

## **Protocolo**

**MANEJO DE LOS PACIENTES EN  
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE O  
ANTIGREGANTE QUE VAN A SER SOMETIDOS  
A PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS**

**Hospital Donostia**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

**44**

MANEJO DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE O ANTIGREGANTE QUE VAN A SER SOMETIDOS A PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

AUTORES

- Dr. José Ramón Furundarena Salsamendi, Servicio de Hematología y Hemoterapia
- Dra. Luisa Torán García, Servicio de Anestesia
- Dra Pilar Plou García, Servicio de Anestesia
- Dr. Gonzalo Vivanco Martínez, Servicio de Cardiología
- Dr. Alberto Izagirre Yarza, Servicio de Cardiología
- Dra. Ana M<sup>a</sup> de Arce Borda , Servicio de Neurología
- Dra. Maite Martínez Zabaleta, Servicio de Neurología
- Dra. Arantxa Lekuona Artola, Servicio de Ginecología y Obstetricia
- Dra. Inmaculada Ruiz Montesinos, Servicio de Cirugía General
- Dr. Enrique Moreno Zuriarrain, Servicio de Traumatología
- Dr. Enrique Artozqui Morras, Servicio de Urología
- Dr. Xabier Altuna Mariezkurrena, Servicio de ORL
- Dr. Francisco Javier Martín Rodríguez, Servicio de Cirugía maxilofacial
- Dr. Jon Zabaleta Jimenez, Servicio de Cirugía Torácica
- Dr. Enrique Urculo Bareño, Servicio de Neurocirugía
- Dr. Roberto Goikoetxea Garmendia, Servicio de Cirugía Vascular
- Dr. Alfredo Martinez Florez, Servicio de Cirugía Plástica
- Dr. Miguel Ruiz Miguel, Servicio de Oftalmología
- Dra. Teresa Paraíso Plana, Servicio de Oftalmología

Fecha de aprobación: 15/4/2011

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación  
DONOSTIA OSPITALEA / HOSPITAL DONOSTIA  
Depósito Legal: SS-921-2011

## Índice

- Revisión de la literatura médica. Anticoagulación.
  - Estratificación de pacientes anticoagulados según riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o venosas en el perioperatorio
  - Riesgo de sangrado asociado a la cirugía
  - Indicaciones para tto anticoagulante-puente
  - Tratamiento sustitutivo de la anticoagulación oral en el perioperatorio
  - Momento de la interrupción de la heparina antes de la cirugía
  - Control de INR previo a la cirugía
  - Momento del reinicio de la heparina después de la cirugía
  - Guía 2006 de ACC/AHA para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardíacas
  - Guía 2005 de European Society of Cardiology para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardíacas
  - Manejo del tratamiento anticoagulante en odontología, cirugía menor de piel y cataratas
  - Colocación de marcapasos
  - Cateterismo cardíaco
  - Nuevos anticoagulantes orales
  - Anestesia y hemostasia
  
- Revisión de la literatura médica. Antiagregación.
  - Estratificación de riesgo cardiovascular
  - Interrupción del tratamiento antiagregante previo a la cirugía
  - Reinicio del tratamiento antiagregante en el postoperatorio
  - Monitorización analítica del efecto antiagregante previo a la cirugía
  - Manejo del tratamiento antiagregante en odontología, cirugía menor de piel y cataratas
  - Algoritmo sobre el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante
  
- Bibliografía

## REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA. ANTICOAGULACIÓN

### Estratificación de pacientes anticoagulados según riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o venosas en el perioperatorio

En la 8ª edición de las guías de práctica clínica basadas en la evidencia publicadas por el *American College of Chest Physicians* en el 2008 (en adelante ACCP 2008) se distinguen los siguientes grupos de riesgo:

	Indicación para la anticoagulación		
	Prótesis valvular	Fibrilación auricular	TVP / TEP
Alto riesgo	Cualquier prótesis mitral. Prótesis aórticas mecánicas tipo bola o disco. Ictus ó Isquemia cerebral transitoria reciente (< 6 meses)	Score CHADS2 (*) de 5-6. Ictus ó Isquemia cerebral transitoria reciente (< 3 meses). Enfermedad valvular reumática.	TVP/TEP reciente (< 3 meses). Trombofilia severa (déficit de proteína C, S ó antitrombina, anticuerpos antifosfolípido o alteraciones múltiples).
Riesgo moderado	Prótesis aórtica bivalva y uno de los siguientes: fibrilación auricular, ictus ó isquemia cerebral transitoria previa, HTA, diabetes, insuficiencia cardiaca ó edad > 75 años.	Score CHADS2 (*) de 3-4.	TVP/TEP hace 3-12 meses. Trombofilia no severa (factor V Leiden heterocigoto, mutación del factor II heterocigoto). TVP/TEP recurrente. Cáncer activo (en tto. en los últimos 6 meses o en paliación).
Bajo riesgo	Prótesis aórtica bivalva sin fibrilación auricular y no otros factores de riesgo para ictus.	Score CHADS2 (*) de 0-2 y no ictus o isquemia cerebral transitoria previa.	TVP/TEP hace más de 12 meses sin otros factores de riesgo.

Score CHADS2 de 0 a 6 puntos: valorar insuficiencia cardiaca (1 punto), HTA (1 punto), edad > 75 años (1 punto), diabetes (1 punto) e ictus previo ó isquemia cerebral transitoria previa ó embolia arterial previa (2 puntos).

El riesgo de trombosis significa lo siguiente:

- Alto riesgo: para las prótesis valvulares y fibrilación auricular supone un riesgo de trombosis arterial > 10 % al año. Para la TVP supone alto riesgo de nueva TVP/TEP.

- Riesgo moderado: para las prótesis valvulares y fibrilación auricular supone un riesgo de trombosis arterial del 5-10 % al año. Para la TVP supone riesgo moderado de nueva TVP/TEP.
- Bajo riesgo: para las prótesis valvulares y fibrilación auricular supone un riesgo de trombosis arterial < 5 % al año. Para la TVP supone bajo riesgo de nueva TVP/TEP.

En la edición del 2009 de Uptodate hablan de los siguientes grupos de riesgo:

- TVP: el riesgo es muy grande en el primer mes tras el episodio y disminuye mucho a partir del tercer mes.
- Fibrilación auricular: aconsejan el uso del score CHADS2 ya que es el más validado, de uso más extendido y simple de usar. Se distinguen 3 grupos de riesgo: bajo riesgo (score: 0), riesgo intermedio (score: 1-2) y alto riesgo (score  $\geq$  3).

En la siguiente tabla cogida de uptodate aparecen los diferentes modelos de prótesis valvulares cardíacas.

Tipo	Fabricante	Modelo	Año del 1er uso Clínico	Implantes* (miles)
<b>Mecánicas</b>				
Bola	Baxter Edwards	Starr- Edwards	1965	200
Disco	Medtronic Medical Inc	Medtronic Hall	1967	178
		Omnisciente	1978	48
		Monostrut	1982	94
		St.Jude	1977	580
Bivalva	Baxter Edwards	Duromedics	1982†	20
	CarboMedics	CarboMedics	1986	110
<b>Biológicas</b>				
Porcina	Medtronic	Hancock Standard	1970	177
		Hancock OM	1978	32
	Baxter Edwards	CE Standard	1971	400
		CE Supra Anular	1982	45
	St.Jude	Toronto Stenless (TSP)	1991	5
	Medtronic	Estilo libre Stenless	1992	5
Pericárdica	Baxter Edwards	CE	1982	35
Homoinjerto	no comercial ‡	1962	12?	
	Cryolife ‡		1984	14
Autologa	no comercial	Pulmonar Autoinjerto	1967	2?

**Abreviaturas:** OM = orificio modificado. CE = Carpentier-Edwards.\* Número aproximado de implantes a través de parte o todo el año 1994. † Discontinuado en 1988. ‡ No requiere la aprobación de la FDA para el uso clínico. Adaptado de Grunkemeier G, Starr A, Rahimtoola SH (616). Reemplazo de válvulas cardíacas. En: O'Rourke RA, ed. The Heart: Update I. New York, NY: Mc-Graw-Hill Publishing Co; 1996:98-123.

En la guía 2006 de la *American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA)* para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardíacas (ver Uptodate 2009) se distinguen dos grupos de riesgo:

- Prótesis mecánicas con bajo riesgo de trombosis: prótesis aórtica bivalva sin factores de riesgo que incluyen: fibrilación auricular, tromboembolismo previo, disfunción del ventrículo izquierdo, estado de hipercoagulabilidad (incluye cirugía de cáncer o infección), prótesis mecánicas de modelo antiguo, prótesis mecánica tricuspídea ó múltiples válvulas.
- Prótesis mecánicas con alto riesgo de trombosis: prótesis aórtica mecánica con factor de riesgo y todas las prótesis mitrales.

En la guía 2005 de la *European Society of Cardiology* para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardiacas (ver Uptodate 2009) consideran que hay alto riesgo trombótico en estos casos:

- Cuando concurren uno ó más de estos factores: fibrilación auricular, historia de tromboembolismo, historia de insuficiencia cardiaca ó fracción de eyección ventricular  $\leq 30\%$ , estado de hipercoagulabilidad (incluye cirugía de cáncer o infección).
- Prótesis mecánica mitral.
- Prótesis mecánicas de modelos antiguos.

### **Riesgo de sangrado asociado a la cirugía**

La guía ACCP 2008 cita las siguientes cirugías como de alto riesgo de sangrado:

- Cirugía cardiaca: by-pass coronario, prótesis valvular.
- Neurocirugía: cirugía craneal o espinal.
- Cirugía vascular: reparación de aneurisma de aorta, by-pass de arteria periférica y otras cirugías mayores.
- Traumatología: cirugía mayor como las prótesis de cadera y de rodilla.
- Cirugía plástica reconstructiva.
- Cirugía oncológica mayor.
- Cirugía de próstata y de vejiga.

La misma guía cita algunos procedimientos de cirugía no mayor que requieren un manejo cuidadoso de la hemostasia en el perioperatorio:

- Polipectomía endoscópica especialmente si se resecan pólipos sésiles de más de 2 cm de diámetro.
- Biopsias de riñón y de próstata.
- Colocación de marcapasos o de desfibrilador.

Conviene aportar más información de la literatura a ser posible.

### **Indicaciones para tto anticoagulante-puente**

Estas son las recomendaciones de la guía ACCP 2008:

- Pacientes con alto riesgo de trombosis: aconsejan heparina ó HPPM a dosis terapéuticas. Uptodate: si TVP hace < 1 mes aconsejan heparina a dosis terapéuticas antes y después de la cirugía. Si TVP hace 1-3 meses: heparina a dosis terapéuticas sólo en el postoperatorio. Para casos de fibrilación auricular y

prótesis valvulares on alto riesgo de trombosis update aconseja heparina a dosis terapéuticas.

- Pacientes con riesgo moderado de trombosis: aconsejan heparina ó HBPM a dosis terapéuticas ó HBPM a dosis profilácticas. De las tres opciones prefieren la HBPM a dosis terapéuticas.
- Pacientes con riesgo bajo de trombosis: aconsejan HBPM a dosis profiláctica o no tto puente. Uptodate: Si TVP hace > 3 meses HBPM a dosis profilácticas.

### **Tratamiento sustitutivo de la anticoagulación oral en el perioperatorio**

Se han utilizado diferentes esquemas:

- Heparina sódica ev. Con ratios de APTT entre 1-5-2.5 suspendiendo 4 h antes de la cirugía (5-6 h en uptodate). Está en desuso.
- HBPM a dosis terapéuticas. Se puede administrar de tres maneras:
  - Para todos al día siguiente de la cirugía (24 h)
  - Dependiendo del riesgo hemorrágico de la cirugía y de si la hemostasia es adecuada iniciar a las 24-72 h.
  - En los pacientes con alto riesgo hemorrágico poner dosis profiláctica de HBPM.
- HBPM a bajas dosis. Se ha estudiado principalmente en pacientes con TVP en los cuales sería eficaz para prevenir la trombosis venosa. Se desconoce su eficacia en la prevención de la trombosis arterial en pacientes con prótesis valvular y fibrilación crónica y haría falta un estudio prospectivo comparando dosis profilácticas y terapéuticas.

### Momento de la interrupción de la heparina antes de la cirugía

Si se usan dosis terapéuticas de HBPM con pauta de dos dosis diarias y se administra la última dosis la tarde anterior a la cirugía, al día siguiente en el 30-100 % de los pacientes habría un efecto anticoagulante residual.

Si se usan dosis profilácticas de HBPM al día siguiente en menos del 1 % de los pacientes habría un efecto anticoagulante residual.

Recomendación:

- Si se usa HBPM a dosis terapéuticas con pauta de dos dosis diarias, administrar la última dosis 24 h antes de la cirugía. Uptodate también aconseja preferentemente las 24 h sobre las 12 h.
- Si se usa HBPM a dosis terapéuticas con dosis única diaria, administrar la última dosis 24 h antes de la cirugía y reducir la dosis al 50 %.

### Control de INR previo a la cirugía

Para tener un INR < 1.5 previo a la cirugía hay que retirar la warfarina 5 días antes de la intervención.

## Momento del reinicio de la heparina después de la cirugía

Hay tres factores que influyen en el riesgo de sangrado postoperatorio:

- Proximidad a la cirugía en la que se inicia la heparina.
- Dosis de heparina que se utilice.
- Riesgo hemorrágico asociado al tipo de cirugía. En algún trabajo se distinguen cirugía menor (duración esperada < 1 hora) y cirugía mayor (duración esperada > 1 hora).

Recomendaciones.

- Cirugía menor en pacientes que van a recibir HBPM a dosis terapéuticas: iniciar tto. a las 24 h de la cirugía cuando haya una buena hemostasia.
- Cirugía mayor o cirugía con riesgo alto de sangrado que van a recibir HBPM a dosis terapéuticas: iniciar tto. a las 48-72 h de la cirugía cuando haya una buena hemostasia. Mientras tanto se puede administrar a dosis profilácticas si la hemostasia es buena o se puede esperar sin poner nada.
- Recomiendan un manejo individualizado de los pacientes según riesgo hemorrágico y hemostasia adecuada antes que pautas fijas.
- No hace falta monitorizar con controles analíticos excepto quizás en pacientes con insuficiencia renal o gran obesidad.

## **Guía 2006 de ACC/AHA para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardiacas**

En la guía 2006 de la *American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA)* para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardiacas (ver Uptodate 2009) se dan estas pautas según grupos de riesgo:

- Prótesis mecánicas de bajo riesgo de trombosis definido como prótesis aórtica bivalva sin factores de riesgo (fibrilación auricular, tromboembolismo previo, disfunción ventricular izquierda, estado de hipercoagulabilidad, válvulas trombogénicas de las primeras generaciones, válvula mecánica tricúspide o múltiples válvulas):
  - Retirar ACO para tener INR < 1.5. No usar vitamina K a altas dosis.
  - Reiniciar ACO a las 24 h de la cirugía
  - Heparina: no necesaria
- Prótesis mecánicas de alto riesgo de trombosis definido como válvula aórtica mecánica con alguno de los factores de riesgo citados arriba o bien cualquier válvula mecánica mitral:
  - Retirar ACO para tener INR < 1.5. No usar vitamina K a altas dosis.
  - Heparina previa a cirugía a dosis terapéutica parando 4-6 h antes de la intervención. Hay menos evidencia para el uso de HBPM.
  - Reiniciar ACO y heparina en cuanto la hemostasia lo permita.
  - Stop heparina cuando INR en nivel correcto.



## **Guía 2005 de European Society of Cardiology para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardiacas**

En la guía 2005 de la *European Society of Cardiology* para manejo perioperatorio en prótesis valvulares cardiacas (ver Uptodate 2009) se dan estas pautas según grupos de riesgo:

Pauta:

- En cirugía menor con riesgo hemorrágico muy bajo (extracción dental...) no suspender la ACO, mantener INR cercano a 2 y hacer hemostasia local meticulosa.
- En cirugía mayor o con riesgo hemorrágico:
  - Suspender ACO.
  - Hacer terapia puente con heparina endovenosa. La seguridad de la HBPM no está establecida.
  - Reiniciar heparina y ACO en cuanto se pueda en el postoperatorio y retirar heparina cuando se consiga un INR en rango.

## **Manejo del tratamiento anticoagulante en odontología, cirugía menor de piel y cataratas**

Las intervenciones a las que nos referimos serían las siguientes:

- Odontología: extracciones dentarias y procedimientos de ortodoncia.
- Piel: extirpación de pequeños tumores cutáneos.
- Oftalmología: cataratas.

El manejo aconsejado por la guía ACCP 2008 sería el siguiente:

- No suspender el tratamiento anticoagulante.
- En odontología se aconsejan enjuagues con un antifibrinolítico como el ácido tranexámico o ácido aminocaproico 4 veces al día durante al menos dos días.

## **Colocación de marcapasos**

Uptodate cita un trabajo en el que en un grupo de pacientes en los que no se suspende la ACO no hay más problemas hemorrágicos con la herida en comparación a otro grupo de pacientes no anticoagulados. Hay que ser muy meticuloso con la cirugía y la hemostasia local.

## **Cateterismo cardiaco**

El cateterismo cardiaco puede hacerse con fines diagnósticos o para una intervención coronaria percutánea. Puede asociarse a hemorragia con hematoma local e incluso hemorragia retroperitoneal que se tratan con medidas conservadoras. Es muy importante su prevención con medidas locales de hemostasia (compresión manual o mecánica). En pacientes anticoagulados se retirará el anticoagulante oral según protocolo para conseguir un INR < 1.5.

## Nuevos anticoagulantes orales

Recientemente se han introducido dos nuevos anticoagulantes orales cuyas indicaciones se están ampliando y dado que su uso probablemente se extienda se recoge la información básica actual y su manejo en el perioperatorio.

Hemos recogido los datos del informe del comité de evaluación de nuevos medicamentos de Osakidetza, del prospecto oficial del medicamento y de las referencias citadas en la bibliografía de este documento.

### Dabigatrán etexilato

Nombre comercial y presentaciones: PRADAXA 75 y 110 mg cáps

Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Dabigatrán-Etexilato es un profármaco, tras su administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis enzimática, catalizada por esterasas en plasma e hígado, siendo ésta la forma activa.

Absorción: dabigatrán experimenta una absorción postoperatoria relativamente lenta, alcanzándose la Cmax a las 6 h, debido a factores como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos. Esta absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el mismo día de la cirugía. En los días posteriores, la absorción es rápida, alcanzándose la Cmax a las 2 h de la administración. Los alimentos no afectan a la cantidad total absorbida de dabigatrán, pero incrementan en 2 h el tiempo requerido para alcanzar la Cmax.

Metabolismo y eliminación: Dabigatrán se elimina principalmente por orina (85%), y de forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 14-17 h.

### *Indicaciones aprobadas*

Prevención del tromboembolismo venoso tras una artroplastia programada de rodilla o cadera.

Dosis recomendada: 220 mg una vez al día, vía oral, administrados en 2 cápsulas de 110 mg. Inicio del tratamiento: debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la cirugía, administrando una única cápsula de 110 mg, y continuar al día siguiente con 220 mg (2 cápsulas) una vez al día. Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Si éste no comienza el mismo día de la intervención quirúrgica, el inicio se hará con 220 mg (2 cápsulas) una vez al día. Duración del tratamiento: 10 días en artroplastia de rodilla, 28-35 días en artroplastia de cadera

Ajustes de dosis: en los pacientes con alguna de las situaciones que se indican a continuación hay que hacer ajuste de la dosis.

- Insuficiencia renal moderada (Aclaramiento de creatinina: CL CR = 30 – 50 ml/min).
- Ancianos (Edad > 75 años).
- Pacientes en tratamiento con amiodarona.

La dosis recomendada en estos casos es de 150 mg una vez al día, administrados como 2 cápsulas de 75 mg. Todos los demás aspectos (inicio, forma de administración y duración del tratamiento) no se modifican respecto al resto de la población.

### *Indicaciones pendientes de aprobación*

#### Tratamiento del tromboembolismo venoso

El dabigatrán se ha mostrado eficaz en el tratamiento del tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda y/o embolismo pulmonar) en el estudio RE-COVER donde se compara con warfarina. Se ha utilizado a una dosis de 150 mg cada 12 horas tras haber administrado heparina de bajo peso durante los primeros 5-10 días. Duración del tto: 6 meses.

#### Fibrilación auricular

En el estudio RE-LY se estudiaron pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo comparando warfarina con dabigatrán a dos dosis diferentes 110 mg cada 12 horas y 150 mg cada 12 horas. Seguimiento medio: 2 años.

La dosis de 110 mg comparada con warfarina se asoció a una incidencia de ictus y embolismo sistémico similar a la warfarina con menos episodios de hemorragia mayor.

La dosis de 150 mg comparada con warfarina se asoció a una incidencia menor de ictus y embolismo sistémico similar a la warfarina e incidencia similar de episodios de hemorragia mayor.

#### *Manejo en el perioperatorio*

La suspensión de dabigatrán 24 horas, 36 horas y 48 horas antes de la cirugía disminuiría los niveles plasmáticos al 25 %, 12-15 % y 5-10 % respectivamente. En cirugía de riesgo hemorrágico no alto puede ser suficiente con suspender 24 horas mientras que en la cirugía con alto riesgo de sangrado puede ser necesario suspender el dabigatrán 2-4 días antes de la intervención.

Si el paciente presenta insuficiencia renal pueden ser necesarios más días de suspensión. Esto puede verse en la siguiente tabla recogida del trabajo de van Ryn J. et al.

Aclaramiento de creatinina	Días de suspensión de dabigatrán previo a cirugía	
	Riesgo hemorrágico estándar	Riesgo hemorrágico alto
> 80	1	2-4
Entre 50 y 80	1	2-4
Entre 30 y 50	2	4
< 30	2-5	> 5

Un tiempo de trombina alto determinado 6-12 horas antes de la cirugía puede indicar niveles altos de dabigatrán. Si no se dispone de tiempo de trombina puede usarse el APTT pero es menos preciso.

El reinicio de dabigatrán en el postoperatorio será lo antes posible cuando la situación clínica lo permita.

Anestesia epidural/espinal: debido al riesgo de aparición de hematomas epidurales o espinales, en el prospecto no se recomienda el uso de dabigatrán en pacientes a los que se está administrando anestesia mediante catéter epidural permanente tras una intervención. Además indica que la administración de la primera dosis de dabigatrán debe realizarse como mínimo 2 h tras la retirada del catéter, y el paciente deberá someterse a exploraciones frecuentes en cuanto a signos y síntomas neurológicos.

Cambio de dabigatrán a un anticoagulante parenteral: se recomienda esperar 24 h tras la última dosis de dabigatrán, antes de comenzar con el anticoagulante parenteral.

Cambio de un anticoagulante parenteral a dabigatrán: se iniciará el tratamiento con dabigatrán en el momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral.

### Rivaroxaban

Nombre comercial y presentaciones: XARELTO comprimidos 10 mg.

Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos. No inhibe directamente la trombina (factor II activado) y no se han demostrado efectos significativos sobre las plaquetas.

La biodisponibilidad oral es elevada (80% - 100%) para la dosis de 10 mg y no se afecta con la ingesta por lo que puede tomarse con o sin alimentos.

Distribución: la unión a las proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) es alta, del 92% al 95% aproximadamente, lo que hace que no sea dializable, factor a tener en cuenta en caso de sobredosis.

Metabolismo y eliminación: dos tercios de la dosis administrada se metabolizan por los CYP3A4, CYP3A5 y CYP2J2 además de por hidrólisis; de lo metabolizado la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía biliar. El tercio restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa. La semivida de eliminación oscila entre 7 y 11 horas.

### *Indicaciones aprobadas*

Prevención del tromboembolismo venoso tras una artroplastia programada de rodilla o cadera.

La dosis recomendada es de 10 mg tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera, se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas. En los pacientes sometidos a cirugía mayor de rodilla, se recomienda una duración de tratamiento de 2 semanas.

#### Insuficiencia renal

No se recomienda su uso en los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) ya que aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas.

No es necesario un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

#### Insuficiencia hepática

Está contraindicado en los pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo importante de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.

No es necesario ajuste de dosis en función del sexo, peso corporal, ni en pacientes ancianos.

No se ha estudiado en menores de 18 años por lo que no se recomienda su empleo.

### *Indicaciones pendientes de aprobación*

#### Tratamiento del tromboembolismo venoso

El rivaroxaban se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la trombosis venosa profunda en el estudio EINSTEIN a dosis de 20 mg diarios (15 mg 2 veces al día durante las 3 primeras semanas) en comparación con warfarina con un INR diana de 2-3.

Por otro lado en la misma publicación comprueban que el rivaroxaban a dosis de 20 mg diarios puede reducir también las complicaciones tromboembólicas venosas usado a largo plazo después del tratamiento de 6-12 meses para la trombosis venosa aguda sin que aumente en exceso el riesgo hemorrágico.

#### Fibrilación auricular

Tras la presentación de los datos sobre más de 14.000 pacientes en un congreso en otoño de 2010 está pendiente de publicación un trabajo que compara rivaroxaban 20 mg al día (15 mg en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 49 ml/min) con warfarina con un INR diana de 2-3.

El rivaroxaban presenta unos buenos resultados en cuanto a eficacia en la prevención de ictus y embolismo sistémico y en cuanto a seguridad en eventos hemorrágicos.

### *Manejo en el perioperatorio*

Anestesia epidural/espinal o punción lumbar: Al igual que con otros antitrombóticos existe riesgo de hematoma epidural o espinal por lo que deben controlarse los signos y síntomas neurológicos. Entre una dosis de rivaroxaban y la retirada del catéter deben transcurrir al menos 18h, y desde la retirada a la siguiente dosis hay que esperar al menos 6 horas. Si se produce una punción traumática la administración de rivaroxaban deberá retrasarse 24 horas.

### **Anestesia y hemostasia**

Las condiciones hemostásicas mínimas requeridas para la realización de una técnica anestésica neuraxial (epidural y raquianestesia) y de bloqueo periférico profundo se pueden establecer en:  $> 50.000$  plaquetas funcionantes,  $\text{INR} < 1.5$  y  $\text{ratio APTT} < 1.5$ .

La incidencia de hematoma epidural asociada al uso de la anestesia neuraxial se estima en 1 cada 150.000 o según estimaciones más recientes en 1 cada 50.00. Sin embargo la cifra aumenta a 1 cada 3.600 para anestesia con catéter en prótesis de rodilla en mujeres con más 70 años.

La anestesia neuraxial en comparación con la anestesia general no reduce la incidencia de trombosis venosa ni las pérdidas hemáticas. Suele usarse en cirugía ortopédica para reducir el dolor y facilitar la rehabilitación.

El hematoma epidural puede presentarse en los 3 días posteriores a la cirugía. Los factores de riesgo son: punción hemorrágica, punciones múltiples, inserción de catéter y retirada traumática del catéter. También aumenta el riesgo si se han administrado AINEs o antiagregantes. Otros factores son la edad, sexo femenino y anomalías de la columna.

Llaur et al comparan las recomendaciones de la Sociedad española de anestesia y reanimación (SEDAR) con otras sociedades y grupos como Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), la American Society of Regional Anaesthesia (ASRA), Österreichische Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (ÖGARI) y Belgian Association for Regional Anaesthesia (BARA).

En cuanto a los anticoagulantes orales dan recomendaciones similares: retirar el anecoumarol (sintrom) unos 3 días o 4-5 días para la warfarina (aldocumar), el INR debe ser  $\leq 1.5$  (1.4 en algún grupo) y se puede reiniciar el tratamiento nada más retirar el catéter. Se hará tratamiento puente con heparina de bajo peso molecular.

En la siguiente tabla hemos expresado los resultados de esa comparación en cuanto a las heparina en infusión endovenosa.

HEPARINA EV	SEDAR	ASRA	DGAI	ÖGARI	BARA
Intervalo entre suspensión de la infusión y la anestesia neuraxial	4 h	--	4 h	4 h	--
Intervalo para reinicio infusión tras la anestesia neuraxial <b>no traumática</b>	1 h	1 h	1 h	1 h	1 h
Intervalo para reinicio infusión tras la anestesia neuraxial <b>traumática</b>	6 h	No mayor intervalo	12 h	--	--
Intervalo para retirada catéter tras suspensión de la infusión	4 h	2-4 h	4 h	4 h	--
Intervalo para reinicio fármaco tras retirada catéter	1 h	--	1 h	1 h	1 h

En la siguiente tabla hemos expresado los resultados de esa comparación en cuanto a las heparinas de bajo peso molecular.

HEPARINAS BAJO PESO	SEDAR	ASRA	DGAI	ÖGARI	BARA
Intervalo entre última dosis en el preoperatorio y la anestesia neuraxial	12 h dosis profiláctica y 24 h si dosis terapéutica	12 h dosis profiláctica y 24 h si dosis terapéutica	12 h dosis profiláctica y 24 h si dosis terapéutica	12 h dosis profiláctica y 24 h si dosis terapéutica	12 h dosis profiláctica y 24 h si dosis terapéutica
Intervalo entre primera dosis en el postoperatorio y anestesia neuraxial <b>no traumática</b>	6 h	6-8 h	4 h	4 h	4 h
Intervalo entre primera dosis en el postoperatorio y anestesia neuraxial <b>traumática</b>	24 h	24 h	24 h	24 h	24 h
Intervalo para retirada catéter tras última dosis del fármaco	12 h	12 h	12 h	12 h	12 h
Intervalo para reinicio fármaco tras retirada catéter	6 h	Al menos 2 h	No específica	No específica	Al menos 4 h

En la siguiente tabla hemos expresado los resultados de esa comparación en cuanto al fondaparinux. Si la punción para la anestesia es traumática es mejor elegir otro fármaco antitrombótico. Para retirar el catéter hay que esperar 36 horas y tras la retirada otras 12 horas por lo que en la práctica hay que saltarse una dosis y ello parece que no influye en la eficacia del fármaco.

FONDAPARINUX	SEDAR	ASRA	DGAI	ÖGARI	BARA
Intervalo entre primera dosis en el postoperatorio y anestesia neuraxial <b>no traumática</b>	6-8 h	6-8 h (catéter contraindicado)	6-8 h	6-8 h	6-12 h
Intervalo entre primera dosis en el postoperatorio y anestesia neuraxial <b>traumática</b>	No recomendado				
Intervalo para retirada catéter tras última dosis del fármaco	36 h	--	20-22 h	36 h	36 h
Intervalo para reinicio fármaco tras retirada catéter	12 h	--	2-4 h	4 h	12 h

En la siguiente tabla hemos expresado los resultados de esa comparación en cuanto a los antiagregantes incluyendo en la comparación a la Société Française d'Anestesiologia et Réanimation (SFAR). Las recomendaciones son similares, algunos grupos usan el término de no recomendado y otros el de contraindicado. No hay evidencia científica a favor de una u otra pauta.

ANTIAGREGANTES	SEDAR	ASRA	DGAI	ÖGARI	BARA	SFAR
Aspirina	No hace falta suspender. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía	No hace falta suspender. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía	No hace falta suspender(*). Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía	Suspender 2 días. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía	No hace falta suspender. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía	No hace falta suspender. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía
AINes	No hace falta suspender	No hace falta suspender	No hace falta suspender	No hace falta suspender	No hace falta suspender	No hace falta suspender
Clopidogrel	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía.	Contraindicada esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.
Ticlopidina	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía.	Contraindicada esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.	No se recomienda esta anestesia. Suspender 7 días antes.

Abciximab	No se recomienda esta anestesia. Suspender 24 horas antes. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía.	Contraindicada esta anestesia.	Contraindicada esta anestesia.	Contraindicada esta anestesia.	No se recomienda esta anestesia.	No datos
Eptifibatida, Tirofiban	No se recomienda esta anestesia. Suspender 8 horas antes. Reiniciar en el postoperatorio en cuanto se pueda según cirugía.					

(\*) Suspender 2 días la aspirina si se pone heparina de bajo peso la víspera de la cirugía

Rosencher da unas recomendaciones que dependen de la vida media del fármaco y del tiempo que necesite para alcanzar la concentración plasmática máxima ó máxima actividad antitrombótica ( $T_{max}$ ). Para pacientes con función renal normal estos tiempos están resumidos en la siguiente tabla:

Medicación	Vida media (horas)	$T_{max}$ (horas)
Heparina ev	1-2	Inmediato
Heparina subcutánea	8-12	2-2,5
HBPM subcutánea	4-7	3-4
Fondaparinux subcut.	17-20	1-2
Dabigatrán oral	14-17	2-4
Rivaroxaban oral	7-9	2-4

Este autor recomienda no retirar el catéter hasta que hayan transcurrido dos veces la vida media del fármaco (sólo quedaría el 25 % del fármaco) ya que se lograría un buen equilibrio entre el riesgo hemorrágico y el trombótico.

En pacientes con insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina  $\leq 30$  ml.min la vida media de las heparinas de bajo peso aumenta un 40 % por lo que es aconsejable reducir la dosis a la mitad. Lo mismo puede decirse del fondaparinux.

Según Rosencher se necesitan aproximadamente 8 horas para que un tapón plaquetario se solidifique y forme un coágulo estable que permanezca intacto ante la administración de fármacos antitrombóticos.

El autor recomienda esperar esas 8 horas menos el  $T_{max}$  del fármaco para reiniciar la administración del fármaco. Con esta sistemática el fármaco empezará a actuar antes de las 8 horas pero sin alcanzar el máximo hasta ese plazo por lo que cree que se equilibran el riesgo hemorrágico y el trombótico.

De esta manera podríamos construir una tabla con los tiempos aconsejados para la retirada del catéter y para el reinicio del fármaco:



<b>Medicación</b>	<b>Retirada catéter tras última dosis del fármaco (horas)</b>	<b>Reinicio fármaco tras retirada catéter (horas)</b>
HBPM subcutánea	10-12	4
Fondaparinux subcut.	36	12 (*)
Dabigatrán oral	36	12 (**)
Rivaroxaban oral	20	6

(\*) Según la fórmula serían 7 horas pero el fabricante aconseja 12 horas

(\*\*) Rosencher plantea 12 horas igual que para el fondaparinux

De esta manera para el fondaparinux y dabigatrán habría que esperar un intervalo de 48 horas entre la retirada del catéter y la administración de la siguiente dosis del fármaco por lo que se aconseja saltarse una dosis.

Si durante la inserción del catéter se ha producido sangrado no se administrará fármaco antitrombótico hasta 24 horas después.

Llau et al. Indican que actualmente no hay suficiente experiencia con el uso de dabigatrán y ribaroxavan y de forma meramente orientativa recomienda que el tiempo entre la administración de una dosis de dabigatrán y la retirada de un catéter epidural debería ser de alrededor de 36 horas y la siguiente dosis no menos de 12 horas después. En el caso del rivaroxaban el tiempo entre la administración oral y la retirada de un catéter epidural se establecerá en unas 18 horas y la siguiente dosis no menos de 6 horas después. Estas recomendaciones serían válidas para los bloqueos profundos de nervio periférico.

## **REVISIÓN DE LA LITERATURA MÉDICA. ANTIAGREGACIÓN.**

### **Estratificación de riesgo cardiovascular**

No existe una clasificación establecida pero la guía ACCP 2008 distingue dos grupos:

- Bajo riesgo de eventos cardiovasculares en el perioperatorio: pacientes que están en tto antiagregante como prevención primaria de ictus ó de infarto de miocardio. Generalmente estarán en tto con aspirina y la suspensión del tto antiagregante en el perioperatorio no conllevaría un aumento importante de eventos cardiovasculares.
- Alto riesgo de eventos cardiovasculares en el perioperatorio: colocación de stent coronario metálico convencional o liberador de fármaco en los últimos 3-6 meses y pacientes que han tenido un infarto de miocardio en los últimos 3 meses. En estos pacientes es preferible no suspender el tto antiagregante aunque habrá que valorar el riesgo hemorrágico que ello conlleva.

La suspensión de la aspirina aumenta la mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía de by-pass coronario o by-pass arterial (uptodate 2009).

La suspensión de la aspirina durante más de 5 días en pacientes con enfermedad cardiovascular de base aumenta el riesgo de síndrome coronario agudo y de ictus (uptodate 2009).

### **Interrupción del tratamiento antiagregante previo a la cirugía**

Si en el momento de la cirugía no queremos que exista efecto antiagregante debemos tener en cuenta las características de cada medicamento (guía ACCP 2008):

- Aspirina: su vida media es de 15-20 minutos pero produce una inhibición de la función plaquetar inhibiendo de forma irreversible a la ciclooxigenasa-1 y por tanto su efecto persiste durante los 7-10 días de vida media que tienen las plaquetas. A los 4-5 días de suspenderlo tendríamos un 40-50 % de plaquetas con función normal y a los 7-10 días un 90-100 %.
- Clopidogrel: inhibe la función plaquetar mediada por el ADP de forma irreversible. Tiene una vida media de 8 horas pero igual que con la aspirina hacen falta 7-10 días para que desaparezca del todo su efecto.
- Ticlopidina: podemos aplicarle lo mismo que al clopidogrel.
- Dipyridamol: sólo se usa en combinación con la aspirina por lo que se aplicaría lo dicho para la aspirina.
- Cilostazol: inhibe la función plaquetar de forma reversible a través del cAMP. Tiene una vida media de unas 10 horas por lo que habría que suspenderlo 2-3 días antes de la cirugía.
- Antagonistas del receptor GP-IIb/IIIa de las plaquetas. Este receptor se activa con la agregación plaquetar independientemente de la vía que la haya iniciado y algunos medicamentos pueden tener efecto antiagregante inhibiendo su función. Se han utilizado el abciximab, tirofiban y eptifibatida en infusión de varias horas para prevenir complicaciones isquémicas en angioplastia coronaria transluminal percutánea. 24-48 horas tras la infusión se normaliza la agregación plaquetar.
- Antiinflamatorios no esteroideos: pueden inhibir la ciclooxigenasa plaquetar y para asegurarnos de que no queda ningún efecto antiagregante residual en el

momento de la cirugía habrá que suspenderlos en un tiempo que corresponda a 5 veces su vida media. Podemos diferenciar:

- AINES de corta vida media de 2-6 h (ibuprofeno, diclofenaco, ketoprofeno, indometacina): suspender la víspera de la intervención.
- AINES de vida media intermedia de 7-15 h (naproxeno, sulindac, diflunisal, celecoxib): suspender 2-3 días antes.
- AINES de vida media larga de > 20 h (meloxicam, nabumetona, piroxicam): suspender 10 días antes.

Las pautas aconsejadas son:

- Pacientes con bajo riesgo de eventos cardíacos: suspender el tratamiento antiagregante previo a la cirugía.
- Pacientes con alto riesgo de eventos cardíacos excluyendo los stents coronarios y sometidos a cirugía no cardíaca: si toma aspirina no suspenderla y si toma clopidogrel suspender al menos 5 días antes (mejor 10 días).
- Pacientes sometidos a by-pass de coronarias: si toma aspirina no suspenderla y si se suspende reiniciar entre las 6 y 48 horas y si toma clopidogrel suspender al menos 5 días antes (mejor 10 días).
- Pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas: no suspender el tratamiento antiagregante (aspirina y/o clopidogrel).

Los pacientes portadores de stent coronario presentan alto riesgo trombótico sobre todo si ha sido implantado recientemente. En caso de necesitar cirugía programada ésta se demorará pero si no es demorable éstas son las recomendaciones:

- Stent metálico convencional: la reendotelización del stent necesita aproximadamente 6 semanas. Si es necesaria la cirugía en ese período se hará sin suspender la aspirina o el clopidogrel.
- Stent liberador de fármaco: la reendotelización necesita más tiempo y la mayoría de los pacientes reciben una combinación de aspirina y clopidogrel durante al menos 12 meses. Si es necesaria la cirugía en ese período se hará sin suspender la aspirina o el clopidogrel.
- En pacientes con stent en los que se suspenda el tto antiagregante no está aconsejado hacer un tratamiento puente con heparina o inhibidores del receptor IIb/IIIa de las plaquetas.

Según Uptodate 2009 existe bastante variación en la práctica y hay que valorar las consecuencias que pueda tener en el perioperatorio una complicación vascular o bien una complicación hemorrágica.

Manejo aconsejado:

- Aspirina: no suspender en caso de alto riesgo de evento cardiovascular (portadores de stent, en cirugía de by-pass coronario o by-pass arterial), suspender en caso de que la hemorragia postoperatoria pueda ser catastrófica como en la cirugía del SNC. En caso de suspender hacerlo 7-10 días antes de la cirugía y reiniciar cuando comience con dieta oral.
- Dipyridamol asociado a aspirina: actuar igual que con la aspirina.
- Tienopiridinas (clopidogrel, prasugrel, ticlopidina): en portadores de stent se debe intentar retrasar la cirugía durante el período aconsejado por el tipo de stent

(al menos un mes para los metálicos convencionales y 12 meses para los liberadores de fármaco). Si a pesar de todo hay que suspenderlo se deben retirar 7-10 días antes de la cirugía. Cuando se usan para prevención de ictus a largo plazo pueden suspenderse 7-10 días antes de la cirugía.

- AINEs. Se deben suspender antes de la cirugía. El ibuprofeno se debe suspender 24 horas antes de la cirugía mientras que la mayoría de los AINEs se deben suspender 3 días antes.

### **Reinicio del tratamiento antiagregante en el postoperatorio**

La guía ACCP 2008 refiere que dependiendo del antiagregante se reiniciará de la siguiente manera:

- Aspirina: al día siguiente de la cirugía (tras unas 24 horas).
- Clopidogrel: al día siguiente de la cirugía (tras unas 24 horas). En pacientes con stent coronario sobre todo si se implantó recientemente se puede iniciar con dosis de carga de 300-600 mg/día y si no hay tanto riesgo trombótico se puede reiniciar con dosis de mantenimiento de 75 mg/día que alcanza el máximo efecto antiagregante a los 5-10 días.

Uptodate 2009 aconseja el reinicio coincidiendo con el inicio de la dieta oral.

### **Monitorización analítica del efecto antiagregante previo a la cirugía**

La guía ACCP 2008 no lo aconseja.

### **Manejo del tratamiento antiagregante en odontología, cirugía menor de piel y cataratas**

Las intervenciones a las que nos referimos serían las siguientes:

- Odontología: extracciones dentarias y procedimientos de ortodoncia.
- Piel: extirpación de pequeños tumores cutáneos.
- Oftalmología: cataratas.

El manejo aconsejado por la guía ACCP 2008 es el siguiente:

- Aspirina: no suspender. (ACCP 2008 y Uptodate 2009)
- Clopidogrel: no hay estudios que hayan valorado el manejo por lo que actuaríamos igual que en otras cirugías según sean pacientes con alto riesgo de trombosis (stents) no suspendiendo el clopidogrel o menor riesgo de trombosis en que podríamos suspender el clopidogrel.

Según Uptodate 2009 en las intervenciones oftalmológicas de cataratas, glaucoma y cirugía de vítreo y retina no hace falta suspender el tratamiento antiagregante independientemente del tipo de antiagregante ya que no aumenta el riesgo de hemorragia importante.



## Bibliografía

- Lip G. et al. Management of anticoagulation before and after elective surgery. Uptodate 2009.
- Manning W.J. et al. Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvascular atrial fibrillation. Uptodate 2009.
- Eisen, GM, Baron, TH, Dominitz, JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:775-779.
- Carter J.E et al. Anticoagulant, antiplatelet, and fibrinolytic (thrombolytic) therapy in patients at high risk for ocular hemorrhage. Uptodate 2009.
- Carrozza J.P. et al. Complications of diagnostic cardiac catheterization. Uptodate 2009.
- Jack Hirsh; Kenneth A. Bauer; Maria B. Donati; Michael Gould; Meyer M. Samama; Jeffrey I. Weitz. Parenteral Anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 141S
- Jack Ansell; Jack Hirsh; Elaine Hylek; Alan Jacobson; Mark Crowther; Gualtiero Palareti. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 160S
- Carlo Patrono; Colin Baigent; Jack Hirsh; and Gerald Roth. Antiplatelet Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 199S
- Jeffrey I. Weitz; Jack Hirsh; Meyer M. Samama. New Antithrombotic Drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 234S
- Sam Schulman; Rebecca J. Beyth; Clive Kearon; Mark N. Levine. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 257S
- James D. Douketis; Peter B. Berger; Andrew S. Dunn; Amir K. Jaffer; Alex C. Spyropoulos; Richard C. Becker; Jack Ansell. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 299S
- Muluk V. et al. Perioperative medication management. Uptodate 2009.
- Llau J.V., Ferrandis R., López Forte C. Antiagregantes y anticoagulantes: manejo del paciente quirúrgico anticoagulado. *Cir Esp* 2009; 85 (Supl 1): 7-14.
- “Anticoagulantes y antiagregantes en cirugía, ¿mantener o suspender?”. *INFAC*, 2009, vol 17,nº 8: 43-48.
- “Medicación antitrombótica en el período perioperatorio”. Guía 2009 de la Comisión de antiagregación plaquetaria y terapia antitrombótica del Hospital Universitario de Son Dureta.
- Informe del Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Osakidetza. [http://www.osanet.euskadi.net/r85-publ01/es/contenidos/informacion/comite\\_evaluacion/es\\_ce/adjuntos/Rivaroxaban\\_informe.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r85-publ01/es/contenidos/informacion/comite_evaluacion/es_ce/adjuntos/Rivaroxaban_informe.pdf)
- Van Ryn J., Stangier J., Haertter S., Liesenfeld H-H., Wienen W., Feuring M., Clemens A. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.
- Llau J.V., Sapena M.L., López Forte C., Ferrandis R. Anestesia y enfermedad tromboembólica. *Med Clin* 2008; 131 (Supl 2): 42-47.
- Llau J.V. et al. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *European Journal of Anaesthesiology* 2007; 24: 387-398.

Rosencher, N. ; Bonnet, M.-P. ; Sessler, D. I. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia* 2007. 62(11):1154-1160.

The EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-2510.

Mahaffey K.W., Fox K.A.A. on behalf of the ROCKET AF investigators. Rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation. [http://sciencenews.myamericanheart.org/pdfs/ROCKET\\_AF\\_pslides.pdf](http://sciencenews.myamericanheart.org/pdfs/ROCKET_AF_pslides.pdf) (pendiente de publicación).

Sierra P. et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación). *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2011; 58 (Supl. 1): 1.16.