Nuevos anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios, en el período perioperatorio de cirugía no cardíaca.

Parte 2: Nuevos antiagregantes plaquetarios

Novel oral anticoagulants and new platelet antiaggregants, in the perioperative period of non cardiac surgery.

Part 2: New platelet antiaggregants

Maximiliano Zamora H.¹, Claudio Nazar J.³, Guillermo Lema F.^{1,2}

ABSTRACT

Coronary disease and the cerebro-vascular accidents represent the first causes of mortality worldwide. Platelet antiaggregants are fundamental for the management and prevention of these diseases. Aspirin is still the most used drug in this group, but new antagonists of the ADP receptor and glycoprotein IIb/IIIa antagonists have been added with increasing frequency, so its management in the perioperative period deserves special attention. There are clinical guidelines that help us decide on the maintenance or suspension of these drugs in the perioperative period, all of which are based mainly on expert recommendations and state that the decision should be taken jointly by the entire treatment team. If their antiplatelet effects are not desired, Clopidogrel and Ticagrelor should be discontinued at least 5 days before surgery, and at least 7 days with Prasugrel.

Key words:

Anticoagulants,
Perioperative period,
Platelet Aggregation
Inhibitors,
Bleeding risk

¹ Anestesiólogo, Residente de Anestesiología Cardiovascular División de Anestesiología.

² Jefe de Unidad de Farmacología y Toxicología.

³ Profesor Asociado.

Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fuente de financiamiento: Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Fecha de recepción: 21 de agosto de 2018

Fecha de aceptación: 05 de septiembre de 2018

ORCID

<https://orcid.org/0000-0001-9134-2169>

Correspondencia:

Maximiliano Zamora H.

Marcoleta 377, 4° piso, Dpto. Anestesiología

Hospital Clínico UC, Santiago, Chile.

Teléfono: +56-2-2354-3270

E-mail: mszamora@uc.cl

Cangrelor should be discontinued at least 60 minutes prior to the procedure. After the suspension of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, platelet activity returns to normal at 8 hours with Tirofiban and Eptifibatide, and up to 24 to 48 hours with Abciximab. There are also recommendations regarding the use of neuroaxial anesthesia in patients who use this type of drug.

RESUMEN

La enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular representan las primeras causas de mortalidad a nivel mundial. Los antiagregantes plaquetarios, son fundamentales para el manejo y prevención de estas enfermedades. La Aspirina sigue siendo el fármaco más utilizado de este grupo, pero se han ido agregando nuevos antagonistas del receptor de ADP y antagonistas de la Glicoproteína IIb/IIIa con cada vez mayor frecuencia, por lo que su manejo en el perioperatorio merece atención especial. Existen guías clínicas que nos ayudan a decidir la mantención o suspensión de estos fármacos en el perioperatorio, todas ellas son basadas principalmente en recomendaciones de expertos y recomiendan que la decisión sea tomada en conjunto por todo el equipo tratante. Si se quiere suspender estos fármacos y evitar sus efectos antiplaquetarios, clopidogrel y ticagrelor se deben suspender al menos 5 días previo a la cirugía, y al menos 7 días en el caso de prasugrel. Cangrelor se debe suspender al menos 60 minutos previo al procedimiento. Luego de la suspensión de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa, la actividad plaquetaria vuelve a la normalidad a las 8 horas en el caso de tirofiban y eptifibatide, y hasta 24 a 48 horas en el caso de abciximab. Existen también recomendaciones con respecto al uso de anestesia neuroaxial en los pacientes usuarios de este tipo de fármacos.

Palabras clave:

Anticoagulantes,
Período perioperatorio,
Inhibidores de la
agregación plaquetaria,
riesgo de sangrado

Introducción

Los antiagregantes plaquetarios, son fármacos, que utilizados como monoterapia o en combinación entre ellos, representan un pilar fundamental del manejo y prevención de eventos cardíacos y vasculares. Teniendo en cuenta que la enfermedad coronaria y el accidente vascular encefálico representan las causas más relevantes de mortalidad a nivel mundial[1], es frecuente que nos encontremos con este tipo de fármacos en el período perioperatorio.

Durante muchos años, el ácido acetilsalicílico (AAS) o Aspirina, ha sido la droga de elección como antiagregante plaquetario para el manejo de estas enfermedades, sin embargo, nuevas drogas se han ido introduciendo con cada vez mayor frecuencia, entre los que destacan los antagonistas del receptor de ADP, como clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y cangrelor y los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Todos estos, se utilizan de forma frecuente en conjunto

con AAS, para alterar la función plaquetaria y prevenir la trombosis.

En la presente revisión, presentamos los antiagregantes plaquetarios que se han introducido a la clínica de forma más reciente, sus características farmacológicas y manejo en el contexto del perioperatorio en cirugía no cardíaca.

Antagonistas receptores P2Y12

Los receptores P2Y12, son receptores de ADP ubicados en la superficie plaquetaria. Los antagonistas de estos receptores se unen evitando la acción del ADP, lo que determina una disminución en la función plaquetaria y prevención de su agregación[2]. Los que se utilizan actualmente son el clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Effient®) y ticagrelor (Brilinta®), además del más nuevo, cangrelor (Kengreal®), licenciado de forma reciente[3]. Las características farmacológicas de estas drogas se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los antagonistas del receptor de ADP [3]

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Ruta de administración	Oral (dosis única)	Oral (dosis única)	Oral (dos veces al día)	Endovenoso
Biodisponibilidad	50%	80%	36%	
Tiempo para <i>peak</i> plasmático	1 hora	30 minutos	1,5 horas	Segundos
Vida media	8 horas	7 horas	7 horas	2 a 5 minutos
Reversibilidad de inhibición plaquetaria	No	No	Si	Si
Tiempo recomendado para suspensión previo a cirugía	5 - 7 días	7 - 10 días	5 - 7 días	1 a 6 horas

Clopidogrel

Es una tienopiridina y prodroga, del cual el 85% es hidrolizado a un metabolito inactivo, el otro porcentaje de metabolito activo, se une a P2Y12 de forma irreversible[4]. Esta droga depende mucho se su correcta metabolización por el citocromo P450. De este grupo, es por lejos la droga que se utiliza con mayor frecuencia. Tienen una alta unión a proteínas plasmáticas y tiene una excreción que es compartida entre el sistema renal y gastrointestinal. Al unirse de forma irreversible a su receptor, sus efectos farmacológicos duran toda la vida del trombocito involucrado[5]. Polimorfismos genéticos y diferencias en la absorción oral hacen que la farmacología del clopidogrel sean extremadamente variables, determinando que hasta un 30% de los pacientes no presenten una adecuada inhibición plaquetaria. También, es susceptible a interacción con otras drogas como inhibidores de la bomba de protones.

Prasugrel

También es parte de la familia de las tienopiridinas, y al igual que el clopidogrel, presenta un antagonismo irreversible del receptor P2Y12. Al igual que el anterior, es una prodroga, que requiere metabolismo enzimático a través de citocromo P450, pero en este caso hay una conversión más consistente a su forma activa y, además, un inicio de acción más rápido, teniendo un tiempo a *peak* plasmático de 30 minutos. Prasugrel inhibe la acción plaquetaria de forma más efectiva que clopidogrel y es menos influenciado por polimorfismos genéticos[6]. Aproximadamente el 98% de esta droga se une a albúmina y es excretada por vía renal y gastrointestinal. A diferencia de clopidogrel, no se han encontrado

interacciones de drogas atribuibles a su conversión por citocromo P450.

Ticagrelor

Ticagrelor también es un antagonista del receptor P2Y12, pero a diferencia de los anteriores, no es una tienopiridina y tiene una acción que es reversible[7]. Este no requiere activación enzimática (no es una prodroga), lo que hace que tenga una farmacocinética más consistente, al compararlo con clopidogrel. Si tiene metabolización hepática y uno de sus metabolitos activos mantiene sus efectos inhibitorios plaquetarios. Tiene una vida media de 7 horas y al ser reversible, su efecto disminuye antes que los fármacos previos al discontinuar su uso. A las 24 horas su efecto ha caído en un 50% y a un 20% luego de 3 días de suspensión.

Cangrelor

Es el antagonista de receptos P2Y12 más reciente que se ha introducido en el mercado, al igual que ticagrelor, es una no tienopiridina y bloquea de forma reversible a su receptor[8]. Su presentación es en forma endovenosa y se inactiva por enzimas plasmáticas, por lo que luego de 60 minutos de detener su infusión, la función plaquetaria se recupera. Cangrelor está aprobado como una droga coadyuvante en las intervenciones coronarias percutáneas, para disminuir el riesgo de infarto peri procedimiento, revascularización coronaria repetida y trombosis del *stent* en pacientes que no han recibido otro antagonista del receptor P2Y12 previamente[9] y por sus características previamente descritas, se está utilizando como forma de dar terapia puente antiagregante, en caso de necesitar algún procedimiento invasivo, sin embargo, esta última recomendación, que parece prometedora

al evaluar sus características farmacológicas, tienen poco sustento en la literatura[10].

Inhibidores de los receptores glicoproteína IIb/IIIa

Los inhibidores de los receptores glicoproteína IIb/IIIa bloquean la unión del fibrinógeno a las plaquetas activadas, previniendo la agregación entre ellas. Entre los actualmente disponibles se encuentra el abciximab (Reopro®), eptifibatide (Integrilin®) y el más conocido tirofiban (Aggrastat®). Abciximab es un anticuerpo de ratón humanizado, es el que presenta la mayor afinidad por el receptor glicoproteína IIb/IIIa de los anteriormente mencionados. Tiene una vida plasmática corta, pero una acción biológica más larga. Tirofiban y eptifibatide son inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa sintéticos, que se unen de forma reversible y rápida a este receptor[11]. Todas estas drogas se utilizan, generalmente, en el contexto de eventos coronarios agudos, para reducir los eventos trombóticos[12], teniendo una efectividad similar las tres drogas mencionadas. Por su vida media corta, también se utilizan como forma de terapia puente antiagregante en caso de pacientes que estén utilizando terapia dual al momento de una cirugía y requieran interrupción de esta. El tiempo necesario para una agregación plaquetaria normal, luego de la suspensión de estas drogas varía desde las 8 horas en el caso de tirofiban y eptifibatide, hasta 24 a 48 horas en el caso de abciximab[13]. Un evento adverso frecuente de estas drogas es la trombocitopenia, sin embargo, el recuento plaquetario mejora luego de la suspensión de éstas.

Manejo periprocedimiento de pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios

Muchas veces se toman decisiones con respecto al uso y suspensión de los fármacos antiagregantes en el periodo perioperatorio. Si bien existen guías clínicas

para ayudar en el manejo de este tipo de pacientes, lo más relevante es que esta debe ser una decisión tomada en conjunto, tomando en cuenta las consideraciones de los cirujanos, cardiólogos y anestesiólogos involucrados en el caso[14]. La suspensión de estos fármacos va a depender de la indicación que llevó al paciente a utilizarlo, las consecuencias que esta suspensión podría tener, el riesgo trombótico, riesgo de sangrado quirúrgico (Tabla 2), además de otras características de cada paciente en particular. Esta suspensión puede determinar aumento de eventos trombóticos en el perioperatorio[15] y su mantención un aumento del riesgo de sangrado.

Otra consideración que se debe tener en cuenta, es que las guías clínicas que hablan del manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios, y específicamente cuando hablamos de su suspensión en pacientes con *stents* coronarios, tienen evidencia bastante regular, se basan en opinión de expertos y hay pocos estudios randomizados que abalen estas prácticas. Una revisión sistemática[16] reciente demuestra lo anterior, explicando que la literatura actualmente disponible es insuficiente para dar recomendaciones con respecto a la suspensión de antiagregantes en pacientes con *stents* coronarios. Otros serían los factores clínicos (como urgencia de la cirugía, tiempo desde que se implantó el *stents*, capacidad funcional, entre otros) que determinarían los eventos cardiovasculares y el riesgo de sangrado en el perioperatorio, por sobre la mantención o no de los antiagregantes plaquetarios.

El tiempo desde el evento coronario, en el caso de los pacientes con *stents*, es muy importante, ya que se relaciona con su riesgo trombótico. Si bien no es objetivo de esta revisión hablar sobre las recomendaciones en cuanto a tiempo que se sugiere esperar luego de la introducción de distintos tipos de *stents*, se debe tener en cuenta que lo óptimo siempre será completar el tratamiento indicado, que muchas veces comprende terapia antiagregante dual durante un año completo. En relación a lo anterior, en esta revisión, solo nos referiremos a las situaciones en las que se decide

Tabla 2: Riesgo de sangrado en cirugía no cardíaca [1]

Riesgo bajo	Riesgo bajo de sangrado	Riesgo alto de sangrado
Biopsias	Cirugía abdominal	Cirugía canal espinal
Endoscopia	Cirugía ortopédica	Cirugía intracraneal
Extracción dental	Cirugía cardiorotáica	Cirugía ocular cámara posterior
Ortopédica menor	Endoscopia terapéutica	Cirugía hepática
	Cirugía urológica	

suspender el tratamiento antiagregante, suponiendo, una cirugía que no es aplazable. Tampoco hablaremos de forma específica de los pacientes portadores de *stents* intracardíacos, donde el efecto antiplaquetario puede ser deseado incluso en el intraoperatorio, como forma de evitar la trombosis del *stent*.

En términos generales, se recomienda la mantención del AAS en pacientes con alto riesgo cardiovascular (es decir, pacientes usuarios de aspirina como medida de prevención secundaria)[17]. La mantención del AAS no se relaciona a mayor riesgo de evento de sangrado o aumento de la mortalidad perioperatoria, excepto cuando se trata de procedimientos con muy alto riesgo de sangrado (cirugía intracraneal o de cámara posterior ocular).

En el caso de las tienopiridinas, si el paciente se somete a una cirugía electiva y su efecto antiplaquetario no es deseable, se sugiere suspender clopidogrel al menos 5 días previo al evento quirúrgico, y al menos 7 días en el caso del prasugrel. En el caso del ticagrelor, las recomendaciones son iguales que con el clopidogrel. También a modo general, si nos presentamos frente a una cirugía con riesgo de sangrado relevante, donde este riesgo, es más relevante que los riesgos que podrían significar la suspensión del antiagregante, se prefiere suspender estos fármacos según las recomendaciones anteriormente expuestas. Si además de tener un alto riesgo de sangrado, la suspensión del antiagregante supone un riesgo muy alto de un evento cardiovascular, se puede considerar la terapia "puente". Esta terapia puente se refiere a reemplazar el efecto antiplaquetario de un antagonista del receptor P2Y₁₂ de larga acción, con otro antiagregante de acción corta (típicamente tirofiban), que se pueda suspender antes de la cirugía, teniendo un menor tiempo sin pérdida del efecto antiagregante deseado y a la vez minimizando el riesgo de sangrado intraoperatorio. En estos casos, se debe mantener el tratamiento con Aspirina y suspender el segundo antiagregante 5 a 7 días previo a la cirugía, luego se debe iniciar el antiagregante de acción corta de forma endovenosa, no más de 72 horas luego de haber discontinuado la terapia dual. Tirofiban se suspende 4 a 6 horas previo a la cirugía, lo mismo se hace una hora previo a la cirugía si la droga que se utiliza para estos fines es el cangrelor. La terapia dual habitual del paciente se reinicia tan pronto como haya caído el riesgo de sangrado.

Si bien está descrito que es posible medir la función plaquetaria de estas drogas en el perioperatorio, en la práctica esto es bastante complejo y desafiante[18]. La actividad plaquetaria es parte fundamental de la formación del trombo y representa un 80% de

su fuerza final, siendo el otro 20% determinado por la fibrina. Es por lo anterior que, probablemente, es más relevante evaluar exámenes con sangre completa, que la función plaquetaria por sí sola, si nuestro objetivo es evaluar cómo está la coagulación en un individuo. Además, y para complicar aun más el escenario, existe poca relación entre el recuento plaquetario y la fuerza del coágulo. En el contexto perioperatorio, lo más llamativo es la utilización de las pruebas viscoelásticas, como el tromboelastograma que, si bien no nos habla específicamente del componente de la función plaquetaria que está alterada, sí nos ayuda para guiar nuestro manejo general[19].

Antiagregantes plaquetarios y anestesia regional

Como habíamos mencionado en el artículo anterior, el uso de anticoagulantes es uno de los principales factores de riesgo para complicaciones hemorrágicas luego de la anestesia neuroaxial[20], siendo el hematoma espinal o peridural la complicación más temida de la anestesia neuroaxial. Sin embargo, en el caso de los nuevos antiagregantes plaquetarios, hay muy poca evidencia con respecto a su uso seguro en relación a la implementación de un bloqueo neuroaxial. Sin bien estudios pequeños han dado alguna idea de que implementar una técnica neuroaxial sería seguro en pacientes que utilizan estos fármacos[21], si existen casos reportados de hematomas espinal en paciente usuarios de clopidogrel, por lo que la recomendación más actual es no realizarlo si se están utilizando estos fármacos. Esto demuestra una clara diferencia cuando comparamos las recomendaciones relacionadas a la Aspirina, donde se sabe que su uso no determina un aumento del riesgo de hematoma espinal o peridural.

Al igual que en el caso de los anticoagulantes orales, no existe suficiente evidencia que determine el tiempo óptimo de suspender los nuevos antiagregantes plaquetarios para evitar estas complicaciones, sin embargo, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA) también tiene recomendaciones actualizadas con respecto a esto[22]. En el caso de las tienopiridinas, específicamente hablando del clopidogrel, se recomienda esperar 5 a 7 días antes de una técnica neuroaxial, y 7 a 10 días en el caso de prasugrel. En el período postoperatorio, y en línea con otras recomendaciones, se debería retomar el uso de estos fármacos 24 horas luego de la instalación del bloqueo neuroaxial. Por otro lado, el ticagrelor, debe haberse suspendido 5 a 7 días previo a

la instalación de una anestesia neuroaxial, en el postoperatorio las recomendaciones son las mismas que en el caso de las tienopiridinas. En el caso del cangrelor, por ser una droga más nueva, no hay clara evidencia con respecto a su uso, pero en base a su vida media de eliminación, se recomienda no implementar una técnica neuroaxial al menos 3 horas luego de haber sido suspendido. Finalmente, en los fármacos inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, se sugiere no realizar una anestesia neuroaxial hasta que se hayan revertido los efectos sobre la agregación plaquetaria, lo que sería luego de 24 a 48 horas luego de la suspensión del abciximab, y 4 a 8 horas luego de la suspensión de eptifibatide y tirofiban. Volvemos a recordar, que todas estas recomendaciones son para pacientes que están en tratamiento con drogas únicas. Usualmente estos nuevos antiagregantes se utilizan en conjunto con otras drogas en forma de terapia dual, o en el caso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa con heparina además de aspirina, no existiendo una recomendación clara con respecto a este grupo de pacientes.

Conclusiones

La terapia antiagregante plaquetaria se hace cada

vez más frecuente en los pacientes en el perioperatorio. Si bien la Aspirina sigue siendo el fármaco más utilizado de este grupo, se han ido agregando nuevos antagonistas del receptor de ADP y antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa que merecen atención. Al evaluar a los pacientes en este tipo de fármacos debemos considerar la causa por la cual llegaron a utilizar terapia antiagregante, su riesgo trombótico y de sangrado. A modo general, se puede recomendar lo siguiente: si se quiere suspender estos fármacos y evitar sus efectos antiplaquetarios, clopidogrel y ticagrelor se deben suspender al menos 5 días previo a la cirugía, y al menos 7 días en el caso de prasugrel. Cangrelor se debe suspender al menos 60 minutos previo al procedimiento. El tiempo necesario para una agregación plaquetaria normal luego de la suspensión de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa varía desde las 8 horas en el caso de tirofiban y eptifibatide, hasta 24 a 48 horas en el caso de abciximab. Si bien existen guías clínicas que ayudan a determinar en que pacientes se recomienda suspender estos fármacos, hay una gran falta de trabajos que nos permitan basar estas recomendaciones en evidencia sólida. El uso de anestesia neuroaxial debe ser evaluado caso a caso, y las recomendaciones actuales para implementarla son similares a las expuestas anteriormente.

Referencias

1. Oprea AD, Popescu WM. Perioperative management of antiplatelet therapy. *Br J Anaesth*. 2013 Dec;111 Suppl 1:i3-17.
2. Lemay A, Kaye AD, Urman RD. Novel Anticoagulant Agents in the Perioperative Setting. *Anesthesiol Clin*. 2017 Jun;35(2):305-13.
3. Koenig-Oberhuber V, Filipovic M. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants. *Br J Anaesth*. 2016 Sep;117 Suppl 2:ii74-84.
4. Lins R, Broekhuysen J, Necciari J, Deroubaix X. Pharmacokinetic profile of 14C-labeled clopidogrel. *Semin Thromb Hemost*. 1999;25 Suppl 2:29-33.
5. Wijeyeratne YD, Heptinstall S. Anti-platelet therapy: ADP receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Oct;72(4):647-57.
6. Sugidachi A, Asai F, Ogawa T, Inoue T, Koike H. The in vivo pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties. *Br J Pharmacol*. 2000 Apr;129(7):1439-46.
7. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y₁₂ receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 May;66(5):487-96.
8. Angiolillo DJ, Firstenberg MS, Price MJ, Tummala PE, Hutrya M, Welsby IJ, et al.; BRIDGE Investigators. Bridging antiplatelet therapy with cangrelor in patients undergoing cardiac surgery: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Jan;307(3):265-74.
9. Qamar A, Bhatt DL. Current status of data on cangrelor. *Pharmacol Ther*. 2016 Mar;159:102-9.
10. Waite LH, Phan YL, Spinler SA. Cangrelor: a novel intravenous antiplatelet agent with a questionable future. *Pharmacotherapy*. 2014 Oct;34(10):1061-76.
11. Armstrong PC, Peter K. GPIIb/IIIa inhibitors: from bench to bedside and back to bench again. *Thromb Haemost*. 2012 May;107(5):808-14.
12. King S, Short M, Harmon C. Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: the resurgence of tirofiban. *Vascul Pharmacol*. 2016 Mar;78:10-6.
13. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JI. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Thera-

- py and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e89S-e119S.
14. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al.; Italian Society of Invasive Cardiology (SICI-GISE); Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO); Italian Society for Cardiac Surgery (SICCH); Italian Society of Vascular and Endovascular Surgery (SICVE); Italian Association of Hospital Surgeons (ACOI); Italian Society of Surgery (SIC); Italian Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SIAARTI); Lombard Society of Surgery (SLC); Italian Society of Maxillo-facial Surgery (SICMF); Italian Society of Reconstructive Plastic Surgery and Aesthetics (SICPRE); Italian Society of Thoracic Surgeons (SICT); Italian Society of Urology (SIU); Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT); Italian Society of Periodontology (SIdP); Italian Federation of Scientific Societies of Digestive System Diseases Lombardia (FISMAD); Association of Obstetricians Gynaecologists Italian Hospital Lombardia (AO-GOI); Society of Ophthalmology Lombardia (SOL). Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention*. 2014 May;10(1):38-46.
15. Diehl P, Halscheid C, Olivier C, Helbing T, Bode C, Moser M. Discontinuation of long term clopidogrel therapy induces platelet rebound hyperaggregability between 2 and 6 weeks post cessation. *Clin Res Cardiol*. 2011 Sep;100(9):765-71.
16. Childers CP, Maggard-Gibbons M, Ulloa JG, MacQueen IT, Mlake-Lye IM, Shanman R, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing non-cardiac surgery following coronary stent placement: a systematic review. *Syst Rev*. 2018 Jan;7(1):4.
17. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, 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):e326S-e50S.
18. McBeth PB, Weinberg JA, Sarani B, Yeung LY, May AK. A surgeon's guide to anticoagulant and antiplatelet medications part one: warfarin and new direct oral anticoagulant medications. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2016 Jul;1(1):e000020.
19. Mazzeffi MA, Lee K, Taylor B, Tanaka KA. Perioperative management and monitoring of antiplatelet agents: a focused review on aspirin and P2Y12 inhibitors. *Korean J Anesthesiol*. 2017 Aug;70(4):379-89.
20. Lee LA, Posner KL, Domino KB, Caplan RA, Cheney FW. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: a closed claims analysis. *Anesthesiology*. 2004 Jul;101(1):143-52.
21. Osta WA, Akbary H, Fuleihan SF. Epidural analgesia in vascular surgery patients actively taking clopidogrel. *Br J Anaesth*. 2010 Apr;104(4):429-32.
22. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Loeffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Apr;43(3):263-309.