



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
[www.sba.com.br](http://www.sba.com.br)



## ARTÍCULO CIENTÍFICO

# Recomendaciones de SBA para la seguridad en la anestesia regional en uso de anticoagulantes

Neuber Martins Fonseca, Rodrigo Rodrigues Alves, João Paulo Jordão Pontes y Sociedade Brasileira de Anestesiologia\*

Facultad de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil

Recibido el 23 de abril de 2013; aceptado el 28 de abril de 2013

## Descripción del método de recolección de evidencias

Se hicieron búsquedas en múltiples bases de datos (Medline 1965 a 2012; Cochrane Library; Lilacs) como también referencias cruzadas con el material investigado para la identificación de los artículos con un mejor diseño metodológico, seguidas de una posterior evaluación crítica de su contenido y de una clasificación a tono con la fuerza de la evidencia.

Las búsquedas se hicieron entre agosto y diciembre de 2012. Para las búsquedas en el PubMed, se usaron las siguientes estrategias de investigación:

1. "regional anaesthesia" OR "anesthesia, conduction" OR "anesthesia" AND "conduction" OR "conduction anaesthesia" OR "regional" AND "anesthesia" OR "regional anaesthesia" AND "antithrombotic";
2. "regional anaesthesia" OR "anesthesia, conduction" [MeSH Terms] AND "infection" [MeSH Terms] AND "thromboembolism" [MeSH Terms] OR "thromboembolism" [All Fields];
3. "thromboembolism" [MeSH Terms] OR "thromboembolism" [All Fields] AND "regional anaesthesia" [All Fields] OR "anesthesia, conduc-

tion" [MeSH Terms] OR "anesthesia" [All Fields] AND "conduction" [All Fields] OR "conduction anaesthesia" [All Fields] OR "regional" [All Fields] AND "anesthesia" [All Fields] OR "regional anaesthesia" [All Fields].

En el campo de la anestesia regional, se seleccionaron estudios que abordan conductas para la realización de los diferentes tipos de anestesia regional, en los individuos en tratamiento con medicamentos que modifican el estado de la coagulación sanguínea y enfocan factores de riesgo, etiología, prevención, diagnóstico y tratamiento. También fueron incluidos los estudios que evalúan los riesgos de complicaciones en pacientes después de que ya se hizo el bloqueo regional, y los que clarifican la conducta y la seguridad en el manejo de los fármacos que serán administrados.

## Grados de recomendación y fuerza de evidencia

- A: Estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia.  
B: Estudios experimentales u observacionales de menor consistencia.  
C: Relatos o series de casos (estudios no controlados).  
D: Opinión sin evaluación crítica y con base en los consensos, opiniones de expertos, estudios fisiológicos o modelos animales.

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: [sba@sba.com.br](mailto:sba@sba.com.br)  
(Sociedade Brasileira de Anestesiologia).

## Objetivo

Evaluar los aspectos de la seguridad en anestesia y analgesia regional en pacientes en tratamiento con medicaciones antitrombóticas tales como: posibles complicaciones provenientes de la técnica; factores de riesgo asociados con el hematoma espinal, con las estrategias de prevención, con el diagnóstico y con el tratamiento; e intervalo seguro para la suspensión y el reinicio de la droga después del bloqueo regional.

## Introducción

Actualmente no se conoce la actual incidencia de disfunción neurológica resultante de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el bloqueo neuroaxial<sup>1</sup>. Se estima que se dé en < 1 en 150 mil punciones epidurales y < 1 en 220 mil en punción subaracnoidea<sup>1</sup>. Después de la anestesia neuroaxial, el uso de anticoagulantes es el factor de riesgo más a menudo asociado con el hematoma espinal<sup>2</sup>. En virtud de la rareza del hematoma espinal, las recomendaciones respecto de la anestesia regional y del uso concomitante de tromboxilolisis o terapia antitrombótica, que serían de mayor valor predictivo si se presentan por estudios prospectivos aleatorizados, se fundamentan en relatos de casos y en recomendaciones de expertos<sup>3</sup>, lo que éticamente inviabiliza el estudio.

En razón del proceso de envejecimiento y de la mayor expectativa de vida de la población, ha venido aumentando el número de pacientes en tratamiento con terapia anticoagulante, a causa de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Las recomendaciones respecto de la seguridad en anestesia regional y en terapia antitrombótica, deben ser constantemente actualizadas en razón de la introducción en el mercado, a intervalos regulares, de nuevas drogas antitrombóticas<sup>2</sup>.

Esta directriz, tiene el objetivo de revisar los riesgos y las recomendaciones para la anestesia regional en individuos que están en tratamiento con drogas que interfieren en la coagulación, presentando normas de seguridad y las orientaciones necesarias para los procedimientos regionales.

## Hematoma espinal/epidural

### Incidencia

A pesar de que la incidencia del hematoma espinal/epidural (HEP) sea pequeña, la gravedad clínica de sus consecuencias, conjuntamente con los costes de litigio posterior al evento adverso, hace con que sea crucial el desarrollo de estrategias sólidas para el manejo de pacientes en tratamiento de anticoagulantes durante una anestesia neuroaxial<sup>4</sup>.

En una revisión de la literatura<sup>5</sup>, con el análisis de varios relatos de caso, observamos que la incidencia de HEP fue de 1:220.000 posteriormente a la anestesia subaracnoidea y 1:150.000 posteriormente a la punción epidural. Sin embargo, recientes indicativos sugieren una incidencia mayor, porque los trabajos usados en esos cálculos se hicieron antes de la rutina de tromboxilolisis perioperatoria<sup>6</sup>.

Después de la introducción de la enoxaparina 30 mg dos veces al día para la tromboxilolisis en los Estados Unidos, se reportó un número alarmante de casos de hematoma epidural, algunos con permanente paraplejía, calculándose el riesgo de hematoma espinal/epidural con la administración en dos dosis diarias de enoxaparina de 1:40.800 post-anestesia subaracnoidea, 1:6.600 post-punción epidural sencilla y 1:3.100 post-punción epidural con inserción de catéter epidural<sup>7</sup>. En Europa, la aplicación de una dosis única de enoxaparina de 40 mg mostró una incidencia menor de hematoma espinal. En un estudio retrospectivo hecho en Suecia<sup>8</sup>, se encontró un riesgo de 1:156.000 post-anestesia subaracnoidea y 1:18000 en anestesia epidural. El sangramiento fue algo raro en la población obstétrica (1:200.000) comparado con el de las mujeres sometidas a la artroplastia de rodilla (1:3.600). Estudios posteriores arrojaron incidencias tan altas como 1:2.700 a 1:19.505<sup>9-11</sup>. Sin embargo, Cook y col. presentaron en el *Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists* resultados actualizados en los cuales solamente ocho casos de HEP fueron observados en 707.405 bloqueos neuroaxiales. De ellos, solamente cinco respetaban los criterios de inclusión y la incidencia fue calculada en de 1:88.000 a 1:140.000<sup>12</sup>.

### Factores de riesgo<sup>2,4</sup>

El HEP ocurre más espontáneamente que como siendo resultado de la anestesia del neuro eje. La mayoría de los hematomas espontáneos es idiopática, pero casos relacionados con la terapia anticoagulante y con las malformaciones vasculares representan la segunda y la tercera causas más comunes, respectivamente. Cuando está asociado con la anestesia neuroaxial, el uso concomitante de anticoagulantes representa el principal factor de riesgo asociado con el HEP<sup>2</sup>.

Los factores de riesgo para el HEP han sido descritos por varios autores<sup>8,13-18</sup> y aparecen en la [Tabla 1](#). La incidencia del HEP varía de acuerdo con el tipo de cirugía, la edad y el sexo de los pacientes. Por ejemplo, la incidencia del HEP en cirugías obstétricas está estimada en 1:200.000, mientras que en artroplastia de rodilla de mujeres en la franja geriátrica está estimada en 1:3.600<sup>8</sup>. Probablemente puede ser justificado por una mayor incidencia, en esa edad, de anomalías espinales asociadas con la osteoporosis, uso de doble terapia antiplaquetaria/anticoagulante y acumulación de anticoagulante a causa de una reducción no detectada de la excreción renal.

Entre los tipos de bloqueo de neuro eje, el riesgo de HEP es mayor con el uso de catéteres epidurales, seguido de punción epidural sencilla y menos frecuentemente después de la punción subaracnoidea única<sup>17,19,20</sup>, esa última tal vez a causa de agujas más finas para el uso de la técnica. La retirada del catéter epidural es tan crítica como puede serlo la inserción, de forma que la lesión vascular todavía puede ocurrir<sup>4</sup> en la misma incidencia, o sea, mitad de los casos de HEP ocurre durante la retirada del catéter epidural<sup>16</sup>.

Existen indicios de que el hematoma epidural es más común después de la punción lumbar cuando se le compara con la punción torácica<sup>11</sup>.

**Tabla 1** Factores de Riesgo Asociados con el Hematoma Espinal/Epidural

- 1 - Relacionados con el paciente
- Edad (ancianos);
  - Sexo femenino;
  - Coagulopatías congénitas;
  - Coagulopatías adquiridas (insuficiencia renal/hepática, enfermedades malignas, Síndrome Hellp (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia), coagulación intravascular diseminada [CIVD]);
  - Trombocitopenia;
  - Anormalidades espinales (espina bífida/estenosis de canal espinal, osteoporosis, espondilitis anquilosante).
- 2 - Relacionados con el procedimiento
- Inserción o retirada del catéter;
  - Procedimiento traumático (múltiples intentos);
  - Presencia de sangre en el catéter durante la inserción o la retirada;
  - Inserción de catéter epidural > Punción epidural sencilla > Punción subaracnoidea sencilla.
- 3 - Relacionado con los fármacos
- Drogas anticoagulantes, antiplaquetarias o fibrinolíticas;
  - Administración de la droga inmediatamente antes/después de la técnica neuroaxial;
  - Uso de terapia antiplaquetaria/anticoagulante doble.

Drogas	Recomendaciones
AAS y AINES	No existe indicación de suspensión.
AAS y AINES + HBPM/HNF/cumarínico	Esperar 24 h para el bloqueo de neuro eje o inserción de catéter epidural.
AAS + tienopiridínicos	Si el paciente está en tratamiento con stent metálico, esperar 6 semanas. Si el stent es farmacológico, esperar 6 meses.
Ticlopidina	Hacer el bloqueo o la inserción/retirada de catéter 10-14 días después de su suspensión.
Clopidogrel	Hacer el bloqueo o inserción/retirada de catéter 7 días después de su suspensión. En los pacientes de alto riesgo, puede ser hecho en 5 días.
Prasugrel	Hacer bloqueo de neuro eje 7-10 días después de la suspensión de la droga.
Abciximab	Hacer bloqueo de neuro eje o inserción/retirada de catéter 48 horas después de la suspensión de la droga.
Tirofiban/efitibatide	Esperar 8-10 h para el bloqueo de neuro eje o inserción de catéter epidural.
Inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIA + otros anticoagulantes/AAS	Contraindicación para la realización de bloqueos.
Ticagrelor	Hacer bloqueo o inserción/retirada de catéter 5 días después de la suspensión de la droga.
Cilostazol	Hacer bloqueo o inserción/retirada de catéter 5 días después de la suspensión de la droga.
Heparina no fraccionada	Esperar 4 h después de la última dosis de HNF para el bloqueo, retirada/inserción de catéter. Retornar droga 1 h después.
Heparina de bajo peso molecular	Dosis profilácticas: esperar 10-12 horas para hacer el bloqueo. Dosis terapéuticas: esperar 24 h. Retirada de catéter 10-12 h después de la última dosis. Retornar la droga 2 h después de la retirada del catéter.
Cumarínicos	Hacer bloqueo 4-5 días después de la suspensión. Monitorizar RNI durante analgesia epidural.
Fondaparinux	Dosis profiláctica (2,5 mg): puede ser hecho el bloqueo. Si hay catéter epidural, retirarlo 36 h después de la última dosis. Retornar a la dosis 12 h después de la retirada del catéter. Dosis terapéutica (5-10 mg): contraindicado el bloqueo.
Rivaroxaban	Hacer bloqueo de neuro eje, inserción/retirada de catéter 24 h después de la suspensión de la droga. Retornar 4-6 h después de la retirada del catéter.
Apixaban	Hacer bloqueo de neuro eje, inserción/retirada de catéter 20-30 h después de la suspensión de la droga. Retornar 4-6 h después de la retirada del catéter.
Desirudin	Hacer bloqueo 8-10h después de la suspensión de la droga en pacientes con la función renal normal.

## Clínica, tratamiento y prevención

El sangramiento hacia el interior del canal espinal que causa la compresión del saco tecal, puede traer como resultado

un daño neurológico irreversible con paraplejia y es la mayor preocupación de los anestesiólogos en la realización del bloqueo neuroaxial en pacientes que usan drogas anticoagulantes<sup>4</sup>.

La manifestación clínica está caracterizada por la regresión lenta o ausente del bloqueo motor o sensitivo, dolor motor o sensitivo posteriormente a la regresión completa previa del bloqueo, separados o en combinación, lo que sugiere el desarrollo del hematoma espinal<sup>2</sup>.

Si se sospecha de clínica del hematoma espinal, se hace obligatoria una estrategia agresiva diagnóstica y terapéutica. Eso incluye la resonancia nuclear magnética (RNM) de emergencia y si ella no puede ser hecha por algún motivo, la tomografía computadorizada (TC). Como el HEP es una emergencia neuroquirúrgica, deben establecerse protocolos para evitar cualquier atraso en el diagnóstico. Confirmado el diagnóstico, debe procederse a la laminectomía de descompresión entre 6 a 12 horas después del apareamiento de lospicos después del apareamiento de los primeros síntomas, posibilitando más chances de recuperación neurológica completa<sup>16,21</sup>.

Así, los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados con la investigación de posibles signos que indiquen el HEP, tanto después del bloqueo neuroaxial como después de la retirada del catéter epidural. El paciente debe ser monitoreado en intervalos regulares hasta la regresión del bloqueo sensitivo de por lo menos dos dermatomas o el retorno de la función motora<sup>2</sup> y por lo menos 24 horas después de la retirada del catéter epidural.

*Guidelines* han sido publicadas por las sociedades europeas y norteamericanas con el objetivo de aumentar la seguridad en la realización del bloqueo del neuro eje en pacientes en tratamiento con anticoagulantes<sup>1,6,22-27</sup>. Sin embargo, la mayoría de esas recomendaciones son opiniones de expertos con base en series de casos y en datos farmacológicos con las drogas anticoagulantes involucradas<sup>27</sup>. Esas recomendaciones incluyen: (I) tiempo mínimo de intervalo que tiene que ser respetado entre la última dosis del anticoagulante y la inserción neuroaxial de aguja/catéter o la retirada del catéter; (II) intervalo mínimo que tiene que ser respetado entre la inserción neuroaxial de la aguja/catéter o la retirada del catéter y la próxima dosis del anticoagulante; y (III) valores mínimos de tiempo de coagulación necesarios para el uso de la técnica neuroaxial (en el caso de que esté disponible para la droga en uso).

En razón del rápido desarrollo de las drogas anticoagulantes por la industria farmacéutica, su liberación y su uso *in crescendo* en la práctica clínica, faltan experimentos y se hace difícil conjeturar cualquier afirmación en cuanto al uso de la anestesia neuroaxial en pacientes que usan nuevos anticoagulantes.

Recientemente Rosencher y col. propusieron una nueva estrategia para el manejo de los pacientes en tratamiento con los nuevos anticoagulantes.<sup>28</sup> De acuerdo con esa estrategia, la inserción de la aguja/catéter en el neuro eje y la retirada posterior del catéter, deben ser hechas con un tiempo superior a dos vidas medias de eliminación después de la última dosis del anticoagulante usado. Ese dato se fundamenta en que entre un 30% a un 40% de la función de los factores de coagulación son necesarios para la hemostasis, de forma que después de dos vidas medias, la concentración del fármaco en la corriente sanguínea esté rondando el 25% de la inicial. La próxima dosis del anticoagulante deberá ser administrada con un intervalo de tiempo (dT) obtenido con la substracción del tiempo necesario para que se alcance el nivel plasmático máximo y el tiempo para

producir un coágulo sanguíneo en las espaldas, retención urinaria o el retorno de déficit estable, considerado de ocho horas ( $dT = 8h - T_{pico}$ )<sup>28</sup>.

## Anestesia neuroaxial y uso de agentes antiplaquetarios

Las drogas antiplaquetarias consisten en los antiinflamatorios no esteroidales (AINES), tienopiridínicos (ticlopidina, clopidogrel y prasugrel) e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide y tirofiban).

## Ácido acetilsalicílico (AAS) y AINES

El AAS genera el bloqueo irreversible de la función plaquetaria por inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa productora de tromboxano A<sub>2</sub> (potente activador plaquetario). Ese efecto persiste durante el tiempo de vida media plaquetaria, generalmente entre siete a diez días<sup>3</sup>.

Los otros AINES también inhiben la ciclo-oxigenasa-1 y la agregación plaquetaria, pero de forma reversible y proporcional a la vida media del agente usado. Ese proceso se normaliza de 12 a 24 horas después de la suspensión de los AINES<sup>29</sup>. Los inhibidores selectivos de la ciclo-oxigenasa tipo 2 (COX-2) son drogas antiinflamatorias que no causan disfunción plaquetaria, una vez que la COX-2 no se expresa en las plaquetas<sup>30</sup>.

Los efectos de sangramiento del AAS parecen ser dosis-dependiente, con mayores efectos en pacientes que reciben dosis superiores a 100 mg.día<sup>-1</sup><sup>31</sup>. A pesar de eso, estudios prospectivos que evalúan la seguridad del bloqueo neuroaxial, con el uso de AAS, no tuvieron ningún caso de hematoma espinal<sup>32-34</sup>.

Aunque el uso aislado de AAS parezca no elevar la probabilidad de hematoma espinal, se han venido observando complicaciones, tanto en pacientes clínicos como en quirúrgicos, cuando se nota la asociación con heparinas<sup>14,35</sup>. De esa forma, en aquellos pacientes en tratamiento de AAS, parece prudente administrar la heparina para la tromboprolifaxis en el postoperatorio, pues no fue observada la superioridad de la tromboprolifaxis cuando la dosis de heparina se hace en el preoperatorio(B)<sup>36</sup>. Ya la administración de bajas dosis de AAS asociado con el dipiridamol, parece no aumentar el riesgo de formación de hematoma espinal<sup>2</sup>.

En pacientes con historial de síndrome coronario agudo (SCA), el accidente cerebrovascular (ACV) o enfermedad arterial periférica oclusiva, el AAS reduce el riesgo de evento cardiovascular recurrente en un 30% y de mortalidad en aproximadamente en un 15%<sup>37</sup>. Recientes estudios sugieren que en la morbilidad y la mortalidad, particularmente en pacientes con *stents* coronarios recién implantados, o con el síndrome coronario inestable, se nota mucho su aumento si el AAS se suspende antes de un procedimiento quirúrgico<sup>38-40</sup>. El fenómeno de rebote también ha sido descrito<sup>41</sup>. El riesgo de trombosis tardía es mayor en los pacientes con *stents* farmacológicos. Resumiendo, la suspensión perioperatoria de AAS no es necesaria en la mayoría de los casos y está asociada con un mayor riesgo de trombosis aguda. Se recomienda que pacientes con SCA o implante de *stent* deben continuar usando AAS de por vida<sup>42</sup>. El *American College of Chest Physicians* (ACCP), no recomienda la

evaluación de la función plaquetaria antes de procedimientos invasivos porque no existe una correlación aparente con el sangramiento(D)<sup>43</sup>.

## Recomendaciones

1. Los AINES parecen no representar un riesgo significativo adicional para el desarrollo de un hematoma espinal en pacientes sometidos a la anestesia epidural o subaracnoidea. Los AINES (incluyendo el AAS), no crean un nivel de riesgo que interfiera en la realización de los bloqueos neuroaxiales. En pacientes que reciben esas medicaciones, no hay preocupaciones específicas en cuanto al intervalo entre punción espinal/epidural o inserción de catéter y la última dosis administrada de la droga, o necesidad de monitorización postoperatoria e intervalo para la retirada del catéter o para la administración postoperatoria de la droga(A)<sup>6,32-34</sup>.
2. El uso concomitante de medicaciones que afectan otros componentes del mecanismo de coagulación, tales como anticoagulantes orales, heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con AINES. En esos pacientes en tratamiento con AAS, se recomienda administrar la dosis de heparina para la tromboprolifaxis en el postoperatorio(B)<sup>36</sup>. En esos pacientes, en el caso de que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) sea administrada en el preoperatorio, debemos esperar 24 horas para realizar el bloqueo o la retirada del catéter epidural a causa del aumento del riesgo de sangramiento(C)<sup>6</sup>.
3. Los inhibidores de ciclo-oxigenasa tipo 2 (COX-2) tienen un efecto mínimo en la función plaquetaria y deben ser los preferidos en pacientes que necesitan terapia antiinflamatoria en presencia de anticoagulación(D)<sup>6</sup>. Faltan evidencias que comprueben el efecto en la capacidad de agregación plaquetaria o tendencia aumentada al sangramiento(D)<sup>1</sup>.
4. En los pacientes con *stent* coronario que reciben doble terapia plaquetaria (AAS + tienopiridínico) y que necesitan un procedimiento quirúrgico, se recomienda postergar la cirugía por lo menos por seis semanas en el caso de *stents* metálicos o por lo menos por seis meses en el caso de *stents* farmacológicos(D)<sup>43</sup>. En el caso de que necesiten cirugía dentro de las seis semanas después del *stent* metálico o seis meses después del *stent* farmacológico, la terapia antiplaquetaria doble debe mantenerse y está contraindicada la anestesia regional por el neuro eje(D)<sup>43</sup>.
5. El uso de analgésicos como dipirona y paracetamol no contraindica la anestesia regional por el neuro eje, porque hasta el momento no hay casos relacionados con el hematoma espinal(D)<sup>3</sup>.

## Tienopiridínicos

La Ticlopidina (Ticlid®), clopidogrel (Plavix®) y el prasugrel (Efient®) son inhibidores plaquetarios que pertenecen a la clase de los tienopiridínicos. Son pro-drogas fragmentadas *in vivo* en el hígado en metabolitos activos que antagonizan el receptor plaquetario de adenosina dinucleótido fosfato

(ADP) (receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>) e interfieren en la activación y en la agregación plaquetaria, efecto que no puede ser antagonizado y que es irreversible<sup>1,2</sup>.

No hay ningún estudio prospectivo que calcule la seguridad de las técnicas neuroaxiales en presencia de un tratamiento con drogas tienopiridínicas. Sin embargo, casos de hematoma espinal han sido descritos después de la anestesia neuroaxial en usuarios con esas medicaciones<sup>44</sup>.

## Ticlopidina (Ticlid®)

La ticlopidina posee una vida media de eliminación de 30 a 50 horas, que aumenta después de las 96 horas si se está en tratamiento de rutina por más de 14 días<sup>2</sup>. La disfunción plaquetaria con el uso de la ticlopidina permanece por 10 a 14 días después de la suspensión de la medicación<sup>1</sup>. Al contrario del clopidogrel, la ticlopidina puede conllevar a la neutropenia en más del 1% de los pacientes, lo que es un factor limitante del uso<sup>3</sup>.

## Recomendaciones

El bloqueo del neuro eje o la retirada del catéter epidural solamente se podrá hacer después de 10 a 14 días a partir de la suspensión de la ticlopidina(D)<sup>3,6</sup>.

## Clopidogrel (Plavix®)

El clopidogrel tiene una vida media de eliminación de 120 horas. Sin embargo, la de su metabolito activo es solamente de ocho horas<sup>2</sup>. Con el uso oral de 75 mg de clopidogrel, la inhibición máxima de la función plaquetaria se da después de tres a siete días o aproximadamente entre 12 a 24 horas después de una dosis de ataque inicial de 300-600 mg. La recuperación de la función plaquetaria ocurre solamente entre seis a siete días después del fin de la administración con el clopidogrel<sup>45</sup>. En pacientes con un alto riesgo de recurrencia de angina, la discontinuación por cinco días ha sido sugerida para evitar la morbilidad cardiovascular<sup>46</sup>.

## Recomendaciones

El bloqueo neuroaxial o la retirada de catéter epidural en los pacientes en tratamiento con clopidogrel, solamente debe hacerse después de como mínimo siete días a partir de la suspensión de la droga (D)<sup>3</sup>. En el caso de pacientes con un alto riesgo de recurrencia de angina, el intervalo de suspensión de cinco días se ha sugerido(D)<sup>6</sup>.

## Prasugrel (Efient®)

Nuevo tienopiridínico. Así como los otros, es dependiente de la conversión hepática en metabolito activo para conectarse al receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> plaquetario (donde se conecta con el ADP para la activación plaquetaria) y desempeñar su actividad inhibitoria. Esa droga tiene un rápido inicio de acción (30 a 60 minutos) y es 10 veces más potente que el clopidogrel<sup>47</sup>. El efecto antiplaquetario de esa droga es igual a la vida de la plaqueta y la función plaquetaria previa al tratamiento

se restaura de siete a 10 días después de la suspensión de la droga<sup>3</sup>.

Un estudio que compara el prasugrel y el clopidogrel en 13.608 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo sometidos a la intervención coronaria percutánea, mostró una reducción significativa en los eventos isquémicos tratados con el prasugrel, pero también un mayor riesgo de sangramiento y ocasionalmente fatal<sup>48</sup>.

## Recomendaciones

No existe un estudio disponible que calcule la combinación del prasugrel con la anestesia del neuro eje. Sin embargo, parece lógico que el tratamiento con el prasugrel se interrumpa por lo menos entre siete a 10 días antes del bloqueo neuroaxial o de la retirada de catéter epidural(D)<sup>3</sup>.

## Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa

Os inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa incluyen abciximab (Reopro<sup>®</sup>), eptifibatide (Integrilin<sup>®</sup>) y el tirofiban (Aggrastat<sup>®</sup>). Son hoy día las drogas disponibles más efectivas para la inhibición de la agregación plaquetaria. Bloquean la glicoproteína IIb/IIIa plaquetaria, local de conexión del fibrinógeno entre las plaquetas, siendo por tanto, la vía final común de la agregación plaquetaria<sup>2</sup>. Están exclusivamente a disposición para uso intravenoso. Los efectos antiplaquetarios son reversibles y desaparecen entre 8, 24 y 48 horas, respectivamente, después de la suspensión del eptifibatide/tirofiban y del abciximab. Los efectos colaterales más comunes son la trombocitopenia y el sangramiento<sup>50</sup> y se manifiestan en 0,3-1% con el abciximab<sup>49</sup>. Se observa una mejor eficiencia medicamentosa del abciximab en relación con el tirofiban y el eptifibatide<sup>51</sup>.

## Recomendaciones

1. De acuerdo con las propiedades farmacológicas de esas drogas, se recomienda la inserción epidural/subaracnoidea de la aguja/catéter o la retirada del catéter epidural solamente después de la completa recuperación de la agregación plaquetaria, o sea, con la suspensión de 8 a 10 horas para el tirofiban/eptifibatide y de 48 horas para el abciximab, y excluida cualquier trombocitopenia por medio de un conteo plaquetario reciente(D);<sup>2</sup>
2. Los inhibidores de la GP IIb/IIIa se usan en el síndrome coronario agudo en combinación con los anticoagulantes y AAS. En ese contexto, en los procedimientos de emergencia que generalmente envuelven la cirugía cardíaca con anticoagulación continuada, está contraindicado cualquier bloqueo neuroaxial(D)<sup>3</sup>.

## Otros antiplaquetarios

### Ticagrelor (Brilinta<sup>®</sup>)

En contraste con los tienopiridínicos, el ticagrelor actúa directamente en el receptor P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub> y no necesita biotransformación hepática en metabolitos activos por el citocromo

P450, a pesar de que los metabolitos sean también activos. Como el prasugrel, el ticagrelor produce una inhibición muy rápida (< 2h), intensa (aproximadamente 70%), y consistente del receptor P2Y12, que es mayor que el del clopidogrel (30-40%)<sup>47</sup>. Posee un rápido inicio de acción, con una conexión reversible y una corta duración (48-72h), y necesita administración oral en dos tomas. El efecto inicial en la agregación plaquetaria es observado en 30 minutos posterior a la dosis de ataque. Con la interrupción del tratamiento, la función plaquetaria se reestablece entre 4 y 5 días<sup>52</sup>.

## Recomendaciones

No hay informaciones disponibles en cuanto al uso perioperatorio de ese agente. Teóricamente, su efecto antiplaquetario corto y reversible, puede facilitar el manejo perioperatorio. Sin embargo, la anestesia neuroaxial no se aconseja durante el tratamiento con el ticagrelor, a menos que sea suspendido por lo menos cinco días antes del procedimiento anestésico, para que la función plaquetaria pueda retornar a la normalidad(D)<sup>3</sup>.

### Cilostazol (Vasogard<sup>®</sup>, Cebralat<sup>®</sup>, Pletal<sup>®</sup>)

El cilostazol produce una inhibición selectiva de la fosfodiesterasa IIIa (PDEIIIa), aumentando así, el nivel intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y conllevando a una débil inhibición de la agregación plaquetaria<sup>53,54</sup>. Como el músculo liso vascular contiene PDEIIIa, el cilostazol también produce vasodilatación arterial derecha. Sin embargo, el mecanismo de acción del cilostazol no está completamente aclarado. Se indica para su uso en la enfermedad arterial periférica y claudicación intermitente en aquellos que no responden a la terapia con ejercicios y con una baja posibilidad de intervención quirúrgica<sup>55</sup>.

La posología es por vía oral en una dosis de 100 mg dos veces al día y el nivel plasmático máximo se obtiene en 2,7 a 3,6 horas. El compuesto es eliminado predominantemente por metabolismo hepático y posteriormente por la excreción urinaria de metabolitos. La vida media de eliminación terminal del cilostazol y de sus metabolitos activos es de aproximadamente 21 horas y algunos de sus metabolitos inhiben la agregación plaquetaria en una mayor intensidad que el compuesto principal<sup>54</sup>.

Un relato reciente de caso mostró un hematoma espinal posterior a la retirada de catéter epidural durante tratamiento con cilostazol<sup>56</sup>, pero en general no existen datos prospectivos sobre el uso perioperatorio de la droga y se desconoce su efecto sobre la incidencia de sangramiento.

## Recomendaciones

El bloqueo neuroaxial y la retirada del catéter pueden hacerse respetando el intervalo mínimo de dos vidas medias de eliminación entre el bloqueo y la última dosis del cilostazol (i.e., 42 horas), aunque el laboratorio recomiende cinco días de suspensión<sup>3</sup>. La próxima dosis de cilostazol debe ser administrada solamente cinco horas después de la retirada del catéter epidural(D)<sup>28,57</sup>.

## Heparinas

### Heparina no fraccionada (HNF)

El principal efecto anticoagulante de la HNF se debe al pentasacárido presente en un tercio de las moléculas de heparina, que se conecta a la antitrombina III (ATIII)<sup>6</sup>. Después de esa conexión, la HNF cataliza la inactivación de los factores IIa (trombina), Xa y IXa y en menor extensión, XIa y XIIa<sup>4</sup>. Si falta la heparina, la antitrombina III posee una baja afinidad por la trombina. Sin embargo, cuando la HNF se conecta a la ATIII, la tasa de conexión a la trombina se acelera de 100 a mil veces, a semejanza de lo que ocurre con otros factores de coagulación inhibidos por ella. La HNF también se conecta muy fuertemente con las varias proteínas plasmáticas, con las células endoteliales, con los macrófagos y con el factor plaquetario 4 (FP4), lo que trae como resultado una baja biodisponibilidad, farmacocinética imprecisa y trombocitopenia inducida por heparina (TIH)<sup>58</sup>.

La actividad anticoagulante de la HNF depende tanto del número de moléculas de heparina con la cadena de pentasacáridos en su composición en cuanto al tamaño de las moléculas que contienen el pentasacárido. Las moléculas de heparina con un alto peso molecular van a catalizar la inhibición de los factores IIa y Xa. Pero las moléculas de heparina con un bajo peso molecular inhibirán solamente el factor Xa<sup>58,59</sup>.

La administración intravenosa de HNF trae como resultado la anticoagulación inmediata, mientras que la administración subcutánea resulta en un inicio de acción entre una a dos horas. El efecto anticoagulante es dependiente del peso molecular y de la dosis administrada, con lo que no es lineal, y aumenta desproporcionalmente con la elevación de la dosis<sup>6</sup>. La vida media biológica de la heparina aumenta de 30 minutos con 25 UI.kg<sup>-1</sup> IV para 60 minutos con 100 UI.kg<sup>-1</sup> y para 150 minutos con 400 UI.kg<sup>-1</sup><sup>59</sup>.

Cuando se administra en dosis terapéuticas, la anticoagulación de la HNF se monitoriza con el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Durante la circulación extracorpórea, la inhibición de la coagulación por altas dosis de heparina es monitorizada por el tiempo de coagulación activado (TCA). La administración de pequeñas dosis subcutáneas (5 mil UI) para la profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) generalmente no altera el TTPa. Una de las ventajas de la anticoagulación por la heparina es la reversión por la protamina. Cada miligramo de protamina puede neutralizar 100 UI de heparina<sup>58</sup>.

Un estudio de revisión con > 9 mil pacientes sometidos a bloqueo neuroaxial en presencia de dosis profilácticas para TVP con heparina, no acusó casos de hematomas espinales<sup>60</sup>. Sin embargo, casos aislados fueron descritos posteriormente a esa revisión<sup>9,16,10,61-63</sup>. En pacientes que reciben el esquema de dos dosis diarias de HNF subcutánea de 5 mil U no hay contraindicación para el uso de técnicas neuroaxiales<sup>6</sup>. Sin embargo, no hay datos suficientes que demuestren seguridad para usar técnicas neuroaxiales en la posología de tres dosis diarias, a pesar de ser la más eficiente en la prevención de TVP<sup>64</sup>.

En contraste con el esquema profiláctico de la HNF, la anticoagulación terapéutica está definitivamente asociada al riesgo aumentado de hematoma espinal<sup>4</sup>. Un estudio

prospectivo (n=342) que comparó la incidencia de hematoma espinal en pacientes que usan o no HNF en dosis terapéuticas y que fueron sometidos a la punción lumbar, presentó una incidencia de un 2% en el grupo en tratamiento con HNF terapéutica. Los factores de riesgo asociados fueron: (i) intervalo inferior a una hora entre el inicio de la heparinización y la punción lumbar; (ii) uso concomitante de AAS al momento de la punción lumbar y (iii) procedimiento traumático<sup>14</sup>. Recientemente, dos casos de hematoma epidural fueron descritos en asociación con la HNF terapéutica y con el bloqueo neuroaxial<sup>65,66</sup>.

La heparinización intraoperatoria conlleva al uso de 5 mil a 10 mil U de heparina intravenosa durante el procedimiento quirúrgico, particularmente en cirugías vasculares, para prevenir la trombosis durante el pinzamiento de vasos arteriales<sup>59</sup>. La mayoría de las series de casos publicada, usa las mismas directrices para el manejo de la anestesia neuroaxial de esos pacientes, basada en la exclusión de pacientes de alto riesgo (coagulopatía preexistente) y la realización del procedimiento neuroaxial, por lo menos con una hora antes de la administración de la heparina<sup>60</sup>. Stafford-Smith mostró un aumento en la incidencia de sangramiento en los pacientes en tratamiento con AAS asociado con la heparina intravenosa intraoperatoria. El riesgo de HEP aumentó para 1:8.500 después de la punción epidural y para 1:12.000 después de la anestesia subaracnoidea, incluso cuando aparecieron la anestesia neuroaxial y la heparinización posterior después del intervalo de una hora<sup>35</sup>.

En las cirugías cardíacas, los beneficios de la anestesia epidural torácica en la función pulmonar y en la analgesia son evidentes, con una menor intensidad en el control de las arritmias y sin efectos en el tiempo de ingreso, UCI y mortalidad<sup>67,68</sup>. Sin embargo, los beneficios deben evaluarse con relación al alto riesgo de HEP. La probabilidad de hematoma espinal en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con heparinización completa es de 1:1.528 con técnicas epidurales y 1:3.610 con las subaracnoideas<sup>69,70</sup>. Se recomienda que el bloqueo del neuro eje se haga el día anterior a la cirugía a causa de la heparinización quirúrgica completa<sup>22,71,72</sup>. Por el hecho de que el bloqueo neuroaxial en cirugía cardíaca muestra riesgos significativos, sin la mejoría de la morbilidad y de la mortalidad, se discute si la anestesia subaracnoidea o epidural se justificaría, probablemente con la recomendación de abandonar la técnica en ese grupo<sup>72</sup>.

## Recomendaciones

1. Para pacientes con profilaxis de dos dosis diarias de 5 mil UI de HNF, no hay contraindicaciones para el bloqueo del neuro eje(D);<sup>6</sup>
2. La seguridad del bloqueo neuroaxial no está establecida en pacientes que reciben dosis profilácticas de HNF por encima de 10 mil UI o por encima de dos dosis diarias. Aunque la posología de tres tomas diarias pueda conllevar al aumento del sangramiento quirúrgico, no queda claro si existe riesgo aumentado para el desarrollo de hematoma espinal(D)<sup>6</sup>;
3. Como puede ocurrir trombocitopenia inducida por heparina (TIH) durante la administración de la HNF, el conteo plaquetario debe hacerse antes de la técnica neuroaxial

o de la retirada del catéter si el paciente está en tratamiento de HNF por cinco o más días(B);<sup>3</sup>

4. Esperar el intervalo mínimo de cuatro horas entre la última dosis profiláctica de la HNF y la punción espinal/epidural o retirada del catéter epidural. La próxima dosis de HNF profiláctica deberá ser administrada por lo menos una hora después de la anestesia neuroaxial o la retirada del catéter epidural(D);<sup>3</sup>
5. Si HNF se usa en dosis terapéuticas para ejecutar anestesia en el neuro eje, la administración de la heparinización terapéutica intravenosa continua debe ser interrumpida como mínimo cuatro horas antes de la punción o retirada del catéter, siendo necesaria la comprobación del retorno de la coagulación normal por medio de la dosificación del TTPa o TCA(D);<sup>3</sup>
6. En situaciones de heparinización intraoperatoria, deben ser consideradas las siguientes recomendaciones: (1) intervalo mínimo de una hora entre la punción o la colocación del catéter y la heparinización; (2) no ejecutar bloqueo del neuro eje en pacientes portadores de coagulopatías o en tratamiento con anticoagulantes; (3) esperar cuatro horas entre la última dosis y la retirada del catéter epidural, preferentemente con la evaluación laboratorial de la coagulación; (4) después de la retirada del catéter, esperar una hora para la aplicación de la dosis de HNF; (5) aunque la punción difícil o con salida de sangre por la aguja de la punción pueda aumentar el riesgo de hematoma espinal, no existen datos que justifiquen la cancelación de la cirugía(A)<sup>6</sup>.

## Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

La HBPM se ha convertido en el tratamiento de elección, tanto para la prevención como para el tratamiento de TVP, por la mayor biodisponibilidad (casi 100%) después de la administración subcutánea, convirtiéndose en un efecto anticoagulante superior sin aumentar la tendencia al sangramiento y en el uso facilitado, sin la necesidad de monitorización de la coagulación sanguínea<sup>2</sup>.

La farmacología de la HBPM es diferente de la HNF. Las principales diferencias consisten en una mayor actividad inhibitoria contra el factor Xa comparado con la trombina (IIa), dificultad de monitorización del efecto anticoagulante (niveles del factor Xa), vida media de eliminación prolongada y ausencia de reversibilidad completa con protamina<sup>58</sup>. Con la administración subcutánea los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en aproximadamente tres a cuatro horas y la vida media de eliminación, con función renal normal, es de cuatro a seis horas<sup>73,74</sup>. Sin embargo, mantiene la actividad antifactor Xa considerable (50%) después de 10 a 12 horas de la administración. Si el aclaramiento de creatinina cae por debajo de  $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ , la vida media de eliminación se duplica<sup>74</sup>. Comparada con la HNF, existe un riesgo 10 veces menor de ocurrir trombocitopenia (TIH), pero están contraindicadas en la TIH por el alto riesgo con aproximadamente un 90% de reacción cruzada<sup>75</sup>.

Si la tromboprofilaxis con HBPM se prescribe en dos dosis diarias (30 mg), comparada con el régimen de una dosis diaria, el riesgo de hematoma espinal puede ser aumentado porque los niveles mínimos de actividad anti-Xa son mayores<sup>76</sup>.

El uso de la HBPM en pacientes sometidos al bloqueo del neuro eje se adoptó en Europa en 1987. Se usaban entre 20 a 40 mg en dosis únicas 12 horas antes del procedimiento quirúrgico. Para evitar la aparición de hematoma espinal, las recomendaciones eran la inserción/retirada del catéter epidural con intervalo mínimo de 10 a 12 horas después de la última dosis de HBPM. La dosis posterior era reiniciada después de ocho a 12 horas<sup>5,16</sup>. Así, las revisiones que tienen los datos de millones de pacientes mostraron que el bloqueo neuroaxial en uso de HBPM bajo el régimen europeo era seguro, con solamente un caso de hematoma espinal descrito<sup>77,78</sup>.

Por otro lado, en los Estados Unidos, la enoxaparina introducida en 1993 no tuvo recomendación con relación al tiempo entre la administración y la realización del bloqueo neuroaxial o retirada de catéter. La enoxaparina se administraba como rutina inmediatamente en el postoperatorio en la dosis de 30 mg dos veces al día. Después de cinco años de uso, la *Food and Drug Administration* (FDA) ya tenía relatos de 43 pacientes sometidos a bloqueos neuroaxiales que desarrollaron hematoma espinal<sup>79,80</sup>. En 1998, 13 casos de hematoma espinal asociados con HBPM se habían descrito en Europa, mientras que en los Estados Unidos llegaban a 60 casos<sup>24</sup>. Las razones para las elevadas tasas se atribuyeron a: (i) prescripción de mayor dosis diaria de HBPM; (ii) dosis más frecuentes, que tal vez conllevaran a niveles mínimos sanguíneos más elevados durante la inserción/retirada del catéter; (iii) falta de directrices prácticas del bloqueo del neuro eje y de la administración de la HBPM y (iv) mayor casuística<sup>19,24</sup>.

Después de la resolución de 2003 del segundo consenso de la *American Society of Regional Anesthesia* (Asra), 10 casos se relataron en la literatura de lengua inglesa relacionados con la combinación de hematoma espinal y HBPM. Cinco casos adicionales fueron reportados por el consenso del *Royal College of Anaesthetists* en Inglaterra en 97.925 bloqueos epidurales, pero sin una comprobación de la evidencia con la asociación de medicación anticoagulante<sup>12</sup>.

## Recomendaciones

1. Drogas antiplaquetarias y anticoagulantes orales administrados concomitantemente a HBPM aumentan el riesgo de hematoma espinal y en esas condiciones, el bloqueo se suprime. En los pacientes en tratamiento de AAS, parece prudente administrar la dosis de heparina para tromboprofilaxis en el postoperatorio(B)<sup>36</sup>. En esos pacientes, en el caso de que la HBPM sea administrada en el preoperatorio, esperar 24 horas para la realización del bloqueo o para la retirada del catéter epidural por el riesgo aumentado de sangramiento(C);<sup>6</sup>
2. El apareamiento de sangramiento durante la introducción de la aguja o catéter no justifica la cancelación de la cirugía. El inicio de la terapia con HBPM en esa circunstancia debe ocurrir 24 horas después del fin de la cirugía(D);<sup>6</sup>
3. En los pacientes en tromboprofilaxis preoperatoria con HBPM se recomienda el bloqueo neuroaxial después de 10 a 12 horas de la última dosis de HBPM(D);<sup>6</sup>
4. En pacientes con dosis terapéuticas de HBPM, como enoxaparina  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  a cada 12 horas, enoxaparina

- 1,5 mg.kg<sup>-1</sup> por día, dalteparina 120 UI.kg<sup>-1</sup> a cada 12 horas, dalteparina 200 UI.kg<sup>-1</sup> por día o tinzaparina 175 UI.kg<sup>-1</sup> por día, se recomienda el intervalo de por lo menos 24 horas entre la última dosis y el bloqueo neuroaxial, para asegurar la hemostasis normal(D);<sup>6</sup>
5. En pacientes en esquema profiláctico de 12 en 12 horas de HBPM profiláctica (enoxaparina 30 mg dos veces al día), debemos omitir una dosis para posibilitar el intervalo de 24 horas antes del bloqueo neuroaxial o la retirada del catéter(D);<sup>3</sup>
  6. Para uso postoperatorio de HBPM, la primera dosis debe ser administrada entre seis a ocho horas después de la cirugía. La segunda dosis de HBPM no debe ser administrada antes de 24 horas de la primera dosis. Así, el catéter epidural podrá ser mantenido con seguridad. Sin embargo, la retirada del catéter epidural debe ser hecha solamente después de 10 a 12 horas de aplicada la última dosis. La dosis posterior de HBPM, después de la retirada del catéter, debe ser aplicada después de dos horas. Ninguna droga que altere la hemostasis debe ser administrada por el riesgo de efectos aditivos(D);<sup>6</sup>
  7. Con la pauta de dos dosis diarias existe un menor riesgo de hematoma espinal y se recomienda la vigilancia continua. La primera dosis de HBPM debe ser administrada después de 24 horas de concluida la cirugía, independientemente de la técnica anestésica, y solamente en presencia de hemostasis quirúrgica adecuada. El catéter epidural debe ser retirado antes del retorno al esquema de HBPM. Si la opción es la técnica continua de analgesia, el catéter puede mantenerse hasta la mañana del día siguiente a la cirugía, siempre que se retire antes de la primera dosis de HBPM, que podrá ser administrada dos horas después de la retirada del catéter(D)<sup>6</sup>.

### Antagonistas de la vitamina K (cumarínicos)

Están incluidos aquí el acenocumarol, femprocumona y la warfarina. Esas drogas inhiben la síntesis y la gamma-carboxilación de los factores dependientes de la vitamina K: II, VII, IX, X, proteína C y S, haciéndolas incapaces de conectarse a las membranas fosfolipídicas plaquetarias durante la coagulación. El tiempo de protrombina (TP) y el índice normalizado internacional (INR) son los test más usados para monitorizar esas drogas y reflejan la actividad plasmática de tres de los cuatro factores de coagulación (II, VII y X). Experiencias clínicas sugieren que el nivel de la actividad del 40% de cada factor está a tono con la hemostasis normal o próximo del nivel normal<sup>80</sup>. RNI de 1,5 está asociado con la actividad del factor VII de 40%<sup>81</sup>. Como el factor VII posee una vida media más corta (aproximadamente seis horas), el aumento inicial del INR cuando los cumarínicos se usan, refleja la pérdida de la actividad del factor VII. Sin embargo, el efecto terapéutico de esas drogas es más dependiente de la reducción de los factores II o X, que tienen vidas medias relativamente más largas, 60 a 72 horas y 24 a 36 horas, respectivamente. Después de la interrupción del uso de la warfarina, el factor II es el último a normalizarse<sup>82</sup>. Así, después de la interrupción de esas drogas, el INR puede retornar a los valores próximos de los normales, a causa de la restauración de la actividad del factor VII. Sin embargo, los factores II y X pueden no haber sido restaurados a los

niveles hemostáticos normales<sup>81</sup>. Su efecto anticoagulante puede ser efectivamente evitado por medio de la administración de vitamina K, plasma fresco congelado o complejo protrombínico total (factores II, VII, IX y X)<sup>2</sup>.

Aunque la ASRA haya recomendado la retirada del catéter epidural con RNI menor que 1,5, ese valor ya ha sido cuestionado como siendo un valor conservador. Relatos muestran la retirada de catéteres epidurales con RNI más alto y sin intercurencias<sup>83,84</sup>. Si ocurren en las primeras 48 horas del uso de la medicación, es probable que existan niveles adecuados de actividad de factores de coagulación, particularmente de los factores II y X. Además de ese período, todos los factores dependientes de la vitamina K se afectarán. No existen relatos de caso de hematoma espinal en 11.235 pacientes que recibieron analgesia epidural después de la artroplastia total de rodilla y tratados con warfarina (5-10 mg) iniciada en la noche anterior al procedimiento. Los catéteres epidurales eran retirados a más tardar en 48 horas del postoperatorio. El promedio de RNI al momento de la retirada fue de 1,5 (0,9-4,3). El RNI fue menor que 1,5 en aproximadamente un 40% de los casos. Esas series sugieren que no solamente el valor del RNI debe ser considerado en el manejo del catéter epidural, sino también la duración de la terapia con warfarina, y que el prolongamiento por más de 48 horas puede representar un significativo aumento del riesgo de hematoma<sup>84</sup>.

El control de los pacientes en tratamiento de warfarina en el perioperatorio continúa siendo controversial. Las recomendaciones se fundamentan en la farmacología de la droga, relevancia clínica de los niveles y deficiencia de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, series de casos y relatos de hematoma espinal<sup>6</sup>.

### Recomendaciones

1. Hacer el bloqueo del neuro eje solamente entre cuatro a cinco días después de la interrupción de las drogas y confirmado con RNI normal. Considerar que en los primeros tres días después de la suspensión de la droga, la coagulación (reflejada principalmente por los niveles de los factores II y X), puede que no sea adecuada para la hemostasis a pesar de la reducción del RNI (que indica un retorno de la actividad del factor VII). Niveles adecuados de los factores II, VII, IX y X pueden no estar presentes hasta que el RNI esté dentro de los límites de referencia(B);<sup>6</sup>
2. En el caso de que la tromboprofilaxis con warfarina haya sido iniciada en el postoperatorio, retirar el catéter neuroaxial cuando el RNI esté menor que 1,5. Ese valor se obtuvo a partir de estudios que correlacionaron la hemostasis con los niveles de actividad de los factores de coagulación superiores al 40%. En ellos, la monitorización neurológica debe ser hecha por lo menos 24 horas después de la retirada del catéter(D);<sup>6</sup>
3. Cuando ocurra el reemplazo de los cumarínicos en el preoperatorio por HBPM o HNF, considerar las recomendaciones hechas para HNF y HBPM para la realización del bloqueo neuroaxial(D);<sup>2</sup>
4. Si el paciente está en tratamiento de bajas dosis de warfarina durante la analgesia epidural, monitorizar RNI diariamente(D)<sup>6</sup>.

## Inhibidores del factor Xa

### Fondaparinux (Arixtra®)

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe indirectamente el factor Xa de forma selectiva. Al contrario de la HBPM, no tiene un efecto sobre el factor IIa (trombina). La agregación plaquetaria no se afecta<sup>3</sup>. Ese compuesto tiene una biodisponibilidad de aproximadamente un 100% después de la administración subcutánea y una vida media de eliminación de 18 a 21 horas y se expulsa principalmente por los riñones. La vida media de eliminación se prolonga entre 36 a 42 horas cuando el aclaramiento de creatinina es menor que 50 mL.min<sup>-1</sup> y está contraindicado en los pacientes con aclaramiento menor que 30 mL.min<sup>-1</sup><sup>85</sup>. La dosis profiláctica es de 2,5 mg por vía subcutánea una vez al día.

Habitualmente es administrado entre 6 a 12 horas después de la cirugía, una vez que al ser usado en el preoperatorio, puede aumentar el riesgo del sangramiento quirúrgico sin mejorar la eficacia antitrombótica<sup>86</sup>. En virtud del uso postoperatorio, no hay problemas con la anestesia neuroaxial de punción única. Sin embargo, si el catéter es insertado, debe ser retirado solamente si faltan los niveles plasmáticos de fondaparinux. Las recomendaciones para el manejo del catéter epidural en pacientes en tratamiento de fondaparinux, obedecen a las condiciones usadas en el estudio de Singelyn y col.<sup>87</sup> Ese estudio evaluó 5.387 pacientes, de los cuales 1.428 se sometieron a procedimientos anestésicos regionales, y la dosis única del fondaparinux se omitió en la noche anterior a la retirada del catéter. Así, se garantizó un intervalo de 36 horas entre la última dosis de la droga y la retirada del catéter y 12 horas entre el tiempo de retirada del catéter y la próxima dosis del fondaparinux. Ningún caso de hematoma espinal fue descrito y no hubo aumento del riesgo de TVP<sup>87</sup>.

El *American College of Chest Physicians* (ACCP), incluso con dos casos descritos de TIH con el uso del fondaparinux, sugiere la droga en los pacientes con historial de TIH como opción a HBPM o HNF<sup>88</sup>.

### Recomendaciones

1. Con una posología profiláctica (2,5mg) en el postoperatorio, la anestesia neuroaxial puede ser usada si es atraumática. Si se usa, el catéter epidural debe ser retirado solamente después de 36 horas desde la última dosis del fondaparinux y la dosis posterior debe ser administrada solamente después de 12 horas de la retirada(D);<sup>3</sup>
2. La anestesia neuroaxial está contraindicada cuando el fondaparinux (5-10 mg/día) es usado en dosis terapéuticas, en virtud del riesgo de efecto residual imprevisible en el organismo(D)<sup>3</sup>.

### Rivaroxaban (Xarelto®)

El rivaroxaban es un inhibidor selectivo del factor Xa. Administrado por vía oral y aprobado para la prevención de TVP después de la cirugía de prótesis total de rodilla y cadera. El tratamiento es iniciado entre seis a ocho horas después de

la cirugía y con una dosis única de 10 mg los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre dos a cuatro horas. Algunos estudios demuestran una mejor eficacia con relación a la enoxaparina para la trombotprofilaxis<sup>89</sup> y de la misma forma cuando se le compara con las heparinas y los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de la TVP<sup>90</sup>.

El rivaroxaban posee una vida media de eliminación de cinco a nueve horas, poco influenciada por la función renal (33% de la eliminación ocurre por vía renal), una vez que también posee una eliminación hepática. Sin embargo, en los ancianos, la vida media puede ser prolongada para 11 a 13 horas<sup>3</sup>.

El rivaroxaban genera un prolongamiento del TTPa y del Heptest, pero esos test no están recomendados para evaluar el efecto anticoagulante de esa droga<sup>91</sup>. El tiempo de protrombina (TP) está influenciado por el rivaroxaban en dosis dependiente, en estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas<sup>92</sup>, y debe ser medido en segundos, y no por el RNI. Sin embargo, la monitorización de rutina no se considera necesaria. Como la mayoría de los nuevos anticoagulantes, el rivaroxaban no puede ser antagonizado<sup>2</sup>.

### Recomendaciones

1. En razón de la falta de estudios prospectivos, se recomienda un intervalo superior a dos vidas medias de eliminación (24 horas) para hacer el bloqueo neuroaxial o la retirada del catéter epidural<sup>28</sup>;
2. Como el pico plasmático se da entre dos a cuatro horas, la dosis posterior debe ser administrada entre cuatro a seis horas después de la retirada del catéter epidural(D);<sup>28</sup>
3. En el caso de que se dé la punción traumática con sangramiento, el rivaroxaban debe ser postergado por 24 horas(D)<sup>91</sup>.

### Apixaban (Eliquis®)

Inhibidor directo del factor Xa, administrado por vía oral. Tiene una biodisponibilidad de un 60% y no requiere biotransformación para su activación<sup>93</sup>. En contraste con los antagonistas de la vitamina K, no tiene interacción con los alimentos. Niveles plasmáticos máximos se obtienen en tres horas y la vida media aproximada de 12 horas (10 a 15 horas), y es necesaria la posología en dos dosis diarias<sup>93,94</sup>. No necesita monitorización de rutina de la coagulación. Solo un 25% se eliminan vía renal y un 75% por metabolismo hepático y biliar, que es segregado por vía intestinal.

Estudios aleatorios han demostrado la eficacia y la seguridad del apixaban después de las cirugías de prótesis de rodilla y cadera<sup>95-97</sup>. Una evaluación de 18.201 individuos con fibrilación atrial, que comparó el apixaban con la warfarina, demostró que el apixaban fue superior en la trombotprofilaxis y con un bajo riesgo de sangramiento y menor índice de mortalidad<sup>98</sup>. Basándonos en esos estudios, es probable que el apixaban logre la aprobación para la anticoagulación en la fibrilación atrial no valvular y para la trombotprofilaxis en las cirugías de cadera y rodilla.

## Recomendaciones

1. Usar las mismas reglas para los nuevos anticoagulantes o sea, un intervalo por encima de dos vidas medias de eliminación (20 a 30 horas), para hacer el bloqueo neuroaxial o la retirada del catéter epidural(D);<sup>3</sup>
2. Después de la retirada del catéter, reintroducir el apixaban entre cuatro a seis horas(D)<sup>3</sup>.

## Inhibidores de la trombina

### Dabigatrán (Pradaxa®)

El Dabigatrán es un nuevo inhibidor reversible de la trombina, administrado por vía oral y recientemente aprobado para la profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugía de prótesis de cadera y rodilla<sup>99</sup>. El dabigatrán es administrado bajo la forma de la pro-droga dabigatrán etexilato, que se convierte en dabigatrán por esterasas plasmáticas. Ese compuesto posee una vida media de 12 a 17 horas, es eliminado principalmente por vía renal y no puede ser antagonizado. Después de su administración, los niveles plasmáticos máximos se alcanzan entre dos a cuatro horas. Los efectos de la droga en uso continuo pueden persistir por cinco a siete días, dependiendo de la función renal<sup>1</sup>.

El tratamiento se inicia entre una a cuatro horas después de la cirugía, con dosis que varían de 75 mg (aclaramiento de creatinina entre 30 a 50 mL.min<sup>-1</sup>) a 110 mg (función renal normal). La dosis aumenta para 150 mg a 220 mg en los días posteriores. El dabigatrán prolonga el TTPa, sin efecto lineal. El tiempo de trombina (TT) es particularmente sensible y la referencia para el control de la anticoagulación, con linealidad entre dosis-respuesta en las concentraciones terapéuticas<sup>1</sup>. La reversión de la anticoagulación es teóricamente posible por medio de la administración de factor VIIa recombinante, aunque eso no haya sido clínicamente testado<sup>100</sup>.

La eficacia del dabigatrán (220 mg) en la prevención de la TVP es comparable con la enoxaparina (40 mg.dia<sup>-1</sup>) y sin aumento del sangramiento<sup>101</sup>. Estudios preliminares con el dabigatrán y el bloqueo neuroaxial se han venido realizando con respecto a la retirada del catéter epidural entre cuatro a seis horas antes de la primera dosis. No hay estudios con pacientes en tratamiento de dabigatrán y tratamiento con catéteres epidurales.

## Recomendaciones

1. Como la profilaxis de TVP con el dabigatrán se inicia en el postoperatorio, no existe limitación al bloqueo neuroaxial sencillo(D);<sup>3</sup>
2. La interrupción del tratamiento con dabigatrán debe ser de por lo menos siete días antes del bloqueo neuroaxial, para permitir el retorno de la coagulación normal(D);<sup>1</sup>
3. La vida media de 12 a 17 horas del dabigatrán sugiere un intervalo de 34 horas entre la última dosis y la manipulación o la retirada del catéter. Sin embargo, el fabricante<sup>102</sup> recomienda *evitar* el catéter epidural en los pacientes bajo tratamiento con esa droga y que la

primera dosis se administre por lo menos dos horas después de la retirada del catéter(D);<sup>3</sup>

4. Sin embargo, como el nivel plasmático máximo puede ser alcanzado en dos horas, se debe respetar el intervalo mínimo de seis horas después de la retirada del catéter para iniciar la droga(D)<sup>2</sup>.

### Argatroban (Argatra®)

El argatroban es un inhibidor directo reversible de la trombina que se conecta a las diferentes formas de trombina<sup>103,104</sup>. El argatroban está indicado para pacientes con trombosis asociada con la trombocitopenia inducida por heparina (TIH) por la ausencia de interacción con el factor plaquetario 4 (FP4)<sup>2</sup>.

El argatroban es administrado intravenosamente de forma continua, es eliminado exclusivamente por el hígado y puede ser usado en la insuficiencia renal. La dosis de 0,5-2 µg.kg.min<sup>-1</sup> se ajusta para mantener el TTPa entre 1,5 a 3 del valor normal. En pacientes con una buena función hepática, la normalización del TTPa ocurre entre dos a cuatro horas desde el final de la infusión, en virtud de la vida media corta de 35 a 45 minutos<sup>105</sup>.

## Recomendaciones

1. La inserción subaracnoidea/epidural de la aguja/catéter debe hacerse por lo menos cuatro horas después de la interrupción de la droga. El retorno con la droga después del bloqueo o de la retirada del catéter, es de dos horas y siempre se excluye el efecto coagulante residual por medio de la dosificación del TTPa o TCA(D);<sup>2</sup>
2. Si el paciente está bajo tratamiento con el argatroban terapéutico a causa del diagnóstico de TIH aguda, el tratamiento no debe ser interrumpido, en virtud del riesgo de tromboembolismo. Por tanto, el bloqueo está contraindicado(D)<sup>2</sup>.

### Desirudin (Iprivask®) y lepirudin (Refludan®)

Las hirudinas recombinantes, desirudin y lepirudin, son de la primera generación de los inhibidores directos de la trombina y son administradas por vía parenteral. No presentan interacción con el factor plaquetario 4 (FP4) y por lo tanto, no desencadenan trombocitopenia inducida por heparina (TIH). La desirudin está indicada para la profilaxis de TVP y la lepirudin para el tratamiento de TVP en pacientes con historial de TIH<sup>3</sup>.

Tanto la lepirudin como la desirudin poseen una vida media de 1,3 a dos horas, pero aumentan significativamente en la insuficiencia renal. A causa del riesgo potencial de sangramientos, el efecto anticoagulante de las hirudinas debe ser como rutina monitorizado con TTPa o ECT (Ecarin Clotting Time)<sup>106</sup>.

## Recomendaciones

1. Esperar entre ocho a 10 horas desde la última dosis en pacientes con función renal normal, para realizar

el bloqueo neuroaxial con instalación o no de catéter epidural(D);<sup>3</sup>

- Esperar entre ocho a 10 horas desde la última dosis en pacientes con función renal normal, para la retirada del catéter epidural(D);<sup>3</sup>
- Esperar entre dos a cuatro horas para reiniciar esas drogas después de la punción o de la retirada del catéter epidural(D);<sup>3</sup>
- Siempre confirmar la inexistencia de efecto anticoagulante residual por dosificación del TTPa y ECT(D)<sup>3</sup>.

## Bloqueo neuroaxial y exámenes laboratoriales

Consensos y directrices actuales determinan que el bloqueo neuroaxial no debe ser hecho en pacientes con trombocitopenia; sin embargo, ninguno de ellos determina el límite mínimo del número de plaquetas para hacer el bloqueo neuroaxial<sup>4</sup>.

La función plaquetaria parece ser más importante que el número aislado de plaquetas<sup>107</sup> y los investigadores sugieren como aceptable el conteo mayor que 50 mil  $\text{mm}^{-3}$  con una función preservada, mientras el conteo mayor que 100 mil  $\text{mm}^3$  es aceptable sin considerar el test de evaluación de la función plaquetaria<sup>108,109</sup>.

Un estudio reciente demostró que en ausencia de los factores de riesgo, el conteo de plaquetas  $> 80$  mil  $\text{mm}^{-3}$  se considera seguro para la realización de los bloqueos subaracnoideos/epidurales y el conteo  $> 40$  mil  $\text{mm}$  lumbar sencilla<sup>110</sup>.

En cuanto a la hemostasis secundaria, el nivel de actividad de 40% de cada factor es adecuado para la hemostasis normal o próximo del normal<sup>80</sup>. RNI de 1,5 está asociado con la actividad del factor VII de 40%. El sangramiento puede ocurrir si el nivel de cualquier factor de coagulación está reducido a 20-40% de su valor habitual<sup>81</sup>.

## Recomendaciones

- Bloqueos subaracnoideos o epidurales, si faltan los factores de riesgo para el sangramiento, podrán hacerse con el conteo plaquetario por encima de 80 mil  $\text{mm}^{-3}$  (D);<sup>116</sup>
- Considerar RNI  $< 1,5$  para la realización segura de bloqueos del neuro eje(D)<sup>6</sup>.

## Bloqueos de nervios periféricos y anticoagulantes

Aunque el hematoma espinal sea la mayor complicación hemorrágica de la anestesia regional, a causa de la naturaleza catastrófica de sangramiento en espacio restringido y no comprensible, el riesgo asociado posterior a los bloqueos de plexo y de los nervios periféricos permanece indeterminado.

La presencia de hematoma puede aumentar la morbilidad y la mortalidad y existen casos relatados que envuelven el hematoma retroperitoneal después del bloqueo de plexo lumbar durante el uso de enoxaparina o clopidogrel. En uno de esos relatos, el catéter introducido en el plexo lumbar fue retirado 1,5 hora después de la última dosis de heparina<sup>111,112</sup>.

Aunque la mayoría de los casos haya evolucionado sin daños neurológicos, hubo un prolongamiento del ingreso del paciente, con un daño y su insatisfacción, como también la necesidad de transfusión de concentrados de hemáties. Algunos presentaron déficits motores y sensitivos, insuficiencia renal y muerte por hemorragia<sup>111-113</sup>.

La Sociedad Alemana de Anestesiología y Medicina Intensiva adopta las mismas recomendaciones para bloqueos neuroaxiales y bloqueos de nervio periférico o plexo en pacientes en tratamiento con drogas antitrombóticas<sup>114</sup>. La Sociedad Austríaca diferencia los bloqueos neuroaxiales de los periféricos profundos o superficiales<sup>115</sup>. Esos últimos, como el bloqueo de plexo braquial vía axilar, bloqueo de nervio femoral o bloqueo ciático en los abordajes más distales, pueden ser hechos en presencia de AAS y anticoagulantes<sup>115</sup>.

Con el uso cada vez mayor del ultrasonido para la ayuda en los bloqueos periféricos y de plexo, el número de complicaciones como punción vascular, se redujo a causa de la visualización dinámica de las estructuras adyacentes al nervio que sería bloqueado<sup>116</sup>. Tal vez así, las evidencias demostrarán la real disminución de las tasas de complicaciones con esa técnica y podrán entonces recomendar el uso relativamente seguro en pacientes anticoagulados de los bloqueos periféricos guiados por ultrasonido.

## Recomendaciones

- Respetar el intervalo entre la administración de la HBPM y la inserción/retirada de catéteres similar a los aplicados a los bloqueos neuroaxiales(D);<sup>3</sup>
- No retirar ningún catéter en el período de mayor actividad del anticoagulante(D);<sup>3</sup>
- En virtud de la morbilidad asociada al hematoma retroperitoneal, los bloqueos paravertebrales o de plexo lumbar reciben las mismas recomendaciones usadas en los bloqueos neuroaxiales(D);<sup>115</sup>
- Los bloqueos superficiales, como axilar, femoral o ciático distal, pueden hacerse en presencia de la terapia anticoagulante o antiplaquetaria(D)<sup>115</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

## Bibliografía

- Horlocker TT. Regional anaesthesia in the patient receiving antithrombotic and antiplatelet therapy. *Br J Anaesth*. 2011;107:96–106.
- Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24:121–31.
- Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:999–1015.
- Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol*. 2010;149:195–208.
- Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular heparin: Pro. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1993;28:179–81.
- Horlocker TT, Birnbach DJ, Connis RT, et al. Practice advisory for the prevention, diagnosis, and management of infectious

- complications associated with neuraxial techniques: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on infectious complications associated with neuraxial techniques. *Anesthesiology*. 2010;112:530–45.
7. Schroeder DR. Statistics: detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesthesia Pain Med*. 1998;23:183–9.
  8. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology*. 2004;101:950–9.
  9. Cameron CM, Scott DA, McDonald WM, et al. A review of neuraxial epidural morbidity: experience of more than 8000 cases at a single teaching hospital. *Anesthesiology*. 2007;106:997–1002.
  10. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*. 2007;62:335–41.
  11. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, et al. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 2008;101:832–40.
  12. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JA. Major complications of central neuraxial block: report on the third national audit project of the royal college of anaesthetists. *Br J Anaesth*. 2009;102:179–90.
  13. Brem SS, Hafler DA, Van Uitert RL, et al. Spinal subarachnoid hematoma: a hazard of lumbar puncture resulting in reversible paraplegia. *N Eng J Med*. 1981;304:1020–1.
  14. Ruff RL, Dougherty Jr JH. Complications of lumbar puncture followed by anticoagulation. *Stroke*. 1981;12:879–81.
  15. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg*. 1986;65:1201–7.
  16. Vandermeulen EP, Van AH, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 1994;79:1165–77.
  17. Wulf H. Epidural anesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth*. 1996;43:1260–71.
  18. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuraxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:164–77.
  19. Tryba M, Wedel DJ. Central neuraxial block and low molecular weight heparin (enoxaparin): lessons learned from different dosage regimes in two continents. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;111:100–4.
  20. Lawton MT, Porter RW, Heiserman JE. Surgical management of spinal epidural hematoma: relationship between surgical timing and neuro-logical outcome. *J Neurosurg*. 1995;83:1–7.
  21. Meikle J, Bird S, Nightingale JJ, et al. Detection and management of epidural haematomas related to anaesthesia in the UK: a national survey of current practice. *Br J Anaesth*. 2008;101:400–4.
  22. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998;23:178–82.
  23. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, et al. Neuraxial blockade and thromboembolism prophylaxis/antithrombotic therapy: revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzth*. 2003;44:218–30.
  24. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28:172–97.
  25. Llau Pitarch JV, De Andres Ibanez J, Gomar Sancho C. Guidelines of hemostasis inhibiting drugs and neuraxial anaesthesia (Spanish). *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2005;52:413–20.
  26. Vandermeulen E, Singelyn F, Vercauteren M, et al. Belgian guidelines concerning central neural blockade in patients with drug-induced alteration of coagulation: an update. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005;56:139–46.
  27. Llau JV, De AJ, Gomar C. Anticlotting drugs and regional anaesthetic and analgesic techniques: comparative update of the safety recommendations. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24:387–98.
  28. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia*. 2007;62:1154–60.
  29. Cronberg S, Wallmark E, Soderberg I. Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 non-steroidal analgesics to humans. *Scand J Haematol*. 1984;33:155–9.
  30. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al. Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:124–32.
  31. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218–22.
  32. Clasp (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group Clasp: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet*. 1994;343:619–29.
  33. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg*. 1995;80:303–9.
  34. Horlocker TT, Bajwa ZH, Ashraf Z, et al. Risk assessment of hemorrhagic complications associated with nonsteroidal antiinflammatory medications in ambulatory pain clinic patients undergoing epidural steroid injection. *Anesth Analg*. 2002;95:1691–7.
  35. Stafford-Smith M. Impaired haemostasis and regional anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1996;43:129–41.
  36. Hull R, Pineo G, MacIsaac S. Low-molecular-weight heparin prophylaxis: preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res*. 2000;101:155–62.
  37. Patrono C, Baigent C, Hirsh J, et al. Antiplatelet drugs: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest*. 2008;133:199–233.
  38. Burger W, Chemnitz JM, Kneissl GD, et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention: cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation: review and meta-analysis. *J Intern Med*. 2005;257:399–414.
  39. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:456–9.
  40. Collet J, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110:2361–7.
  41. Herren T, Stricker H, Haerberli A, et al. Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation*. 1994;90:2679–86.
  42. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary. *Circulation*. 2007;116:1971–96.
  43. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141:S326–50.

44. Vandermeulen E. Is anticoagulation and central neural blockade a safe combination? *Curr Opin Anaesthesiol.* 1999;12:539–43.
45. Denninger MH, Necciari J, Serre-Lacroix E, Sissmann J. Clopidogrel antiplatelet activity is independent of age and presence of atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost.* 1999;25(S2):41–5.
46. Fox KA, Mehta SR, Peters R, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non ST-elevation acute coronary syndrome: the clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent ischemic events (Cure) trial. *Circulation.* 2004;110:1202–8.
47. Angiolillo DJ, Bhatt DL, Gurbel PA, et al. Advances in antiplatelet therapy: agents in clinical development. *Am J Cardiol.* 2009;103:40–51.
48. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med.* 2007;357:2001–15.
49. Collier BS. Anti-GPIIb/IIIa drugs: current strategies and future directions. *Thromb Haemost.* 2001;86:427–43.
50. Harrington RA, Armstrong PW, Graffagnino C, et al. Dose-finding, safety, and tolerability study of an oral platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor, lotrafiban, in patients with coronary or cerebral atherosclerotic disease. *Circulation.* 2000;102:728–35.
51. Brown DL, Fann CS, Chang CJ. Meta-analysis of effectiveness and safety of abciximab versus eptifibatid or tirofiban in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2001;87:537–41.
52. Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the onset and offset of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 2009;120:2577–85.
53. Schror K. The pharmacology of cilostazol. *Diabetes Obes Metab.* 2002;4:514–9.
54. Woo SK, Kang WK, Kwon KI. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antiplatelet and cardiovascular effects of cilostazol in healthy humans. *Clin Pharmacol Therap.* 2002;71:246–52.
55. Sobel M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy for peripheral artery occlusive disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest.* 2008;133:5815–43.
56. Kaneda T, Urimoto G, Suzuki T. Spinal epidural hematoma following epidural catheter removal during antiplatelet therapy with cilostazol. *J Anesth.* 2008;22:290–3.
57. Llau JV, Ferrandis R. New anticoagulants and regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:661–6.
58. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest.* 2008;133:141–59.
59. Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest.* 1995;108:S258–75.
60. Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:157–63.
61. Sandhu H, Morley-Forster P, Spadafora S. Epidural hematoma following epidural analgesia in a patient receiving unfractionated heparin for thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;25:72–5.
62. Pay LL, Chiu JW, Thomas E. Postoperative epidural hematoma or cerebrovascular accident? A dilemma in differential diagnosis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46:217–20.
63. Schwarz SK, Wong CL, McDonald WN. Spontaneous recovery from a spinal epidural hematoma with atypical presentation in a nonagenarian. *Can J Anaesth.* 2004;51:557–61.
64. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al. Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: a metaanalysis. *Chest.* 2007;131:507–16.
65. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, et al. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:966–9.
66. Davignon KR, Maslow A, Chaudrey A, et al. Epidural hematoma: when is it safe to heparinize after the removal of an epidural catheter? *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2008;22:774–8.
67. Liu SS, Block BM, Wu CL. Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology.* 2004;101:153–61.
68. Roediger L, Larbuisson R, Lamy M. New approaches and old controversies to postoperative pain control following cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:539–50.
69. Ho AM, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest.* 2000;117:551–5.
70. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1997;84:1211–21.
71. Gogarten W, Van Aken H, Buttner J, et al. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation. Revised recommendations of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensivmed.* 2007;48:S109–24.
72. Chaney MA. Cardiac surgery and intrathecal/epidural techniques: at the crossroads? *Can J Anaesth.* 2005;52:783–8.
73. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Eng J Med.* 1997;337:688–98.
74. Sanderink G-JCM, Guimart CG, Ozoux ML, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prophylactic dose of enoxaparin once daily over 4 days in patients with renal impairment. *Thromb Res.* 2002;105:225–31.
75. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med.* 1995;332:1330–5.
76. Douketis JD, Kinnon K, Crowther MA. Anticoagulant effect at the time of epidural catheter removal in patients receiving twice-daily or once-daily low-molecular-weight heparin and continuous epidural analgesia after orthopedic surgery. *Thromb Haemost.* 2002;88:37–40.
77. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia – is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36:605–9.
78. Bergqvist D, Lindblad B, Matzsch T. Risk of combining low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural or spinal anesthesia. *Seminars in Thromb Hemost.* 1993;19:147–51.
79. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, et al. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Eng J Med.* 1998;338:1774–5.
80. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemos.* 1989;62:788–91.
81. Enneking FK, Benzon H. Oral anticoagulants and regional anesthesia: a perspective. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:140–5.
82. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based v Clinical Practice Guidelines. 8<sup>th</sup> ed. *Chest.* 2008;133:S160–98.
83. Buvanendran A, Lubenow T, Majewski M, et al. The INR values at removal of epidural catheter in 4013 patients receiving warfarin. *ASA Annual Meeting*, Available at:

- <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/searchArticle.htm>, 2008. Acceso: dez. 2012.
84. Parvizi J, Viscusi ER, Frank HG, et al. Can epidural anesthesia and warfarin be coadministered? *Clin Orthop Relat Res*. 2007;456:133–7.
  85. Sanofi-Synthelabo & Organon NV. Clinical Investigator Brochure Org31540/SR 90107A. 10<sup>o</sup> ed. Apr. 2001.
  86. Kwong LM, Muntz JE. Thromboprophylaxis dosing: the relationship between timing of first administration, efficacy, and safety. *Am J Orthop*. 2002;31:16–20.
  87. Singelyn FJ, Verheyen CCPM, Piovella F, et al. The safety and efficacy of extended thromboprophylaxis with fondaparinux after major orthopedic surgery of the lower limb with or without a neuraxial or deep peripheral nerve catheter. *Anesth Analg*. 2007;105:1540–7.
  88. Linkins L, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia antithrombotic therapy and prevention of Ttombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 9<sup>th</sup> ed. Chest. 2012;141:495–530.
  89. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Eng J Med*. 2008;358:2765–75.
  90. Buller H, Lensing A, Prins M, et al. 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 EinsteinI-DVT Dose-Ranging Study. *Blood*. 2008;112:2242–7.
  91. Bayer Xarelto. Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/xarelto/H-944-PI-en.pdf>; 2009.
  92. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – An oral, direct factor Xa inhibitor after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61:873–80.
  93. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010;121:1523–32.
  94. Garcia D, Libby E, Crowther MA. The new oral anticoagulants. *Blood*. 2010;115:15–20.
  95. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement. *N Eng J Med*. 2009;361:594–604.
  96. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement: a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2010;375:807–15.
  97. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Eng J Med*. 2010;363:2487–98.
  98. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med*. 2011;365:981–92.
  99. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 9<sup>th</sup> ed. Chest. 2012;141:120–51.
  100. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:1–22.
  101. Eriksson B, Dahl O, Rosencher N, et al. Oral dabigatran Etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the remodel randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178–85.
  102. Boehringer-Ingelheim Pradaxa. Summary of Product Characteristics. Available from: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/pradaxa/H-829-PI-en.pdf>, 2009.
  103. Kaplan KL. Direct thrombin inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4:653–66.
  104. Kathiresan S, Shiomura J, Jang IK. Argatroban. *J Thromb Thrombol*. 2002;13:41–7.
  105. Yeh RW, Jang I-K. Argatroban: update. *Am Heart J*. 2006;151:1131–8.
  106. Greinacher A. Lepirudin: a bivalent direct thrombin inhibitor for anticoagulation therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2004;2:339–57.
  107. Abramovitz S, Beilin Y. Thrombocytopenia, low molecular weight heparin, and obstetric anesthesia. *Anesthesiol Clin N Am*. 2003;21:99–109.
  108. Douglas MJ. Coagulation abnormalities and obstetric anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1991;38:17–25.
  109. Schindler M, Gatt S, Isert P, et al. Thrombocytopenia and platelet functional defects in pre-eclampsia: implications for regional anaesthesia. *Anaesth Intens Care*. 1990;18:169–74.
  110. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*. 2010;148:15–25.
  111. Aveline C, Bonnet F. Delayed retroperitoneal haematoma after failed lumbar plexus block. *Br J Anaesthesia*. 2004;93:589–91.
  112. Maier C, Gleim M, Weiss T, et al. Severe bleeding following lumbar sympathetic blockade in two patients under medication with irreversible platelet aggregation inhibitors. *Anesthesiology*. 2002;97:740–3.
  113. Weller RS, Gerancher JC, Crews JC, et al. Extensive retroperitoneal hematoma without neurologic deficit in two patients who underwent lumbar plexus block and were later anticoagulated. *Anesthesiology*. 2003;98:581–5.
  114. Buttner J, Burkle H, Gogarten W, et al. Thromboembolism prophylaxis and peripheral nerve blocks for regional anaesthesia. Guideline of the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesth Intensiv Med*. 2005;46:319–22.
  115. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gu M, et al. Locoregional anesthesia and coagulation inhibitors. Recommendations of the Task Force on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist*. 2005;54:476–84.
  116. Marhofer P, Chan VWS. Ultrasound-guided regional anesthesia: current concepts and future trends. *Anesth Analg*. 2007;104:1265–9.