



Universitas Médica

ISSN: 0041-9095

revistascientificasjaveriana@gmail.com

Pontificia Universidad Javeriana

Colombia

Alvarado Arteaga, Iván Mauricio

Manejo perioperatorio de la anticoagulación en pacientes tratados crónicamente con warfarina (con énfasis en la sustitución ambulatoria con heparinas de bajo peso molecular)

Universitas Médica, vol. 53, núm. 3, julio-septiembre, 2012, pp. 272-292

Pontificia Universidad Javeriana

Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231026412005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo perioperatorio de la anticoagulación en pacientes tratados crónicamente con warfarina

(con énfasis en la sustitución ambulatoria con heparinas de bajo peso molecular)

IVÁN MAURICIO ALVARADO ARTEAGA¹**Resumen**

El manejo de la anticoagulación perioperatoria en pacientes tratados crónicamente con warfarina es un problema clínico frecuente y de difícil manejo. La suspensión de la anticoagulación durante un procedimiento podría poner en riesgo de eventos tromboembólicos y continuarla podría generar sangrado excesivo. La evidencia al respecto es limitada y las guías por consenso de expertos son inconsistentes. La ausencia de esquemas de manejo claros y el uso indiscriminado de reemplazo transitorio con heparina no fraccionada genera demoras, sobrecostos y días de hospitalización innecesarios. En el presente texto se discuten las posibles variables y riesgos a considerar en la toma de decisiones y se revisa la evidencia concerniente al uso de heparinas de bajo peso molecular para la sustitución transitoria y ambulatoria de la anticoagulación en el perioperatorio; además, se proponen una guía de recomendaciones y un algoritmo novedoso y sencillo, que facilite su implementación.

Palabras clave: periodo perioperatorio, anticoagulantes, warfarina, heparina de bajo-peso-molecular.

1 Médico anestesiólogo, Hospital Universitario San Ignacio. Profesor ad honorem de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 06/11/2011

Revisado: 30/03/2012

Aceptado: 11/05/2012

Title

Perioperative Management of Long-Term Warfarin Anticoagulated Patients (Focused on Outpatient Bridging with Low Molecular Weight Heparins)

Abstract

Management of patients under chronic coumadin anticoagulation on the perioperative setting is a frequent and problematic clinical scenario. Temporary interruption of anticoagulation during surgical procedures places the patients at risk of thrombo-embolic events and on the other hand, keeping anticoagulation throughout surgery puts them at risk of bleeding complications. There is limited evidence in this topic and clinical guidelines based on expert opinion are inconsistent. The lack of clear guidelines and the indiscriminate use of unfractionated heparin for transitional replacement generate delays, extra costs and is cause of unnecessary days of hospitalization. This text discusses the possible variables and risks to consider in decision making and also the evidence in regards to low molecular weight heparins for transitional and perioperative outpatient replacement of anticoagulation called "bridging". A practical guideline and a simple algorithm are proposed in order to facilitate its implementation.

Key words: Perioperative care, anticoagulants, warfarin, low-molecular-weight heparin.

Impacto del problema

Al menos el 1,4% de la población adulta sufre condiciones médicas que la pone en riesgo constante de eventos tromboembólicos [1], y este porcentaje podría venir en aumento [2]. Estos pacientes requieren administración continua de anticoagulantes orales, de los cuales la warfarina es la opción más utilizada en

nuestro medio, y se calcula que al menos el 10% de ellos se programa para una intervención quirúrgica cada año [3]. Continuar la anticoagulación oral en cercanía o durante una intervención quirúrgica aumenta el riesgo de sangrado [4,5], lo que obliga a la suspensión previa de la warfarina y reinicio posterior; pero, dada su vida media relativamente larga, se genera un periodo de varios días sin efecto anticoagulante, lo cual aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos durante el perioperatorio [3,6,7]. Todo lo anterior configura un problema clínico frecuente y de difícil manejo.

Para sobrellevar este problema, surge la necesidad de utilizar agentes anticoagulantes de más corta acción, que reemplacen transitoriamente la warfarina y permitan disminuir al mínimo los días desprovistos de anticoagulación. En la literatura anglosajona, a esta práctica se le conoce con el término *bridging*, aunque algunos lo traducen con el término poco castizo de *punteo*. En la presente revisión la llamaremos *terapia-puente*. Tradicionalmente se realiza con heparina no fraccionada, en infusión intravenosa, que obliga a la hospitalización varios días previos a la cirugía, para la adecuada titulación y monitorización del efecto anticoagulante, y esto podría generar días de hospitalización innecesarios, trámites e interconsultas inoficiosas y sobrecostos no justificados para los pacientes, instituciones y sistemas de salud.

Recientemente se ha intentado introducir las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), como reemplazo transitorio de la anticoagulación, pero de manera ambulatoria, gracias a su fácil administración subcutánea y su efecto predecible, que generalmente obvia la necesidad de monitoreo paraclínico. Todo esto disminuiría la estancia hospitalaria y costos; sin embargo, existen dudas entre los clínicos involucrados acerca de su utilidad, seguridad, dosificación y esquemas de suspensión y reinicio.

Varias sociedades científicas del mundo han intentado reunir la literatura disponible al respecto, analizarla de forma sistemática y, por consenso de expertos, formular esquemas de manejo a manera de guías de práctica clínica basadas en la evidencia [8-10]. Además, numerosas revisiones narrativas por expertos en el tema formulan esquemas de manejo perioperatorio [11-22]. Por desgracia, tienden a abordar el problema de una forma excesivamente compleja y no hay consenso ni uniformidad en sus recomendaciones.

La presente revisión discute la evidencia más relevante y propone un esquema simple de manejo, representado en un algoritmo sencillo (figura 1), que resuma y respete los parámetros fijados en el ámbito internacional y sea aplicable a nuestra realidad cotidiana enfocándose principalmente en el manejo pre y postoperatorio de cirugía electiva. La rever-

sión de la warfarina en casos urgentes no se incluye en el presente texto, la cual se espera sea tema de una revisión independiente.

Variables y riesgos para considerar en la toma de decisiones

Existen muchos factores que se deben considerar en el momento de elegir un esquema de anticoagulación perioperatorio: el riesgo de sangrado quirúrgico, el riesgo de tromboembolismo al suspender la anticoagulación y su aumento adicional, relacionado con la intervención quirúrgica, el perfil farmacológico de los anticoagulantes involucrados y sus posibles efectos adversos, el tipo de anestesia planeada, las preferencias del paciente y la diferencia de costos entre los esquemas [14].

En el periodo preoperatorio, las dos variables con más relevancia en la toma de decisiones serían: el riesgo de sangrado relacionado con el procedimiento planeado (y su aumento concomitante con los fármacos anticoagulantes) y el riesgo de eventos tromboembólicos durante el preoperatorio (y la forma en que se modifica con los agentes de terapia-puente). El riesgo de sangrado determina la necesidad de suspender la warfarina con suficiente antelación, previa al procedimiento, y el riesgo tromboembólico afecta la necesidad de terapia-puente, dosis y esquema de utilización.

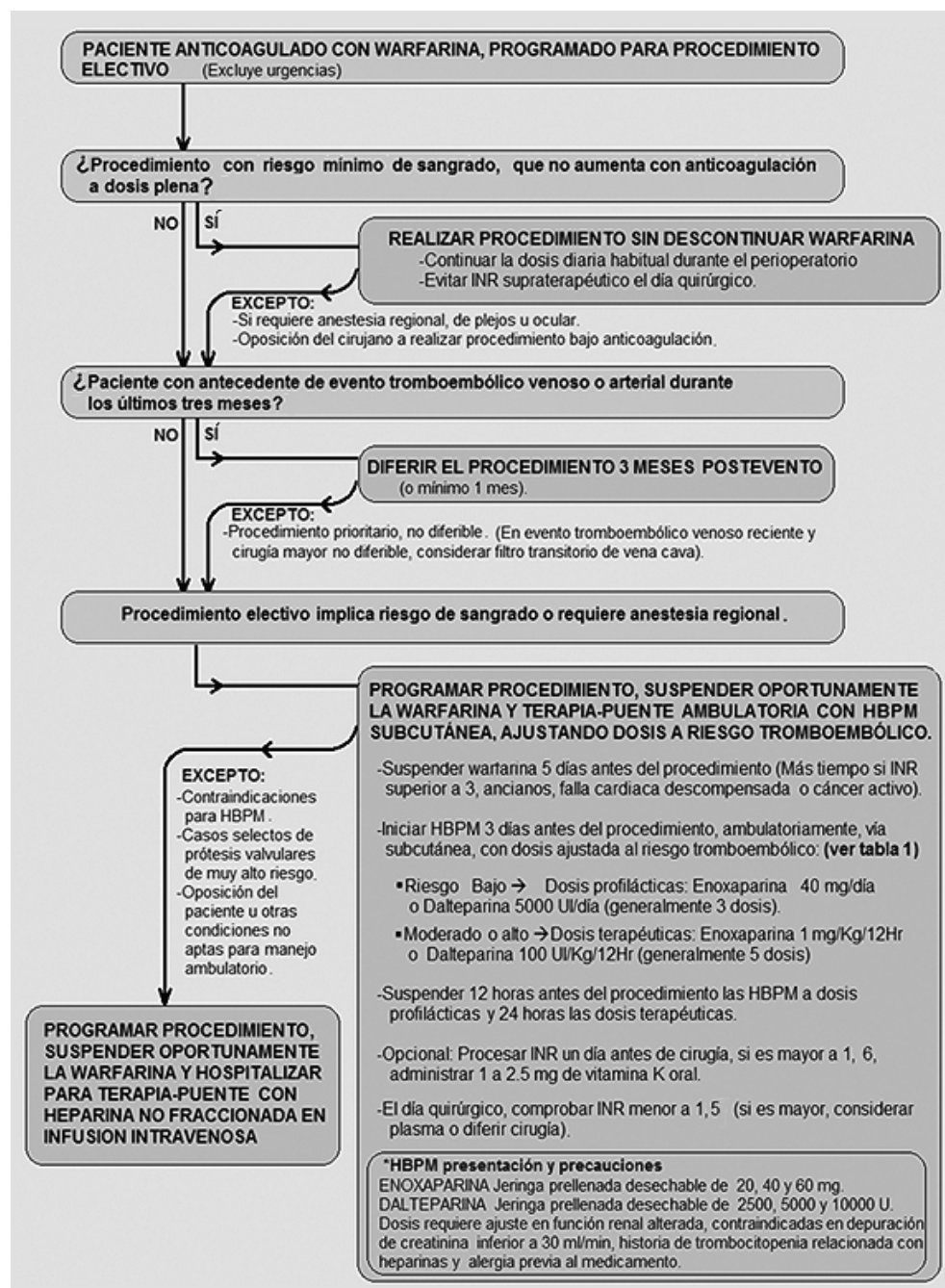


Figura 1. Algoritmo de manejo preoperatorio para pacientes en tratamiento con warfarina programados para procedimientos electivos.

Los riesgos involucrados deben evaluarse en términos de probabilidad y repercusión clínica; es decir, es importante la posibilidad de aparición del evento adverso, pero también su gravedad y las posibles consecuencias, en términos de muerte o incapacidad permanente. Valiéndose de escalas, se intenta predecir el riesgo y clasificarlo en gravedad o intensidad, para luego establecer puntos de cohorte relevantes para la toma de decisiones.

Clasificación del riesgo de sangrado perioperatorio

Se ha estimado un riesgo de muerte de entre el 3 y el 9%, por sangrado mayor relacionado con cumarínicos [5]. En términos de morbilidad, las consecuencias del sangrado se traducen en necesidad de reoperación de urgencia, eventos adversos cardíacos y respiratorios, aumento del riesgo de infección y posibles consecuencias a largo plazo relacionadas con cicatrización y dolor crónico [4,15,23]. Adicionalmente, el sangrado puede retrasar el reinicio de la anticoagulación y aumentar el periodo en riesgo de evento tromboembólico [24].

Con base en el procedimiento planeado, se han propuesto múltiples escalas que intentan relacionarlo con la probabilidad y la intensidad del sangrado; sin embargo, no existe consenso actual en cuanto a número de grupos y puntos de corte. Por ejemplo, una escala reciente propone una clasificación de dos grupos:

riesgo bajo (relacionado con 0-2% de probabilidad de sangrado mayor durante los primeros dos días) y riesgo alto (2-4% de probabilidad) [11]; otras sugieren clasificaciones de tres o cuatro grupos de riesgo [13,16,20]. Aun más decepcionante es su bajo poder predictivo, posiblemente debido a la poca relación entre el procedimiento planeado con el sangrado posterior y a la multitud de factores adicionales involucrados no incluidos en las escalas [15,18,21]. Por todo lo anterior, la clasificación minuciosa del procedimiento planeado en un determinado grupo de riesgo tendría poca relevancia en la planeación preoperatoria.

Resulta más práctico establecer un punto de corte con implicación en el manejo, estableciendo los procedimientos que impliquen algún grado de sangrado, que pueda verse aumentado por el efecto anticoagulante y, por ende, ameriten suspensión oportuna de la warfarina; separándolos de los procedimientos con un mínimo riesgo de sangrado, que no aumenta con la anticoagulación plena y pueden ser realizados sin suspensión de la warfarina.

Procedimientos con riesgo mínimo de sangrado que no aumenta con la anticoagulación

Existe un grupo de procedimientos mínimamente invasivos que implican un muy bajo riesgo de sangrado sobre los que la

anticoagulación plena no ha mostrado aumentar su cantidad ni repercusión. Vale la pena hacer hincapié en que no todos los procedimientos clasificados como “cirugía menor” son equiparables a este grupo; para delimitarlo de manera precisa se menciona a continuación.

Los procedimientos con riesgo mínimo de sangrado, que no aumenta con anticoagulación a dosis plena incluyen: intervenciones odontológicas menores, como tratamiento de caries, encías y extracciones dentales simples [25-30]; procedimientos endoscópicos del tubo digestivo superior e inferior [31-34], aun si incluyen biopsia (pero excluyendo polipsectomía), colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica, con colocación de *stent* o sin esta (excluyendo esfinterotomía); cirugía oftalmológica ambulatoria y poco invasiva de cámara anterior, realizados bajo anestesia tópica, como extracción de catarata más colocación de lente intraocular [35-37] (excluyendo los que requieren bloqueo retro o peribulbar) [38], y procedimientos dermatológicos superficiales, como escisión superficial y cirugía de Mohs [39-41].

Continuar la warfarina durante el perioperatorio de procedimientos odontológicos menores está sustentado por estudios prospectivos y aleatorizados, y en el resto de procedimientos mencionados, por estudios prospectivos, de cohortes, no aleatorizados. Por lo anterior, las guías y expertos en el tema [8-22], de

manera casi unánime, sugieren continuar la warfarina a dosis habituales, sin utilizar ningún agente de reemplazo, asegurándose que el día del procedimiento el índice internacional normalizado (INR, por su sigla en inglés) no se encuentre supratrapéutico.

Como excepciones a esta sugerencia es posible mencionar: la oposición del cirujano tratante a realizar el procedimiento bajo anticoagulación plena, lo cual debe ser aclarado antes de ser enviado al servicio interconsultante, que planeará el manejo perioperatorio de anticoagulación. Otro caso especial lo representan aquellos procedimientos en los que se planea anestesia regional (neuroaxial, de plexos o bloqueos peri o retrobulbares), los cuales necesitarían suspensión previa de la anticoagulación y posible terapia-puente [38,42].

Procedimientos con riesgo significativo de sangrado

A excepción del grupo mencionado, la mayoría de procedimientos quirúrgicos cursan con algún riesgo de sangrado significativo, cuya gravedad puede verse aumentada por los fármacos anticoagulantes [4,5]. Algunos ejemplos bien establecidos son: cirugía cardíaca [43], vascular periférica, neurocirugía [44], cirugía ortopédica [45], urológica [46], cirugía plástica y oncológica. Incluso existen procedimientos aparentemente menores que pueden causar sangra-

dos sin afectación hemodinámica, pero con serias repercusiones locales, como los que involucran el sistema nervioso central, la cámara posterior del ojo, polipectomía mayor a 2 cm [47], biopsia de próstata [48], implante de marcapaso o cardiodesfibrilador [49], entre otros, cuyo impacto local también se aumenta por los anticoagulantes.

Entonces, en todos estos procedimientos, la persistencia de efecto anticoagulante, ya sea por efecto residual de la warfarina o de las HBPM, puede aumentar la intensidad y la repercusión global o local del sangrado; además, podría aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas derivadas de la anestesia regional [38,42].

Por todo lo anterior, al programar procedimientos con algún riesgo de sangrado o que implique anestesia regional, el manejo preoperatorio debe garantizar la suspensión con suficiente anterioridad de la warfarina y, en caso de utilizarse, también de las HBPM; punto en que estarían de acuerdo la mayoría de las guías de recomendaciones y expertos [8-22]. Los tiempos de suspensión y reinicio de los anticoagulantes se discutirán más adelante.

Clasificación del riesgo tromboembólico

Las condiciones clínicas que imprimen un riesgo constante de eventos tromboembólicos venosos o arteriales y que,

por lo tanto, ameritan anticoagulación crónica con warfarina son principalmente tres: fibrilación auricular crónica, válvulas cardíacas protésicas y antecedente de tromboembolismo venoso o pulmonar. La capacidad de predicción de eventos tromboembólicos luce más consistente y precisa que la de sangrado. El riesgo se ha cuantificado en escenarios no quirúrgicos y varía de acuerdo con antecedentes previos, comorbilidad y condiciones asociadas.

En la fibrilación auricular crónica (FA) [50-52], el riesgo es mayor si tiene un sustrato valvular, como la valvulopatía reumática; para las FA de origen no valvular existe una escala (CHADS₂) que estratifica el riesgo de eventos tromboembólicos de acuerdo con la presencia de falla cardíaca, hipertensión, edad mayor a 75 años, diabetes, historia previa de accidente cerebro-vascular (ACV) o accidente isquémico transitorio (AIT) [51].

En los pacientes con prótesis valvular cardíaca mecánica [10,53-56], el riesgo es mayor con las válvulas de antigua generación (por ejemplo, balón en canasta o disco balanceante) y las prótesis en posición mitral y tricuspídea. Otros factores adicionales son similares a la escala CHADS₂. Las prótesis valvulares biológicas solo aumentan el riesgo durante los primeros tres meses.

En cuanto al antecedente de trombosis venosa profunda (TVP) o trom-

boembolismo pulmonar (TEP), el riesgo depende de lo reciente del evento y número de recurrencias; también varía con la presencia y la gravedad de condiciones trombofílicas o procoagulantes subyacentes [57-60].

Por practicidad, podemos reagrupar las condiciones mencionadas en una escala de riesgo tromboembólico basal, según la probabilidad anual de evento tromboembólico, si el paciente no estuviera anticoagulado. Se clasifica el riesgo en bajo cuando es inferior al 4%; en moderado cuando están entre 4 y 10%, y en riesgo alto, cuando está por encima del 10% (tabla 1) [8].

Adicional a la probabilidad de evento tromboembólico, es necesario tener en cuenta su posible impacto clínico en la mortalidad y la calidad de vida. En ese sentido, las trombosis arteriales tienen más repercusión que las venosas y generan más incapacidad permanente (20 vs. 5%) y una mayor mortalidad (40 vs. 6%) [61,62]. Casos extremos como la trombosis valvular es fatal en el 15% de los casos [63], y el accidente cerebrovascular embólico, con el 70% de mortalidad o incapacidad permanente [64].

Predicción del riesgo tromboembólico perioperatorio

Aunque no existen escalas de riesgo específicamente desarrolladas en el pe-

rioperatorio, su cálculo es extrapolado de escenarios no quirúrgicos, a partir de los grupos mencionados. Asumiendo un modelo puramente matemático, el riesgo de evento tromboembólico por cada día sin anticoagulación equivaldría al riesgo anual basal, dividido en 365. Por ejemplo, asumiendo un pésimo escenario, un paciente con válvula cardíaca protésica con antecedente de cardioembolismo tendría una probabilidad de evento tromboembólico de entre el 10 y el 20% en un año sin anticoagulación o de 0,03 a 0,05%, por cada día sin efecto anticoagulante en el preoperatorio [8].

Adicionalmente, una revisión sistemática determinó que el riesgo tromboembólico es consistentemente mayor al calculado matemáticamente en situaciones no quirúrgicas [3], lo cual probablemente se relaciona con un efecto de rebote ante la suspensión de warfarina, que resultaría en un periodo transitorio de hipercoagulabilidad, aunque la existencia de este componente se apoya por evidencia de orden bioquímico y no por experimentos clínicos [65,66].

En cuanto al punto de corte relevante para la toma de decisiones en el preoperatorio, un reciente modelo de decisión analítica por simulación con calidad ajustada a la expectativa de vida sugiere que solo los grupos con un riesgo basal anual superior al 5,6% ameritan una sustitución transitoria de la anticoa-

Tabla 1. Estratificación del riesgo tromboembólico para antecedente de tromboembolismo venoso o pulmonar, fibrilación auricular crónica y prótesis valvulares mecánicas

Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none">• TVP-TEP menor a tres meses o con condición procoagulante grave asociada (déficit proteína C, S o antitrombina, Sd antifosfolípido o anormalidades múltiples).• FA crónica con trombosis o AIT menor a tres meses o con valvulopatía reumática.• FA crónica no valvular, con escala CHADS₂ de 5 o 6*.• Prótesis mecánicas mitrales, tricuspídeas o de vieja generación (balón en canasta o disco balanceante) o asociadas a episodio de embolismo arterial o AIT menor a seis meses.
Riesgo moderado	<ul style="list-style-type: none">• TVP-TEP entre tres y doce meses o recurrente o con condición procoagulante no grave asociada (rasgo heterocigótico del factor V de Leyden, mutación del factor II) o cáncer activo (paliativo o tratado hace menos de seis meses).• FA crónica no valvular, con escala CHADS₂ de 3 o 4.• Prótesis mecánicas aórticas, de nueva generación (bivalvas), con algún factor de riesgo asociado: fibrilación auricular, hipertensión, diabetes, falla cardíaca o edad superior a 75 años, antecedente de ACV o AIT.
Riesgo bajo	<ul style="list-style-type: none">• TVP-TEP único, mayor a doce meses, sin condición procoagulante subyacente.• FA crónica no valvular, con escala CHADS₂ de 0 a 2* y sin antecedente de trombosis o AIT.• Prótesis mecánicas aórticas, de nueva generación (bivalvas), sin factores de riesgo asociado.

* Escala de riesgo para fibrilación auricular crónica no valvular: CHADS₂ (Congestive Heart Failure-Hypertension-Age-Diabetes-Stroke): historia falla cardíaca congestiva: 1 punto; hipertensión: 1 punto; diabetes mellitus: 1 punto; edad superior a 75 años: 1 punto; historia de ACV o AIT: 2 puntos.

gulación durante el perioperatorio [67]. Lo anterior equivaldría aproximadamente a decir que los grupos de riesgo tromboembólico moderado o alto, programados para un procedimiento con algún riesgo de sangrado, se benefician de terapia-puente preoperatoria con HBPM a dosis terapéuticas.

Para el periodo postoperatorio, a la predicción anterior es necesario añadir un bien sustentado efecto procoagulante, relacionado con la cirugía en sí y el postoperatorio, que en grado variable podría aumentar hasta en cien veces el riesgo de evento tromboembólico venoso [62], y en diez veces los eventos arteriales [68].

Estrategias de disminución del riesgo tromboembólico preoperatorio

Luego de un evento tromboembólico venoso reciente, el riesgo de recurrencia desciende drásticamente del primer al tercer mes; por consiguiente, algunos autores sugieren aplazar las cirugías no prioritarias, al menos, un mes (idealmente, tres meses) como estrategia de disminución de riesgo [14-16]. Tal sugerencia se podría extender a los eventos arteriales o cardioembólicos [50]. La colocación de filtro de vena cava se podría considerar en eventos venosos muy recientes programados para cirugía mayor no diferible [60,69].

El reemplazo transitorio de la anticoagulación en el perioperatorio, aunque es ahora una práctica habitual, fue inicialmente sustentado en evidencia de baja calidad. Aun hoy no existen estudios prospectivos, aleatorizados controlados contra placebo que aporten información fiable que demuestre su verdadera utilidad en la disminución del riesgo tromboembólico perioperatorio, ni su contraparte relacionada con el aumento en el riesgo de sangrado; para de esta forma establecer su balance riesgo-beneficio. Tampoco estudios de buena calidad que comparen las posibles opciones terapéuticas, como la heparina no fraccionada (HNF) contra las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), o que comparen las posibles dosis y esquemas. La evidencia actual se deriva de estudios

de buena calidad, pero extrapolada de escenarios no quirúrgicos y estudios de moderada calidad (puramente observacionales), en el ámbito perioperatorio.

En escenarios no quirúrgicos existe evidencia de buena calidad que respalda la utilidad de las HBPM en el manejo del TVP-TEP y en la disminución de la recurrencia después de un evento, donde su perfil de seguridad permite el manejo ambulatorio [60]; incluso se muestra superior a la HNF [70,71]. Respecto a los eventos arteriales o cardioembólicos, los estudios comparativos iniciales no mostraron utilidad de las HBPM en el tratamiento del accidente isquémico cerebral, relacionado o no con fibrilación auricular [72-75]. Solo recientemente un nuevo inhibidor sintético del factor Xa, el idraparinox, mostró ser similar a warfarina en la prevención crónica de eventos tromboembólicos relacionados con FA, y aunque se relacionó con más episodios de sangrado, habla a favor del potencial efecto protector de las HBPM, en disminuir el riesgo de eventos cardioembólicos [76].

Además, un estudio reciente sugiere beneficio de las HBPM en el manejo inicial del ACV isquémico subagudo [75]. Aún más controvertido y menos sustentado es el uso de HBPM en prótesis valvulares, aunque recientes revisiones, basadas principalmente en pacientes embarazadas, la consideran al menos tan efectiva a corto plazo como la HNF [77].

En el marco perioperatorio no hay estudios aleatorizados controlados que aporten evidencia fiable sobre la verdadera utilidad de las HBPM, tampoco sobre su balance riesgo-beneficio y utilidad comparativa frente a otras opciones. Por el momento, existen multitud de estudios descriptivos, prospectivos de cohorte, que muestran en promedio, bajas tasas de eventos tromboembólicos (1 %) y sangrado mayor (3 %) [24,78-89]. En prótesis valvulares, al menos 14 estudios que reúnen a 1300 pacientes muestran una tasa general de eventos tromboembólicos del 0,83 % (IC=0,43-1,5); en FA crónica, 10 estudios que reúnen a 1400 pacientes, con una tasa de 0,57 % (IC=0,26-1,1), y en TVP-TEP, 9 estudios que reúnen a 500 pacientes muestran una tasa general de 0,6 % (IC=0,13-1,7). Los datos se consolidaron en una reciente revisión de la ACCP [8].

La utilidad de la heparina no fraccionada (HNF) como terapia-puente perioperatoria también se apoya en estudios puramente observacionales, aunque en menor cantidad [87-89] y se relaciona con un costo mayor que las HBPM [87]. En el único estudio comparativo de HNF contra HBPM, multicéntrico, de cohortes prospectivo, aunque no aleatorizado, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a eventos tromboembólicos, ni tasas de sangrado [88]. Tampoco realizando un análisis del subgrupo de válvulas protésicas en el estudio anterior [89], a pesar de lo cual algunas socieda-

des cardiológicas mantienen reservas en cuanto a HBPM, en prótesis valvulares de alto riesgo [10].

En cuanto a dosificación de las HBPM, no existen estudios bien diseñados, que confronten los posibles regímenes de dosificación (dosis terapéuticas, dosis profilácticas o no utilización) entre sí ni frente a los diversos grupos propuestos de riesgo tromboembólico. Las sugerencias al respecto se derivan de los estudios observacionales mencionados, analizados a la luz de consenso de expertos. Las guías basadas en la evidencia [8-10] coinciden en sugerir dosis terapéuticas de HBPM en los grupos de alto riesgo y dosis profilácticas o no utilizarlas en los grupos de bajo riesgo. Para los grupos de riesgo moderado hay concordancia en sugerir dosis terapéuticas en las indicaciones arteriales (FA y prótesis valvulares); pero en las indicaciones venosas (TVP o TEP) hay leve discrepancia entre dosis terapéuticas y profilácticas [8,9].

En acuerdo con el punto de corte relevante mencionado [67], además por razones de simplicidad y protección médico-legal, se podrían unificar las recomendaciones venosas y arteriales, sugiriendo dosis terapéuticas para todos los grupos de riesgo moderado o alto y dosis profilácticas para los de bajo riesgo. Esta aproximación con leve tendencia más agresiva va en acuerdo con la guía más ampliamente difundida [8] y no transgrede las otras.

Protocolo de terapia-puente prequirúrgica ambulatorio con HBPM

El lapso preoperatorio de suspensión de warfarina, antes de cualquier procedimiento con algún riesgo de sangrado o que implique anestesia regional, debe garantizar índices de INR inferiores a 1,5 para el día quirúrgico [4,5]. Los estudios farmacocinéticos [90-95], los estudios clínicos en el perioperatorio [24,78-89] y las guías [8-22] sugieren cuatro a cinco días. Se han identificado situaciones clínicas en las que dicho periodo puede ser más prolongado: INR superior a 3, paciente anciano, falla cardíaca descompensada y cáncer activo [96].

En cuanto al momento de inicio preoperatorio de las HBPM, se considera apropiado cuando el INR caiga bajo el rango terapéutico (INR menor a 2). En teoría, esto sucede aproximadamente 36 h después de la última dosis de warfarina. El chequeo del INR antes del inicio de la HBPM se considera innecesario, excepto en situaciones en que este descenso se prevea especialmente errático. Por lo anterior, la mayoría de guías sugiere iniciar las HBPM entre dos y cuatro días antes de la cirugía [8-22].

Las opciones farmacológicas más comúnmente utilizadas e incluidas en el Plan Obligatorio de Salud colombiano son: enoxaparina a dosis terapéutica de 1 mg/kg/12 h subcutánea, y profiláctica de 40 mg/24 h subcutánea, o daltepari-

na terapéutica de 100 UI/kg/12 h subcutánea, y profiláctica de 5000 UI/24 h subcutánea. Aunque existen esquemas terapéuticos de aplicación única diaria, la administración cada 12 h parece mantener niveles más estables y efecto más predecible [97]. Se requiere ajuste de dosis en función renal alterada, estando contraindicadas en depuración de creatinina inferior a 30 ml/min, historia de trombocitopenia relacionada con heparinas y alergia previa al medicamento.

Respecto al tiempo de suspensión prequirúrgica de las HBPM, es mayor para dosis terapéuticas que para profilácticas [90,91]. Los datos farmacológicos, los estudios clínicos [78-89] y las guías [8-22] sugieren 12 h para dosis profilácticas y 24 h para dosis terapéuticas, tiempos que estarían en concordancia con los aconsejados para considerar anestesia regional [42], lo que generalmente se traduce en una última aplicación la mañana anterior, para las dosis terapéuticas, y en la tarde anterior, para las profilácticas. Para los desaconsejados esquemas terapéuticos de una sola dosis diaria, solo se administraría la mitad de la dosis habitual, la mañana anterior al procedimiento. Dado el tiempo de vida media y efecto predecibles de las HBPM, no se consideran necesarias mediciones de antifactor Xa previas al procedimiento [20,60].

Dado lo errático del efecto de la warfarina, hasta el 7% de los pacientes puede continuar con efecto cumarínico el día

quirúrgico [93]; por ello se hace necesario constatar el INR antes del procedimiento. Últimamente se ha sugerido procesar el INR el día anterior, y en caso de estar alterado, administrar dosis bajas de vitamina K oral (1 a 2,5 mg), que disminuirían el INR al rango deseado para el día del procedimiento [98-100] sin incurrir en resistencia al inicio de la warfarina en el postoperatorio, como la reportada con dosis mayores de vitamina K [100]. Esta estrategia podría evitar problemáticos aplazamientos de las cirugías o administración no justificada de plasma [9-22].

Manejo postoperatorio de la anticoagulación

Para los procedimientos con mínimo riesgo de sangrado, como se mencionó, se continuaría la dosis habitual de warfarina, sin modificación y de manera ambulatoria. Para el resto de procedimientos, en los cuales el riesgo de sangrado ameritó suspensión de la warfarina y terapia-puente prequirúrgica con HBPM, el reinicio postoperatorio de la anticoagulación depende del mencionado balance de riesgos, aunque con modificaciones, y de una multitud de variables adicionales, que ameritan una toma de decisiones individualizada para cada paciente.

En teoría, un reinicio de la dosis habitual de warfarina el día siguiente del procedimiento generaría un retorno lento del efecto anticoagulante cumarínico en cuatro o cinco días, tiempo suficiente

para permitir los procesos de hemostasia; pero esto deja un lapso descubierto de anticoagulación, con riesgo de eventos tromboembólicos, comparativamente aumentado respecto al preoperatorio, pues al mencionado riesgo basal se le adiciona un efecto procoagulante relacionado con la cirugía, el postoperatorio y el reposo [62,68].

Lo anterior pone el relieve la necesidad de utilizar agentes anticoagulantes de corta acción transitoriamente, hasta que se logre y confirme un índice terapéutico del INR; por otro lado, la posibilidad de eventos adversos hemorrágicos, relacionados con estos agentes, es también mayor que en el preoperatorio. Adicionalmente, la pertinencia, la prontitud y la dosificación de esta terapia-puente postoperatoria depende de múltiples variables, que no pueden ser predichas desde el preoperatorio, sino individualizados y revaluados continuamente en el postoperatorio, como: procedimiento efectivamente realizado y posibles procedimientos adicionales, grado de sangrado observado durante la cirugía, posibilidad e impacto del resangrado, necesidad de reposo y hospitalización.

La evidencia, las guías basadas en la evidencia y los consensos de expertos [8,9,13,15,20] son aún menos precisos en sugerir recomendaciones de manejo postoperatorio; sin embargo, algunos parámetros de manejo útiles y frecuentemente mencionados son: reiniciar la

warfarina a la misma dosis habitual del paciente el día siguiente al procedimiento, si se ha logrado adecuada hemostasia y tolera la vía oral. En procedimientos y sangrado menores, reiniciar las HBPM a dosis terapéutica, 24 h posterior al procedimiento habiéndose constatado la adecuada hemostasia. En procedimientos o sangrado mayores, iniciar las HBPM a dosis profiláctica, una vez que se ha logrado hemostasia y demorar la dosis terapéutica 48-72 h posprocedimiento o no utilizarlas en alto riesgo de resangrado o sangrado persistente. Las HBPM deben continuarse hasta lograr un INR en rango terapéutico.

En la medida de lo posible, se debe complementar con medidas no farmacológicas, especialmente cuando la terapia-puente postoperatoria sea especialmente problemática. Aunque con un sustento epidemiológico menor, dichas medidas preventivas serían: la deambulación temprana, medias elásticas antiembólicas y compresión neumática intermitente [60].

La utilización postoperatoria de heparina no fraccionada, en goteo intravenoso, podría tener utilidad cuando se prevean posibles reintervenciones a corto plazo, en cuyo caso su tiempo de vida media corta y posibilidad de reversión farmacológica tendrían ventajas sobre las HBPM.

Una visión al futuro

Existen dos estudios de buena calidad, actualmente en curso, que probablemente aporten información más confiable sobre la verdadera utilidad de terapia-puente con HBPM, y se esperan sus resultados para el 2014 [101,102]. Adicionalmente, los nuevos inhibidores parenterales selectivos de la trombina de administración oral (ximelagatran, dabigatran etexilate) y los inhibidores orales del factor Xa (rivaroxaban, razaxaban y apixaban) lucen como prometedores y, por mucho tiempo esperados, reemplazos de la warfarina, y aunque todavía en estudio para el manejo TVP, TEP y FA crónica, podrían facilitar el manejo crónico de estas entidades, así como el manejo de la anticoagulación perioperatoria.

Referencias

1. Bevan F, Brookes M, Colebrook R et al. The assumptions used in estimating a benchmark rate of population requiring anticoagulation therapy per year. National institute for Health and Clinical Excellence [internet]; 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/usingguidance/commissioningguides/anticoagulationtherapyservice/popbench.jsp>.
2. Friberg J, Gislason GH, Gadsbøll N et al. Temporal trends in the prescription of vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation. *J Intern Med.* 2006 Feb;259(2):173-8.
3. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral an-

- ticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2003 Apr 28;163(8):901-8. Review.
4. McKenna R. Abnormal coagulation in the postoperative period contributing to excessive bleeding. *Med Clin North Am.* 2001 Sep;85(5):1277-310, viii. Review.
 5. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Dec 2;139(11):893-900.
 6. Gladstone DJ, Bui E, Fang J et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke.* 2009 Jan;40(1):235-40. Epub 2008 Aug 28.
 7. White RH, Kaatz S, Douketis J et al. Comparison of the 30-day incidence of ischemic stroke and bleeding after major surgery in patients with or without atrial fibrillation (AF). *J Thromb Haemost* 2007;5(supl 1):O-M-035.
 8. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):299S-339S.
 9. Spyropoulos AC, Douketis JD. Guidelines for antithrombotic therapy: periprocedural management of antithrombotic therapy and use of bridging anticoagulation. *Int Angiol.* 2008 Aug;27(4):333-43.
 10. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 23;52(13):e1-142.
 11. Spyropoulos AC. To bridge or not to bridge: that is the question. The argument FOR bridging therapy in patients on oral anticoagulants requiring temporary interruption for elective procedures. *J Thromb Thrombolysis.* 2010 Feb;29(2):192-8.
 12. Jaff MR. Chronically anticoagulated patients who need surgery: can low-molecular-weight heparins really be used to "bridge" patients instead of intravenous unfractionated heparin? *Catheter Cardiovasc Interv.* 2009 Jul 1;74 Suppl 1:S17-21. Review.
 13. Douketis JD, Bakhsh E. Perioperative management of antithrombotic therapy. *Pol Arch Med Wewn.* 2008 Apr;118(4):201-8. Review.
 14. O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Cardiol Clin.* 2008 May;26(2):299-309, viii. Review.
 15. Thachil J, Gatt A, Martlew V. Management of surgical patients receiving anticoagulation and antiplatelet agents. *Br J Surg.* 2008 Dec;95(12):1437-48. Review.
 16. Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *Am Fam Physician.* 2007 Apr 1;75(7):1031-42. Review.
 17. Dunn A. Perioperative management of oral anticoagulation: when and how to bridge. *J Thromb Thrombolysis.* 2006 Feb;21(1):85-9. Review.
 18. Ickx B, Motte S. Perioperative management of oral anticoagulation. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine.* 2006 Sep;8(3):143-50.

19. O'Donnell M, Kearon C. Perioperative management of oral anticoagulation. *Clin Geriatr Med.* 2006 Feb;22(1):199-213, xi. Review.
20. Mannucci C, Douketis JD. The management of patients who require temporary reversal of vitamin K antagonists for surgery: a practical guide for clinicians. *Intern Emerg Med.* 2006;1(2):96-104. Review.
21. Jafri SM, Mehta TP. Periprocedural management of anticoagulation in patients on extended warfarin therapy. *Semin Thromb Hemost.* 2004 Dec;30(6):657-64.
22. Douketis JD. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood.* 2011 May 12;117(19):5044-9. Epub 2011 Mar 17.
23. Iqbal CW, Cima RR, Pemberton JH. Bleeding and thromboembolic outcomes for patients on oral anticoagulation undergoing elective colon and rectal abdominal operations. *J Gastrointest Surg.* 2011 Nov;15(11):2016-22. Epub 2011 Jul 1.
24. 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 Jun 28;164(12):1319-26.
25. Jeske AH, Suchko GD. Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003 Nov;134(11):1492-7. Review.
26. Bacci C, Maglione M, Favero L et al. Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant treatment. Results from a large, multicentre, prospective, case-control study. *Thromb Haemost.* 2010 Nov;104(5):972-5. Epub 2010 Aug 30.
27. Al-Mubarak S, Al-Ali N, Abou-Rass M et al. Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *Br Dent J.* 2007 Oct 13;203(7):E15.
28. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extractions in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison of INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Dec;30(6):518-21.
29. Ramli R, Abdul Rahman R. Minor oral surgery in anticoagulated patients: local measures alone are sufficient for haemostasis. *Singapore Dent J.* 2005 Dec;27(1):13-6.
30. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ et al. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jun;40(3):248-52.
31. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jun;55(7):775-9.
32. Parras FA. Clinical practice guidelines for managing coagulation in patients undergoing endoscopic procedures. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010 Feb;102(2):124-38. Review.
33. Székely H, Tulassay Z. [Anticoagulation and antiplatelet therapy, and gastrointestinal endoscopy]. *Orv Hetil.* 2009 Mar 22;150(12):541-8. Review. Hungarian.

34. Kwok A, Faigel DO. Management of anticoagulation before and after gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2009 Dec;104(12):3085-97.
35. Hirschman DR, Morby LJ. A study of the safety of continued anticoagulation for cataract surgery patients. *Nurs Forum*. 2006 Jan-Mar;41(1):30-7.
36. Katz J, Feldman MA, Bass EB, Lubomski LH et al. Study of medical testing for cataract surgery team: risks and benefits of anticoagulant and antiplatelet medication use before cataract surgery. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9):1784-8.
37. McCormack P, Simcock PR, Tullo AB. Management of the anticoagulated patient for ophthalmic surgery. *Eye (Lond)*. 1993;7(Pt 6):749-50.
38. Kallio H, Paloheimo M, Maunuksela EL. Haemorrhage and risk factors associated with retrobulbar/peribulbar block: a prospective study in 1383 patients. *Br J Anaesth*. 2000 Nov;85(5):708-11.
39. Syed S, Adams BB, Liao W, Pipitone M, Gloster H. A prospective assessment of bleeding and international normalized ratio in warfarin-anticoagulated patients having cutaneous surgery. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Dec;51(6):955-7.
40. Bassas P, Bartralot R, García-Patos V. Anticoagulation and antiplatelet therapy in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 Jan-Feb;100(1):7-16. Review. Spanish.
41. Alcalay J. Cutaneous surgery in patients receiving warfarin therapy. *Dermatol Surg*. 2001 Aug;27(8):756-8.
42. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Jan-Feb;35(1):64-101.
43. Jones HU, Muhlestein JB, Jones KW, Bair TL et al. Preoperative use of enoxaparin compared with unfractionated heparin increases the incidence of re-exploration for postoperative bleeding after open-heart surgery in patients who present with an acute coronary syndrome: clinical investigation and reports. *Circulation*. 2002 Sep 24;106(12 Supl 1):119-22.
44. Lazio BE, Simard JM. Anticoagulation in neurosurgical patients. *Neurosurgery*. 1999 Oct;45(4):838-47.
45. Patterson BM, Marchand R, Ranawat C. Complications of heparin therapy after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1989 Sep;71(8):1130-4.
46. Nielsen JD, Gram J, Holm-Nielsen A, Fabrin K, Jespersen J. Post-operative blood loss after transurethral prostatectomy is dependent on in situ fibrinolysis. *Br J Urol*. 1997 Dec;80(6):889-93.
47. Sorbi D, Norton I, Conio M et al. Post-polypectomy lower GI bleeding: descriptive analysis. *Gastrointest Endosc*. 2000 Jun;51(6):690-6.
48. Ihezue CU, Smart J, Dewbury KC et al. Biopsy of the prostate guided by transrectal ultrasound: relation between warfarin use and incidence of bleeding complications. *Clin Radiol*. 2005 Apr;60(4):459-63; discussion 457-8.
49. Wiegand UK, LeJeune D, Boguschewski F et al. Pocket hematoma after pacemaker or implantable cardioverter defibrillator surgery: influence of patient morbidity, operation strategy, and perioperative antiplatelet/anticoagulation therapy. *Chest*. 2004 Oct;126(4):1177-86.

50. Couillard P, Poppe AY, Coutts SB. Predicting recurrent stroke after minor stroke and transient ischemic attack. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 Oct;7(10):1273-81.
51. Gage BF, Waterman AD, Shannon W et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001 Jun 13;285(22):2864-70.
52. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010 Oct;31(19):2369-429.
53. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 2001 Jan;119(1 Supl):220S-7S.
54. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Supl):457S-82S.
55. Shapira Y, Vaturi M, Sagie A. Anticoagulant management of patients with mechanical prosthetic valves undergoing non-cardiac surgery: indications and unresolved issues. *J Heart Valve Dis.* 2001 May;10(3):380-7.
56. Salem DN, O'Gara PT, Madias C, Pauker SG; American College of Chest Physicians. Valvular and structural heart disease: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):593S-629S.
57. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, Peterson TM et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):761-8.
58. Kyrle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005 Mar 26-Apr 1;365(9465):1163-74.
59. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003 Jun 17;107(23 Supl 1):14-8.
60. Büller HR, Agnelli G, Hull RD, Hyers TM et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3 Supl):401S-28S.
61. Douketis JD, Kearon C, Bates S et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998 Feb 11;279(6):458-62.
62. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997 May 22;336(21):1506-11.
63. Martinell J, Jiménez A, Rábago G et al. Mechanical cardiac valve thrombosis. Is thrombectomy justified? *Circulation.* 1991 Nov;84(5 Supl):III70-5.
64. Longstreth WT Jr, Bernick C, Fitzpatrick A et al. Frequency and predictors of stroke death in 5,888 participants in the Cardiovascular Health Study. *Neurology.* 2001 Feb 13;56(3):368-75.
65. Hermans C, Claeys D. Review of the rebound phenomenon in new anticoagulant treatments. *Curr Med Res Opin.* 2006 Mar;22(3):471-81.
66. Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the bio-

- chemical evidence. *Br J Haematol.* 1996 Feb;92(2):479-85.
67. Dunn AS, Wisnivesky J, Ho W, Moore C et al. Perioperative management of patients on oral anticoagulants: a decision analysis. *Med Decis Making.* 2005 Jul-Aug;25(4):387-97.
 68. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patient. *J Thromb Thrombolysis.* 2001 Sep;12(1):81-7.
 69. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev.* 2005 Jul;19(4):179-202.
 70. Van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD001100.
 71. Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Thromb Haemost.* 2000 Jan;83(1):14-9.
 72. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. *HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet.* 2000 Apr 8;355(9211):1205-10.
 73. Bath PM, Lindstrom E, Boysen G, De Deyn P et al. Tinzaparin in acute ischaemic stroke (TAIST): a randomised aspirin-controlled trial. *Lancet.* 2001 Sep 1;358(9283):702-10.
 74. Bath PM, Iddenden R, Bath FJ. Low-molecular-weight heparins and heparinoids in acute ischemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1770-8.
 75. Kalafut MA, Gandhi R, Kidwell CS, Saver JL. Safety and cost of low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulant therapy in subacute cerebral ischemia. *Stroke.* 2000 Nov;31(11):2563-8.
 76. Amadeus Investigators, Booster MG, Bouthier J, Büller HR, Cohen AT, Crijns H et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2008 Jan 26;371(9609):315-21.
 77. Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clin Cardiol.* 2002 Jul;25(7):323-7. Review.
 78. Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost.* 2007 Nov;5(11):2211-8.
 79. Katholi RE, Nolan SP, McGuire LB. The management of anticoagulation during noncardiac operations in patients with prosthetic heart valves. A prospective study. *Am Heart J.* 1978 Aug;96(2):163-5.
 80. Ferreira I, Dos L, Tornos P, Nicolau I et al. Experience with enoxaparin in patients with mechanical heart valves who must withhold acenocumarol. *Heart.* 2003 May;89(5):527-30.
 81. Jaffer AK, Ahmed M, Brotman DJ, Bragg L, Seshadri N, Qadeer MA. Low-molecular-weight-heparins as periprocedural anticoagulation for patients on long-term

- warfarin therapy: a standardized bridging therapy protocol. *J Thromb Thrombolysis*. 2005 Aug;20(1):11-6.
82. Hammerstingl C, Tripp C, Schmidt H, et al. Periprocedural bridging therapy with low-molecular-weight heparin in chronically anticoagulated patients with prosthetic mechanical heart valves: experience in 116 patients from the prospective BRAVE registry. *J Heart Valve Dis*. 2007 May;16(3):285-92.
 83. Spandorfer JM, Lynch S, Weitz HH, Fertel S, Merli GJ. Use of enoxaparin for the chronically anticoagulated patient before and after procedures. *Am J Cardiol*. 1999 Aug 15;84(4):478-80.
 84. Tinmouth AH, Morrow BH, Cruickshank MK et al. Dalteparin as periprocedure anticoagulation for patients on warfarin and at high risk of thrombosis. *Ann Pharmacother*. 2001 Jun;35(6):669-74.
 85. Constans M, Santamaria A, Mateo J, Pujol N, Souto JC et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract*. 2007 Feb;61(2):212-7.
 86. Galla JM, Fuhs BE. Outpatient anticoagulation protocol for mechanical valve recipients undergoing non-cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:531A
 87. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest*. 2004 May;125(5):1642-50.
 88. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Spandorfer J et al. Clinical outcomes with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin as bridging therapy in patients on long-term oral anticoagulants: the REGIMEN registry. *J Thromb Haemost*. 2006 Jun;4(6):1246-52.
 89. Spyropoulos AC, Turpie AG, Dunn AS, Kaatz S et al. Perioperative bridging therapy with unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves on long-term oral anticoagulants (from the REGIMEN Registry). *Am J Cardiol*. 2008 Oct 1;102(7):883-9.
 90. Douketis JD, Woods K, Foster GA, Crowther MA. Bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin after interruption of warfarin therapy is associated with a residual anticoagulant effect prior to surgery. *Thromb Haemost*. 2005 Sep;94(3):528-31.
 91. O'Donnell MJ, Kearon C, Johnson J, Robinson M, Zondag M, Turpie I et al. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. *Ann Intern Med*. 2007 Feb 6;146(3):184-7.
 92. Palareti G, Legnani C. Warfarin withdrawal: pharmacokinetic - pharmacodynamic considerations. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Apr;30(4):300-13.
 93. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J. Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med*. 1995 Jan 1;122(1):40-2.
 94. Tinker JH, Tarhan S. Discontinuing anticoagulant therapy in surgical patients with cardiac valve prostheses. Observations in 180 operations. *JAMA*. 1978 Feb 20;239(8):738-9.
 95. Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. American College of Chest Physicians. Pharmacol-

- ogy and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun;133(6 Supl):160S-98S.
96. Hylek EM, Regan S, Go AS et al. Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin. Ann Intern Med. 2001 Sep 18;135(6):393-400.
 97. Couturaud F, Julian JA, Kearon C. Low molecular weight heparin administered once versus twice daily in patients with venous thromboembolism: a meta-analysis. Thromb Haemost. 2001 Oct; 86(4):980-4.
 98. Woods K, Douketis JD, Kathirgamanathan K, Yi Q, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K to normalize the international normalized ratio prior to surgery in patients who require temporary interruption of warfarin. J Thromb Thrombolysis. 2007 Oct;24(2):93-7.
 99. Crowther MA, Julian J, McCarty D, Douketis J, Kovacs M, Biagoni L et al. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with oral vitamin K: a randomised controlled trial. Lancet. 2000 Nov 4;356(9241):1551-3.
 100. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R et al. Comparison of oral vs intravenous phytonadione (vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Arch Intern Med. 2003 Nov 10;163(20):2469-73.
 101. Ortel TL, Hasselblad V. A double blind randomized control trial of post-operative low molecular weight heparin bridging therapy versus placebo bridging therapy for patients who are at high risk for arterial thromboembolism (PERIOP-2) [internet]. Canadian Institutes of Health Research (CIHR); 2011. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432796?term=periop&rank=1>.
 102. Ortel TL, Hasselblad V. Effectiveness of bridging anticoagulation for surgery (The BRIDGE Study) [internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); 2009. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00786474?term=bridge&rank=26>.

Correspondencia

Iván Mauricio Alvarado Arteaga
alvaradoivancolombia@yahoo.com