



Nuevos anticoagulantes orales y anestesia neuroaxial

Dr. Ricardo Alberto Pingarrón-Ríos,* Dr. Guillermo Alberto Castorena-Arellano,*
Dra. Mariana Calderón-Vidal*

* Servicio de Anestesiología, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Ricardo Alberto Pingarrón-Ríos
Puente de Piedra Núm. 150,
Col. Toriello Guerra, 14050,
Del. Tlalpan, Ciudad de México.
Tel.: (044) 5520780381
E-mail: rapingarronr@gmail.com

Recibido para publicación: 03-06-2017

Aceptado para publicación: 05-08-2017

Abreviaturas:

AIT = Ataque isquémico transitorio.
ETV = Enfermedad tromboembólica venosa.
FA = Fibrilación auricular.
FDA = Food and Drug Administration.
IM = Infarto al miocardio.
NACO = Nuevos anticoagulantes orales.
NOAC = New oral anticoagulants.
TEP = Tromboembolia pulmonar.
TP = Tiempo de protrombina.
TTp = Tiempo de tromboplastina parcial.
TVP = Trombosis venosa profunda.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La anestesia regional neuroaxial es un método eficaz y seguro para proveer tanto anestesia como analgesia en el período postoperatorio. Por diversas razones, los candidatos a anestesia neuroaxial pueden estar anticoagulados. Las condiciones preoperatorias de los pacientes, el trauma quirúrgico y el reposo prolongado en el postoperatorio, favorecen el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, que es la indicación más frecuente de anticoagulación en el perioperatorio. En tromboprophylaxis hospitalaria, la enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular o drogas semejantes, son los anticoagulantes más utilizados. Sin embargo, en la última década, los así llamados «nuevos anticoagulantes orales» (NACO) se encuentran también disponibles. Éstos son los inhibidores directos de la trombina (como el dabigatran) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán y apixabán), con algunas ventajas sobre las heparinas de bajo peso molecular. El anestesiólogo debe conocer las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo adecuado de los nuevos anticoagulantes orales en estos pacientes.

Palabras clave: Anestesia, anticoagulantes orales, bloqueo neuroaxial.

SUMMARY

Neuroaxial regional anesthesia is an effective and safe method to provide adequate anesthesia and analgesia in the postoperative period. Reasons to receive neuroaxial anesthesia are diverse, but preoperative conditions, surgical trauma and prolonged postoperative rest, may produce a thromboembolic venous disease which constitutes the most frequent indication of anticoagulation in the perioperative period. In hospital thromboprophylaxis, enoxaparin, a low molecular weight heparin or similar drugs are the most commonly used anticoagulants. However, in the last decade the so-called «new oral anticoagulants» (NOAC) are also available. These are: direct inhibitors of thrombin (such as dabigatran) and factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban), with some advantages over low molecular weight heparins. The anesthesiologist should be aware of evidence-based recommendations for the proper management of the new oral anticoagulants in these patients.

Key words: Anesthesia, oral anticoagulants, neuroaxial blockade.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es un problema de salud pública mundial y en México representa una de las primeras causas de mortalidad. Por desgracia,

se desconoce la cifra precisa del número de casos de ETV, pero según las estimaciones mundiales, se presume que existen entre 400,000 y 500,000 casos por año. El estudio VITAE en Europa encontró 761,697 casos por año en seis países con 295,982 casos de embolismo pulmonar. Las

muertes relacionadas con la ETV fueron 370,000, el 7% fueron diagnosticadas antes de la muerte, 34% del total tuvieron tromboembolia pulmonar fatal y el 59% no fueron diagnosticadas⁽¹⁾.

En los Estados Unidos se estima que la trombosis venosa profunda (TVP) sintomática se presenta en casi 145 casos/100,000 habitantes y se registran casi 500,000 casos/año de tromboembolia pulmonar (TEP) con una mortalidad de 2 a 10%. De los decesos, 75% tienen lugar en las primeras horas posteriores a la TEP, mientras que la causa de muerte en los demás quizás se deba a TEP recurrente, en las dos semanas que siguen al episodio inicial⁽²⁾. También existen complicaciones a largo plazo, como el síndrome postrombótico y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, que producen incapacidad prolongada e incrementan el costo de la salud significativamente⁽³⁾.

En todos los pacientes previamente anticoagulados, ya sea por recibir tratamiento crónico por alguna arritmia cardíaca, que sean portadores de prótesis valvulares o con factores de riesgo para la formación de trombos, es necesario suspender la anticoagulación en el período preoperatorio, para evitar sangrados quirúrgicos abundantes, y reiniciar la tromboprofilaxis tan pronto como sea posible en el postoperatorio, ya que además de los riesgos inherentes al estado previo del paciente, se agregan el trauma quirúrgico y la estasis venosa presente en el trans- y postoperatorio⁽⁴⁾. En situaciones de urgencia, así como cuando se requiere intervención quirúrgica, es necesario tomar acciones inmediatas revirtiendo la anticoagulación o administrando factores de coagulación específicos. La desventaja de los NACO en comparación con

la warfarina es la carencia de estudios en tales situaciones, la evidencia existente es aún limitada⁽⁵⁾.

VENTAJAS Y PELIGROS DE LA ANESTESIA REGIONAL

La anestesia regional neuroaxial es un método eficaz y seguro para producir tanto anestesia como analgesia en el período postoperatorio. Ofrece múltiples ventajas sobre la anestesia general, ya que disminuye importantemente la respuesta metabólica al trauma, reduce la mortalidad y morbilidad secundarias a las complicaciones asociadas con la intubación orotraqueal y ventilación mecánica, además de que proporciona excelentes condiciones quirúrgicas intraoperatorias, una efectiva analgesia postoperatoria, y reduce los costos del procedimiento quirúrgico⁽⁶⁻⁹⁾. Este procedimiento implica la inyección subaracnoidea o epidural de un anestésico, un analgésico o una combinación de ambos. Cada técnica ofrece la opción de una dosis única o una perfusión continua a través de un catéter colocado en el momento de la inserción de la aguja (Figura 1).

Las complicaciones más comunes de la anestesia regional incluyen la cefalea postpuñición dural (ocurre entre el 0.1 y 36% de los pacientes pero rara vez dura más de siete días)⁽¹⁰⁾, dolor de espalda (afecta hasta el 11% de los pacientes en los cinco días posteriores al procedimiento), daño periférico del nervio (por ejemplo, las parestesias transitorias que se estiman en hasta el 8 a 10% de los pacientes en los días inmediatos después de la anestesia regional)⁽¹¹⁾.

Las complicaciones graves, como el hematoma espinal o epidural y el absceso epidural, son raras y por lo tanto difíciles

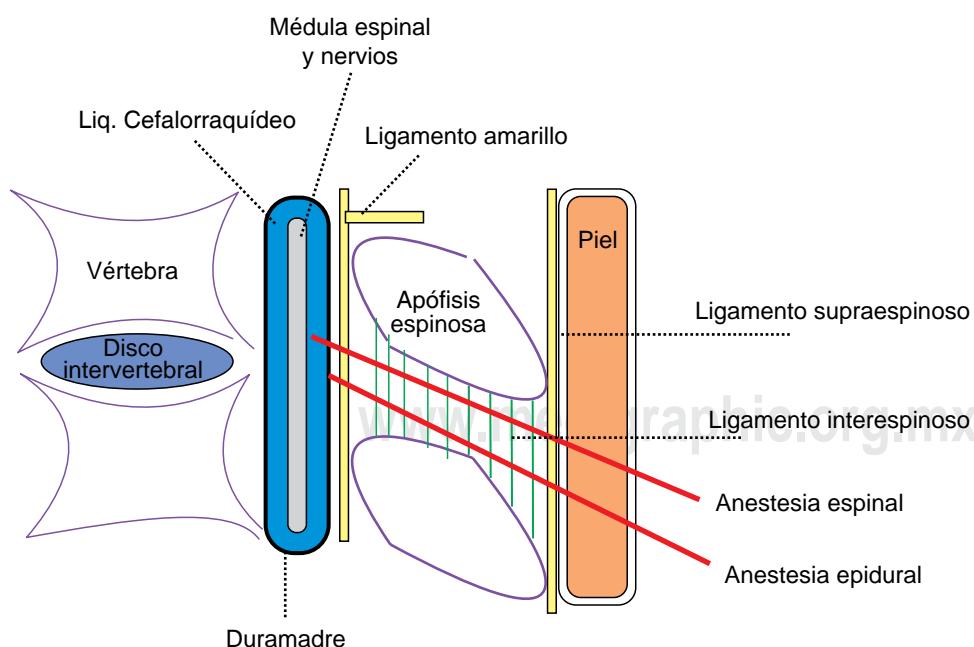


Figura 1.

Sitios de colocación del medicamento en ambas técnicas anestésicas.

de estudiar, se ha estimado que la incidencia es tan baja como 1 en 220,000 casos para anestesia epidural y 1 en 320,000 casos para anestesia subaracnoidea⁽¹²⁾. Para el bloqueo nervioso periférico, las complicaciones neurológicas son también extremadamente raras y oscilan entre 0.02 y 0.04%⁽¹³⁾.

El hematoma espinal/epidural debido a la introducción de la aguja y catéter, es una de las posibles complicaciones cuando se usan fármacos modificadores de la coagulación de manera conjunta con la anestesia neuroaxial⁽¹⁴⁾ (Figura 2).

La seguridad tanto para el paciente como para el anestesiólogo al utilizar técnicas de anestesia y analgesia neuroaxial y periférica en pacientes que reciben anticoagulación o trom-



Figura 2. Imagen de RM: proyección sagital de la columna dorsolumbar.

boprofilaxis depende del conocimiento de la farmacología de los medicamentos, especialmente los NACO⁽¹⁵⁾.

COAGULACIÓN Y TROMBOPROFILAXIS

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de nuestro sistema circulatorio. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los mecanismos de reparación. Se divide para su estudio en primaria (dependiente de la activación plaquetaria) y secundaria (dependiente del sistema de la coagulación para formar fibrina). Finalmente se presenta la cascada de la fibrinólisis, que se encarga de degradar el coágulo una vez que se ha reparado el daño tisular⁽¹⁶⁾. El proceso normal de la coagulación puede inhibirse por medio de los NACO en dos niveles, como se muestra en la figura 3.

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Con el advenimiento de los NACO las modalidades de tratamiento han cambiado, así como los tiempos que se requieren para realizar con seguridad procedimientos anestésicos neuroaxiales y también el lapso de seguridad para reiniciar dichas drogas. Una ventaja de estos fármacos es que pueden administrarse a dosis fijas y no precisan monitorización laboratorial ni ajustes de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad (Cuadro I).

Dentro de los NACO disponibles actualmente, se encuentran: el apixabán, el rivaroxabán y el dabigatrán. Los dos primeros actúan inhibiendo el factor Xa y el dabigatrán inhibe el factor IIa. Hay otros fármacos en desarrollo, como el darexabán y el betrixabán (inhibidores del factor Xa y de la trombina), aún en fase de estudio. En la figura 3 se sitúan las dianas terapéuticas de estos medicamentos. La inhibición

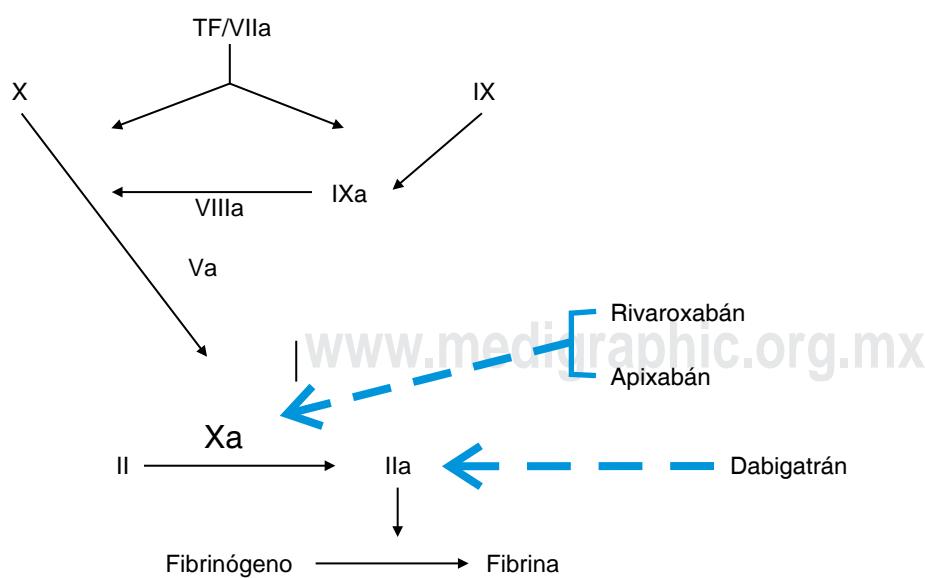


Figura 3.

Sitios de acción de los NACO.

Cuadro I. Principales características de los anticoagulantes orales.

	Apixabán	Dabigatrán	Rivaroxabán
Sitio de acción	Factor Xa	Factor IIa	Factor Xa
Biodisponibilidad	50%	5 a 6%	80 a 100%
Vida media	10 a 15 horas	8 horas (DU*) 14 a 17 horas (DM [†])	7 a 11 horas
Antídoto	Andexanet [‡]	Idarucizumab ⁽²⁴⁾	Andexanet [‡]
Vía de eliminación	25% renal	80% renal	75% renal

* = dosis única; † = dosis múltiple; ‡ = en fase de evaluación⁽²²⁾.

Cuadro II. Dosis recomendadas para nuevos anticoagulantes orales^(18-21,23).

	Apixabán (Eliquis)	Rivaroxabán (Xarelto)	Dabigatrán (Pradaxa)
Tromboprofilaxis en cirugía ortopédica mayor	2.5 mg/12 h (12-24 h VO)	10 mg/24 h (6-10 h en VO)	220 mg/24 h (1-4 h VO)
Prevención evento vascular cerebral en fibrilación auricular	5 mg/12 h	20 mg/24 h	110-120 mg/12 h
Tratamiento del síndrome coronario agudo	5 mg/12 h	2.5-5 mg/1 h	50-150 mg/12 h
Tratamiento de la ETEV			
1ra semana	10 mg/12 h	15 mg/12 h	150 mg/12 h tratamiento
6 meses	5 mg/12 h	20 mg/24 h	más largo
6-12 meses	2.5-5 g/12 h	20 mg/24 h	

del factor Xa impide la formación del complejo protrombinasa y, por lo tanto, la formación de trombina (IIa) a partir de protrombina (II). La inhibición directa de la trombina impide la formación de fibrina a partir de fibrinógeno⁽¹⁷⁾.

APIXABÁN

Comercializado bajo el nombre de Eliquis, desarrollado por Pfizer y Bristol-Myers Squibb, fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en mayo 2011 y por la FDA en diciembre 28 de 2012. Es un inhibidor directo del factor Xa, se administra por vía oral. Se absorbe en el tubo digestivo y puede alcanzar una biodisponibilidad mayor al 50%. Tiene su pico plasmático a las tres horas y semivida entre ocho y 15 horas. Su metabolismo hepático y eliminación renal es de 25% mientras que el resto es por vía fecal y biliar. No se debe administrar en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática con coagulopatía. Los inhibidores enzimáticos como el ketoconazol o ritonavir incrementan sus niveles plasmáticos, por lo que deben evitarse. La alteración de las pruebas de hemostasia es similar a la que produce el rivaroxabán.

Las indicaciones son: profilaxis tromboembólica en arthroplastía de rodilla o cadera, también se ha indicado para

prevenir eventos vasculares cerebrales por fibrilación auricular (FA), en pacientes con síndrome coronario agudo o para tratamiento de la enfermedad tromboembólica de origen venoso. Las dosis de cada indicación se resumen en el cuadro II^(18,19).

RIVAROXABÁN

Comercializado bajo la marca de Xarelto, desarrollado inicialmente por Bayer y en EU por Janssen, fue patentado en los EUA en 2007 y aprobado por la FDA el 1 de julio del 2011, con licencia en más de 130 países.

El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo, reversible y competitivo. Inhibe el factor Xa libre y el Xa unido en el complejo protrombinasa. Este fármaco no inhibe directamente la trombina y no se han demostrado efectos significativos sobre las plaquetas.

Es un derivado de la oxazolididona, se une al factor Xa en forma libre o formando parte del coágulo, se absorbe en el tracto gastrointestinal. Tiene una biodisponibilidad del 80%, tras su administración, su pico máximo se alcanza entre dos a cuatro horas, tiene una vida media de 5.7 a 9.2 horas en adultos jóvenes, y puede llegar de 11 a 13 horas en los ancianos, por alteración de la función renal. Una pequeña

porción se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos, el resto de la forma activa se elimina por excreción biliar, fecal y renal.

Dos terceras partes del fármaco se eliminan por el riñón. Ciertas drogas inductoras enzimáticas (carbamazepina, fenitoína y rifampicina) o inhibidoras (ketoconazol y ritonavir) deben evitarse al usar rivaroxabán. Prolonga el T_p y TT_p de manera dosis dependiente, como los otros inhibidores del factor Xa, sin embargo, se monitoriza de manera más precisa y fiable con la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa). Existe una gran variabilidad de los valores del factor anti-Xa y no hay un consenso claro sobre su rango terapéutico⁽¹⁾. Las indicaciones son las mismas que para el apixabán y es tan efectivo como la enoxaparina para tratar la tromboembolia venosa⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Las dosis recomendadas se resumen en el cuadro II. Debe de usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, porque aumenta significativamente su concentración plasmática. Está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo importante de hemorragia. Puede utilizarse con precaución en los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.

Existen datos preclínicos de que la administración de concentrado de factores del complejo protrombínico puede ser de utilidad para corregir las alteraciones biológicas en la hemostasia⁽²¹⁾. En caso de sobredosis puede considerarse el uso de carbón activado para disminuir su absorción. Si existe hemorragia, se recomienda retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento y puede considerarse la administración del factor VIIa recombinante. No se espera que ni la protamina ni la vitamina K afecten su actividad anticoagulante⁽²⁰⁾.

Actualmente se está desarrollando un antídoto específico y rápido para revertir los efectos del rivaroxabán y apixabán, llamado andexanet, el cual ofrece resultados prometedores para convertirse en un potencial antídoto universal para los inhibidores directos e indirectos del factor Xa, por el momento sigue en fase de evaluación⁽²²⁾.

ETEXILATO DE DABIGATRÁN

Es un inhibidor directo, selectivo y reversible de la trombina. Su nombre comercial es Pradaxar, desarrollado por Boehringer Ingelheim. Fue aprobado por la FDA en octubre de 2010 para la prevención del EVC y el tromboembolismo en pacientes con FA. Ha sido aceptado para tromboprofilaxis en pacientes sometidos a artroplastía de cadera y rodilla.

Es un inhibidor del factor IIa, actúa como profármaco que al ingresar por vía oral se transforma por esterasas a dabigatrán. Su absorción es mala en medio alcalino, por lo

que se debe administrar en un medio ácido, en general con cápsulas que contienen ácido tartárico. Alcanza una biodisponibilidad del 6%, tiene un pico plasmático de 1.5 a 3 horas, en promedio dos horas, una vida media de ocho horas en dosis única, y 14 a 17 horas en dosis múltiples. Tiene metabolismo hepático pero no por el sistema citocromo p450 y se elimina sin metabolizar 80% por vía renal, por esta razón está contraindicado en insuficiencia renal grave, ya que puede incrementar hasta seis veces su concentración plasmática y vida media. En insuficiencia renal moderada se recomienda readjustar la dosis⁽¹⁸⁾.

Prolonga el TT_p de manera variable, en un incremento no lineal con bajas concentraciones (< 200 ng/mL) y en un incremento lineal con altas concentraciones (> 200 ng/mL) y el tiempo de coagulación de ecarina de manera dosis dependiente. Sin embargo, no se puede monitorizar la droga con estas pruebas. El tiempo de trombina o tiempo de coágulo de trombina es altamente sensible a los efectos del dabigatrán. El TP diluido y el tiempo de ecarina son las pruebas de elección para dabigatrán. Las indicaciones terapéuticas son: tratamiento de tromboembolia venosa y profilaxis de su recurrencia, además de las mismas indicaciones que para apixabán o rivaroxabán.

Se recomienda iniciar con 110 mg dentro de las primeras cuatro horas posteriores a la cirugía, seguidos de 220 mg los días subsecuentes en una sola dosis al día. Su eficacia en la prevención de ETV es comparable con 40 mg de enoxaparina, sin incremento del sangrado. El uso de dabigatrán está contraindicado en presencia de bloqueo neuroaxial (NE: 3C).

Existe un antídoto llamado idarucizumab (Praxbind) el cual ha demostrado su eficiencia y seguridad, ya que ha revertido por completo los efectos del dabigatrán en un 88 a 98% de los pacientes⁽²⁴⁾. Para el control de la hemorragia causada por sobredosis también se ha recomendado el factor VIIa recombinante⁽²⁰⁾.

ANTICOAGULANTES ORALES EN ANESTESIA REGIONAL

El manejo de pacientes anticoagulados que van a ser sometidos a bloqueo neuroaxial es un verdadero reto. La introducción en el mercado de nuevos fármacos anticoagulantes obliga al anestesiólogo a familiarizarse con su farmacología (Cuadro III).

Tiempo de suspensión antes del procedimiento

Si un paciente está recibiendo estos fármacos antes de una cirugía se recomienda esperar dos a tres vidas medias antes de proceder a realizar anestesia neuroaxial, tomando en cuenta además: la edad, la función renal y el número de dosis.

Cuadro III. Recomendaciones para cada anticoagulante oral del *Summary of Product Characteristics (SPC)*, la *European Society of Anesthesiology (ESA)*, y la *Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine (SSAI)*^(13,25,26).

	Tiempo entre la última dosis de anticoagulante y la punción ó inserción del catéter			Tiempo entre la punción y el retiro del catéter e inicio de la anticoagulación		
	SPC	ESA	SSAI	SPC	ESA	SSAI
Apixabán	20-30 h	26-30 h	Datos no disponibles 18 h	≥ 5 h	4-6 h	6 h
Rivaroxabán	18 h	22-26 h		≥ 6 h (24 horas en caso de punción traumática)	4-6 h	6 h
Dabigatráñ	Contraindicado por el fabricante	Contraindicado por el fabricante	No incluido	≥ 2 h	6 h	No incluido

Por lo tanto el rivaroxabán deberá ser suspendido 27 horas antes de realizar el procedimiento neuroaxial, apixabán 36 y el dabigatráñ 48 horas antes.

Las guías escandinavas y europeas, recomiendan esperar solamente dos vidas medias entre la última dosis y la técnica neuroaxial, debido a que favorece una anticoagulación parcial y ésta facilita la transición a una anticoagulación completa después de la cirugía, evitando la ETV subclínica (15 a 20% de los pacientes). De igual forma con este efecto residual, se evita realizar un puenteo con heparinas de bajo peso molecular.

Retiro del catéter

Según las guías europeas se debe esperar de 22 a 26 horas después de la última dosis de rivaroxabán y el retiro del catéter y esperar seis horas después del retiro para reiniciar la siguiente dosis⁽²⁵⁾.

Según las guías escandinavas el tiempo para retirar el catéter después de la última dosis es 24 horas para apixabán y 18 horas para rivaroxabán, para dabigatráñ no se recomienda dejar catéter peridural postoperatorio⁽²⁶⁾.

También recomiendan restar ocho horas menos el tiempo que toma el anticoagulante en llegar a su pico máximo, así dabigatráñ será seis horas, rivaroxabán 5.5 horas y apixabán siete horas. Esto debido a que si se forma un coágulo, éste se estabiliza a partir de las ocho horas y los anticoagulantes no pueden lisarlo después de este tiempo.

Tiempo de reinicio

El tiempo que se propone esperar para administrar nuevamente el anticoagulante oral después de la anestesia neuroaxial es de seis horas para apixabán y rivaroxabán y cuatro horas para dabigatráñ^(18,20).

Situaciones especiales

En pacientes con un CLCr < 50 mL/min, y que tengan riesgo trombótico elevado, riesgo hemorrágico alto o moderado por la cirugía, se recomienda suspender los anticoagulantes orales cinco días previos a la cirugía, y a partir del cuarto día administrar heparinas de bajo peso molecular y suspenderlas 24 horas antes de la cirugía.

Ante una cirugía urgente lo mejor es proceder con anestesia general. De cualquier forma si el paciente está recibiendo NACO, se debe tratar de esperar al menos dos vidas medias del fármaco (de 24 a 36 horas), y no usar componentes heparinicos de manera profiláctica sino únicamente si se llegan a necesitar⁽¹⁸⁾.

El riesgo de eventos adversos durante la anestesia neuroaxial puede reducirse si se retrasa el procedimiento cuando el paciente presenta:

- Un evento trombótico (ETV, IM, AIT o ictus) en los tres meses previos.
- Una hemorragia mayor con descenso de Hb > 2 g/dL, requerimiento de dos unidades de concentrado de glóbulos rojos, sangrado de cualquier órgano en los tres meses previos.
- Paciente embarazada o < 6 semanas postparto⁽²³⁾.

En pacientes con bajo riesgo tromboembólico (FA con CHADS² < 2, en tratamiento por más de tres meses por una tromboembolia venosa no recurrente), sometidos a procedimientos que requieren coagulación normal, los NACO pueden ser suspendidos cinco días antes de la cirugía sin puenteo de anticoagulantes^(15,16). En pacientes con aclaramiento de creatinina mayor a 50 mL/min y que son de alto riesgo se debe hacer puenteo de anticoagulación

(CHADS² > 2, o tromboembolia venosa recurrente tratada por menos de tres meses)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En pacientes tratados con dabigatrán pero con aclaramiento de creatinina entre 30 a 50 mL/min. se sugiere suspenderlo y no realizar puenteo^(20,21,23).

CONCLUSIONES

1. Los fenómenos tromboembólicos en pacientes quirúrgicos son frecuentes.
2. La tromboprofilaxis en pacientes de alto riesgo es obligatoria y se puede realizar de diferentes maneras.

3. Por su facilidad de administración, así como por no requerir monitoreo con pruebas de laboratorio, los NACO han tomado un papel importante en la terapéutica de estos pacientes en el período perioperatorio.
4. Para los anestesiólogos es primordial conocer la farmacocinética y farmacodinamia de estas nuevas drogas, para iniciarlas y suspenderlas oportunamente en el período perioperatorio, sobre todo cuando se realizarán procedimientos anestésicos neuroaxiales.
5. La complicación más temida en pacientes que reciben NACO y se someten a técnicas neuroaxiales es la formación de un hematoma epidural.

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. México: 2010.
2. Cabrera-Ray A, Nellen-Hummel H. Epidemiología de la enfermedad tromboembólica venosa. Gac Med Mex. 2007;143:3-5.
3. Sierra-Juárez MA. Síndrome postrombótico. Panorama actual y revisión de la literatura. Rev Mex Angiol. 2010;38:102-107.
4. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutierrez DD, Schuënemann HJ; American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:7S-47S.
5. Galván-Talamantes DY, Carrillo-Esper R. Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. Rev Mex Anestesiol. 2014;37:407-413.
6. National Clinical Guideline Centre. The management of hip fracture in adults. London: National Clinical Guideline Centre; 2011. pp. 1-628.
7. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000;321:1493.
8. Gulur P, Nishimori M, Ballantyne JC. Regional anaesthesia versus general anaesthesia, morbidity and mortality. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2006;20:249-263.
9. Camacho del Angel JE. La anestesia regional en pacientes con trauma. Rev Mex Anestesiol. 2013;36:205-210.
10. Jabbari A, Alijanpour E, Mir M, Bani Hashem N, Rabiea SM, Rupani MA. Post spinal puncture headache, an old problem and new concepts: review of articles about predisposing factors. Caspian J Intern Med. 2013;4:595-602.
11. Berg AP, Rosenquist RW. Complications of peripheral nerve blocks. Tech Reg Anesth Pain Manag. 2007;11:133-140.
12. Green L, Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. Br J Haematol. 2010;149:195-208.
13. Cappelleri G, Fanelli A. Use of direct oral anticoagulants with regional anesthesia in orthopedic patients. J Clin Anesth. 2016;32:224-235.
14. Sánchez-Gutiérrez C, Alemán-Martín A, Coronado-Hijón V, Jiménez-Delgado P. Resolución espontánea de paraparesia por hematoma epidural dorsolumbar asociado a anestesia subaracnoidea y analgesia postoperatoria mediante catéter epidural. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59:503-506.
15. Claerhout AJ, Johnson M, Radtke JD, Zaglanczny KL. AANA journal course. Update for nurse anesthetists. 2. Anticoagulation and spinal and epidural anesthesia. AANA J. 2004;72:225-231.
16. Flores-Rivera OI, Meza-Márquez JM, Nava-López JA, Ramírez-Morales K. Fisiología de la coagulación. Rev Mex Anestesiol. 2014;37:382-386.
17. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13:33-41.
18. Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, Andrés J, De Gomar C, Gómez-Luque A, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012;59:321-330.
19. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2013;30:270-382.
20. Benzon HT, Avram MJ, Green D, Bonow RO. New oral anticoagulants and regional anaesthesia. Br J Anaesth. 2013;111:i96-113.
21. 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;124:1573-1579.
22. Siegal DM, Curnutt JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. N Engl J Med. 2015;373:2413-2424.
23. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: Updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. Anaesth Crit Care Pain Med. 2017;36:73-76.
24. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015;373:511-520.
25. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM, et al. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol. 2010;27:999-1015.
26. Breivik H, Bang U, Jalonen J, Vigfússon G, Alahuhta S, Lagerkranser M. Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Acta Anaesthesiol Scand. 2010;54:16-41.