

# Recomendaciones para la interrupción de la terapéutica anticoagulante en el peri-operatorio y procedimientos invasivos

## *Recommendations for transient interruption of anticoagulant therapy in the peri-operative and invasive procedures*

Altman R.<sup>1</sup>, Casais P.<sup>2</sup>, Ceresetto J.<sup>3</sup>,  
Fondevila C.<sup>4</sup>, Korín J.<sup>5</sup>, Vidal O.<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Centro de Trombosis de Buenos Aires y Magister en Trombosis Facultad de Medicina de Tucumán, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina y Centro de Hematología Pavlovsky, <sup>3</sup>Hospital Británico, Buenos Aires, <sup>4</sup>Universidad del Salvador y Clínica Bazterrica, Buenos Aires, <sup>5</sup>Consultorios Hematológicos y Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, <sup>6</sup>Hospital Italiano, La Plata, Buenos Aires.

Viamonte 2008 (CP1056). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Correo electrónico  
Los autores de este trabajo declaran al mismo no afectado por conflictos de interés

Fecha de recepción: 09/07/2012

Fecha de aprobación: 23/07/2012

Copyright Rev Fed Arg Cardiol. 2012; 41(3): 165-170



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGIA, Vol. 16 N° 3: 185-192  
Septiembre-Diciembre, 2012

### RESUMEN

La interrupción de los anticoagulantes orales presentan un desafío para el médico, tanto para aquel que está al cuidado de su anticoagulación como de aquel otro que debe realizar la intervención. El manejo en las situaciones que se plantean en estas recomendaciones surge tanto de la literatura como de las experiencias de sus autores. El punto crítico al suspender el tratamiento es el de evitar las posibilidades de un re-trombosis y, al mismo tiempo prevenir una complicación hemorrágica.

Para establecer las condiciones más adecuadas en este equilibrio prevención/seguridad, se plantean factores a tener presente: el tipo de cirugía, las características del paciente y la farmacocinéticas de los anticoagulantes orales; dicumarínicos (acenocumarol, warfarina) y las nuevas drogas antitrombóticas: dabigatran, y anti factor Xa: rivaroxaban y apixaban, y en base a estos datos, se sugieren esquemas de suspensión peri-operatoria.

**Palabras clave:** Interrupción perioperatorio. Anticoagulantes orales. Dicumarínicos. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban.

### SUMMARY

Interrupting oral anticoagulation presents a challenge for physicians; both for those in charge of anticoagulation and those that should carry out the intervention. The management in the situations that arise in these recommendations springs both from literature and the experiences from authors. The critical point when suspending the treatment is to avoid the possibilities of new thrombosis, and at the same time, prevent a bleeding complication.

To establish the more appropriate conditions in this prevention/safety balance, some factors to take into account are proposed: type of surgery, characteristics of the patient, pharmacokinetic characteristics of oral anticoagulants; dicoumarin agents (acenocoumarol, warfarin) and the new antithrombin drugs: dabigatran and anti factor Xa: rivaroxaban and apixaban, and based on these data, perioperative suspension schemes are suggested.

**Key words:** Perioperative interruption. Oral anticoagulants. Warfarin. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban.

## ANTICOAGULANTES ORALES. GRADO DE EVIDENCIA [1]

Disponemos de recomendaciones publicadas respecto del manejo de dicumarínicos previo a procedimientos invasivos [2,3,4]. En su mayoría, provienen de opinión de expertos (Recomendaciones grado C, Evidencia nivel IV). Si bien hay, al menos, dos estudios en curso, carecemos de evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados por lo cual, las presentes recomendaciones no deben tomarse como definitivas.

En relación a los nuevos anticoagulantes orales que alcanzaron la fase III de desarrollo clínico (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) las recomendaciones disponibles son apenas "normas locales" [5,6].

## INTRODUCCIÓN

La evidencia actual (grado A) indica que, para la mayoría de las patologías trombóticas un RIN de 2 a 3 es eficaz y seguro [7]. La excepción la constituyen ciertas prótesis valvulares cardíacas mecánicas en posición mitral que requieren una RIN de 2.5 a 3.5 [8].

Un RIN (Razón Internacional Normalizada) de 2 a 3 se corresponde con un nivel residual de factores suficiente para realizar ciertos procedimientos invasivos de bajo riesgo hemorrágico sin necesidad de revertir la anticoagulación (artrocentesis, exodoncias, endoscopías incluyendo biopsia mucosa, cirugía de la cámara anterior del ojo).

Así como para ciertos procedimientos no es necesaria la reversión de la anticoagulación, en otros procedimientos quirúrgicos mayores o procedimientos invasivos cerrados o sin control visual directo, será imprescindible alcanzar un tiempo de protrombina de 50% o una RIN  $\geq 1.40$ .

La simple suspensión del dicumarínico promueve una recuperación progresiva de la coagulación luego de 3 a 5 días, lapso más corto para el acenocumarol y más prolongado para la warfarina. En pacientes ancianos y en aquellos con hepatopatía u otras comorbilidades, estos 3 a 5 días pueden ser insuficientes para alcanzar un nivel hemostático adecuado.

La reversión completa o casi completa del efecto dicumarínico ante una urgencia mediata, puede realizarse con la vitamina K (oral o endovenosa). Pero el efecto de reversión completo del RIN puede producirse recién a las 24 horas por lo cual cuando

es necesaria una cirugía inmediata está indicada la transfusión de concentrado de factores K dependientes (II, VII, IX, X) o de plasma fresco congelado.

Cada uno de estos agentes presenta ventajas y desventajas que deberán sopesarse al momento de decidir: El plasma fresco congelado puede provocar sobrecarga de volumen y su contenido REAL de factores es variable y muy dependiente de la calidad de manufactura. A su vez, la administración de vitamina K induce un estado de resistencia a los dicumarínicos que dificulta reiniciar la anticoagulación posterior, requiere varias horas para actuar y la normalización que se alcanza es función del tiempo de protrombina del paciente en el preoperatorio.

La normalización de la coagulación pre-procedimiento puede verse seguida de un retorno al riesgo basal de tromboembolismo, especialmente cuando el paciente es portador de una prótesis valvular cardíaca mecánica, o ha sufrido un cardioembolismo reciente (<1 mes) o durante los 3 meses siguientes a un tromboembolismo venoso (TEV) [8,9].

No debemos olvidar el riesgo tromboembólico inherente al procedimiento al que será sometido el paciente. La cirugía y el reposo son factores de riesgo para TEV, no así para trombosis arterial. La infección aumenta el riesgo embólico en prótesis valvulares mecánicas. Entonces, ambas condiciones, el riesgo de recurrencia y el procedimiento ameritan la implementación de un tratamiento anticoagulante puente hasta tanto se alcancen niveles adecuados de prevención con la anticoagulación convencional.

Este tratamiento puente (bridging), involucra el uso de heparina corriente o heparinas de bajo peso molecular en el peri-procedimiento y, manejado de manera no adecuada, tampoco estará exento del riesgo de sangrado intra y post operatorio [2,3,5,10].

Ciertos procedimientos quirúrgicos tienen un alto riesgo intrínseco de sangrado. En otros, la aparición de un sangrado mínimo puede tener consecuencias graves que impliquen pérdida de la función del órgano o de la vida del paciente. La cirugía de sistema nervioso central y de la médula espinal, la cirugía de cámara posterior del ojo y la prostatectomía son buenos ejemplos de situaciones en donde es imprescindible contar con una excelente hemostasia quirúrgica y en donde el puente perioperatorio podría ser peligroso.

A partir de este marco de referencia, estableceremos un algoritmo para el manejo de los anticoagulantes orales previo a cirugía o procedimientos invasivos, teniendo en cuenta:

1. Características de los anticoagulantes orales dicumarínicos (acenocumarol, warfarina) y las nuevas drogas antitrombinas (dabigatran) y anti factor Xa (rivaroxaban, apixaban) [11,12,13,14].
2. Factores que influyen en la decisión de suspender o mantener la anticoagulación.
3. Esquemas de anticoagulación perioperatoria sugeridos.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS DIFERENTES ANTICOAGULANTES ORALES

En el mercado local se encuentran disponibles 2 derivados dicumarínicos con cierta diferencias farmacodinámicas. Son anticoagulantes de acción indirecta ya que actúan impidiendo la carboxilación de los pro-factores que se producen en el hígado llamados globalmente factores K dependientes que incluyen factores procoagulantes (II, VII, IX y X) e inhibidores (Proteína C y Proteína S). Se induce con ello la formación de pro-factores (PIVKA) La vitamina K transforma en el hígado los pro-factores en factores biológicamente activos. Esto resultará de importancia al momento de intentar revertir la dicumarinización con la administración de vitamina K.

La disminución en plasma de la forma activa de los factores K-dependientes depende de su vida me-

dia y de las características farmacológicas de los dicumarínicos. La vida media plasmática del Factor II o Protrombina es la más prolongada y de alrededor de 72 horas, siendo mucho más corta para el Factor VII y la Proteína C, alrededor de 6 horas. Los otros factores K-dependientes se ubican entre estos extremos.

Como ya fue mencionado, las características farmacológicas de la warfarina y el acenocumarol son diferentes. Utilizando warfarina, son necesarios 4-5 días de suspensión para que desaparezca por completo el efecto anticoagulante. Con el acenocumarol, el tiempo es, aproximadamente, de 2 a 3 días. En ambos casos, el efecto anticoagulante se restablece 3-5 días después de recomenzar el dicumarínico.

Los nuevos anticoagulantes orales (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) son de vida media más corta, que oscila entre 6 y 17 horas. La experiencia en el manejo quirúrgico es hasta el momento, limitada. Un cuadro informativo de algunas características de estos nuevos anticoagulantes y su comparación con los dicumarínicos se muestra en la **Tabla 1**.

Si bien se ha sugerido que, dada la corta vida media de los nuevos anticoagulantes orales y su respuesta predecible, el manejo preoperatorio no debería presentar problemas, se han observado importantes variaciones del efecto anticoagulante en función de la edad avanzada, del peso (<50kg) y de la depuración (clearance) de la creatinina (<50ml/min) [12]. Dado que carecemos de información basada en evidencia, el manejo pre-procedimiento de estos nuevos anti-

**TABLA 1.**  
Características farmacocinéticas y farmacológicas de los anticoagulantes orales

DROGA	Acción	Vida Media (horas)	Actividad Pico (hs)	Depuración Renal %	Cruza la placenta	Dosis	Interacciones
RIVAROXABAN	Anti FXa	6-10	3	66	+	Fijas 1x día	Inhibidores CYP3A4 *
APIXABAN	Anti FXa	10-15	3	30	+	Fijas 2 x día	Inhibidores CYP3A4 *
DABIGATRAN	Anti-Factor IIa (Antitrombina)	12-17	2-3	80	+	Fijas 2 x día	Inhibidores de la bomba de protones**
WARFARINA ACENOCUMAROL	Desciende Factores II-VII-IX-X	35-50 9-12			+	Variable 1 x día	Múltiples Drogas y Alimentos

\*ketoconazole, macrólidos (claritromicina), inhibidores de proteasas (atazanavir).  
\*\*quinidina y rifampicina contraindicadas; amiodarona y verapamilo: reducir la dosis.

coagulantes orales, será, obligadamente, empírico o basado en recomendaciones generadas localmente.

No contamos con antidotos específicos para los nuevos anticoagulantes orales dabigatran, rivaroxaban y apixaban. Un estudio randomizado reciente, en un número reducido de voluntarios sanos, mostró que el efecto del rivaroxaban (pero no el de dabigatran) pudo revertirse casi completamente tras la administración de concentrado de complejo protrombínico (CCP). No está establecido que su uso sea efectivo para detener una hemorragia crítica ni revertir el efecto anticoagulante como para permitir una cirugía de emergencia, pero al estado actual de la información, parece razonable su empleo en circunstancias graves en pacientes tratados con rivaroxaban, si fallan las medidas de soporte generales y locales para detener el sangrado.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DECISIÓN DE REVERTIR O MANTENER LA ANTICOAGULACIÓN

### *Riesgo de tromboembolismo de la patología de base*

Se resumen los procedimientos, cirugías y el riesgo asociado de sangrado en la Tabla 2. [2,15,16,17]

En algunas cirugías a riesgo de presentar sangrado, las consecuencias del mismo son relativamente menores (ej. ORL). En otras, la aparición de un sangrado mínimo puede poner en peligro la vida o la función (sistema nervioso central, ocular). Estas características también deberán considerarse al momento de clasificar el riesgo de sangrado de un procedimiento como alto/bajo. Por otra parte, no todas las publicaciones están de acuerdo en cuáles son las cirugías que presentan un alto riesgo de sangrado y que ameritarían minimizar tanto el

**TABLA 2.**  
Riesgo de sangrado dependiente del procedimiento

<b>• Procedimientos asociados con bajo riesgo de sangrado</b>
Cirugía o biopsia de piel. Endoscopias sin biopsia. Cirugía menor periférica, plástica. Cirugía ocular de cámara anterior (cataratas). Exodoncias. Catéteres centrales. Intubaciones.
<b>• Procedimientos asociados con mediano riesgo de sangrado</b>
Procedimientos invasivos cardiovasculares. Cirugía menor abdominal y pélvica, o de los miembros. Cirugía ortopédica menor. Cirugía otorrinolaringológica menor. Procedimiento urológico endoscópico sin biopsia.
<b>• Cirugías asociadas con alto riesgo de sangrado</b>
Cirugía de revascularización miocárdica. Cirugía de reemplazo valvular. Neurocirugía o cirugía de columna o medula espinal. Cirugía de la cámara posterior del ojo. Reparación de aneurisma aórtico. Bypass periférico y otras cirugías vasculares mayores. Cirugías ortopédicas mayores (reemplazo total de cadera, y de rodilla). Cirugía plástica reconstructiva. Cirugía mayor por cáncer. Cirugía de próstata o vejiga. Resección de pólipos colónicos. Biopsia prostática o renal. Marcapaso o Cardiodefibrilador.

efecto residual de los anticoagulantes como el del bridging preoperatorio. Una revisión reciente de cirugías sangrantes se incluye en la Tabla 2 combinada con la experiencia de los autores de estas recomendaciones.

*Riesgo de tromboembolismo de la patología de base*

Se resume en la **Tabla 3**.

*Riesgo de tromboembolismo del procedimiento quirúrgico (considerando el riesgo intraoperatorio y el del período postoperatorio)*

La cirugía en general aumenta el riesgo de trombosis venosa, no así el arterial. Ciertos procedimientos son particularmente riesgosos (cirugía de fractura de cadera o cirugía ortopédica mayor, cirugía oncológica, cirugía de liposculptura). El tipo de anestesia general o regional también modifica la incidencia de trombosis venosa profunda postoperatoria. La recuperación post cirugía condiciona un mayor o

menor grado de inmovilidad postoperatoria la cual también impacta sobre la aparición de trombosis. En cambio, otros procedimientos no incrementan el riesgo trombótico: endoscopia alta o colonoscopia con o sin biopsia, procedimientos odontológicos, cirugías oculares así como toda cirugía cuya anestesia dure menos de 30 minutos y permita plena movilidad en el postoperatorio.

*Otras comorbilidades del paciente*

Pueden impactar sobre el riesgo de sangrado (plaquetopenia, insuficiencia renal o hepática, infección) o de trombosis (trombofilia, embarazo, ingesta de anovulatorios, cáncer).

Las **Tablas 4a** (Incidencia de tromboembolismo según la patología de base) y **4b** (Riesgo de trombosis por cada día de suspensión de anticoagulación terapéutica según patología de base) muestran la incidencia de trombosis para determinadas patologías de base, con el fin de ayudar en la toma de decisiones.

**TABLA 3.**  
Riesgo de tromboembolismo de la patología de base

<b>• ELEVADO</b>
Prótesis valvular mecánica mitral (cualquier modelo). Prótesis valvular mecánica de modelo antiguo. Cardioembolismo reciente <1 mes + Fibrilación Auricular. Trombo mural móvil, en ventrículo izquierdo o en arco aórtico. Miocardiopatía dilatada con antecedentes de tromboembolismo. Tromboembolismo venoso reciente (<3 meses) o con trombofilia mayor (Antitrombina, Proteína C, Proteína S, Síndrome Antifosfolipídico, Factor V Leiden o Protrombina 20210 homocigotas, defectos combinados). Fibrilación Auricular + valvulopatía reumática.
<b>• MODERADO</b>
Prótesis valvular mecánica de disco o mitral doble hoja. Fibrilación Auricular con CHA2DS2VASc >2. Miocardiopatía dilatada sin antecedentes de tromboembolismo. Cáncer activo. Otras condiciones no incluidas en riesgo alto/bajo.
<b>• BAJO</b>
Prótesis mecánica aórtica modelo doble hoja y sin FA. Fibrilación Auricular con CHA2DS2VASc 0-1. Tromboembolismo venoso no reciente (>12meses) y sin trombofilia.

**TABLA 4a.**  
Incidencia de tromboembolismo según la patología de base

Válvulas cardíacas mecánicas Aortica / Mitral	8-20% / año
Válvulas cardíacas biológicas	5-6 % / 3 meses
Post-embolismo arterial	15% / primer mes
Fibrilación auricular	4,5 % año
Fibrilación auricular con accidente cerebrovascular previo	12% / año
Tromboembolismo venoso	22-29% / primeros 3 meses 10% / primer año
Infarto de miocardio	1-3% / año

**TABLA 4b.**  
Riesgo de trombosis por cada día de suspensión de anticoagulación terapéutica según la patología de base

Primer mes post embolismo arterial	0,5%
Válvula cardíaca mecánica Aortica / Mitral	0,03-0,06%
Doble prótesis mecánica	0,25%
Fibrilación auricular	0,01%
Fibrilación auricular de alto riesgo	0.03%
Primer mes post TVP	1,3%
TVP reciente 3 meses	0,1-0,2%
TVP recurrente	0,03-0,04%

**TABLA 5.**  
Manejo de la anticoagulación según el riesgo de hemorragia y de trombosis

TROMBOSIS HEMORRAGIA	TROMBOSIS		
	Alto	Moderado	Bajo
Alto	HBPM	Suspender anticoagulación anticoagulación	Suspender
Moderado	HBPM	¿Mantener anticoagulación? ¿Bridging con HBPM?	Suspender anticoagulación
Bajo	HBPM	Mantener la anticoagulación	Mantener anticoagulación

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular.

## RECOMENDACIONES

Las recomendaciones para el manejo de la anticoagulación según el riesgo de hemorragia y de trombosis se presentan en la **Tabla 5** y en la **Tabla 6** el protocolo para el tratamiento anticoagulante puente en el preoperatorio de una cirugía.

Para el manejo preoperatorio de dabigatran, se incluyen en la **Tabla 7** algunas sugerencias orientativas [12,18]. En ocasión de suspensiones más prolongadas se plantea la necesidad de cubrir el lapso con heparina en aquellas situaciones de alto riesgo trombótico [9,19].



**TABLA 6.**  
Protocolo de tratamiento anticoagulante puente en el preoperatorio de una cirugía

	Bajo riesgo de tromboembolismo	Alto Riesgo de Tromboembolismo
Suspender warfarina	5 días preoperatorio Considerar no suspender anticoagulación (1)	4 días preoperatorio
Suspender acenocumarol	3 días preoperatorio Considerar no suspender anticoagulación (1)	2 días preoperatorio
Alternativa • (según la urgencia)	Vitamina K 2mg IV / oral 1 día preoperatorio Si el RIN $\geq 4.0$ Vitamina K 5 mg 1 vez. Control de INR a las 24 hs Cc. Complejo protrombina Plasma fresco congelado según condiciones hemodinámicas del paciente	
<b>OPCIÓN 1:</b> Comenzar con HBPM (riesgo alto o moderado 1 mg/kg c/12 hs. Riesgo bajo 40 mg c/24 hs) Iniciar cuando RIN sea (2)	<2.0	$\leq 1.8$
<b>OPCIÓN 2:</b> Comenzar con HRNF 250 UI/kg subcutáneas c/ 12 hs  Suspender HBPM o HRNF	12 horas del preoperatorio en situaciones de probable riesgo moderado de sangrado 24 horas del preoperatorio en situaciones de probable alto riesgo de sangrado	
Reiniciar HBPM o HRNF	Una vez asegurada la hemostasia en el postoperatorio. Al menos 8-12 horas y hasta 72 hs. postoperatorio, según tipo de cirugía y condición del paciente	
Reiniciar anticoagulación oral	La misma noche de la cirugía. Eventualmente a las 24 horas	
Suspender HBPM o HRNF	RIN $\geq 2.0$ 2 días seguidos, indicativo de adecuado nivel de anticoagulación. En prótesis mitral mecánica, tal vez más adecuado suspender cuando RIN $\geq 2,5$ .	

**RIN.** Razón internacional normatizada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular.  
HRNF: Heparina regular no fraccionada.

(1) Para el caso de extracciones dentarias o procedimientos de implantes dentarios, pueden indicarse buches con antifibrinolíticos (ácido tranexámico o ácido épsilon aminocaproico) cada 6-8 horas, desde la noche previa y durante 48 horas, sin interrumpir la anticoagulación.

(2) Dado que puede resultar complicado obtener una RIN en la mañana del procedimiento, un enfoque práctico sería comenzar con heparina "a ciegas" a las 24 hs de la última dosis de acenocumarol o 48 hs de la última dosis de warfarina.

La exigencia de contar con una RIN previo podría limitarse a aquellas situaciones en donde se sospecha que la reversión será lenta: ancianos, falla renal o hepática o insuficiencia cardiaca congestiva, así como también en aquellos pacientes cuya dosis de mantenimiento es baja.

Para la cirugía de urgencia o el sangrado como evento desfavorable, debe recordarse que no hay antídoto específico ni rápido para los nuevos anti-

trombóticos orales, con escasas referencias con el empleo de FVIIa recombinante o de concentrados de complejo protrombina.

**TABLA 7.**  
Sugerencias para manejo de dabigatran

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dejar una ventana de al menos 4-5 vidas medias para la cirugía, especialmente si se trata de una cirugía con riesgo de sangrado.</li> </ul> <p>Ajustar la suspensión de acuerdo al clearance de creatinina (Cl Creat):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Cl Creat &gt;50 ml (vida media 15hs) suspender 2 dosis (24 hs), 2 días en caso de cirugía de SNC o espinal o alto riesgo de sangrado.</li> <li>● Cl Creat 30-50 ml (vida media 18hs) suspender &gt;2 días previo al procedimiento (al menos 4 días para cirugía de SNC o espinal o alto riesgo de sangrado).</li> <li>● Cl creat &lt;30 ml (vida media 27hs) aguardar al menos 5 días.</li> </ul> <p>Obtener el tiempo de trombina o tiempo de cefalina-caolin (APTT, KPTT) basal a la cirugía: si es normal no hay efecto de dabigatran en sangre.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## BIBLIOGRAFIA

- Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* **2008**; 133 (6 Suppl): 123S-131S.
- Palaniswamy C, Selvaraj DR. Periprocedural Bridging Anticoagulation: Current Perspectives. *Am J Ther* **2010**; 18: e89-94.
- Pengo V, Cucchini U, Denas G, et al. Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombosis and Management of Antithrombotic Therapies (FCSA). Standardized Low-Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery An Inception Cohort Management Study. *Circulation* **2009**; 119: 2920-2927.
- Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, et al. Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* **2004**; 181: 492-497.
- Douketis JD, Berger PB, Dunn AS; et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *Chest* **2008**; 133: 299S-339.
- Eikelboom JW, Weitz JL. A replacement for warfarin: the search continues. *Circulation* **2007**; 116: 131-133.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin. Fourth edition. *Br J Haematol* **2011**; 154: 311-324.
- Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. Observations in 180 operations. *JAMA* **1978**; 239:738-739.
- Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* **2004**; 110: 1658-1663.
- Llaur JV, Lopez-Forte C, Sapena L, et al. Perioperative management of antiplatelet agents in noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* **2009**; 26: 181-187.
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract* **2010**; 64: 956-967.
- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* **2010**; 103: 1116-1127.
- Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* **2011**; 124: 1573-1579.
- Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* **2012**; 87: S119-S126.
- Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* **2003**; 349: 675-683.
- Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. Observations in 180 operations. *JAMA* **1978**; 239:738-739.
- McIntyre H. Management during dental surgery of patients on anticoagulants. *Lancet* **1966**; 2 (7454): 99-100.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* **2012**; 87: S141-S145.
- Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-Molecular-Weight Heparin as Bridging Anticoagulation During Interruption of Warfarin Assessment of a Standardized Periprocedural Anticoagulation Regimen. *Arch Intern Med* **2004**; 164:1319-1326

Publicación: Setiembre 2012 (ESTO VA IR?)