta perioperatorio. Los intervalos de administración de HNF y HBPM para procedimientos anestésicos y quirúrgicos han sido descritos previamente.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS. Fármacos que, como su nombre lo indica, inhiben el proceso de agregación plaquetaria a través de mecanismos diferentes según su grupo farmacológico.³⁵ Se utilizan para la prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular o neurológico y como prevención secundaria en pacientes con antecedentes de complicaciones cardiovasculares o neurológicas; por ejemplo en el infarto miocárdico agudo, la angina inestable, en pacientes intervenidos de cirugía vascular, en la fibrilación auricular y en algunos pacientes con valvulopatías. Igualmente en fase aguda del infarto cerebral y en la prevención secundaria de los accidentes cerebrovasculares en pacientes con cardiopatía embolígena.³⁶⁻³⁸ Es preciso señalar que la respuesta individual a los antiagregantes plaquetarios (AAP) es variable, por lo que no existe un patrón universal válido para todos los pacientes, de modo que el conducta perioperatorio debe estar basado en la relación riesgo-beneficio, es decir, la estratificación del riesgo hemorrágico de la intervención quirúrgica y del riesgo trombótico de la supresión del antiagregante en el contexto particular de cada paciente en su circunstancia específica.³⁹⁻⁴²

En una larga serie de pacientes con síndromes coronarios agudos, el sangramiento asociado con la anticoagulación se relacionó con un incremento de 5 veces el riesgo de muerte en los primeros 30 días y un incremento de 1,5 veces mayor mortalidad entre los 30 días y 6 meses.⁴³ Con respecto al riesgo trombótico, se plantea que aproximadamente 5 % de las isquemias coronarias agudas, cerebrales o periféricas, se atribuyen a la interrupción de los AAP.⁴⁴ La recurrencia del tromboembolismo arterial es fatal en 20 % de los casos y causa discapacidad permanente en al menos 50 % de los pacientes⁴⁵, mientras sólo 9-13 % de los eventos de sangrado mayor son fatales y raramente causan incapacidad permanente.⁴⁶

En particular en pacientes con stent coronario reciente (6- 12 semanas) es preferible no interrumpir el tratamiento.⁴⁷ En este período la re-endotelización del stent no ha concluido y los pacientes son muy vulnerables a la oclusión trombótica aguda del mismo. En pacientes con stent liberador de fármacos este período podría ser incluso más largo (12 meses). En casos con stent metálico, si es posible, se retarda el procedimiento quirúrgico por 3 meses posteriores a la colocación del stent. Si el procedimiento quirúrgico es urgente y han transcurrido menos de 6 semanas, debe mantenerse la terapia antiplaquetaria dual (ASA+clopidogrel). En pacientes portadores de stent liberador de fármacos, la terapia antiplaquetaria dual es obligatoria durante los 6 meses siguientes, si es posible se retrasa el procedimiento quirúrgico 12 meses después de su colocación, si es urgente y han transcurrido más de 6 meses se continúa ASA > 81 mg/día y se suspende el

clopidogrel 5 días antes de la intervención restituyéndose tan rápido como sea posible en el postoperatorio.^{42,48}

Fuera del contexto anterior, en procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo hemorrágico el ácido acetil salicílico (ASA) puede ser mantenido a dosis < 325 mg/día.⁴⁹ En intervenciones de alto riesgo hemorrágico (neurocirugía, cirugía hepática) es aconsejable la suspensión preoperatoria del antiagregante y en caso de elevado riesgo trombótico, el uso de heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular.¹³

En caso de tratamiento con tienopiridinas, éstas pueden reemplazarse por ASA manteniéndose hasta el día del procedimiento quirúrgico; en caso de terapia dual (ASA+clopidogrel), en pacientes con riesgo trombótico elevado, se puede mantener ASA y retirar clopidogrel aproximadamente 5 días antes de del procedimiento quirúrgico.⁵⁰

En cirugía de moderado riesgo hemorrágico (cirugía cardíaca, ortopédica y abdominal mayor, ORL, urológica), si existe alto riesgo de trombosis, el ASA debe mantenerse, el clopidogrel debe retirarse entre 3 y 5 días antes de del procedimiento quirúrgico.⁵⁰ Si el riesgo trombótico es intermedio, la tienopiridina debe sustituirse por ASA entre 10 y 14 días previos a del procedimiento quirúrgico.⁵⁰

Cirugía de emergencia: Debido a que no existe antagonista farmacológico para los AAP, la transfusión plaquetaria se debe utilizar en caso de sangramiento "en sábana", aunque se señala la escasa eficacia de las plaquetas transfundidas en la reversión de los efectos antiagregantes.⁵¹ La dosis habitual es 1 unidad cada 10Kg de peso. El uso de desmopresina a dosis de 0,3-0,4mcg/kg por vía intravenosa no se recomienda de forma rutinaria. El empleo de factor VII recombinante (rFVIIa) es controvertido por lo que tampoco se recomienda de forma sistemática.⁵²

Anestesia neuraxial en pacientes con tratamiento antiagregante

plaquetario: Es una cuestión polémica, fundamentalmente con respecto al ASA y los AINEs. Algunos sugieren que no es necesaria su suspensión anticipada al proceder anestésico, mientras otros recomiendan la suspensión del ASA entre 7 y 10 días previos siempre que sea posible, a menos que exista un síndrome coronario agudo, caso en el que se recomienda mantener el ASA para evitar eventos cardiovasculares a costa de los eventos hemorrágicos.^{15,53,54-56}

Con respecto a clopidogrel y ticlopidina no se recomienda la realización de técnica neuraxial o regional periférica hasta que transcurran los intervalos de seguridad recomendados, 7 y 14 días respectivamente.⁵⁰

Antagonistas de receptor GPIIb/IIIa: se utilizan, por vía endovenosa, en la prevención de complicaciones cardíacas isquémicas en pacientes que requieren intervención coronaria percutánea y en el conducta de síndromes coronarios agudos.^{57,58} En el caso de Abciximab, la función plaquetaria se normaliza habitualmente en un período de 24-48 horas, aunque permanece en la circulación unido a la plaqueta durante 15 días ó más. Con Eptifibatide y Tirofiban la agregación plaquetaria se restaura en 4 horas tras retirar la infusión.⁵⁹

Pentasacáridos: Compuestos sintéticos que se unen a la AT III potenciando su acción bloqueadora del FXa. Se emplean en la profilaxis y el tratamiento de eventos tromboembólicos.⁶⁰ El único aprobado hasta el momento para su uso clínico es el Fondaparinux cuya vida media de eliminación es de 15-20 horas. Actualmente se

encuentra en estudio el Idraparinux, con una vida media de eliminación de 5½ días.²⁸

Inhibidores selectivos del factor Xa: comparados con HBPM, presentan menor riesgo de sangramiento en dosis que alcanzan igual eficacia y un riesgo de sangramiento similar en dosis que alcanzan mayor eficacia.⁶¹⁻⁶⁶ La interrupción del tratamiento debe ser suficiente, no existe un antídoto específico. Basado en la experiencia con rFVIIa en la reversión de la anticoagulación con Fondaparinux, se sugiere que podría ser efectivo.²⁸

Inhibidores directos de la trombina: existen pocas indicaciones para este grupo de fármacos más allá de su uso en pacientes con trombocitopenia inducida por la heparina.⁶⁷ Su vida media es corta, de modo que la interrupción del tratamiento debe bastar para revertir sus efectos. No existe antídoto específico, el rFVIIa no ha mostrado ser efectivo, aunque se sugiere que en dosis superiores a las comúnmente usadas, podría mostrar resultados.⁶⁸

Se concluye que se requiere un enfoque multidisciplinario para tratar de forma segura y efectiva la anticoagulación y la terapia antiplaquetaria en el perioperatorio. El anestesiólogo y el cirujano deben evaluar con precisión los riesgos y los beneficios del mantenimiento ó la supresión del fármaco anticoagulante ó antiagregante, siempre en el contexto específico de cada paciente y del proceder quirúrgico necesario.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernlund P, Stenflo J, Roepstorff P, Thomsen J. Vitamin K and the biosynthesis of prothrombin. V. Gammacarboxyglutamic acids. J Biol Chem 1975;250:6125-33.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DRI. Oral anticoagulants : mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Chest 1998;114(5 suppl):445S-69S.
3. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A. Antithrombotic therapy in valvular heart disease-native and prosthetic: the 7th Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126 (3Suppl):457S-82S.
4. Société Française de Cardiologie concernant les indications et la surveillance du traitement anticoagulant oral. Arch Mal Cœur Vaisseaux 1997 ;90 :1289-1305.
5. Ickx BE, Steib A. Perioperative management of patients receiving vitamin K antagonists. Can J Anesth 2006;53:6.
6. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulation: a systematic review. Arch Intern Med 2003;163:901-8.
7. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. Thromb Res 2002;108:3-13.
8. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. J Thromb Thrombolysis 2001;12:81-87.

9. Ansell JE. The perioperative management of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2003;163:881-883.
10. Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, Bragg L, Seshadri N, Qadeer MA, et al. Low molecular weight heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long term warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis* 2005;20:11-16.
11. Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004;147:3-15.
12. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I et al. Brief communication: perioperative anticoagulant activity after bridging low molecular weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med* 2007;146:184- 187.
13. Thachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg* 2008;95:1437-1448.
14. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl Med* 1997;336: 1506-1511.
15. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:172-197.
16. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2003;163:2469-73.
17. Aguilar MI, Hart RG, Kasse CS. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion. *Mayo Clin Proc* 2007;82:82-92.
18. Schick KS, Fertmann KM, Jauch KW, Hoffmann KN. Prothrombin complex concentrate in surgical patients: retrospective evaluation of vitamin K antagonist reversal and treatment of severe bleeding. *Crit Care* 2009;13:6.
19. Ingerslev J, Vanek T, Culic S. Use of recombinant factor VIIa for emergency reversal of anticoagulation. *J Postgrad Med* 2007;53:17-22.
20. Layton KF, Kallmes DF, Horlocker TT. Recommendations for anticoagulated patients undergoing image-guided spinal procedures. *Am J Neuroradiol* 2006;27:468-470.
21. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott 1994;837-860.
22. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Annad SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low molecular weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy and safety. *Chest* 2001;119(Suppl 1):S64-94.

-
23. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991;324:1565-1574.
24. Weitz JI. Low molecular weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:10.
25. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low molecular weight heparin: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:188-203.
26. Harenberg J, Schmidt JA, Koppenhagen K. Fixed dose, body weight-independent subcutaneous LMW heparin vs adjusted dose unfractionated intravenous heparin in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2000;83:652-656.
27. Greaves M. Limitations of the laboratory monitoring of heparin therapy. *Thromb Haemost* 2002;87:163-164.
28. Levi MM, Eerenberg E, Löwenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding in patients using new anticoagulants or antiplatelets agents: risk factors and management. *The Netherlands Journal of Medicine* 2010;68:2.
29. Berry LR, Monagle PT, Chan AKC. Mechanisms responsible for the failure of protamine to inactivate LMWH. *B J Haematol* 2002;116:178-182.
30. Baker P, Gleghorn A, Tripp T, Paddon K, Eagleton H, Keeling D. Reversal of asymptomatic over-coagulation by orally administered vitamin K. *Br J Haematology* 2006;133:331-336.
31. Racanelli A, Fareed J, Walenga JM. Biochemical and pharmacologic studies on the protamine interactions with heparin, its fractions and fragments. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:176-189.
32. Lindblad B, Borgstrom A, Wakefield TW. Protamine reversal of anticoagulation achieved with low molecular weight heparin: the effects on eicosanoids, clotting and complement factors. *Thromb Res* 1987;48:31-40.
33. Massonnet-Castel S, Pelissier E, Bara L. Partial reversal of low molecular weight heparin (PK 10169) anti-Xa activity by protamine sulphate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis* 1986;16:139-146.
34. Woltz M, Wltermann A, Nieszpaure-Los M. Studies on the neutralizing effects of protamine on unfractionated and low molecular weight heparin (Fragmin) at the site of activation of the coagulation system in man. *Thromb Haemost* 1995;73:439-443.
35. Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding: *Can J Anaesth* 2006;53:S103-12.
36. Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. And the expert group. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the french society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001- Summary statement. *Can J Anaesth* 2002;49:S26-35.
37. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018-24.
-

38. Patrono C, Bachmann F, Baigent C, Bode C, De Caterina R, Charbinier B, et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de antiagregantes plaquetarios. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:963-80.
39. Llau JV, López C, Sapena L, Ferrandis R. Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *Eur J Anaesth* 2009 (en prensa).
40. Chassot PG, Delabays A, Spanh DR. Perioperative antiplatelet therapy: the case for continuing therapy in patients at risk of myocardial infarction. *Br J Anaesth* 2007;99:316-28.
41. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97:580-2.
42. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC et al. The Perioperative management of antithrombotic therapy.- *Chest* 2008;133:S299-339.
43. Eikelboom JW, Mehta SR, Anad SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-82.
44. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, Rücker G. Low dose aspirin for secondary cardiovascular prevention _ cardiovascular risks after withdrawal vs bleeding risk with continuation-review and meta-analysis. *J Intern Med* 2005;257:399-414.
45. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: duration of anticoagulation. Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
46. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
47. Grives CL, Bonow RO, Casey DE Jr. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with cardiovascular stents: a science of advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and interventions, American College of Surgeons and American Dental Association with representation from the American College of Physicians. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;63:334-40.
48. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiac evaluation and care for noncardiac surgery: a report from American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (published correction appears in *J Am Coll Cardiol* 2008;52:794-797). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1707-1732.
49. Sun JC, Whitlock R, Cheng J, Eikelboom JW, Thabane L, Crowther MA et al. The effect of preoperative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur Heart J* 2008;29:1057-1071.

-
50. Llau JV, Ferrandis R, López C. Antiagregantes y anticoagulantes : conducta del paciente quirúrgico anticoagulado. *Cir Esp* 2009;85 (Supl 1):7-14.
51. Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelets drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2007;21:241-256.
52. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008;48:S2-30.
53. Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN. Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *Anesthesiology* 2004;101:1467-1470.
54. Broadman LM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, antiplatelet medications and spinal axis anesthesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2005;19(1):47-58.
55. Cisneros-Rivas FJ. Cuándo administrar anestesia regional a un paciente que se encuentra utilizando anticoagulants. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2005;28(Supl 1):S157-161.
56. Llau JV, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM. Anticlotting drugs and anaesthetic and analgesic techniques: An update of the safety recommendations. *Eur J Anaesth* 2007;24:287-98.
57. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW. ACC / AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non- ST segment elevation myocardial infarction 2002. Summary article: a report of American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patient with unstable angina). *Circulation* 2002;106:1893-1900.
58. Silber S, Albertsson R, Avilés FF. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005;26:804-847.
59. Gilchrist IC. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in percutaneous coronary intervention: focus on the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of eptifibatide. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:703-720.
60. Buller HR. Treatment of symptomatic venous thromboembolism: improving outcomes. *Semin Thromb Hemost*. 2002;28:111:4871-9.
61. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL. Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomized trial. *Lancet* 2009;373:1673-80.
62. Lassen MR, Ageno W, Boris LC. Rivaroxaban vs enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.
63. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Portman RJ. Apixaban or enoxaparin thromboprophylaxis after knee replacement. *N Engl J Med*. 2009;361:594-604.
-

-
64. Buller H, Deitchman D, Prins M, Segers A. Efficacy and safety of the oral direct factor Xa inhibitor apixaban for symptomatic deep vein thrombosis. The Botticelli DVT dose-ranging study. *J Thromb Haemost* 2008;6:1313-8.
65. Buller HR, Lensing AW, Prins MH. A dose-ranging study evaluating once-daily oral administration of the factor Xa inhibitor rivaroxaban in the treatment of patients with acute symptomatic deep vein thrombosis: the Einstein-DVT dose-ranging study. *Blood* 2008;112:2242-7.
66. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu SI. Rivaroxaban vs placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomized, double blind, phase II trial. *Lancet* 2009;374:29-38.
67. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353:1028-40.
68. Woltz M, Levi M, Sarich TC. Effect of recombinant factor VIIa on melagatran-induced inhibition of thrombin generation and platelet activation in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2004;91:1090-6.

Recibido: 10 Septiembre.
Aprobado: 3 de Noviembre.