

# Tratamiento antitrombótico en pacientes sometidos a procedimientos invasivos

Este artículo proporciona enfoques y orientaciones para pacientes sometidos a procedimientos invasivos mientras reciben tratamiento antitrombótico.

Autor: Dres. Baron TH, Kanath PS, McBane RD *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.

## Artículo



## Introducción

Más de 6 millones de pacientes en los EEUU reciben tratamiento anticoagulante prolongado para prevenir la tromboembolia debida a fibrilación auricular, colocación de una prótesis valvular mecánica o tromboembolia venosa. Además, aumentó notablemente el tratamiento antiplaquetario doble (aspirina más una tienopiridina), tras la colocación de un stent coronario. Cada año, el 10% de los pacientes que reciben antitrombóticos es sometido a cirugía u otros procedimientos invasivos que exigen la suspensión temporaria del tratamiento.

## Conceptos generales

Suspender el tratamiento antitrombótico en un paciente que será sometido a un procedimiento invasivo implica evaluar los pros y los contras de esta suspensión. En general, el paciente sometido a un procedimiento que tiene bajo riesgo de hemorragia (procedimiento de bajo riesgo) debería continuar el tratamiento antitrombótico, especialmente si el paciente tiene alto riesgo de un episodio tromboembólico (paciente de alto riesgo). A la inversa, el paciente sometido a un procedimiento de alto riesgo puede suspender temporariamente los antitrombóticos si el riesgo de un episodio tromboembólico es bajo (paciente de bajo riesgo).

La decisión es difícil cuando los pacientes con riesgo de moderado a alto de sufrir episodios tromboembólicos son sometidos a procedimientos de alto riesgo. El manejo también difiere entre los procedimientos programados y los de urgencia. Se establecerá previamente una comunicación entre el médico especialista en hemostasia, el médico que receta estos fármacos y el cirujano. El primer paso es determinar el riesgo de episodios tromboembólicos durante el período de suspensión de los antitrombóticos.

## Determinación del riesgo trombótico

### **Fibrilación auricular**

Para los pacientes con fibrilación auricular no valvular, los determinantes importantes del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) son la puntuación CHADS2 y, más recientemente, la puntuación CHA2DS2-VASc. Las puntuaciones CHADS2 van del 0 al 6 y las más altas indican mayor riesgo de ACV. La insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la diabetes y la edad >75 años equivalen cada una a 1 punto y el ACV previo o el accidente isquémico transitorio (AIT) equivalen a 2 puntos. Las puntuaciones CHA2DS2-VASc van de 0 a 9. Las puntuaciones más altas indican mayor riesgo. Para esta puntuación, se asigna 1 punto a la edad de 65-74 años y 2 puntos a la edad >75 años. La fibrilación auricular valvular implica la coexistencia de una cardiopatía valvular grave y estos pacientes tienen alto riesgo de tromboembolia.

### **Prótesis valvulares mecánicas y tromboembolismo venoso**

Los factores de alto riesgo de episodios tromboembólicos en pacientes con una o más válvulas cardíacas mecánicas y tromboembolia venosa son:

- cualquier prótesis de la válvula mitral
- prótesis de la válvula aórtica de bola o de disco
- múltiples válvulas mecánicas
- ACV, AIT o episodio cardioembólico
- tromboembolia venosa dentro de los 3 meses previos
- trombofilia grave

Influyen sobre el riesgo: el tipo, el número y la ubicación de las prótesis valvulares, así como la presencia o la ausencia de insuficiencia cardíaca o

fibrilación auricular. En pacientes con tromboembolia venosa, los riesgos de trombosis recidivante, propagación del trombo y embolización son altos durante los 3 meses posteriores al diagnóstico y el inicio del tratamiento anticoagulante.

### **Cáncer**

Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de trombosis perioperatoria debido a la actividad protrombótica específica del cáncer, el tratamiento hormonal, los inhibidores de la angiogénesis, la radioterapia y la presencia de catéteres venosos centrales permanentes. Tienen asimismo mayor riesgo de hemorragia debido a: la administración de fármacos profilácticos para prevenir la tromboembolia venosa, la disfunción hepática y renal y la trombocitopenia provocadas por la quimioterapia y la friabilidad del tumor.

### **Stents coronarios**

Algunos pacientes con stents coronarios pueden necesitar tratamiento antiplaquetario doble indefinidamente. La suspensión prematura del tratamiento antes de la operación o de otro procedimiento invasivo puede originar trombosis del stent y precipitar un infarto de miocardio, con mortalidad del 50% o más.

El riesgo de trombosis del stent difiere según el tipo de stent. El mayor riesgo es dentro de las 6 semanas posteriores a la colocación de un stent metálico simple y dentro de los 3-6 meses de la colocación de un stent liberador de fármacos. El tratamiento antiplaquetario es necesario durante por lo menos 1 mes después de la colocación de un stent metálico simple y durante 1 año después de la colocación de un stent liberador de fármacos. Tras los síndromes coronarios agudos, se recomienda continuar el tratamiento antiplaquetario doble durante hasta 12 meses en pacientes con stents metálicos simples y durante por lo menos 12 meses en pacientes con stents liberadores de fármacos, salvo que el riesgo de hemorragia sea excesivo.

### **Determinación de los riesgos de hemorragia perioperatoria**

El riesgo de hemorragia perioperatoria y procedimientos invasivos depende del tipo de procedimiento, además de los efectos residuales de los antitrombóticos, del cáncer activo y la quimioterapia, los antecedentes de hemorragia y el reinicio del tratamiento antitrombótico dentro de las 24 horas de efectuado el procedimiento.

Los grados de gravedad de la hemorragia no están estandarizados en todas las especialidades. En ausencia de estratificación del riesgo específica, los autores proponen considerar que los procedimientos de alto riesgo son aquellos con tasas de hemorragia mayores al 1,5% entre los pacientes que no reciben antitrombóticos. Además, los procedimientos que pueden generar hemorragia intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intratorácica o pericárdica son de alto riesgo.

### **Tratamiento anticoagulante puente**

El tratamiento anticoagulante puente tiene como objetivo:

- reducir al mínimo el riesgo de tromboembolia en los pacientes de alto riesgo cuando se suspende el tratamiento anticoagulante y
- reducir al mínimo el riesgo de hemorragia tras procedimientos de alto riesgo. La necesidad de este tratamiento depende de la duración de acción del anticoagulante y la capacidad para anular la anticoagulación. En la mayoría de los casos, el tratamiento puente se emplea en pacientes que reciben warfarina. Una vez que se suspende la warfarina y la razón internacional normalizada (INR por las siglas del inglés) desciende por debajo del margen terapéutico, se administra heparina no fraccionada intravenosa o heparina de bajo peso molecular subcutánea durante 3-5 días. La heparina se suspende antes del procedimiento y se vuelve a administrar 48 horas después del mismo, si la hemostasia está asegurada.

Aunque el tratamiento puente se considera la norma para pacientes de alto riesgo, sólo se lo evaluó en dos estudios aleatorizados. Las tasas actuales de trombosis (con tratamiento puente y sin él) son:

- 1,2% entre pacientes con válvula mecánica,
- 0,9% entre los que sufren fibrilación auricular y
- 1,8% entre aquéllos con tromboembolia venosa.

Las tasas correspondientes de hemorragia importante son del 2,7%, 2,0% y 1,9%, respectivamente.

Un metanálisis reciente mostró que el tratamiento puente perioperatorio con heparina aumentó el riesgo global de hemorragia importante sin disminución significativa del riesgo de episodios tromboembólicos.

Cuando el tratamiento puente es necesario para pacientes de alto riesgo con depuración plasmática de creatinina estimado <30 ml por minuto, se prefiere la heparina no fraccionada. Para pacientes de bajo riesgo, como los que sufrieron un episodio de tromboembolia venosa más de 3 meses antes del procedimiento programado, se puede emplear heparina profiláctica en dosis baja. En pacientes de riesgo moderado, la decisión de emplear tratamiento puente debe ser personalizada y es necesario considerar los deseos del paciente.

El protocolo para el **tratamiento puente** es el siguiente.

- Suspender la warfarina 5 días antes de un procedimiento de alto riesgo y cuando la INR desciende por debajo del margen terapéutico, comenzar con la heparina de bajo peso molecular en dosis terapéutica.
- Para pacientes con una válvula mecánica o con fibrilación auricular: enoxaparina 1 mg por kilo de peso, cada 12 horas o dalteparina 100 IU por kilo, cada 12 horas.
- Para pacientes con tromboembolia venosa: enoxaparina 1,5 mg por kilo o dalteparina 200 IU por kilo una vez al día.

La dosis de enoxaparina o dalteparina se debe administrar 24 horas antes del procedimiento. Controlar la INR en la mañana del procedimiento.

Recomenzar con la warfarina inmediatamente después del procedimiento si la hemostasia está asegurada y reinstaurar el tratamiento con heparina de bajo peso molecular subcutánea o heparina no fraccionada intravenosa en dosis terapéutica (sin bolo) 48 horas después del procedimiento si no se produjo hemorragia. En los pacientes sometidos a esfinterotomía endoscópica, la heparina se debe iniciar a las 72 horas y suprimirla cuando la INR está dentro del margen terapéutico (unos 5 días después).

### **Momento de la suspensión del tratamiento antitrombótico**

Cuando los anticoagulantes se suspenden en pacientes de alto riesgo (incluidos los empleados para el tratamiento puente), el intervalo sin tratamiento anticoagulante debe ser lo más breve posible.

#### **Warfarina**

Se desconoce con qué cifras de INR aumenta el riesgo de hemorragia, pero se supone que éste no es alto cuando la INR es 1,5 o menos y que es alto cuando la INR es mayor de 2,0. La INR de 1,5 o menos se considera segura para procedimientos de alto riesgo, aunque algunos recomiendan una INR de 1,2 o menos para procedimientos con alto riesgo de hemorragia en espacios cerrados (e.g., cirugía endocraneal).

La INR de 2,0-3,5 corresponde a la anticoagulación terapéutica. El 93% de los pacientes con INR dentro de estos valores tendrán una INR <1,5 aproximadamente 5 días después de suspender la warfarina. Se debe obtener una INR 24 horas antes del procedimiento y de ser necesario corregirla con vitamina K, excepto cuando el paciente tiene válvulas mecánicas. Cuando el tratamiento con warfarina se continúa durante el procedimiento, es importante que la INR previa al mismo no sea supratrapéutica. Las dosis se ajustan durante un lapso de 5 días para que la INR sea de aproximadamente 2,5 al efectuar el procedimiento.

#### **Heparina**

La heparina no fraccionada administrada por vía intravenosa tiene una semivida de 60-90 minutos y los efectos anticoagulantes desaparecen 3-4 horas después de su suspensión. Por ello, la infusión se suspende 4-6 horas antes de los procedimientos de alto riesgo. La heparina de bajo peso molecular se administra por vía subcutánea a dosis terapéuticas para el tratamiento puente y para la tromboembolia venosa y a dosis reducidas para la prevención de esta última en pacientes de bajo riesgo. Su semivida es de unas 4 horas y la última dosis se debe dar 24 horas antes del procedimiento, al 50% de la dosis diaria total.

#### **Nuevos Anticoagulantes**

Los inhibidores directos del factor Xa son los fármacos orales rivaroxaban y apixaban. El momento de suspenderlos ante procedimientos de alto riesgo depende de la depuración plasmática de creatinina. Las duraciones recomendadas están en el prospecto del medicamento o derivan de las recomendaciones y la farmacocinesia. Debido a la falta de agentes que anulen sus efectos se prefiere suspenderlos por 1-2 días más que lo indicado en los prospectos.

Fondaparinux es un inhibidor directo del factor Xa que se administra por vía subcutánea para prevenir y tratar la tromboembolia, con una semivida de 17 horas.

Los inhibidores directos de la trombina se pueden administrar por vía oral (dabigatran), subcutánea (desirudina) e intravenosa (argatroban y bivalirudina).

La bivalirudina se emplea sobre todo para intervenciones coronarias urgentes. El argatroban se emplea para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por la heparina. El dabigatran está aprobado para prevenir el ACV tromboembólico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y el momento de su suspensión se basa sobre la depuración plasmática de creatinina. La desirudina se emplea en el posoperatorio para la profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes sometidos a reemplazo de cadera. Su semivida es de 2 horas y se debe suspender 10 horas antes de los procedimientos de alto riesgo.

### **Antiplaquetarios**

#### **Antiplaquetarios tradicionales**

La aspirina se emplea sola o con otros fármacos antiplaquetarios.

El dipiridamol inhibe de manera reversible la agregación plaquetaria. Su semivida de eliminación es de 12 horas y su duración de acción es de aproximadamente 2 días después de su suspensión. Si bien la aspirina y el dipiridamol por separado no aumentan el riesgo de hemorragia importante, a veces se los suspende antes de ciertos procedimientos programados de alto riesgo. Cuando ambos se administran juntos probablemente aumentan el riesgo de hemorragia posquirúrgica.

El cilostazol es un inhibidor de la fosfodiesterasa aprobado para el tratamiento de la claudicación y se emplea fuera de las indicaciones habituales asociado con los antiplaquetarios para pacientes con enfermedad coronaria o con isquemia cerebrovascular. No aumenta el riesgo de hemorragia cuando se lo emplea solo y la función plaquetaria se restablece unos 2 días después de su suspensión.

#### **Otros antiplaquetarios**

Los inhibidores orales del receptor P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato son el clopidogrel, la ticlopidina, el prasugrel y el ticagrelor. El tratamiento se debe suspender durante 5-7 días para el clopidogrel, el ticagrelor y el prasugrel y posiblemente durante 10-14 días para la ticlopidina.

### **Filtros de la vena cava inferior**

No se recomienda el empleo sistemático de filtros de la vena cava inferior para el tratamiento puente. Cuando sea posible se sugiere postergar el procedimiento programado hasta que los pacientes hayan recibido por lo menos 3 meses de tratamiento anticoagulante. Puede estar indicada la colocación de un filtro de la vena cava inferior (que debe ser extraíble debido a los riesgos de episodios adversos alejados con los filtros permanentes) en la tromboembolia pulmonar o si la trombosis venosa profunda se produjo dentro de las 4 semanas anteriores y es necesario un procedimiento urgente. En estos casos, los filtros previenen episodios de embolia pulmonar y permiten suspender temporariamente el tratamiento anticoagulante.

## **Anulación farmacológica de la anticoagulación**

Ante la necesidad de procedimientos urgentes, hay diversas opciones para el manejo de los antitrombóticos. En algunos pacientes se puede efectuar un procedimiento de bajo riesgo para ganar tiempo antes del procedimiento definitivo. Si esto no es posible, se puede considerar la administración de fármacos neutralizadores si el riesgo de hemorragia sobrepasa el riesgo de episodios de trombosis. Se dispone de varios fármacos para estos fines (vitamina K con plasma fresco congelado o sin él, sulfato de protamina).

### **Antitrombóticos con efecto reversible**

En pacientes con una INR que no sea supratrapéutica, el efecto de la warfarina se puede anular en 24-48 horas si se administra vitamina K intravenosa. Si se administra también plasma el efecto es más rápido, aunque pueden surgir problemas. Las dosis altas de vitamina K retrasan la respuesta al tratamiento con warfarina cuando se lo reinstituye.

Los concentrados de complejo de protrombina se prefieren en casos de hemorragia relacionada con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, especialmente para pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular o insuficiencia renal, por la sobrecarga de volemia que puede causar el plasma fresco congelado.

Debido a que la duración de acción de la heparina no fraccionada es corta, en general no es necesaria su neutralización. La protamina puede inhibir totalmente la acción de la heparina no fraccionada y neutralizar parcialmente la acción de la heparina de bajo peso molecular.

### **Antitrombóticos con efecto irreversible**

La reversibilidad de los efectos de los anticoagulantes más nuevos (inhibidores directos de la trombina e inhibidores directos del factor Xa), no se ha demostrado. No hay evidencia clínica de que los concentrados de complejo de protrombina neutralicen eficientemente la hemorragia inducida por estos fármacos.

Los efectos del rivaroxaban, pero no del dabigatran, fueron neutralizados en 12 voluntarios sanos tras administrar concentrados de complejo de protrombina-4, que contienen factores II, VII, IX y X y proteínas C y S. No se sabe si estos datos son aplicables a pacientes sometidos a procedimientos invasivos.

Para pacientes tratados con los anticoagulantes más nuevos, cuando la cirugía es inminente, pero no se sabe exactamente la fecha (e.g., trasplante de órganos), se recomienda pasar a la warfarina porque sus efectos se pueden neutralizar rápidamente.

## **Reanudación del tratamiento antitrombótico**

La reanudación del tratamiento antitrombótico es un importante determinante del riesgo de hemorragia tras los procedimientos invasivos. A diferencia del tratamiento anticoagulante con la dosis total, el tratamiento profiláctico con anticoagulantes se reanuda cuando la hemostasia está asegurada. En pacientes que reciben tratamiento puente, la heparina a dosis terapéuticas se debe aplazar durante 48 horas después del procedimiento. El intervalo puede ser menor si el riesgo de hemorragia se considera bajo.

Debido a que lograr acción anticoagulante total tras la reanudación de la warfarina lleva varios días, se la puede reinstituir a la noche del día en que se efectúa el procedimiento, salvo que haya riesgo de hemorragia tardía o que se prevea reoperar. Se recomienda aplazar la reiniciación del tratamiento con dabigatran, rivaroxaban o apixaban durante por lo menos 48 horas después de procedimientos de alto riesgo porque el efecto anticoagulante completo se produce poco después de su administración y no hay fármacos para revertirlo.

El clopidogrel en dosis de mantenimiento tiene un comienzo de acción retardado y por lo tanto el tratamiento se puede reiniciar dentro de las 24 horas del procedimiento.

El tratamiento con otros antiplaquetarios, incluida la aspirina, se puede reiniciar dentro de las 24 horas.

Se debe reiniciar el tratamiento con prasugrel o ticagrelor con precaución porque tienen comienzo de acción rápido, potente inhibición antiplaquetaria y no hay fármacos que neutralicen sus efectos.

Algunos procedimientos endoscópicos gastrointestinales pueden provocar lesiones inducidas por la cauterización que quizás produzcan hemorragia 7-10 días después del procedimiento (e.g., polipectomía y esfinterotomía biliar). Si se reinstituye demasiado pronto el tratamiento antitrombótico, sus efectos pueden coincidir con el inicio de esta hemorragia tardía.

## **Recomendaciones**

Para los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico prolongado, el enfoque perioperatorio debe ser personalizado, con participación del paciente en las decisiones. La comunicación entre los profesionales y el enfoque conservador son primordiales. Siempre que sea posible, se deben postergar los procedimientos hasta que los riesgos asociados con la suspensión del tratamiento anticoagulante sean los más bajos posibles. La reinstitución demasiado intensiva y prematura del tratamiento antitrombótico puede producir hemorragia.

Paradójicamente esto aumentará los episodios trombóticos debido a la necesidad de neutralizar los efectos antitrombóticos, administrar hemoderivados y postergar el reinicio del tratamiento antitrombótico.

- Para procedimientos con bajo riesgo de hemorragia, los anticoagulantes se pueden continuar, con la INR ajustada al margen terapéutico bajo (aproximadamente 2,5).

- Para procedimientos de alto riesgo que tienen escaso riesgo de episodios trombóticos, el tratamiento anticoagulante se puede suspender temporalmente sin emplear tratamiento puente.

- Para procedimientos con alto riesgo de episodios tromboembólicos, el tratamiento anticoagulante se puede suspender temporalmente, pero el

tratamiento puente es muy recomendable en determinados pacientes (reemplazo de válvula mitral o aórtica, ACV o episodio embólico previo, trombo cardíaco o puntuación CHADS2  $\geq 4$ , entre otros). En los pacientes con tromboembolia venosa de diagnóstico reciente la cirugía programada se debe postergar por 3 meses. Si fuera necesario operar antes, hay que considerar el tratamiento puente con la colocación de un filtro de la vena cava inferior si el tratamiento anticoagulante se efectuó durante menos de un mes.

La mayoría de los pacientes con tratamiento antiplaquetario doble tienen stents de la arteria coronaria. En ellos se debería postergar todo procedimiento programado asociado con alto riesgo de hemorragia, en lo posible por lo menos por 6 semanas después de la colocación de un stent metálico simple y por 6 meses después de la colocación de un stent liberador de fármacos. Idealmente el procedimiento se debería postergar hasta finalizar el tratamiento antiplaquetario doble (por lo menos 12 meses después de la colocación de cualquier stent). Si el procedimiento es absolutamente necesario, se debe continuar con el tratamiento antiplaquetario doble. La aspirina nunca se debe suspender.

Para los pacientes con stents coronarios sometidos a un procedimiento de alto riesgo más de 6 semanas después de colocado el stent metálico simple o de 6 meses después de colocado el stent liberador de fármacos, se debe continuar con la aspirina y suspender temporariamente el tratamiento con tienopiridina antes del procedimiento. Para los pacientes con stents de la arteria coronaria y aquellos con alto riesgo de episodios ateroscleróticos cardiovasculares sometidos a un procedimiento de bajo riesgo se debe continuar el tratamiento antiplaquetario en dosis completas.

◆ Resumen y comentario objetivo: Dr. Ricardo Ferreira

## Referencias

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics —2012 update. *Circulation* 2012; 125(1):e2- e220. [Erratum, *Circulation* 2012;125(22):e1002.]
2. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:2 Suppl:e326Se350S. [Erratum, *Chest* 2012;141:1129.]
3. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, et al. Endoscopy and antiplatelet agents: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43:445-61.
4. Anderson MA, Ben-Menachem T, Gan SI, et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1060-70.
5. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH, Harnden SM, Tighe R, Cairns S. Guidelines for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedures. *Gut* 2008; 57:1322-9.
6. Altenburg A, Haage P. Antiplatelet and anticoagulant drugs in interventional radiology. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35:30-42.
7. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203:389-93.
8. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:7 Suppl:S240-S249.
9. Godfrey EM, Godfrey AL, Perry DJ, Shaw AS. Don't be a clot: a radiologist's guide to haemostasis including novel antiplatelet and anticoagulant therapies. *Clin Radiol* 2011; 66:693-700.
10. Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:669-76.
11. Nematullah A, Alabousi A, Blanas N, Douketis JD, Sutherland SE. Dental surgery for patients on anticoagulant therapy with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Can Dent Assoc* 2009; 75:41.
12. Korte W, Cattaneo M, Chassot PG, et al. Peri-operative management of antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011;105:743-9.
13. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(11):e101-e198.
14. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:2 Suppl:e120S-e151S.
15. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:2 Suppl:e89S-e119S.
16. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-70.
17. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-72.
18. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:6 Suppl:844S-886S.
19. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;94: 635-41.
20. Hering D, Piper C, Bergemann R, et al. Thromboembolic and bleeding complications following St. Jude Medical valve replacement: results of the German Experience With Low-Intensity Anticoagulation Study. *Chest* 2005; 127:53-9.
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:2 Suppl:e419S-e494S. [Erratum, *Chest* 2012; 142:1698-1704.]
22. de Jong PG, Coppens M, Middeldorp S. Duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism: balancing benefits and harms on the long term. *Br J Haematol* 2012; 158:433-41.
23. McBane RD, Wysokinski WE, Daniels PR, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30:442-8.
24. Tafur AJ, Wysokinski WE, McBane RD, et al. Cancer effect on periprocedural thromboembolism and bleeding in anticoagulated patients. *Ann Oncol* 2012; 23: 1998-2005.
25. Lyman GH, Kuderer NM. Prevention and treatment of venous thromboembolism among patients with cancer: the American Society of Clinical

Oncology Guidelines. *Thromb Res* 2010; 125:Suppl 2: S120-S127.

26. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. *Circulation* 2007; 115:813-8.
27. Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, Leifer D, O'Gara PT, Stein CM. ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning." *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 321-41.
28. Kleiman NS. Grabbing the horns of a dilemma: the duration of dual antiplatelet therapy after stent implantation. *Circulation* 2012; 125:1967-70.
29. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011;124(23):e574-e651. [Erratum, *Circulation* 2012; 125(8):e412.]
30. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:645-81.
31. Kastrati A, Byrne RA, Schulz S. Will we ever know the optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation? *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4:1129-32.
32. Park SJ, Park DW, Kim YH, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2010; 362:1374-82.
33. Tafur AJ, McBane R 2nd, Wysokinski WE, et al. Predictors of major bleeding in peri-procedural anticoagulation management. *J Thromb Haemost* 2012; 10:261-7.
34. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3:692-4.
35. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:775-9.
36. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, 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;35:64-101.
37. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27:999-1015.
38. Cotton PB, Eisen GM, Aabakken L, et al. A lexicon for endoscopic adverse events: report of an ASGE workshop. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:446-54.
39. Douketis JD. Contra: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery." *Thromb Haemost* 2012; 108:210-2.
40. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013;368:2084-93.
41. Spyropoulos AC. Pro: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery." *Thromb Haemost* 2012;108: 213-6.
42. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.
43. BRIDGE Study Investigators. Bridging anticoagulation: is it needed when warfarin is interrupted around the time of a surgery or procedure? *Circulation* 2012;125(12): e496-e498.
44. Wysokinski WE, McBane RD II. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation* 2012; 126:486-90.
45. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 909-18.
46. Ten Cate H. Monitoring new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost* 2012; 107:803-5.
47. Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24:27-40.
48. Schulman S, Elbazi R, Zondag M, O'Donnell M. Clinical factors influencing normalization of prothrombin time after stopping warfarin: a retrospective cohort study. *Thromb J* 2008; 16:15.
49. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:2 Suppl:e152Se184S.
50. Voils SA, Baird B. Systematic review: 3-factor versus 4-factor prothrombin complex concentrate for warfarin reversal: does it matter? *Thromb Res* 2012; 130:833-40.
51. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87:Suppl 1:S141-S145. [Erratum, *Am J Hematol* 2012;87:748.]
52. Hart RG, Eikelboom JW, Ingram AJ, Herzog CA. Anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:569-78.
53. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012; 52:Suppl 1: 45S-55S.
54. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 1997; 336:1506-11.
55. 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; 24:93-7.
56. Landenhed M, Johansson M, Erlinge D, Olsson ML, Bjursten H. Fondaparinux or enoxaparin: a comparative study of postoperative bleeding in coronary artery bypass grafting surgery. *Scand Cardiovasc J* 2010; 44:100-6.
57. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123:1436-50.
58. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012; 126:343-8. [Erratum, *Circulation* 2012;126(10):e160.]
59. Carmignani L, Picozzi S, Bozzini G, et al. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsies in patients taking aspirin for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Transfus Apher Sci* 2011; 45:275-80.
60. Atwell TD, Smith RL, Hesley GK, et al. Incidence of bleeding after 15,181 percutaneous biopsies and the role of aspirin. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194:784-9.
61. Wahidi MM, Garland R, Feller-Kopman D, Herth F, Becker HD, Ernst A. Effect of clopidogrel with and without aspirin on bleeding following transbronchial lung biopsy. *Chest* 2005; 127:961-4.
62. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P, et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:579-84.
63. Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol* 2009; 103:1107-12.
64. Geng DF, Liu M, Jin DM, Wu W, Deng J, Wang JF. Cilostazol-based triple antiplatelet therapy compared to dual antiplatelet therapy in patients with coronary stent implantation: a meta-analysis of 5,821 patients. *Cardiology* 2012; 122:148-57.
65. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of

- thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:2 Suppl: e601S-e636S.
66. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuünemann HJ. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:2 Suppl:7S-47S. [Erratum, Chest 2012;141:1129.]
67. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133:6 Suppl:299S-339S.
68. Desborough M, Stanworth S. Plasma transfusion for bedside, radiologically guided, and operating room invasive procedures. Transfusion 2012; 52:Suppl 1:20S-29S.
69. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011; 124:1573-9.
70. Crowther MA, Warkentin TE. Managing bleeding in anticoagulated patients with a focus on novel therapeutic agents. J Thromb Haemost 2009; 7:Suppl 1:107-10.
71. MacLean S, Mulla S, Akl EA, et al. Patient values and preferences in decision making for antithrombotic therapy: a systematic review: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:2 Suppl:e1S-e23S.

