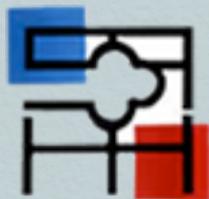


GUÍA PARA EL MANEJO PRÁCTICO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

Grupo de Hemostasia



SOCIEDAD ASTURIANA
DE HEMATOLOGÍA
Y HEMOTERAPIA

Primera Edición: 2019

Edita: Sociedad Asturiana de Hematología y Hematoterapia

ISBN 978-84-09-13062-7

AUTORES

Jose María Vicente García

María de los Angeles Fernández Rodríguez

Jose Ramón Corte Buelga

Ana María Alonso García

María Argüello Junquera

Carmen Buesa García

Sara Muñiz Lobato

Marlén Morán Alcalá

Loida Corbillón García

Verónica Robles Marinas

Angel Bernardo Gutiérrez

Diana Sánchez Argüello

Francisco Taboada Alameda

INTRODUCCION

La patología trombótica es la responsable de una de cada cuatro muertes que ocurren en el mundo. En las últimas décadas el número de pacientes anticoagulados se ha incrementado de forma exponencial. La progresiva mejoría en el control de los tratamientos antitrombóticos y la aparición de nuevos fármacos han supuesto un impulso más a esta tendencia que previsiblemente se va a mantener en los próximos años.

En un escenario creciente y cambiante en el que se han producido numerosas novedades se hace necesario plantear pautas de actuación homogéneas y apoyadas en la evidencia científica, que unifiquen la asistencia a los pacientes anticoagulados. El presente documento, elaborado por el grupo de Hemostasia de la Sociedad Asturiana de Hematología y Hemoterapia, nace con ese objetivo.

El control de tratamiento anticoagulante en nuestra región ha sido desde su inicio una parte importante de la actividad de los Servicios de Hematología. Nuestro interés en esta actividad se reflejó en otras iniciativas y proyectos previos como la "Guía para el control de TAO" del año 2005. En este momento de avances y novedades, desde nuestra experiencia acumulada y con la voluntad de mantener nuestra implicación como colectivo en el tratamiento anticoagulante oral, queremos ofrecer la presente guía como un documento de consenso para la ayuda a los profesionales implicados en el control del paciente anticoagulado.

ÍNDICE

1. Capítulo 1: Farmacología de los anticoagulantes orales
2. Capítulo 2: Indicaciones
3. Capítulo 3: Contraindicaciones y efectos secundarios
4. Capítulo 4: Interacciones
5. Capítulo 5: Seguimiento del paciente anticoagulado
6. Capítulo 6: Educación del paciente y control clínico
7. Capítulo 7: Manejo perioperatorio
8. Capítulo 8: Control biológico
9. Capítulo 9: Manejo de las complicaciones
10. Capítulo 10: Anticoagulación en situaciones especiales
11. Anexos
12. Bibliografía

ABREVIATURAS

AAS: ácido acetil-salicílico

ACCP: American College of Chest Physicians

ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa

AINES: Antiinflamatorios No esteroideos.

ALR: anestesia locoregional

AVK: antivitamina K

BCRP: proteína de resistencia cancer mama

BH2: bloqueadores de H2

DTI o TTd :Tiempo de trombina diluida

DTS: dosis total semanal

EMA: European Medical Agency

ESC: sociedad europea de cardiología

EDEV: enfermedad tromboembólica venosa

FA: fibrilación auricular

FDA: US Food and Drug Administration

FE: fracción de eyección

FXa: Factor X activo

GI: gastrointestinal

HBPM: Heparinas de bajo peso molecular

HNF: Heparina no fraccionada

HPLC-MS: Espectometría de Masas

IAM: infarto agudo de miocardio

IBP: inhibidores de la bomba de protones

INR: Ratio Internacional Normalizado

ISI: Indice de Sensibilidad Internacional de Tromboplastinas

P-gp_ glucoproteína P

PiCT: Tiempo de coagulación inducido por protrombinasa

T 1/2 semivida de eliminación

TAO: tratamiento anticoagulante oral.

TEP: tromboembolismo pulmonar

TGT: Test de generación de Trombina.

TP:Tiempo de Prptrombina

TT: Tiempo de Trombina

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activada

TVP: trombosis venosa profunda

VKOR: vitamina K etopóxido reductasa

CAPÍTULO 1 : FARMACOLOGÍA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

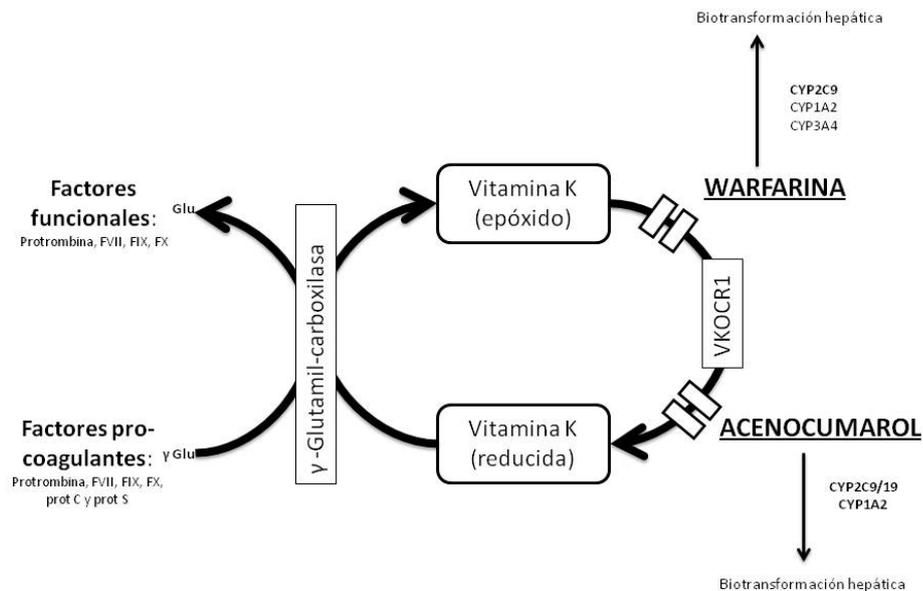
AUTOR: Jose María Vicente García

1. ANTIVITAMINA K

Los AVK producen sus dos efectos farmacológicos, anticoagulante y anti-trombótico, interfiriendo en el mecanismo de acción de la vitamina K, mediante la depleción de la vitamina KH1 al interferir con el enzima VKOR, produciendo una limitación en la gamma carboxilación de las proteínas dependientes de vitamina K de la coagulación. Así inhiben la biosíntesis hepática de nuevos factores vitamina K dependientes, cuya cinética de efecto farmacológico depende de la $t_{1/2}$ de los factores vitamina K dependientes al inicio del tratamiento: FVII (6h), FIX (24h), FX (40h), FII(>60h).

Su absorción es vía oral y su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo y explica porque atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta. Circulan unidos a albúmina en un 97% de la cual se liberan para entrar en los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados por el sistema microsomal hepático (por oxidación). Los residuos se eliminan por vía renal.

Existen factores genéticos y ambientales que determinan la relación entre la dosis del anticoagulante y la respuesta farmacológica: polimorfismo del gen citocromo P450 CYP2C9, resistencia hereditaria, mutación precursor FIX, edad avanzada, disfunción hepática, estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo, etc), fármacos, comorbilidad, alteraciones gastrointestinales, incumplimiento terapéutico, mala comunicación médico-paciente, etc.



Las características farmacodinámicas se describen en la siguiente tabla:

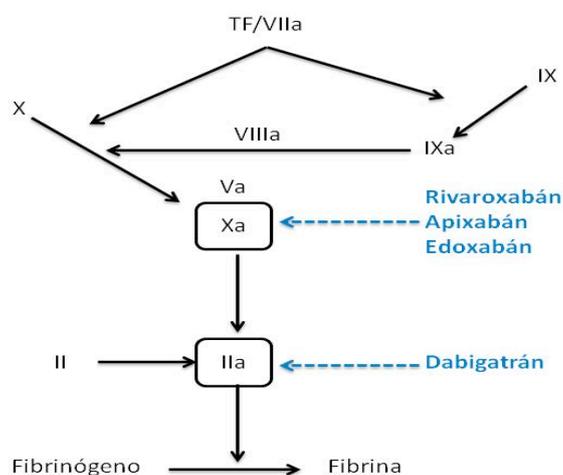
FARMACO	T _½	EFEECTO MAXIMO	DURACION (DIAS)	DOSIS DE INICIO*
Warfarina	36-42h	36-72h	4-5h	3-4h
Acenocumarol	8-24h	<48h	1.5-2h	1-2h

*como orientación, 1 mg de Acenocumarol = 2.5 mg de warfarina.

2. ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

Presentan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas que se deben de tener en cuenta en la elección del fármaco.

- El DABIGATRAN, actúa inhibiendo la formación de trombina de forma directa y reversible, y la agregación plaquetaria inducida por trombina, mientras que el resto lo hace a través de la inhibición directa del FXa.



- El RIVAROXABAN se debe tomar con alimentos, mientras que en los otros tres esto no es obligatorio.

- En el caso del DABIGATRAN debe conservarse en el embalaje original para protegerlo de la humedad y se debe preservar la integridad de la cápsula. Solo RIVAROXABAN Y APIXABAN se pueden triturar, disolverse en agua o zumo/puré de manzana y/o administrar por sonda nasogástrica.

- El DABIGATRAN no se metaboliza a través de la CYP34A, mientras que el RIVAROXABAN interacciona con los inductores potentes de esta enzima.

- La eliminación renal es mayor en el DABIGATRAN, mientras que el APIXABAN es el de mayor eliminación hepática. Por ello en caso de insuficiencia renal moderada el DABIGATRAN no parece la opción más segura. En insuficiencia renal grave (estadio 4 o 5) los cuatro fármacos están contraindicados, ya que no fueron incluidos en los ensayos clínicos

APIXABAN

Diana: Xa
 Biodisponibilidad: 62%
 Hora de Cmax: 1-2h
 Metabolismo CYP: 15%
 t_{1/2}: 8-15h
 Eliminación renal: 27%
 Eliminación hepática: 63%

RIVAROXABAN

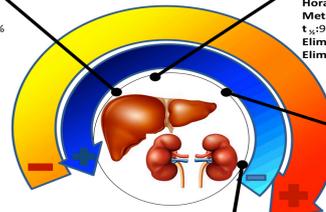
Diana: Xa
 Biodisponibilidad:
 66% (sin comida)
 >80% (con comida)
 Hora de Cmax: 2-4h
 Metabolismo CYP: 32%
 t_{1/2}: 9-13h
 Eliminación renal: 35% (forma activa)
 Eliminación hepática: 65%

EDOxabAN

Diana: Xa
 Biodisponibilidad: 62%
 Hora de Cmax: 1-4h
 Metabolismo CYP: <4%
 t_{1/2}: 9-11h
 Eliminación renal: 50%
 Eliminación hepática: 50%

DABIGATRÁN

Diana: IIa
 Biodisponibilidad: 3-7%
 Hora de Cmax: 2h
 Metabolismo CYP: NO
 t_{1/2}: 12-14h
 Eliminación renal: 80%
 Eliminación hepática: 20%



eliminación renal

eliminación hepática

	DABIGATRAN	EDOxabAN	APIXABAN	RIVAROXABAN
Mecanismo acción	Inhibidor directo trombina Inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina	Inhibidor directo Xa	Inhibidor directo Xa	Inhibidor directo Xa
Biodisponibilidad	6%	65%	62%	66% (sin comida) 99% (con comida)
Profármaco	SI	NO	NO	NO
Absorción	P- gp	P-gp	P-gp/ BCRP	P-gp/BCRP
Nivel máximo en plasma	2h después de la toma	1-4h después de la toma	1-2h después de la toma	2-4h después de la toma
Nivel mínimo en plasma	12-24h después de la toma	12-24h después de la toma	12-24h después de la toma	16-24h después de la toma
Aclaramiento no renal/ renal de la dosis absorbida	20%/80%	50%/50%	73%/27%	65%/35%
Unión a proteínas/dializable	35%/SI	87%/NO	87%/NO	92%/NO
Metabolismo hepático: intervención de CYP34A	NO	<4%	15%	32%
Absorción con comida	Sin efecto	Sin efecto	6-22% más	39% más
¿Toma con comida recomendada?	NO	NO	NO	Obligatoria
Absorción con BH2/IBP	-12% a -30%	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Tolerabilidad GI	Dispepsia 5-10% (se puede tratar con antisecretores)	Sin problemas	Sin problemas	Sin problemas
Semivida de eliminación	12-14h	9-11h	8-13h	5-9h (jóvenes) 11-13h (ancianos)
Interacciones	Inhibidores de la P-gp	Inhibidores de la P-gp	Inhibidores de la P-gp	Inhibidores de la P-gp Inductores potentes CYP34A

CAPÍTULO 2: INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES

AUTORES: M Angeles Fernández Rodríguez, José Ramón Corte Buelga

1. ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA VENOSA

- Objetivos del tratamiento:

- Impedir que el coágulo aumente de tamaño.
- Evitar que el coágulo se desprenda y llegue a los pulmones.
- Disminuir las probabilidades de que se forme otro coágulo.

- Fármacos anticoagulantes orales:

- Antivitaminas K: acenocumarol y warfarina.
- Anticoagulantes de acción directa:
 - Anti IIa: dabigatran.
 - Anti Xa: rivaroxaban, apixaban, edoxaban.

- Esquema general de tratamiento:

Tratamiento inicial (1 semana)	Larga duración (1 semana a 3 meses)	Tratamiento extendido (Más de 3 meses)
Anticoagulante parenteral		
Antivitamina K (INR 2-3)		

Tratamiento inicial (1 semana)	Larga duración (1 semana a 3 meses)	Tratamiento extendido (Más de 3 meses)
Anticoagulante Parenteral	Dabigatran 150 mg/12 horas	
Anticoagulante Parenteral	EDOXABAN 60 mg/24 horas	

Tratamiento inicial	Larga duración	Tratamiento extendido (Más de 3 meses)
Rivaroxaban: 15 mg/12 horas durante 3 semanas	20 mg al día a partir de la tercera semana	
Apixaban 10 mg /12 horas una semana	5 mg cada 12 horas durante 6 meses	2,5 mg cada 12 horas

- **Inicio temprano de anticoagulación oral:** se realiza simultáneamente con anticoagulante parenteral en caso de antivitaminas K), inmediatamente tras diagnóstico (rivaroxaban, apixaban) o secuencial (dabigatran, edoxaban).

- **Criterio de selección:** No existe consenso en las guías actuales sobre la elección del anticoagulante oral más adecuado, la actitud más frecuente es sugerir las ventajas y desventajas de las diferentes opciones y dejar la elección a criterio del médico prescriptor. Sin embargo, en las últimas recomendaciones de la ACCP (CHEST, Febrero 2016) se recomienda la elección de un ACOD sobre los AVK con nivel de evidencia (2B). En España los ACOD no están financiados para esta indicación por el sistema nacional de salud aunque sí aprobados por lo que se pueden ofrecer como alternativa de tratamiento si bien es cierto que el coste del tratamiento supone una limitación a su uso siendo los AVK los fármacos más utilizados.

- Ajuste de dosis:

AVK	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Según INR	Tratamiento concomitante con verapamilo. Pacientes entre 75- 80 años. ClCr entre 30-50 con algún factor de riesgo hemorrágico Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico. Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia	ClCr 50 -15	Precaución con ClCr entre 15 – 29	Pacientes con al menos 1 de los siguientes criterios: Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). Peso corporal ≤ 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol
	110 mg/12 horas	15 mg/24 horas tras 3 primeras semanas	No aplica	30 mg/24 h

- Actitud y duración del tratamiento:

Localización	Duración
TVP distal poco sintomática y con bajo riesgo de extensión (Dímero bajo, no extensa o no cercana a venas proximales y sin factores de riesgo) o con alto riesgo de sangrado	Vigilancia con estudio de imagen seriado a las 2 semanas (grado 2C)
TVP distal sintomática o progresión	
Factor de riesgo transitorio	3 meses
Factor de riesgo persistente	Mientras dure el factor de riesgo de trombosis
No provocada	Mínimo 3 meses. Valorar según riesgo de sangrado del paciente hacer tratamiento extendido.
TVP proximal (desde poplítea)	
Factor de riesgo transitorio	3 meses
Factor de riesgo persistente	Mientras dure el factor de riesgo de trombosis
No provocada	Mínimo 3 meses. Valorar según riesgo de sangrado del paciente hacer tratamiento extendido: <ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: tratamiento extendido (2B) - Moderado riesgo: tr. extendido (2B) - Alto riesgo: no hacer tr. extendido (1B)
TEP	
TEP subsegmentario aislado y bajo riesgo de recurrencia de ETEV	Vigilancia clínica (2C)
Factor de riesgo transitorio	3 meses
Factor de riesgo persistente	Mientras dure el factor de riesgo de trombosis
No provocado	Mínimo 3 meses. Valorar según riesgo de sangrado del paciente hacer tratamiento extendido: <ul style="list-style-type: none"> - Bajo riesgo: tratamiento extendido (2B) - Moderado riesgo: T. Extendido (2B) - Alto riesgo: no hacer T extendido (1B)
TVP incidental	Tratamiento como sintomática

TVP recidivante (2 episodios o más)	Indefinido (si no factor de riesgo transitorio) Se sugiere que en pacientes con alto riesgo de sangrado se realice de nuevo tratamiento sólo 3 meses con nivel de evidencia 2B
--	---

Los tratamientos extendidos precisan la reevaluación periódica del tratamiento.

- Circunstancias especiales:

Cáncer	HBPM 3 meses. Valoración posterior, si cáncer activo se recomienda tratamiento extendido: si bajo riesgo de sangrado (grado 1B) y si alto riesgo de sangrado (grado 2B)
Cáncer y trombosis incidental	Tratamiento como sintomática
Embarazo	HBPM según criterios generales. Al menos 3 meses y mantener 6 semanas tras parto.
Miembros superiores	3 meses mínimo, en función de factores predisponentes
Flebitis superficial	Menos de 3 cm de unión safena con femoral: anticoagulación. Más de 5 cm: HBPM 45 días Recurrencia, extensión o factores de riesgo de extensión: HBPM un mes
Niños	HBPM en menos de un año. Resto, similar a adultos.
Trombosis venosa cerebral y senos	Demora de anticoagulación oral hasta estabilización. Duración mínima 3 meses según factores de riesgo.
Trombosis de venas retinianas	HBPM de 1 a 6 meses. No se recomienda anticoagulación oral
Trombosis vena cava	3-6 meses y valoración según persistencia de factores predisponentes y grado de recanalización
Trombosis venas abdominales	6 meses. Si factores de riesgo persistentes, tratamiento extendido Valorar riesgo hemorrágico
Trombosis venas abdominales incidental	Valorar no anticoagulación.
Trombosis de venas genitourinarias	Renal: poca evidencia duración. Ovárica: 3-6 meses. Dorsal del pene: no anticoagulación.
Filtro de cava	Tanda estándar de antricoagulación cuando el riesgo hemorrágico desaparezca. La permanencia del filtro no es indicación de tratamiento extendido.
Tras trombolisis/trombectomía	Tanda estándar de anticoagulación
Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica	Tratamiento extendido
Asociada a catéter	No es necesario retirada. Anticoagulación mientras persiste y tres meses tras retirada
Trombofilia	A largo plazo tras trombosis: Déficit de AT-III, homocigotos FV, combinación de trombofilia, síndrome antifosfolípido, recurrencia del TEV o episodio con compromiso vital. Resto, valoración individual.
TVP o EP no provocado que suspende anticoagulación y sin contraindicación para AAS	AAS (grado 2B)

2. ENFERMEDAD ARTERIAL

El tratamiento anticoagulante no se suele utilizar de forma rutinaria en el ictus isquémico, salvo el cardioembólico, ni en la enfermedad arterial periférica.

Algunas de las indicaciones que se recogen en las diferentes guías serían:

- Recurrencia del ictus aterotrombótico bajo antiagregación (AVK, INR 2-3)
- Ictus asociados a trombofilia, puede estar indicada la anticoagulación (síndrome antifosfolípido, trombofilia hereditaria). (AVK, INR 2-3)
- Ictus isquémico o AIT y disección extracraneal carotídea o vertebral se puede anticoagular entre 3 y 6 meses (AVK, INR 2-3)
- Embolismo arterial agudo periférico en que se realiza embolectomía, deben ser candidatos a anticoagulación a largo plazo (AVK, INR 2-3)

3. VALVULOPATIAS

Tienen indicación de anticoagulación oral en los siguientes casos.

- Prótesis valvulares mecánicas.
- Prótesis valvulares biológicas si presentan embolismo previo, dilatación de aurícula izquierda o trombos en la misma
- En la valvulopatía mitral asociada a una de las siguientes situaciones: Historia previa de embolismo, Aurícula izquierda dilatada o presencia de trombos en la misma y ventrículo izquierdo con disfunción severa
- El Prolapso de la válvula mitral con ictus o embolismo sistémico a pesar de tratamiento con AAS
- En la valvulopatía aórticas con embolismo sistémico

En las valvulopatías los anticoagulantes orales de elección son los AVK (INR 2-3)

4. CARDIOPATIA ISQUEMICA

Existe indicación de tratamiento anticoagulante con AVK (INR 2-3) en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio y riesgo elevado embolígeno: IAM anterior extenso, IAM asociado a disfunción severa del ventrículo izquierdo (FE < 30%), antecedentes de embolismo sistémico o pulmonar, evidencia de trombosis mural mediante ecocardiograma e Insuficiencia Cardíaca.

Se debe reevaluar la indicación a los 3-6 meses del evento agudo.

En el síndrome coronario agudo con marcadores miocárdicos elevados sólo tiene indicación RIVAROXABAN asociado a antiagregación aunque no está comercializado en España.

5. MIOCARDIOPATIAS

En la miocardiopatía dilatada está indicado el tratamiento anticoagulante con AVK (INR 2-3) cuando se asocia a una fracción eyección <30% o a antecedentes de embolismo previo

6. FIBRILACION AURICULAR NO VALVULAR

Se define la FA no valvular como aquella que no se asocia a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia).

Los anticoagulantes orales de acción directa comercializados, DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN y EDOXABAN tienen la autorización en España para la indicación de prevención de

ictus en la FA no valvular. Su prescripción está sujeta a visado de inspección y sus recomendaciones e uso vienen definidas en el informe de posicionamiento terapéutico del Ministerio de Sanidad (Noviembre 2016).

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda aplicar la escala CHA2DS2-VASC a la hora de indicar anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular no valvular, está indicado anticoagular a todos los pacientes con una puntuación igual o mayor de 2.

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACION
ICC/Disfunción ventricular izquierda	1
HTA	1
Edad > 75 años	2
DM	1
ACV/AIT/embolismo arterial	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Categoría de sexo (femenino)	1
TOTAL	9

- Elección del fármaco anticoagulante:

Una vez establecida la indicación de anticoagulación en pacientes con FA no valvular la elección del anticoagulante más adecuado es discutida. Según las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la FA sería preferible iniciar la anticoagulación con uno de los ACOD sobre los AVK. Sin embargo de acuerdo con las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y de algunas sociedades científicas como la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia la elección se realizaría de acuerdo a lo siguiente:

Se recomienda el inicio con AVK excepto en los siguientes casos en que sería preferible el inicio con ACOD:

- Pacientes con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal: definidos como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.

En pacientes que ya están previamente anticoagulados con AVK se recomienda:

Deberían permanecer anticoagulados con dicumarínicos:

- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastro-intestinal. En pacientes con dispepsia debe evitarse el cambio a DABIGATRAN.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Pacientes que no deseen pasar a los nuevos anticoagulantes orales.

Deberían pasar de dicumarínicos a ACOD:

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico <60%) de acuerdo con recomendación de la Agencia Española del Medicamento
- Pacientes con interferencias medicamentosas relevantes
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico (excepto hemorragia gastrointestinal)
- Pacientes en tratamiento con AVK que han presentado episodios hemorrágicos graves a pesar de un buen control del INR (agencia española medicamento)
- Pacientes con alto riesgo trombotico, especialmente si han sufrido un ictus o embolismos sistémicos graves durante el tratamiento con dicumarínicos
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN
Indicación	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad \geq 75 años; insuficiencia cardíaca (\geq Clase II escala New York Heart Association (NYHA)); diabetes mellitus; hipertensión.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad \geq 75 años hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
Posología	150 mg cada 12 horas	20 mg cada 24 horas	5 mg cada 12 horas	60 mg cada 24 horas
Ajuste de dosis	110 mg/12 horas si: Edad \geq 80 años Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.) Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50kg, AAS, AINEs, clopidogrel) Tratamiento con verapamilo	15 mg /24h en: - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg /24h en: Pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - Edad \geq 80 años. - Peso corporal \leq 60 kg. - Creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromol/l) - Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)	30 mg /24h en: Pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal \leq 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol

CAPÍTULO 3: CONTRAINDICACIONES EFECTOS SECUNDARIOS E INTERACCIONES.

AUTORES: Ana M^a Alonso García, María Argüello Junquera , Carmen Buesa García

1. CONTRAINDICACIONES

ANTIVITAMINAS K (WARFARINA, ACENOCUMAROL)
ABSOLUTAS: aquellas en las que no se debe anticoagular debido al grave riesgo hemorrágico existente.
<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilidad al medicamento.- Diátesis hemorrágicas graves.- Procesos hemorrágicos activos.- Cirugía ocular o del SNC reciente.- Primer trimestre de la gestación.- Hipertensión arterial grave no controlable.- Hemorragia intracraneal reciente.- Aneurisma cerebral.
RELATIVAS: aquellas situaciones en las cuales la anticoagulación va a depender, en cada paciente, de la balanza entre el riesgo tromboembólico y riesgo hemorrágico. En caso de decidirse por la anticoagulación, se debe controlar a estos enfermos de forma más estricta.
<ul style="list-style-type: none">- Retinopatía hemorrágica, dependiendo de su gravedad.- Cirugía mayor reciente (< 4-5 días).- Ulcus gastroduodenal activo.- Malabsorción intestinal.- Endocarditis bacteriana.- Alcoholismo activo.- Escaso nivel mental.- Insuficiencia hepática o renal grave.- Alteraciones mentales, especialmente con tendencia al suicidio.
ANALÍTICAS: en caso de objetivarse alguna alteración analítica en el estudio básico de coagulación o en la cifra de plaquetas, debe aclararse su etiología antes de iniciar un tratamiento anticoagulante.
<ul style="list-style-type: none">- TP (R) > 1.4- APTT (R) > 1.4- Fibrinógeno < 100 mg/dl

CONTRAINDICACIONES ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN Y EDOXABAN)
<ul style="list-style-type: none">- Hipersensibilidad al medicamento.- Prótesis valvulares mecánicas cardíacas.- Hemorragia activa clínicamente significativa.- HTA grave no controlada.- Embarazo, lactancia y niños.- Diátesis hemorrágicas graves hereditarias o adquiridas.- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas ,malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min con dabigatran y Acr < 15 ml/min con rivaroxaban, apixaban y edoxaban).- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro de cognición significativo).- Administración concomitante con antimicóticos azólicos vía sistémica: (ketoconazol, itraconazol, posaconazol y voriconazol), excepto edoxaban, que se puede administrar con ketoconazol con reducción de dosis.- Administración concomitante con Inhibidores de la proteasa del VIH ej Ritonavir para rivaroxaban y apixaban. (Dabigatran y edoxaban sin datos disponibles por lo que se desaconseja también su uso).- Dabigatran con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona.- Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

2. EFECTOS SECUNDARIOS.

ANTIVITAMINAS K (WARFARINA, ACENOCUMAROL)

- Frecuentes (< 10%)

- **Hemorragias:** El riesgo hemorrágico está influenciado fundamentalmente por la intensidad del tratamiento, por las características del paciente, fármacos concomitantes y monotorización del tratamiento.

Existen diferentes escalas validadas para valorar el riesgo hemorrágico según las diferentes indicaciones de tratamiento anticoagulante (Ver capítulo nº2)

Alto riesgo de sangrado ≥ 3

- Raros (< 1/%)

- Reacción alérgica en forma de erupción cutánea, prurito, alopecia reversible.
- Náuseas y vómitos
- Vasculitis.
- Hepatotoxicidad.
- Necrosis cutánea en pacientes con déficit de proteína C o S.
- Síndrome del dedo púrpura.
- Impotencia.
- Anemia hemolítica.
- Calcificación de los cartílagos traqueales.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN Y EDOXABAN)

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
FRECUENTES (<10%)	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinales: Náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal - Anemia - Hemorragias: Epistaxis, cutánea, hematuria, gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias: ocular, epistaxis, cutánea, hemoptisis, gastrointestinal, hematomas, hematuria - Anemia, mareos y cefalea - Gastrointestinales: náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, vómitos, estreñimiento - Fiebre y edema periférico - Hipotensión - Prurito - Aumento de transaminasas - Dolor en extremidades 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias: ocular, epistaxis, gastrointestinal, hematomas, rectal, hematuria. - Anemia - Náuseas 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias: epistaxis, cutánea, gastrointestinal, bucal, hematuria, vaginal - Anemia - Exantema - Prurito - Náuseas - Aumento de la BI y GGT
POCO FRECUENTES (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Exantema, prurito - Hemorragias: HIC, hemartros, hematomas, hemoptisis rectal - Aumento de transaminasas - Trombocitopenia - Úlceras, gastroesofagitis, vómitos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Urticaria - Hemorragias: HIC, hemartros - Aumento de BI, LDH, F.Alcalina - Trombocitemia - Taquicardia - Sequedad de boca 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Prurito, urticaria - Hemorragias: HIC intraabdominal 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad - Urticaria - Hemorragias: HIC, ocular, hemoptisis - Aumento de transaminasas y F.Alcalina
RAROS (<1%)	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones anafilácticas - Hemartros - Hiperbilirrubinemia 	<ul style="list-style-type: none"> - Ictericia 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias: Hemoptisis, Retroperitoneal 	<ul style="list-style-type: none"> - Reacciones anafilácticas - Hemorragias: Pericárdica, hemartros, subaracnoidea

CAPÍTULO 4: INTERACCIONES

AUTORES: Carmen Buesa García, Ana M^a Alonso García , María Argüello Junquera
ANTIVITAMINAS K (WARFARINA, ACENOCUMAROL)

POTENCIADORES	INHIBIDORES	RECOMENDADOS
Analgésicos y Antiinflamatorios		
AAS AINES: Fenilbutazona,Piroxicam, Indometacina		Paracetamol (a dosis < 2 g/día) Codeína y Dihidrocodeína Metamizol Tramadol AINES (uso puntual): Diclofenaco,Ibuprofeno, Naproxeno, Nabumetona
Antibacterianos		
Cefalosporinas 2 y 3 Quinolonas (nalidixico, ciprofloxacino, ofloxacino,) Macrólidos (eritromicina, claritromicina) Trimetoprim-sulfametoxazol y sulfamidas. Isoniazida Tetraciclinas. Cloramfenicol. Colimicina. Clindamicina	Rifampicina Nafciclina	Amoxicilina Ácido Clavulánico Cefuroxima, Cefixima, Cefonicida Roxitromicina Azitromicina Josamicina Vancomicina Fosfomicina Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino Aminoglucósidos
Antifúngicos y antivirales		
Azoles: Miconazol Fluconazol Itraconazol Ketoconazol Inhibidores de la proteasa VIH: Saquinavir	Griseofulvina Inhibidores de la proteasa VIH Ritonavir,Nelfinavir.	
Hipolipemiantes		
Fibratos Estatinas: Simvastatina,Lovastatina , Fluvastatina	Colestiramina Colestipol (en menor medida)	Estatinas: Pravastatina y Atorvastatina
Antiulcerosos		
Cimetidina Ranitidina Omeprazol (dosis >20 mg) Cisaprida Lansoprazol Esomeprazol	Sucralfato Carbonato de bismuto	Pantoprazol Famotidina Hidróxido de aluminio Almagato Magaldata Misoprostol.

POTENCIADORES	INHIBIDORES	RECOMENDADOS
Antihipertensivos, Antiarrítmicos y Vasodilatadores		
Amiodarona Doxazosina Propafenona Quinidina Diazóxido	Espironolactona Clortalidona	En general la mayoría
Antidiabéticos		
Sulfonilureas		Insulina Demás antidiabéticos orales
Ansiolíticos , Antidepresivos , Anticonvulsivantes y otros psicofármacos		
IMAO ISRS: Fluvoxamina, Paroxetina, Fluoxetina, Duloxetina Anticonvulsivantes: Acido Valproico	Barbitúricos Glutetimida Fenoína Carbamazepina Primidona	ISRS: Velanfaxina, Sertralina y Citalopram Donezepilo Rivastigmina Benzodiacepinas Meprobamato Antidepresivos tricíclicos Mianserina Neurolépticos: Olanzapina, Risperidona, Clorpromazina, Haloperidol Antiparkinsonianos: Levodopa , Biperideno Anticonvulsivantes: Levetirazepam Oxcarbamazepina
Antineoplásicos		
Ciclofosfamida 5-FU VP 16 Carboplatino Gemcitabina Ifosfamida, Tamoxifeno, Imatinib	Aminoglutetina Mercaptopurina Azatioprina	
Hormonas y Antitiroideos		
Tiroxina Anabolizantes y andrógenos: oximetolona, estanozol, etilestrenol, noretandrolona, metiltestosterona, danazol. Glucocorticoides	Propiltiouracilo Estrógenos	Finasteride Ciproterona Calcitonina Flutamida
Disulfiram Vitamina E Antiagregantes	Ciclosporina Vitamina K	Antihistamínicos Antimigrañosos Tacrolimus Antitusígenos Mucolíticos Broncodilatadores Iones Laxantes

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN Y EDOXABAN)

POTENCIAN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Fluconazol	SD	A*	SD	SD
Itraconazol Ketoconazol Voriconazol Posaconazol	C	C	C	RD
Eritromicina y Claritromicina	A*	A*	SD	RD
Inhibidores de la proteasa del VIH (Ritonavir y similares)	C	C	C	C
AAS Y AINES	P	P	P	P
Ciclosporina y Tacrolimus	C	A*	SD	RD
Verapamil	RD	A*	SD	A
Quinidina	A*	A*	SD	A
Amiodarona	A*	A*	A*	A*
Dronedarona	C	P	P	RD
Anticoagulantes	C	C	C	C

A: Asociación permitida , A*: Valorar reducción de dosis si otros fármacos potenciadores o I Renal, RD: Reducción de dosis, C: Contraindicado, P: Precaución –Determinar niveles, SD: Sin datos fiables.

INHIBEN	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Rifampicina	C	C	C	P
Hierba de San Juan	C	C	C	P
Carbamazepina	C	C	C	P
Fenitoína	C	C	C	P
Fenobarbital	C	C	C	P

C: Contraindicado, P: Precaución –Determinar niveles.

CAPÍTULO 5: SEGUIMIENTO CLÍNICO

AUTORES: Sara Muñiz Lobato, Marlén Morán Alcalá

1. SEGUIMIENTO CLÍNICO

1.1. ANTIVITAMINAS K

Estos fármacos presentan unas características especiales que es necesario tener en cuenta antes de iniciar este tratamiento:

- Dosis diaria variable individualmente en relación a los siguientes factores:
 - Farmacocinéticos: absorción y aclaramiento metabólico del fármaco.
 - Farmacodinámicos: diferente respuesta a una concentración dada del fármaco.
 - Ambientales: procesos intercurrentes, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas,...
- Estrecho margen terapéutico.
- Posibilidad de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un correcto control analítico.
- El inicio y seguimiento del tratamiento con AVK debe ser realizado por los Servicios de Hematología. Antes de iniciar el tratamiento anticoagulante, se debe realizar una **valoración inicial** del paciente que incluya:
 - Historia clínica:
 - Indicación de anticoagulación, con el fin de establecer el rango de INR adecuado en cada caso.
 - Valorar contraindicaciones absolutas y relativas.
 - Valorar riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
 - Hábitos dietéticos.
 - Tratamientos concomitantes.
 - Valoración analítica: valorar posibles alteraciones analíticas de coagulación y/o plaquetas que puedan contraindicar el tratamiento.
 - Educación sanitaria: ver sección correspondiente.
 - Se le hace entrega de la hoja de dosificación correspondiente y la fecha del siguiente control. Las dosis de inicio recomendadas son:
 - ACENOCUMAROL (SINTROM®)
 - <70 años: 2mg día
 - >70 años: 1mg día
 - WARFARINA (ALDOCUMAR®)
 - <70 años: 5mg día
 - >70 años: 3mg día
- Debe asociarse HBPM en pacientes de alto riesgo trombótico.
- Se realizará un control entre 3º y 5º día de tratamiento, en función del resultado de INR se valorarán los cambios de dosis y los próximos controles se realizarán en una o dos semanas hasta estabilización del INR, una vez estabilizado, los controles podrán realizarse cada 4-6 semanas. El ajuste se realiza mediante la dosis total semanal (DTS), que es la cantidad de medicamento en mg que toma la persona a lo largo de la semana.

- En **revisiones sucesivas**, además de la determinación de INR, el paciente debe ser interrogado acerca de:
 - Cumplimentación del TAO.
 - Cambios de tratamiento.
 - Revisiones e ingresos hospitalarios.
 - Complicaciones hemorrágicas y trombóticas.
 - Otras incidencias: procedimientos cruentos, intervenciones quirúrgicas, etc.

TABLA ORIENTATIVA DE AJUSTE DE DTS SEGÚN INR SIN HEMORRAGIA (RANGO INR 2-3)	
INR <1.8	Aumentar la DTS un 10%. Control en 1-2 semanas
INR 1.8-1.9	Igual DTS, control en unas 3-4 semanas.
INR 3.1-3.4	Igual DTS, control en unas 3-4 semanas.
INR 3.5-4.9	Para pequeñas elevaciones, no se requieren modificaciones. Disminuir u omitir una dosis. Si warfarina (Aldocumar®), suspender 1 día. Reiniciar tratamiento con igual dosis o descenderla un 10% si persiste INR supratrapéutico en siguiente control. Monitorización más frecuente (2-3 semanas).
INR 5-8	Suspender tratamiento 1 ó 2 días. Administrar vitamina K <u>oral</u> : 1-2'5 mg (ampolla: 1 mL = 10 mg) si INR >6 y además: <ul style="list-style-type: none"> • Warfarina. • Sangrado previo o HAS-BLED ≥ 3. • Dificultad de acceso médico en caso de necesidad. Reintroducir DTS un 10-15% más baja. Control en 2-5 días.
INR >8	Suspender temporalmente el tratamiento anticoagulante oral. Vitamina K <u>oral</u> : 2'5-5 mg. Se puede repetir dosis, transcurridas 12 horas. Monitorizar en 24 horas. Reintroducir con DTS más baja: 15-20%.

1.2. ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

Actualmente en nuestra Comunidad Autónoma, la prescripción de estos fármacos está limitada a algunas especialidades: Cardiología, Geriátría, Hematología, Medicina Interna, Neumología, Neurología y Traumatología. De modo que el inicio de estos fármacos suele realizarlo el médico prescriptor.

En **la primera consulta**, antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, es preciso una valoración del paciente que incluya:

- Historia clínica:
 - Indicación de anticoagulación, con intención de ajustar la posología adecuada en cada caso.
 - Valorar contraindicaciones absolutas y relativas.
 - Valorar riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente.
 - Tratamientos concomitantes: valorar posibles interacciones.
- Valoración analítica: se debe realizar hemograma, coagulación y función hepática y renal.
- Educación sanitaria: ver sección correspondiente.
- Tarjeta identificativa: es recomendable dotar al paciente de una tarjeta donde conste el nombre y dosis del fármaco y los datos de contacto con la consulta de anticoagulación para informar de posibles incidencias.

- Una vez iniciado el tratamiento, dado que se trata de fármacos anticoagulantes y en ocasiones además se tratan de pacientes frágiles con potenciales complicaciones, es preciso realizar un seguimiento. Según diferentes guías este seguimiento debe ser llevado a cabo por el personal con experiencia en el campo de la anticoagulación, que en nuestro medio, al igual que para los pacientes anticoagulados con AVK, son las consultas de anticoagulación a cargo de los Servicios de Hematología ya existentes.

- **En revisiones sucesivas**, debería valorarse:

- Adherencia al fármaco.
- Eventos tromboembólicos.
- Eventos hemorrágicos.
- Procedimientos cruentos o intervenciones quirúrgicas.
- Cambios de medicación concomitante.
- Efectos secundarios
- Valoración analítica: Hemograma, función renal y hepática, al menos una vez al año, y en caso $FG < 60 \text{ mL/min}$ o pacientes > 80 años o paciente frágil considerar realizarla cada 6 meses o incluso individualizar según el paciente.

La primera revisión debe realizarse al mes del inicio de la toma del fármaco. Posteriormente a los tres meses y a partir de aquí podrían programarse el seguimiento individualizado según las características del paciente.

CAPÍTULO 6: EDUCACIÓN SANITARIA

AUTORES: Marlén Morán Alcalá, Sara Muñiz Lobato

La educación sanitaria tiene por objeto implicar al paciente (o tutor), y hacerle responsable del correcto cumplimiento de su tratamiento con el fin de mejorar la eficacia y seguridad así como de dotarle de herramientas frente a situaciones imprevistas incrementando su tranquilidad, máxime al tratarse de un paciente crónico.

En este aspecto es fundamental la **labor del personal de enfermería Experto en La Educación y Manejo del paciente Anticoagulado.**

En el primer contacto con el paciente, el personal de Enfermería explica el motivo de su tratamiento (indicación y médico prescriptor) y el objetivo que se pretende conseguir con el mismo: La **prevención de eventos tromboembólicos** indicando que, el tratamiento anticoagulante no es un tratamiento curativo sino preventivo, por lo que la protección no es total, por lo tanto resultando imprescindible el adecuado **cumplimiento.**

En primer lugar, el personal de enfermería realiza una **valoración integral** del paciente: situación funcional, social, hábitos alimenticios, medicación crónica, peso corporal, entre otros, de cara a establecer un **plan de cuidados.** Posteriormente procede a la Educación sanitaria con el fin de que el paciente adquiera ciertos conocimientos sobre su medicación y que disponga de algunas **normas y recomendaciones para el manejo diario.**

- Se informa sobre el **tipo de anticoagulante oral** que se le ha prescrito (según el diagnóstico y co-morbilidades ya valorados por el Médico):

- Anticoagulantes orales clásicos (AVK): acenocumarol “Sintrom” y warfarina “Aldocumar” conocidos como antivitaminas K.
- Anticoagulantes de Acción Directa (ACOD): DABIGATRAN “Pradaxa”, RIVAROXABAN “Xarelto”, apixaban “Eliquis”, edoxaban “Lixiana”, conocidos como antitrombinas o inhibidores del Factor Xa

- Y sobre las peculiaridades del mismo:

- En el caso de antivitaminas K se indica que además de seguimiento clínico precisan de **monitorización analítica seriada** (extracción capilar o venosa) en centro hospitalario o en centro de salud para verificar el nivel de coagulación (valor INR). Dependiendo de la enfermedad tendrá un rango terapéutico y se advierte que la dosis es variable y dependiente de la genética del paciente. Son fármacos bien tolerados, pero dado que presentan muchas interacciones alimentarias y farmacológicas, el paciente debe de informar en cada control de INR de los procesos intercurrentes y cambios en su medicación, de cara a valorar la pauta a seguir. La pauta de dosificación y próximo control la podrá recibir en distintos formatos (papel/Fax/e-mail)
- En el caso de los anticoagulantes orales directos se indica que **no precisan de monitorización analítica** puesto que la dosis es fija y estable, son bien tolerados, presentan menos interacciones farmacológicas y no presentan interacciones alimentarias, pero si precisan **seguimiento clínico** en la consulta de Control del paciente anticoagulado entre otros para verificar cumplimiento y eventos relacionados.

- Se revisa la **posología** indicada, **forma de administración** ; horario, interacción con alimentos , **interacción con su medicación habitual** y **aptitud ante eventualidades** como olvidos o errores de toma, vómitos y / o diarrea .

- Se informa de los efectos secundarios del fármaco y complicaciones frecuentes haciendo hincapié en la **principal complicación del tratamiento anticoagulante; La Hemorragia**, indicando las situaciones en las que debe acudir a un Centro Sanitario.

- Se comentan los hábitos **higienico-dietéticos y sociales** en función del paciente : dieta / bebidas alcohólicas / tabaco / deporte / conducción/ viajes..

- Se **dan instrucciones a seguir ante golpes o heridas y procedimientos invasivos** como vacunas, inyecciones intramusculares, infiltraciones, procedimientos dentales, endoscopias y cirugías de cualquier tipo.

- Se recuerda al paciente **No automedicarse** y de **Informar de su condición de anticoagulado en cualquier visita médica por otro proceso. En caso de precisar analgésicos de forma puntual** puede tomar Paracetamol o Nolotil y como antiinflamatorio Ibuprofeno o Diclofenaco , éstos últimos pueden irritar la mucosa gástrica por lo que se recomienda asociar tratamiento con protectores de estómago.

- En caso de mujer en edad fértil se informa sobre Anticonceptivos, embarazo y lactancia.

- También se recomiendan distintos Métodos para evitar errores u olvidos de toma y de disponer de algún dispositivo identificativo como paciente anticoagulado ante eventos imprevistos.

Al final de la consulta se valora los conocimientos adquiridos y se hace entrega por escrito de las **Normas y Recomendaciones del paciente anticoagulado** y, documentación sobre el Funcionamiento con teléfonos de contacto de la consulta de Control del paciente anticoagulado.

Para más información consultar anexos al final de la guía.

CAPÍTULO 7: MANEJO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

AUTORES: Loida Corbillón García, Verónica Robles Marinas.

Los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral requieren un manejo específico cuando tienen que someterse a una intervención quirúrgica o a un procedimiento invasivo. En el momento actual no existen evidencias que apoyen definitivamente un determinado protocolo, aunque las recomendaciones de las guías de práctica clínica y la opinión de expertos nos indican que el enfoque debe ser individualizado con decisiones consensuadas entre los distintos servicios implicados.

El manejo perioperatorio de estos pacientes se basa en establecer el riesgo tromboembólico que conlleva la suspensión del tratamiento anticoagulante y el riesgo hemorrágico de la técnica invasiva o procedimiento quirúrgico, suspendiendo el tratamiento con tiempo suficiente para que la hemostasia llegue a niveles prácticamente normales. Por tanto será imprescindible tener en cuenta la vida media del anticoagulante en uso, el nivel de anticoagulación en el momento de la suspensión y el estado metabólico del paciente.

de anticoagulación en el momento de la suspensión y el estado metabólico del paciente.

1. DEFINICIÓN DE GRUPOS DE RIESGO TROMBÓTICO

El riesgo tromboembólico se clasifica en alto, moderado y bajo según la probabilidad de que se produzca un evento anual (>10%, 10%-5% ó <5%). A continuación presentamos una tabla adaptada de *Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018 que lo ilustra.*

BAJO	<ul style="list-style-type: none">- FA con CHA2DS2-VASc 1-4 sin Ictus/AIT previos- Prótesis valvular aórtica sin FR.- ETV ≥ 12 meses
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none">- Prótesis valvular aórtica mecánica + 1 FR (FA, ictus/AIT previo > 6 meses, DM IC, edad >75 años)- FA con CHA2DS2-VASc 5-6 sin evento trombótico en los tres meses previos- ETV 3-12 meses previos- ETV recurrente, ETV + neoplasia activa.- Trombofilia no grave.
ALTO	<ul style="list-style-type: none">- Prótesis valvular mecánica Mitral, tricuspídea (incluido biológicas)- Prótesis valvular aórtica mecánica (prótesis monodisco)- Ictus / AIT < 6mes- ETV < 3 meses- FA con CHA2DS2-VAS 7-9.- Ictus / AIT <3 meses- Valvulopatía reumática mitral

2. TERAPIA PUENTE

El enfoque clásico tras la interrupción de dicumarínicos es la realización de terapia puente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) vía parenteral como tratamiento sustitutivo para minimizar el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Sin embargo, existen intervenciones en las que el riesgo hemorrágico, manteniendo el tratamiento anticoagulante, es muy bajo y asumible como demuestran estudios recientemente publicados (*Bruise control, Bruise control-2, Compare*). Por ese motivo, existen autores que aconsejan no interrumpir el tratamiento anticoagulante en procedimientos de bajo riesgo hemorrágico.

Por otro lado, existe evidencia reciente de que la terapia puente con HBPM se asocia a mayor riesgo hemorrágico sin minimizar el riesgo trombótico. Por ello en la guía de Manejo

perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico realizada por *Vivas et al* aconsejan realizar terapia puente sólo en pacientes con riesgo trombotico alto. Recomendamos valorar de manera individualizada a los pacientes con riesgo moderado , especialmente a los incluidos en el grupo de ETV

En caso de utilizar terapia puente, la última dosis de HBPM debe administrarse 12 h antes de la intervención (si dosis profiláctica) o 24h antes si dosis terapéutica. La Heparina no fraccionada debe suspenderse 4-6 horas antes.

En lo que respecta a los anticoagulantes de acción directa (ACOD) no está indicada la terapia puente previa a la intervención. Las propuestas actuales se basan en sus propiedades farmacocinéticas y la valoración individualizada del riesgo trombotico y hemorrágico del paciente.

La reintroducción del tratamiento en el postoperatorio debe realizarse una vez que se ha conseguido una correcta hemostasia durante la intervención y cuando no existe hemorragia postprocedimiento. Por tanto, se debe valorar el riesgo de sangrado asociado al procedimiento para reiniciar el tratamiento lo más precozmente posible. En líneas generales se puede reintroducir el tratamiento anticoagulante a las 24H de la intervención. Si el paciente presenta un riesgo tromboembólico alto en el caso de los AVK se recomienda terapia puente con HBPM, no siendo necesario en el caso de los ACOD. Si el paciente presentase un riesgo hemorrágico alto debe posponerse el reinicio del tratamiento anticoagulante 48/72H, en estos casos podría estar indicado iniciar terapia puente posoperatoria con HBPM (tras balancear riesgo trombotico y hemorrágico) hasta que se pudiese reiniciar el ACOD.

Estableceremos el riesgo tromboembólico del paciente para indicar la dosis de HBPM:

- **Si riesgo tromboembólico muy alto y alto:** dosis terapéuticas de HBPM.
- **Si riesgo tromboembólico intermedio:** las dosis de HBPM serán intermedias.
- **Si riesgo tromboembólico bajo:** se administrará dosis profilácticas de HBPM.

No debemos olvidar que “no hay evidencias de que las dosis profilácticas de HBPM prevengan el tromboembolismo arterial”.

TIPOS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR MÁS UTILIZADAS Y DOSIS		
HBPM	DOSIS TERAPÉUTICAS	DOSIS PROFILACTICAS
Dalteparina (Fragmin)	100 UI/Kg/12 h	100 UI/kg/24 h
Enoxaparina (Clexane)	1mg (100 UI) /Kg/12 h	1 mg (100 UI)/kg/24 h
Nadroparina(Fraxiparina)	86 UI/kg/12 h	86 UI/kg/24h
Bemiparina (Hibor)	115UI/kg/24 horas	3500 a 5000 UI/24h
Tinzaparina (Innohep)	175 UI/kg/24 h	3500 a 4500 UI/24h

Se continúa desaconsejando monitorizar de forma rutinaria la actividad anti-Xa para cuantificar el efecto residual de la HBPM, salvo en los pacientes obesos o con insuficiencia renal (fg<30 ml/min). En pacientes obesos, la guía ACCP 2012 sugiere que la dosis

basada en el peso es preferible a la dosis fija. Se aconseja realizar un seguimiento de los valores del factor anti-Xa cuando el peso es superior a 120 kg o IMC > 40 kg/m². En pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosis de enoxaparina se debe reducir un 50% o ajustar mediante la monitorización de la actividad anti-factor Xa. En Insuficiencia renal y en las gestantes, se recomienda utilizar la Tinzaparina.

3. DEFINICIÓN GRUPOS DE RIESGO HEMORRÁGICO.

En el documento de consenso del Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico de *Vivas et al*, clasifican el riesgo hemorrágico en tres grupos: bajo, moderado y alto.

Consideran intervenciones de **riesgo hemorrágico bajo** aquellas en las que la hemostasia se puede conseguir de manera adecuada de tal forma que la hemorragia no supone un riesgo vital para el paciente, no compromete la intervención y no precisa transfusión de hemoderivados. Es de **riesgo moderado** cuando la hemostasia quirúrgica puede ser difícil y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o de reintervención. Y **riesgo alto** aquellas en las que a hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía. Ver anexo al final del capítulo.

No todos los actos quirúrgicos tienen el mismo riesgo de hemorragia, por lo que es necesario conocer a qué intervención será sometido el paciente antes de decidir la forma de actuar, sin olvidar otras variables dependientes del paciente tales como la edad > 65 años, insuficiencia hepática o renal, tratamiento concomitante con antiagregantes, trombopenia y/o trombotopatia, antecedentes de hemorragia en procedimientos inasivos previos, ser portador de una prótesis mecánica en posición mitral, cáncer o la administración concomitante de antiagregantes plaquetarios.

Ver anexo 4 para más información sobre el riesgo hemorrágico de cada cirugía.

MUY ALTO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Neurocirugía - Cirugía espinal - By-pass coronario - Prótesis válvula cardíaca
ALTO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía vascular mayor - Inserción de marcapasos permanente - Colocación de desfibrilador interno - Prostatectomía - Resección de tumor vesical - Resección pulmonar - PTR/PTC - Anastomosis intestinal - Polipectomía intestinal - Biopsia prostática - Biopsia renal - Conización cervical
RIESGO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> - Otra cirugía mayor intraabdominal, intratorácica, ortopédica. - Cirugía dental
BAJO RIESGO	<ul style="list-style-type: none"> - Cirugía de catarata - Cirugía dermatológica - Colectomía laparoscópica - Extracción dental simple - Coronariografía

4. ANTICOAGULANTES EN CIRUGÍA MAYOR Y OTRAS MANIOBRAS INVASIVAS MAYORES

AVK: el manejo de los AVK consiste en suspender acenocumarol como mínimo 4 días antes de la cirugía o procedimiento invasivo y 5 días como mínimo para warfarina. Éste cálculo teórico puede variar en función de la edad del paciente o del INR en el momento de la suspensión. Es recomendable efectuar un control de INR en las 24 horas previas, realizando la intervención si el $INR \leq 1,5$.

El reinicio del tratamiento anticoagulante se debe posponer hasta que no exista riesgo hemorrágico significativo o hemorragia activa, confirmando ausencia de un sangrado posquirúrgico (ningún drenaje productivo) y ausencia de otras diátesis hemorrágicas (hemoptisis, hematuria, hemotórax, etc.). Al reanudar los dicumarínicos no se alcanzarán niveles terapéuticos hasta pasados varios días siendo necesario que las primeras dosis se complementen con HBPM.

ACOD: los pacientes en tratamiento con ACOD suspenderán el tratamiento en base a sus características farmacocinéticas, sugiriendo interrumpirlos al menos 24 horas antes en intervenciones quirúrgicas de bajo riesgo trombótico con bajo riesgo hemorragia y al menos 48 horas si el riesgo de hemorragia es moderado, aumentando este tiempo si existe insuficiencia renal u otra circunstancia que prolongue la vida media del ACOD.

La reintroducción postoperatoria de las dosis habituales de ACOD podría realizarse a las 24 horas de la cirugía si hay bajo riesgo hemorrágico o a las 48 – 72 horas en el caso de existir un riesgo hemorrágico alto, en estos casos podría estar indicado iniciar terapia puente posoperatoria con HBPM (tras balancear riesgo trombótico y hemorrágico) hasta que se pudiese reiniciar el ACOD.

En cirugía abdominal mayor o urológica se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes. Se debe considerar la terapia puente en el postoperatorio de pacientes con absorción intestinal disminuida (cirugía intestinal) o sin tolerancia vía oral; una vez restablecida la vía digestiva, administrar el ACOD e interrumpir HBPM. Si la alimentación es por sonda nasogástrica hay que tener en cuenta que dabigatrán no se puede machacar.

5. ANESTESIA NEUROAXIAL y ANTICOAGULACIÓN

La práctica de técnicas anestésicas regionales-neuroaxiales en pacientes anticoagulados debe realizarse con precaución para evitar complicaciones como hematomas peridurales que pueden comprometer la integridad medular.

AVK: La conducta actual para los dicumarínicos es suspender el tratamiento e iniciar profilaxis con HBPM, respetando un intervalo de seguridad de 12 horas entre la administración de a HBPM profiláctica y la cirugía-anestesia. Si se decide empezar la profilaxis en el postoperatorio, se recomienda dejar un intervalo de seguridad de 6 horas entre el final de la cirugía-anestesia y la primera dosis de HBPM. Tras la retirada de un catéter epidural, la primera dosis de HBPM se administrará después de un intervalo de seguridad de 6 horas.

Manejo del tratamiento Anticoagulante y técnicas de anestesia regional

	TIEMPO ANTES DE PUNCIÓN O CATÉTER	TIEMPO DESDE REALIZACIÓN DE PUNCIÓN O CATÉTER
HNF profilaxis	4-6 Horas	1 Hora
HNF tratamiento	4-6 Horas	1 Hora
HBPM profilaxis	12 Horas	4 Horas
HBPM tratamiento	24 Horas	4 Horas
Fondaparinux profilaxis	36-42 Horas	6-12 Horas
AVK	INR <=1,4	Tras la retirada de catéter

En ACOD: En relación a los pacientes en tratamiento con ACOD, se ha venido desaconsejando la práctica de técnicas anestésicas regionales-neuroaxiales. En cualquier caso si el ACOD se ha podido suspender con antelación suficiente antes de la anestesia, pasando a terapia puente, se deben seguir las recomendaciones habituales para la terapia puente, es decir: intervalo de seguridad mínimo de 12 horas en dosis profilácticas de HBPM o 24 horas en dosis terapéuticas.

Si se ha optado por la suspensión del fármaco sin terapia puente debemos respetar un intervalo de seguridad de al menos un equivalente a 3 vidas medias del fármaco considerado; intervalos que tienden a alargarse conforme disminuye el aclaramiento de creatinina. Se recomienda que los tests de coagulación se encuentren en rango de normalidad.

Intervalos mínimos de seguridad recomendados:

	INTERVALO SEGURIDAD ANX-F	INTERVALO SEGURIDAD F-RC	INTERVALO SEGURIDAD RC-F
Apixaban	6 Horas	24 Horas	6 Horas
Dabigatran	4 Horas	No recomendado	4 Horas
Edoxaban	4 Horas	24 Horas	4 Horas
Rivaroxaban	6 Horas	18 Horas	6 Horas

- ANX-F: Intervalo de seguridad entre la realización de una técnica de ALR y la administración del fármaco.
- F-RC: Intervalo de seguridad entre la administración del fármaco como tromboprofilaxis y la retirada del catéter epidural.
- RC-F: Intervalo de seguridad entre la retirada de catéter y siguiente administración del fármaco para tromboprofilaxis.

Si tras la retirada de un catéter epidural, se decide iniciar la administración de un ACOD se respetará un intervalo de seguridad de 6 horas. Valorar estudio de coagulación (TP.R < 1.2, TTPA.R <1.2)

6. ANTICOAGULANTES EN CIRUGÍA MENOR Y OTRAS MANIOBRAS INVASIVAS

Actualmente no existe un consenso aceptado sobre la pauta a seguir en casos concretos de cirugía menor como por ejemplo la intervención quirúrgica de catarata, cirugía dermatológica o extracciones dentarias. En líneas generales se recomienda individualizar cada caso en función del riesgo tromboembólico del paciente valorando diferentes factores que pueden influir en el riesgo hemorrágico como son el tipo de anestesia que se aplica, el grado de especialización del cirujano, el tamaño de la lesión, el número de piezas dentarias a extraer, etc.

Ejemplos de procedimientos invasivos en los que se puede mantener el tratamiento: Catarata con anestesia tópica, punción esternal, punción y canalización de venas superficiales, procedimientos dentales, podológicos y algunos procedimientos dermatológicos sobre piel y mucosas.

Cuando se estima necesario interrumpir los dicumarínicos se recomienda hacerlo con suficiente antelación: 4 días para el acenocumarol y 5 días para la warfarina, realizar terapia puente a con HBPM dosis profilácticas o terapéuticas en función de riesgo trombótico del paciente. Se deberá confirmar que el INR está dentro de márgenes adecuados. Reiniciar AVK la misma noche de la intervención o al día siguiente a su dosis habitual complementando con HBPM. Realizar control TAO en la fecha prevista y al menos 7-10 después del reinicio del tratamiento

En los pacientes en tratamiento con ACOD que deban someterse a este tipo de procesos se establecerá un período de tiempo de seguridad previo a la intervención quirúrgica en función del riesgo hemorrágico y tromboembólico del paciente y el valor de su función renal. Recomendamos realizar la suspensión según los intervalos referidos en la siguiente tabla:

Días hasta cirugía		-5	-4	-3	-2	-1	0
Dabigatrán	Riesgo hemorrágico bajo		ClCr <50	ClCr 50-79	ClCr >0=80		Cirugía
	Riesgo hemorrágico moderado-alto	ClCr <50	ClCr 50-79	ClCr >0=80			Cirugía
Rivaroxabán	Riesgo hemorrágico bajo			ClCr 15-30	ClCr >0=30		Cirugía
Apixabán							
Edoxabán	Riesgo hemorrágico moderado-alto		ClCr 15-30	ClCr >0=30			Cirugía

Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018

Por el contrario, el inicio de la acción de los ACOD es muy rápida, lo cual permite obviar la administración complementaria de HBPM. La reintroducción de un ACOD en el postoperatorio a la dosis diaria habitual, se podría realizar a partir de las 24h tras el final de la cirugía siempre que el riesgo de hemorragia fuera bajo, o retrasar hasta las 48-72 h en los casos de hemostasia comprometida. Si optamos por una terapia puente en el postoperatorio, la administración de HBPM sería a las 12h o 24h del final de la cirugía (en función del riesgo hemorrágico del proceso)

7. ANTICOAGULANTES EN CIRUGIA MAYOR O MENOR URGENTE

AVK: En pacientes tratados con dicumarínicos, si la intervención se puede demorar un mínimo de 6 a 8 horas se suspende el anticoagulante oral. Administrar vitamina K I.V., tratando de obtener un INR menor o igual a 1,5 a comprobar a las 6 horas.

Si la intervención no se puede demorar además de suspender el anticoagulante iniciaremos tratamiento sustitutivo con concentrado de complejo protrombínico (CCP) asociado a vitamina K.

En las dos situaciones anteriores pasadas 12 horas de la intervención, actuar como en cirugía programada.

ACOD: En pacientes en tratamiento con ACOD el inicio de la cirugía se demorará, si es posible, al menos 24-36h desde la administración de la última dosis del fármaco correspondiente (equivalente a 2 vidas medias en cada uno de los casos de forma específica). No se recomienda administrar ningún componente hemostático (plasma fresco, concentrado de complejo protrombínico, factor rVIIa) sistemáticamente de forma profiláctica.

En el caso de cirugía emergente o urgente que no se pueda demorar se debe tener en cuenta la hora de la última toma del ACOD y las alteraciones en el resultado del estudio básico de coagulación (TP.R >1.5; TTPA.R >1.5). Un estudio básico de coagulación normal no excluye niveles antioagulantes del fármaco en sangre. Por ello, cuando sea posible se debe valorar realizar control biológico del ACOD y usar agente reversor cuando los niveles sean mayores o iguales a 30 ng/mL y en el caso de neurocirugía 20ng/mL.

Cuando sea necesario se valorará la administración de Idarucizumab (Praxbind®) como antídoto de dabigatran, capaz de revertir de forma completa su acción anticoagulante en minutos y para el resto de ACOD, tratamiento de soporte estándar como la administración de alguno de los componentes hemostáticos como concentrado de complejo protrombínico (CCP), complejo protrombínico activado (CCPa) o factor rVIIa (según disposición del centro). Su empleo puede contribuir de forma efectiva a la corrección de los test de coagulación alterados y al control de una eventual hemorragia.

8. ANTICOAGULANTES EN EXTRACCIONES DENTARIAS Y OTRAS SITUACIONES INVASIVAS MENORES

La exodoncia de una o dos piezas dentales contiguas puede ser abordada en el medio habitual sin necesidad de interrumpir el tratamiento con anticoagulantes orales controlando la sintomatología hemorrágica con medidas locales:

- MEDIDAS LOCALES:

- La combinación de un vasoconstrictor con el anestésico local es práctica habitual. Se recomienda anestesia local infiltrativa (o intraligamentosa en área mandibular) y evitar anestesia troncular por el riesgo de síndrome compartimental, si es imprescindible remitir al paciente a un centro de referencia y/o valorar la suspensión del tratamiento.
- La técnica quirúrgica deberá ser cuidadosa para causar el mínimo traumatismo mucoperióstico posible. Puede ser necesario aplicar celulosa oxidada (Surgicel®) a nivel local o realizar enjuagues con antifibrinolítico, el más utilizado: ácido tranexámico líquido (Amchafibrin®). Lavar inicialmente el lecho alveolar con este producto y luego utilizar en forma de mordida-taponamiento hasta que se constituya físicamente el coagulo (20 minutos) para posteriormente usarlo en forma de enjuagues muy suaves. Aplicación: 2-10

minutos cada 6 horas durante un mínimo de 2 días, prolongando su uso hasta que cese el sangrado.

- Tras la exodoncia dejar al paciente en observación en la consulta, si persiste sangrado copioso, efectuar relleno alveolar con material hemostático reabsorbible como Surgicel® o Espongostan® dental.
- Para controlar el sangrado de la propia sutura se recomienda una mordida hemostática de unos 30 minutos. La aplicación extraoral de frío local de forma discontinua (por ejemplo 20-30 minutos) en las primeras horas reduce el ritmo de la pérdida hemorrágica y especialmente la inflamación que contribuye a incrementar las pérdidas.
- Después de la exodoncia evitar la succión (fumar, exploración del alveolo con la lengua) y la masticación (mejor dieta blanda fría). Evitar escupir. Se recomienda utilizar dieta blanda y fría los primeros días.

- MEDIDAS GENERALES:

- Controlar los AVK en las 24-72 h previas, comprobando que está en rango terapéutico y posponiendo los procedimientos en pacientes con INR >3,5. Valoración de función renal en pacientes con ACOD y evitar la extracción en la hora pico de la toma recomendando realizarla en niveles valle
- Valorar patologías graves asociadas a la anticoagulación como Insuficiencia Renal Crónica, Hepatopatía o Trombopenia, que pudieran indicar un mayor riesgo de sangrado y precisar una actuación fuera de este protocolo.
- Evitar salicilatos y AINEs por su efecto antiagregante plaquetario. Usar preparados de- ACTUACION EN CASO DE HEMORRAGIA TARDIA POSTEXODONCIA:

En la mayoría de los casos puede bastar la compresión (mordida) del propio paciente con gasa empapada en Amchafibrin®. Si el sangrado es muy copioso pueden requerirse algunas de las siguientes medidas:

- Proceder a realizar un nuevo control analítico (INR) y eventual ajuste o reversión del AVK y ACOD.
- A nivel local, curetaje-limpieza de los restos de coágulos alveolares de mala calidad (emplear suero fisiológico estéril) para valorar el punto de sangrado. Intentar electrocoagular o ligar el vaso sangrante.
- Emplear material reabsorbible para rellenar el alveolo (Surgicel® o Espongostan dental®) impregnado en ácido tranexámico. Considerar en casos especialmente graves el pegamento / sellador de fibrina bicomponente (Tissucol® kit de Inmuno)
- Posteriormente sutura alveolar lo menos traumática posible en X o en 8, con mordida hemostática de 30 minutos.

- ACTUACION EN CASO DE HEMORRAGIA TARDIA POSTEXODONCIA:

En la mayoría de los casos puede bastar la compresión (mordida) del propio paciente con gasa empapada en Amchafibrin®. Si el sangrado es muy copioso pueden requerirse algunas de las siguientes medidas:

- Proceder a realizar un nuevo control analítico (INR) y eventual ajuste o reversión del AVK y ACOD.
- A nivel local, curetaje-limpieza de los restos de coágulos alveolares de mala calidad (emplear suero fisiológico estéril) para valorar el punto de sangrado. Intentar electrocoagular o ligar el vaso sangrante.

- Emplear material reabsorbible para rellenar el alveolo (Surgicel® o Espongostan dental®) impregnado en a. tranexámico. Considerar en casos especialmente graves el pegamento / sellador de fibrina bicomponente (Tissucol® kit de Inmuno)
- Posteriormente sutura alveolar lo menos traumática posible en X o en 8, con mordida hemostática de 30 minutos.

CAPÍTULO 8: CONTROL BIOLÓGICO DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Autores: Ángel Bernardo Gutiérrez, Diana Sánchez Argüello.

1. CONTROL DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON ANTIVITAMINAS K:

El objetivo del tratamiento anticoagulante oral con cumarinas es producir una anticoagulación controlada con el fin de mantener un máximo de protección antitrombótica. Estos fármacos anticoagulantes antagonizan el efecto de la vitamina K lo que conduce a la formación de precursores de factores vitamina K dependientes, proteína C y S que son biológicamente inactivos en hígado y plasma. Un principio básico en el manejo de estos fármacos anticoagulantes es encontrar la dosis necesaria para obtener su efecto dentro de unos intervalos seguros y que varía en función de cada individuo, así como de la patología por la que se indica este tratamiento antitrombótico.

El efecto de las antivitaminas K es variable entre pacientes, por lo que las dosis eficaces deben indicarse tras la realización de un control analítico. Tradicionalmente, la prueba utilizada para el control del TAO es el tiempo de protrombina. El test se realiza añadiendo tromboplastina (extracto de tejidos con factor tisular y fosfolípidos) a una muestra de plasma citratado recalcificado (método en un paso, one-stage), registrándose el tiempo de coagulación.

La sensibilidad de la tromboplastina a la reducción de los factores vitamina K dependientes inducida por AVK es una variable crítica en el test y depende de la naturaleza del reactivo. Algunas tromboplastinas son muy sensibles (detectan pequeñas reducciones de factores) mientras que otras son insensibles. Como consecuencia, los pacientes pueden recibir diferentes dosis de anticoagulante oral dependiendo de la tromboplastina utilizada. Con el fin de evitar este efecto, actualmente la expresión del resultado del TP se realiza en forma de Ratio Internacional Normalizado (INR), que permite la corrección de ratio del tiempo de protrombina por un factor (ISI, Índice de Sensibilidad Internacional) que refleja la sensibilidad de la tromboplastina usada en el test.

- Ventajas del Sistema INR:

- Independencia del reactivo.
- Establecimiento de rangos terapéuticos uniformes, independientes del laboratorio o país. Comparación efectiva de los resultados de ensayos clínicos.
- Sencillo de monitorizar.
- Teóricamente, mejor control con menos complicaciones y fracasos del tratamiento.

- Limitaciones del Sistema INR:

- Únicamente utilizable para el control del TAO.
- Posible utilidad como factor pronóstico en hepatopatías (sistema MELD).
- Precisión dependiente del ISI y efecto del coagulómetro sobre el reactivo.
- Parámetro calculado, con posibilidad de cálculo incorrecto (ISI y TP normal medio). Interferencias en la determinación (A. Antifosfolípido).

Los valores del INR en pacientes con terapia anticoagulante tienen distintos rangos de efectividad y seguridad según la indicación clínica de la terapia antitrombótica ; entre 2-3 (En Fibrilación Auricular, en prótesis metálicas en posición aórtica...), 2.5 a 3.5 (en prótesis metálicas en posición mitral, en síndrome antifosfolípido de alto riesgo...) e incluso rangos de 3.0-4.0 (prótesis metálicas tricúspides...). Estos rangos se han establecido en función de la correcta prevención de la enfermedad tromboembólica con un riesgo hemorrágico espontáneo aceptable. Valores superiores a un INR de 4.0 aumentan considerablemente el riesgo de hemorragia intracraneal, así como cifras inferiores a 2.0 aumentan exponencialmente el riesgo de cuadro trombótico en pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante oral. Por otro lado, el INR puede utilizarse como uno de los criterios para graduar la gravedad de la cirrosis o disfunción hepática y como marcador de riesgo hemorrágico en pacientes con hemorragias masivas.

2. MONITORIZACIÓN BIOLÓGICA DE LOS ACOD: INDICACIONES

Existen circunstancias especiales en las cuales la medición de los efectos farmacodinámicos después de la administración terapéutica del anticoagulante, pueden ser necesarias en las siguientes situaciones:

- Conocer si el paciente toma el anticoagulante.
- Si se precisa una rápida reversión del efecto por complicaciones hemorrágicas, cirugías urgentes tratamientos que puedan incrementar el riesgo trombótico (por ejemplo, agentes fibrinolíticos).
- En complicaciones tromboembólicas para conocer si se relaciona con incumplimientos del tratamientos o fallo terapéutico.
- Determinar el momento óptimo del paso de un anticoagulante a otro.
- Reversión para cirugías programadas.
- Valorar el riesgo de anticoagulación excesiva en casos de deterioro de la función renal o Hepática.
- Valorar la dosificación en pacientes con pesos extremos.
- Valorar el efecto anticoagulante en intentos de suicidios o intoxicaciones involuntarias. Identificar posibles interacciones medicamentosas y medir su gravedad.

2.1 Control de ACOD anti-Xa

Los inhibidores directos del FXa son anticoagulantes que se unen al FXa sin la mediación de la antitrombina. Tras la unión, el FXa ya no puede contribuir al proceso de coagulación, por lo que se produce un efecto anticoagulante.

Dentro de las pruebas básicas de hemostasia encontraremos los siguientes hallazgos:

- **Tiempo de protrombina (INR):** El TP es una prueba sensible a la presencia de RIVAROXABAN, pero la relación entre el TP tanto expresado en segundos como en INR con la concentración de RIVAROXABAN en el plasma es diferente dependiendo del reactivo y autoanализador usado. Se ha demostrado que el ISI de las tromboplastinas cuando se las calibra para RIVAROXABAN es distinto que el obtenido para anticoagulantes anti vitamina K, y que la utilización de los ISI calibrados para

RIVAROXABAN o APIXABAN disminuye en gran medida las discrepancias entre tromboplastinas, lo que permitiría utilizar este test potencialmente para la medición de las concentraciones de estos fármacos en plasma. No obstante, para que esta prueba pueda ser utilizada para ese fin, los fabricantes deberían informar ISIs para RIVAROXABAN o APIXABAN y deberían ser estandarizados para la detección biológica de este fármaco.

- Como limitaciones destacar que El TP es poco sensible a las concentraciones bajas de RIVAROXABAN < 50 ng/ml.

- En el caso de EDOXABAN existe una prolongación del TP que se comporta con perfil similar al observado con RIVAROXABAN pero también dependiente de la sensibilidad del reactivo usado para medir este tiempo de la hemostasia.

- Los niveles de fibrinógeno derivado se subestiman con la presencia de fármacos anti-Xa de acción directa en la muestra.

- **TTPA:** Tanto rivaroxaban como apixaban pueden prolongar este tiempo, pero de manera mucho menos intensa que al TP. En el caso tanto de Rivaroxaban como APIXABAN prolongan apenas tienen efecto sobre TT. Edoxabán no alarga este tiempo incluso en concentraciones subterapéuticas de dicho fármaco.

3. CONTROLES ESPECÍFICOS PARA ACOD ANTI-XA

La metodología para detectar la actividad anti Xa de estos fármacos se basa en:

- **HPLC-MS:** Con la misma metodología que lo expuesto para DABIGATRAN, pero usando fármacos anti-Xa. Es el método de referencia.

- **Ensayos cromogénicos anti-Xa:** El FXa en el plasma escinde a la protrombina para generar trombina, enzima responsable de la formación del coagulo de fibrina. En presencia de RIVAROXABAN o APIXABAN, se produce una competencia entre el mecanismo fisiológico y la inhibición directa del FXa por RIVAROXABAN o APIXABAN.

Se deben usar diluciones así como controles y calibradores propios para APIXABAN o para RIVAROXABAN.

Se ha comenzado a estudiar el mejor método para el estudio de Edoxaban tras su aprobación por FDA y EMA, el ensayo cromogénico anti-Xa es el más apropiado para determinar los niveles de este fármaco.

- **Tiempo de coagulación inducido por protrombinasa (PiCT):** Utiliza como reactivo Factor Xa, la fracción V del veneno de víbora de Russell y calcio. Es sensible con una relación lineal hasta los 200ng/ml de RIVAROXABAN o APIXABAN, sólo si se usa con tiempos de incubación cortos de 30 segundos, a mayores concentraciones tiende a alcanzar plateau. Estas limitaciones le hacen poco útil y atractivo.

- Valores de Referencia

PARA APIXABAN

Niveles de Referencia	APIXABAN 2,5 mg/ 12 h.	APIXABAN 5 mg/ 12 h.	APIXABAN 10 mg/ 12 h.
Niveles Pico (2-4 h. tras toma)	69-221 ng/mL	91-321 ng/mL	11-572 ng/mL
Niveles Valle (12 h. tras toma)	31-162 ng/mL	41-230 ng/mL	41-335 ng/mL

PARA RIVAROXABAN

Niveles de Referencia	RIVAROXABAN 2,5 mg/ 24 h.	RIVAROXABAN 10 mg/ 24 h.	RIVAROXABAN 15 mg/ 24 h.	RIVAROXABAN 20 mg/ 24 h.
Niveles Pico (2-4 h. tras toma)	13-123 ng/mL	100-250 ng/mL	157-321 ng/mL	140-440 ng/mL
Niveles Valle (24 h. tras toma)	4.4-18 ng/mL	20-75 ng/mL	No definidos	25-100 ng/mL

PARA EDOXABAN

Niveles de Referencia	EDOXABAN 10 mg/ 24 h.	EDOXABAN 30 mg/ 24 h.	EDOXABAN 60 mg/ 24 h.
Niveles Pico (2-4 h. tras toma)	222-284 ng/mL	376-412 ng/mL	388-444 ng/mL
Niveles Valle (24 h. tras toma)	9-58 ng/mL	130-174 ng/mL	268-336 ng/mL

4. CONTROL ACOD ANTI IIA

Las indicaciones potenciales para la realización de este test son las mismas que las comentadas en el apartado referente al control biológico de los anti-Xa.

Dentro de las **pruebas básicas de hemostasia**, nos encontraremos los siguientes datos:

- **TTPA:** se prolonga de manera curvilínea a medida que aumenta la concentración de DABIGATRAN. Dicha respuesta es variable con el par autoanalizador / tipo de reactivo de APTT utilizado. Cada laboratorio debe investigar la sensibilidad de su reactivo TTPA a la presencia de DABIGATRAN.
- **Tiempo de Trombina (TT):** Extremadamente sensible, sólo se puede usar como indicador de ausencia de dicho fármaco si es normal.
- **Tiempo de Protrombina y Fibrinógeno derivado:** Apenas sufren modificaciones con la presencia de dabigatran, con concentraciones superiores a 150-200 ng/mL, estos tiempos pueden verse levemente alargados.

Limitaciones del APTT para la monitorización del DABIGATRAN:

- A concentraciones elevadas tiende a comportarse como plateau.

- Algunos reactivos de APTT presentan valores dentro de límites normales en plasmas de pacientes con concentraciones de DABIGATRAN entre 0 y 60 ng/mL.

5. CONTROLES ESPECIFICOS PARA ACOD ANTI-IIA

El ensayo usado para determinar los niveles activos de DABIGATRAN en plasma es una prueba de tiempo de trombina modificada (diluida) **DTI**. El plasma citratado del paciente se diluye con un pool de plasma normal. A continuación, se añade a la muestra del paciente diluida a una concentración fija de trombina bovina reconstituida, lo que activa la cascada de la coagulación y convierte el fibrinógeno en fibrina. El tiempo de coagulación asociado en segundos se mide en el autoanalizador. Posteriormente se traza una curva de referencia de dabigatran a partir de los resultados de tiempo de coagulación de un patrón de plasma de referencia conocido. La concentración de dabigatran en las muestras de plasma de los pacientes se determina comparando los valores de tiempo de coagulación con la curva de referencia. Es el método más fiable correlacionando muy bien con los medidos por Cromatografía líquida de alta presión seguida de **espectrometría de masa (HPLC-MS)** que es el método de referencia que determina la concentración molar en forma exacta y precisa aún a bajas concentraciones, apenas usado en los laboratorios clínicos por su alto coste y difícil estandarización. Los resultados del ensayo DTI se expresan en ng/mL

Otro test que ha demostrado una gran correlación con la concentración del fármaco es **Hemoclot**, un Tiempo trombina diluido en plasma control que utiliza calibradores de dabigatran liofilizado. Es el segundo método más útil y fiable tras el DTI.

También puede ser usado **el tiempo de ecarina**, aunque es menos fiable, utiliza el veneno de víbora Echis Carinatus que activa el factor II a meizotrombina la cual actúa sobre fibrinógeno transformándolo en fibrina. La prolongación de los tiempos es proporcional a la concentración DABIGATRAN pero a concentraciones mayores de 500ng/mL tienden al plateau. Para calibrar la técnica se deben utilizar calibradores específicos de DABIGATRAN y expresar el resultado en ng/mL. Existe una variante de esta prueba que es el **Tiempo de Ecarina por método cromogénico** que utiliza como primer reactivo el mismo veneno que el ensayo coagulable pero la meizotrombina formada es medida a través del desarrollo de color que produce cuando se une a un sustrato cromogénico específico de trombina (S2238). Presenta muy buena linealidad entre absorbancia y concentración de DABIGATRAN, se debe calibrar con calibradores específicos.

Niveles de Referencia	DABIGATRAN 220 mg/ 24 h.	DABIGATRAN 150 mg/ 12 h.	DABIGATRAN 110 mg/ 12 h.
Niveles Pico (2-4 h. tras toma)	62-440 ng/mL	64-440 ng/mL	52-275 ng/mL
Niveles Valle (12 o 24 h. tras toma)	10-96 ng/mL	31-225 ng/mL	28-155 ng/mL

FARMACO	TEST CUANTITATIVOS	TEST SEMICUANTITATIVOS (RUTINARIOS)
Dabigatran 150 mg/ 12 h: I (valle) 90 ng/mL 110 mg/ 12 h: I Nivel valle 37 ng/ml	TTd: Test de elección para determinar niveles plasmáticos y realizar dosificación del fármaco.	TTPa: Útil a concentraciones altas, buen valor predictivo negativo(valor normal traduce ausencia de efecto de dabigatran): útil ante hemorragia/ sobredosificación/ cirugía (NO para dosificación del fármaco)
	Dabigatrán 150 mg/12 h: Nivel valle (a las 12 h de la última administración) >200 ng/ml: asocia mayor riesgo de sangrado	
	Nivel valle 90 ng/ml -> anticoagulación terapéutica	<36 segundos o dentro del rango de normalidad: sin efecto significativo.
	Nivel valle <48 ng/ml -> mínimo riesgo de sangrado	1,5 veces valor control: rango terapéutico adecuado.
	Dabigatrán 110 mg/12 h: Nivel valle > 67 ng/ml -> alto riesgo de sangrado.	>80 segundos o 2-3 veces control: alto riesgo de hemorragia (anticoagulación supratrapéutica)
Nivel valle < 28 ng/ml -> alto riesgo de trombosis.	TT: elevada sensibilidad a concentraciones bajas. Los valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de dabigatran.	

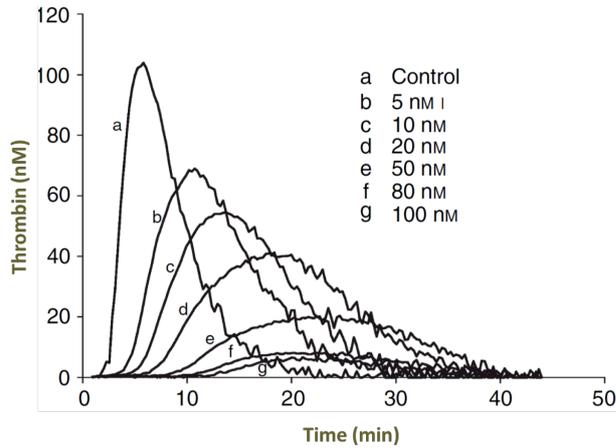
Tabla 1. Interpretación del resultado de las pruebas básicas y específicas en el caso de DABIGATRAN.

6. TEST GLOBALES DE LA HEMOSTASIA

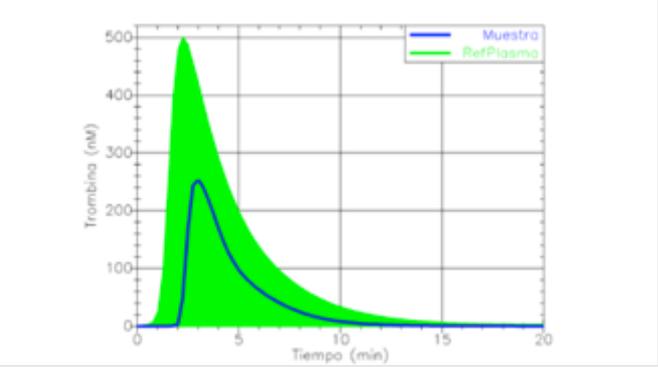
Test de generación de Trombina (TGT): La trombina proveniente de la coagulación tiene un rol fundamental tanto en la hemostasia como en la trombosis. Dado que los métodos de los que disponemos actualmente para la monitorización de los ACOD, sólo nos permiten conocer la concentración del fármaco pero no el nivel de anticoagulación real, el TGT puede darnos esta información al mostrarnos el grado de inhibición de la generación de trombina en los pacientes anticoagulados con ACOD, u otros fármacos como HBPM o HNF. Los parámetros que suelen verse disminuidos los pacientes correctamente anticoagulados por debajo del 60-70%, respecto a un individuo no anticoagulado en son: el Potencial endógeno de trombina (ETP), el tiempo al pico (time to peak) y pico de generación de trombina (Peak Height). El Tiempo al pico y el tiempo de coagulación (lag time) sirven mejor para monitorizar los fármacos anti-IIa (Dabigatrán), mientras el ETP y el pico máximo de generación de trombina son más útiles para monitorizar el efecto de los fármacos anti-Xa (Rivaroxabán, Apixabán y Edoxabán)

Actualmente este método está siendo utilizado con buenos resultados para la Evaluación del nivel de anticoagulación con fármacos anticoagulantes inhibidores directos Anti Xa y IIa, HBPM y HNF o AVK, pero aun hacen falta más datos que correlacionen estos resultados con la clínica:

y HNF o AVK, pero aun hacen falta más datos que correlacionen estos resultados con la clínica:



Rivaroxabán



Dabigatrán

Figura 2. Ejemplos de inhibición del tromograma (TGT) según el fármaco administrado.

Como **conclusión** para todos los ACOD, la medida puntual del efecto anticoagulante del fármaco en situaciones especiales puede: mejorar la seguridad y eficacia del producto, mejorar el cumplimiento del tratamiento, prevenir niveles supraterapéuticos, orientarnos sobre la necesidad de tomar o no medidas urgentes en casos de hemorragias graves, intervenciones prioritarias u otras complicaciones.

Para el caso de **DABIGATRAN** se puede usar el TTPA como medida urgente o de screening para valorar el riesgo hemorrágico, mientras que para la estimación más precisa se usarán los test DTI. En el caso de **RIVAROXABAN** el TP puede usar usado como screening o medida de valoración urgente (siempre teniendo en cuenta la sensibilidad de nuestro reactivo para determinarlo), para una determinación más exacta se usarán los ensayos cromogénicos anti-Xa que constituyen la técnica de elección. Por último para **APIXABAN** y **EDOXABAN** sólo podemos utilizar los ensayos cromogénicos anti-Xa dado que ni el TTPA ni el TP han mostrado la suficiente sensibilidad para ser usados. Los test globales de la hemostasia como el TGT están llamados en un futuro próximo a revolucionar este campo

CAPÍTULO 9: COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

AUTORES: Francisco Taboada Alameda.

La hemorragia es la principal complicación del tratamiento anticoagulante, llegando a alcanzar una mortalidad del 13'4% en aquellos pacientes que sufren una hemorragia mayor.

El manejo de los antagonistas de la vitamina K (AVKs) está condicionado por distintos factores, como el rango terapéutico, interacciones medicamentosas y dietéticas, enfermedades intercurrentes... y en caso de necesitar revertir el efecto se puede utilizar vitamina K y tratamiento sustitutivo con concentrado del complejo protrombínico (si este último no está disponible, la opción sería plasma fresco congelado), igual que ocurre con las heparinas y el sulfato de protamina. Los anticoagulantes orales directos (ACODs), pese al buen perfil de seguridad (vida media corta, farmacocinética predecible...), también tienen sus limitaciones, como la persistencia del riesgo hemorrágico, sin embargo, la experiencia ante este tipo de complicaciones es escasa.

En los ensayos fase III sobre el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) las tasas de sangrado mayor (aquel que requiere soporte transfusional, afecta a órgano crítico o que requiere de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica) oscilaron entre 0'6-1'6% para los ACODs frente a 1'2-2'2% del tratamiento estándar. Mientras que en los estudios pivotales en pacientes con fibrilación auricular no valvular las tasas fueron: ACODs 1'6-3'6%/año vs 3'1-3'6%/año para warfarina.

Numerosos estudios realizados tras la comercialización de los ACODs han mostrado datos similares a los obtenidos en los ensayos fase III, confirmando un menor riesgo de sangrado mayor (incluido sangrado intracraneal) y menor riesgo de sangrado mortal. En lo que se refiere a sangrado gastrointestinal, generalmente las tasas fueron similares/ligemente superiores al compararse con warfarina.

Hay que resaltar, que independientemente del anticoagulante usado, valorar el riesgo hemorrágico de cada paciente es crucial para determinar los beneficios y riesgos del tratamiento antitrombótico, no solo al inicio del mismo, también durante el seguimiento.

1. RIESGO HEMORRÁGICO

Existen distintos elementos que determinan un aumento del riesgo hemorrágico. Los factores pueden ser modificables (hipertensión arterial, anemia, diabetes, insuficiencia cardiaca, fiebre, diarrea, falta de adherencia al tratamiento, ingesta excesiva de alcohol...) y no modificables (edad, sexo y factores genéticos), los cuales están recogidos en varias escalas. Por ejemplo:

1.1. HAS-BLED

Creada con el objetivo de estimar el riesgo de sangrado mayor (hemorragia intracraneal, que necesite transfusión o un descenso de la hemoglobina >2 g/dL) en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales durante 1 año. Ha sido validada en varias

cohortes y se recomienda su utilización en distintas guías europeas (Sociedad Europea Cardiología, ESC; Asociación Europea de Ritmo Cardíaco, EHRA; Organización Europea de Ictus, ESO). Incluye como factores de riesgo, cada uno suma 1 punto hasta un máximo de 9, y son:

- Hipertensión arterial (HTA): TAS>160 mmHg.
- Alteración de la función renal: diálisis crónica, trasplante renal, creatinina sérica >2'2 mg/dL o aclaramiento creatinina <30 mL/min.
- Alteración de función hepática: hepatopatía crónica, cirrosis, alteración bioquímica (bilirrubina x2; transaminasas x3 valor normal).
- Accidente cerebrovascular isquémico previo.
- Sangrado mayor previo o predisposición.
- INR lábil: tiempo en rango terapéutico (TRT) <60%.
- Edad: >65 años.
- Consumo de fármacos que predisponen al sangrado: antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos.
- Abuso en la ingesta de alcohol: >8 bebidas semanales.

LETRA	FACTOR DE RIESGO	PUNTOS	PUNTUACION TOTAL	TASA ESTIMADA DE SANGRADO AL AÑO DE TRATAMIENTO
H	Hipertensión	+1	0	1'13%
A	Alteración función renal y/o hepática	+1 o +2	1	1'02%
S	ACV previo	+1	2	1'88%
B	Sangrado mayor previo o predisposición	+1	3	3'74%
L	INR lábil	+1	4	8'7%
E	Edad (>65 años)	+1	5	12'5%
D	Fármacos que favorecen sangrado o ingesta alcohol	+1 o +2	≥6	no hay datos

Dependiendo de la puntuación final se establecen tres grupos en función del riesgo de sangrado:

- 0 puntos: BAJO RIESGO
- 1-2 puntos: RIESGO INTERMEDIO
- >3 puntos: ALTO RIESGO (justificaría un seguimiento más estrecho)

1.2. HEMORR₂HAGES

Desarrollada en 2006, combina factores de riesgo de esquemas ya existentes, contribuye a cuantificar el riesgo hemorrágico y a gestionar el tratamiento antitrombótico, según los autores. Incluye: insuficiencia renal o hepática, ingesta de alcohol, neoplasia, edad >75 años, trombocitopenia o alteración de la función plaquetaria (incluyendo la toma de ácido acetil salicílico [AAS]), historial de sangrado, hipertensión arterial, anemia, factores genéticos, alto riesgo de caídas e ictus previo.

En caso del tratamiento con AVKs hay que destacar otros condicionantes que influyen sobre el riesgo hemorrágico:

- Intensidad del tratamiento

La relación entre el ratio normalizado internacional (INR) y el riesgo de hemorragia es exponencial y es el principal factor de riesgo de hemorragia intracraneal. El riesgo de hemorragia es 2.7 veces más elevado en pacientes con INR 3-5 y aumenta drásticamente si es >5: RR 21'8 ([intervalos de confianza 95%] 12'1-39'4; p < 0'01), respecto a INR 2-3.

En pacientes con INR entre 2-3, el riesgo hemorrágico es bajo y cuando la hemorragia aparece con INR <3 se asocia frecuentemente con enfermedad subyacente como neoplasia, lesión renal o gastrointestinal oculta, por lo que se debe buscar la causa y tener en cuenta que no todas las hemorragias en pacientes anticoagulados obedecen al tratamiento anticoagulante.

Entre las causas más frecuentes de sobredosificación del tratamiento anticoagulante con dicumarínicos están las interacciones medicamentosas y otros procesos intercurrentes que interfieren en la toma, absorción y metabolismo del fármaco, por ejemplo: insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, enfermedades gastrointestinales, infecciones...

- Duración del tratamiento.

Para un paciente individual existe más riesgo de sangrado cuanto más tiempo se mantenga bajo tratamiento anticoagulante. Si bien, parece que la tasa de hemorragias es superior en los primeros 30 días de tratamiento (tasas de 11'8% persona-año)

2. MANEJO DE COMPLICACIONES:

1.3. CONSIDERACIONES GENERALES

A la hora de enfrentarse a las complicaciones hemorrágicas en pacientes con tratamiento anticoagulante oral, es importante evaluar el riesgo trombótico y hemorrágico del paciente, de manera individualizada, a través de la **historia clínica**.

Hay que establecer la gravedad de la hemorragia y su localización, si existe sangrado activo, el agente utilizado y cuándo se tomó la última dosis, la indicación del tratamiento anticoagulante, historial de sangrado, antecedentes de insuficiencia renal y/o hepática u otras comorbilidades que pudieran promover el sangrado, medicación concomitante, así como otros factores de riesgo: traumatismo y/o cirugía previos, insuficiencia cardíaca, fiebre, diarrea, ingesta excesiva de alcohol...

1.4. GRAVEDAD DE LA HEMORRAGIA

Adaptado de las guías de tratamiento anticoagulante de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y del Grupo Asturiano de Trombosis y Hemostasia:

- **Hemorragia mayor potencialmente mortal:** Hemorragia intracraneal sintomática. Reducción de las cifras de hemoglobina (Hb) ≥ 5 g/dL. Transfusión de ≥ 4 concentrados de hematíes (CH). Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

- **Hemorragia mayor moderada a grave:** Reducción de Hb ≥ 2 g/dL. Transfusión de ≥ 2 CH. Hemorragia en área u órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal, pericárdica, retroperitoneal, intraarticular, intramuscular con síndrome compartimental).

- **Hemorragia menor o leve:** la que no cumple los criterios de hemorragia mayor de origen cutáneo-mucoso (epistaxis, gingivorragias, hemorragias subconjuntivales/retinianas sin pérdida de visión, petequias, hematomas, hematurias moderadas...).

- Nivel de anticoagulación:

El grado de anticoagulación depende principalmente del agente específico (es importante conocer la vida media de cada fármaco), de la dosis y hora de la última toma y de la función renal (en menor medida de la función hepática).

Estos parámetros son útiles para estimar el tiempo de restauración de la hemostasia y orientar la toma de decisiones sobre todo con los ACODs.

En el caso de los AVKs habría que determinar el INR (o estudio básico de coagulación)

1.5. NIVELES SUPRATERAPEUTICOS AVKs SIN HEMORRAGIA

- Medidas generales

- Confirmar y vigilar que no haya hemorragia.
- Considerar error en la toma, enfermedad intercurrente, interacción medicamentosa o cambio en la dieta.
- Valorar: edad, indicación de anticoagulación, tiempo en rango terapéutico y riesgo trombótico/hemorrágico del paciente.
- Como regla general, si no hay hemorragia, se debería evitar el aporte de vitamina K intravenoso o en altas dosis.
- No se recomienda el uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP) para corregir únicamente sobredosificaciones de INR sin hemorragia.

- Pacientes con INR <5 sin sangrado

- Para pequeñas elevaciones, no se requieren modificaciones
- Disminuir u omitir una dosis. Si warfarina (Aldocumar®), suspender 1 día.
- Monitorización más frecuente (2-3 semanas).
- Reiniciar tratamiento con igual dosis o descenderla un 10% si persiste INR supratherapéutico en siguiente control.

- Paciente con INR 5-8 sin sangrado

- Suspender tratamiento 1 ó 2 días.
- Administrar vitamina K oral: 1-2'5 mg (ampolla: 1 mL = 10 mg) si INR >6 y además:
 - Warfarina.

- Sangrado previo o HAS-BLED ≥ 3 .
- Dificultad de acceso médico en caso de necesidad.
- Control en 2-5 días.
- Reintroducir a dosis más bajas: 10-15%.

- Paciente con INR >8 sin sangrado

- Suspender temporalmente el tratamiento anticoagulante oral.
- Vitamina K oral: 2'5-5 mg. Se puede repetir dosis, transcurridas 12 horas.
- Monitorizar en 24 horas.
- Reintroducir a dosis más bajas: 15-20%.

- Paciente con INR indosificable sin sangrado

- Suspender temporalmente anticoagulantes orales.
- Vitamina K intravenosa: 10 mg (1 ampolla) en 50-100 mL de suero salino fisiológico 0'9% a pasar lentamente. Se puede repetir a las 12 horas.
- Se recomienda nuevo control a las 6-8 horas.

1.6. COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

1.6.1. ANTAGONISTAS VITAMINA K

- Paciente con hemorragia leve

- INR en rango:
 - Suspender 1 ó 2 días hasta que ceda el sangrado y luego reintroducir a la misma dosis.
- INR supraterapéutico:
 - Valorar la suspensión del tratamiento.
 - Administración de vitamina K en función del INR, de la localización de la hemorragia y de la probabilidad de progresión a sangrado grave.
 - Monitorizar al paciente.
- Cuando se suspende el tratamiento más de un día, valorar la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas.

- Paciente con hemorragia moderada-grave

Si no hay riesgo vital, un INR <1'5 puede ser suficiente. En caso contrario, se debe intentar restaurar un nivel basal de hemostasia (INR <1'3)

- Suspender dicumarínicos.
- Administrar vitamina K intravenosa: 10 mg en 50-100 mL de SSF 0'9% en 10-15 minutos. Se puede repetir la dosis en 12 horas.
- CCP: 10-30 UI/Kg, sobre todo si riesgo vital, hemorragia intracraneal o necesidad de cirugía urgente.
- Monitorización de INR a los 20-30 minutos.
- HBPM a dosis profilácticas si hemorragia controlada y hemostasia corregida.
- Reiniciar AVKs según relación riesgo/beneficio:
 - Después de un episodio de hemorragia mayor, se aconseja administrar TAO transcurrido un tiempo mínimo de 1 a 3 meses.

- En localizaciones del SNC, se recomienda reiniciar tratamiento pasados 3 meses si se confirma resolución del sangrado mediante el estudio de imagen adecuado. Valorar sustitución por ACODs.

1.6.2. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

- Hemorragias menores

- Preguntar por fármaco anotando hora de última toma y dosificación.
- Aplicar medidas hemostáticas locales: compresión, cirugía menor o antifibrinolíticos tópicos como ácido tranexámico (Amchafibrin®), en caso de hemorragias mucosas (gingivorragias, epistaxis...)
- Retrasar o suspender la siguiente dosis del fármaco o interrumpir temporalmente el tratamiento si se considera conveniente (sangrado recidivante, estudio de origen del sangrado...)

- Hemorragias moderadas a graves

- Notificar el evento al hematólogo.
- Interrumpir tratamiento anotando hora de última toma y dosificación.
- Investigar origen del sangrado y establecer medidas hemostáticas: compresión mecánica, hemostasia quirúrgica/endoscópica/radiológica...
- Evaluar parámetros analíticos: hemograma, estudio coagulación (incluyendo test específicos si están disponibles) y función renal.
- Control hemodinámico:
 - Reposición de líquidos.
 - Mantener diuresis adecuada (favorecer la eliminación del fármaco).
 - Transfusión de hemoderivados:
 - Concentrado de hematíes.
 - Concentrado de plaquetas: si trombopenia ($\leq 60.000/\text{mm}^3$) o tratamiento antiagregante asociado.
 - Plasma fresco congelado: si coagulopatía dilucional, por consumo o insuficiencia hepática (NO como agente reversor)
- Considerar antifibrinolíticos si hemorragia mucosa (ej: ácido tranexámico)
- Considerar lavado con carbón activado (suspensión de 50g) según hora de ingesta:
 - DABIGATRAN: <2 horas.
 - RIVAROXABAN: <2 horas.
 - APIXABAN: <2 horas.
- Hemodiálisis: DABIGATRAN, sobre todo si insuficiencia renal.
- Si persistencia del sangrado o compromiso hemodinámico:
 - DABIGATRAN:
 - Idaruzicumab (Praxbind®): 5 mg totales, repartidos en 2 dosis de 2'5 mg cada una, en perfusión de 5-10 minutos o en bolo.
 - RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN:
 - CCP** (Prothromplex®, Octoplex®, Beriplex®): 25-50 U/Kg en bolo lento o infusión de 10-15 minutos.
 - Andexanet alfa (Ondexxya®): Recientemente evaluado y valorado positivamente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la reversión de la actividad anticoagulante de Apixabán

y Rivaroxabán en aquellos pacientes con hemorragia no controlada o potencialmente mortal. Pendiente de autorización definitiva y de posología.

**Recomendaciones sin evidencia clínica, basadas en datos de estudios en voluntarios sanos con resultados contradictorios.

- Hemorragias potencialmente mortales

Mismas recomendaciones que en hemorragias moderadas a graves valorando la administración inmediata de antídoto específico o CPP.

AGENTES HABITUALES EN EL MANEJO DE PACIENTE CON HEMORRAGIA:

FÁRMACO	DOSIS HABITUAL	CARACTERÍSTICAS Y RECOMENDACIONES
Ácido tranexámico (Amchafibrin®)	<p>15-25 mg/Kg/8h</p> <p>- vo: 2-3 comprimidos</p> <p>- iv: 1 ampolla 10 mL</p> <p>- tópico (ampollas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión iv lenta: 10 minutos. - Requiere ajuste de dosis según función renal. - Aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica. - Contraindicado si antecedentes de convulsiones.
Concentrado de complejo protrombínico (Prothromplex®, Beriplex®, Octoplex®)	<p>20-50 unidades/Kg iv</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Corrección rápida y completa de INR de pacientes con AVK. - Infusión en bolo lento o en perfusión (10-15 min). - Vida media corta (6h aprox). - Riesgo de trombosis 1'4%. - Contraindicado si trombopenia inducida por heparina previa.
Factor VIIa recombinante (Novoseven®)	<p>15-90 µg/Kg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Corrección rápida y completa de INR en paciente con AVK, pero puede no corregir el sangrado debido a que solo reemplaza factor VII. - Infusión rápida de pequeño volumen. - Vida media corta, puede requerir nueva dosis a las 2h. - Riesgo de trombosis 5-10%. - No se recomienda su uso sin la aprobación de Hematología.

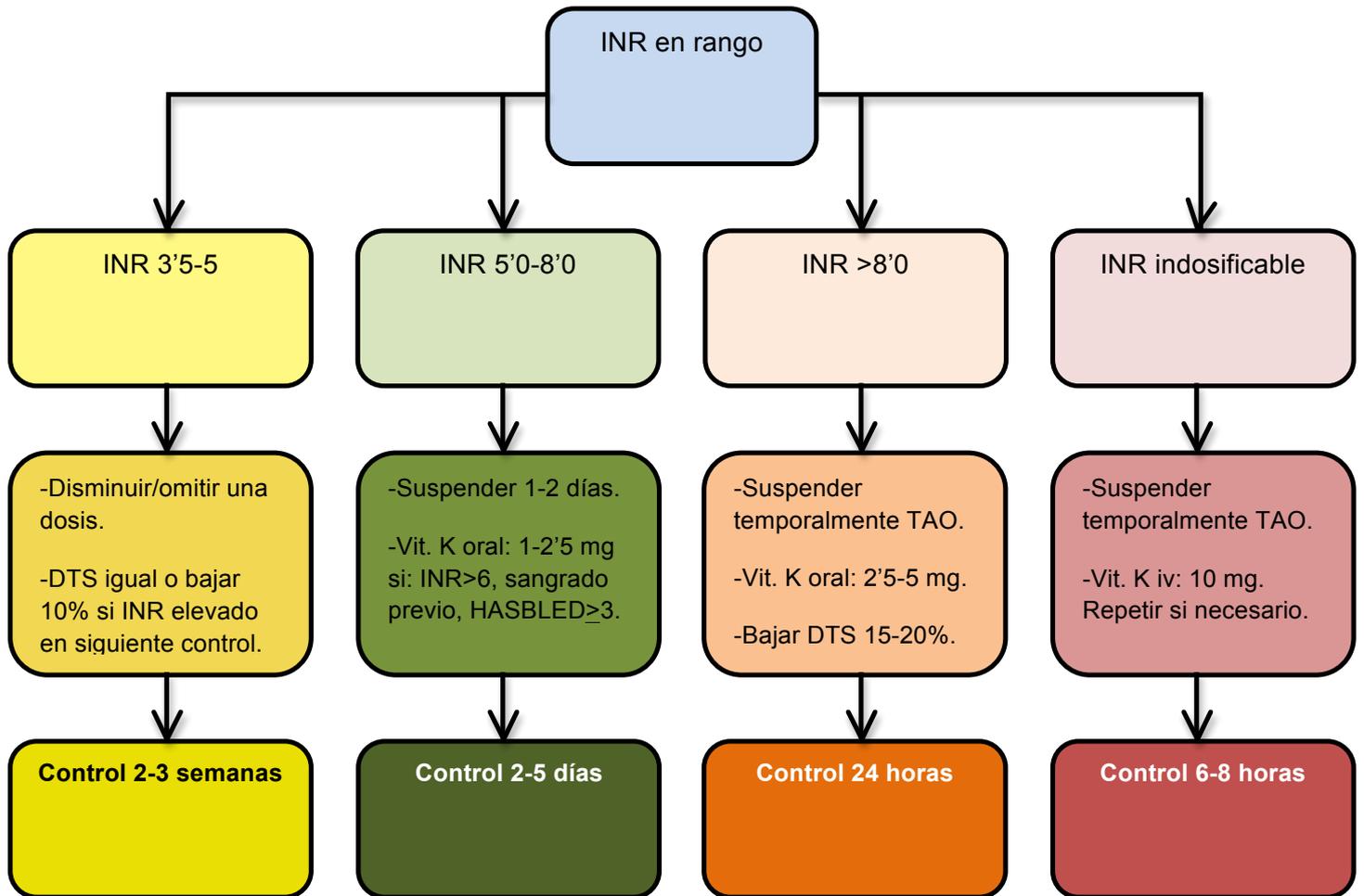
<p>Idarucizumab (Praxbind®)</p>	<p>5 mg iv (2 x 2'5 mg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Perfusión de 5-10 minutos cada dosis o inyección rápida (bolo). - Reversión sostenida de DABIGATRAN de hasta 12 horas. - Repetir dosis de 5g si recurrencia de sangrado clínicamente relevante y tiempos de coagulación alargados. - Se pueden utilizar HBPM tras la reversión. - Se puede reiniciar DABIGATRAN a las 24h si la situación clínica lo permite.
<p>Plasma fresco congelado</p>	<p>10-30 mL/Kg (1 unidad ~ 250 mL)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reemplaza los distintos factores de coagulación. - Vida media corta: se requiere repetir dosis cada 6-8 horas. - Riesgo de sobrecarga de volumen.
<p>Sulfato de protamina</p>	<p>12'5-50 mg iv</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infusión lenta: 10 min. - Dosis máxima única: 50 mg. - Reversión completa de heparina no fraccionada. - 60-80% reversión de HBPM. - No revierte fondaparinux.
<p>Vitamina K</p>	<p>1-10 mg iv/vo</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Vía iv: administrar en 10-15 minutos, diluida en 100 cc SSF 0'9%. - Efecto en unas 4-6h (si iv), 12-24h (si vía oral) para revertir warfarina o acenocumarol. - Dosis elevadas pueden ocasionar resistencia a warfarina/acenocumarol.

DOSIS DE SULFATO DE PROTAMINA PARA REVERTIR HNF y HBPM

Agente	Vida media	Dosis sulfato de protamina
En general	--	Dosis máxima de 50 mg
Heparina sódica	1-2h	- 1 mg por 90-100 Uds de heparina dadas en las 2-3h anteriores.
Enoxaparina	4'5h	- 1 mg por 1 mg de enoxaparina en las 8h previas.
Dalteparina	2'2h	- 1 mg por 100 Uds de dalteparina en las 8h previas.
Bemiparina	5'3h	- 1'4 mg por 100 Uds de bemiparina.
Tinzaparina	3'9h	- 1 mg por 100 Uds de tinzaparina en las 8h previas.

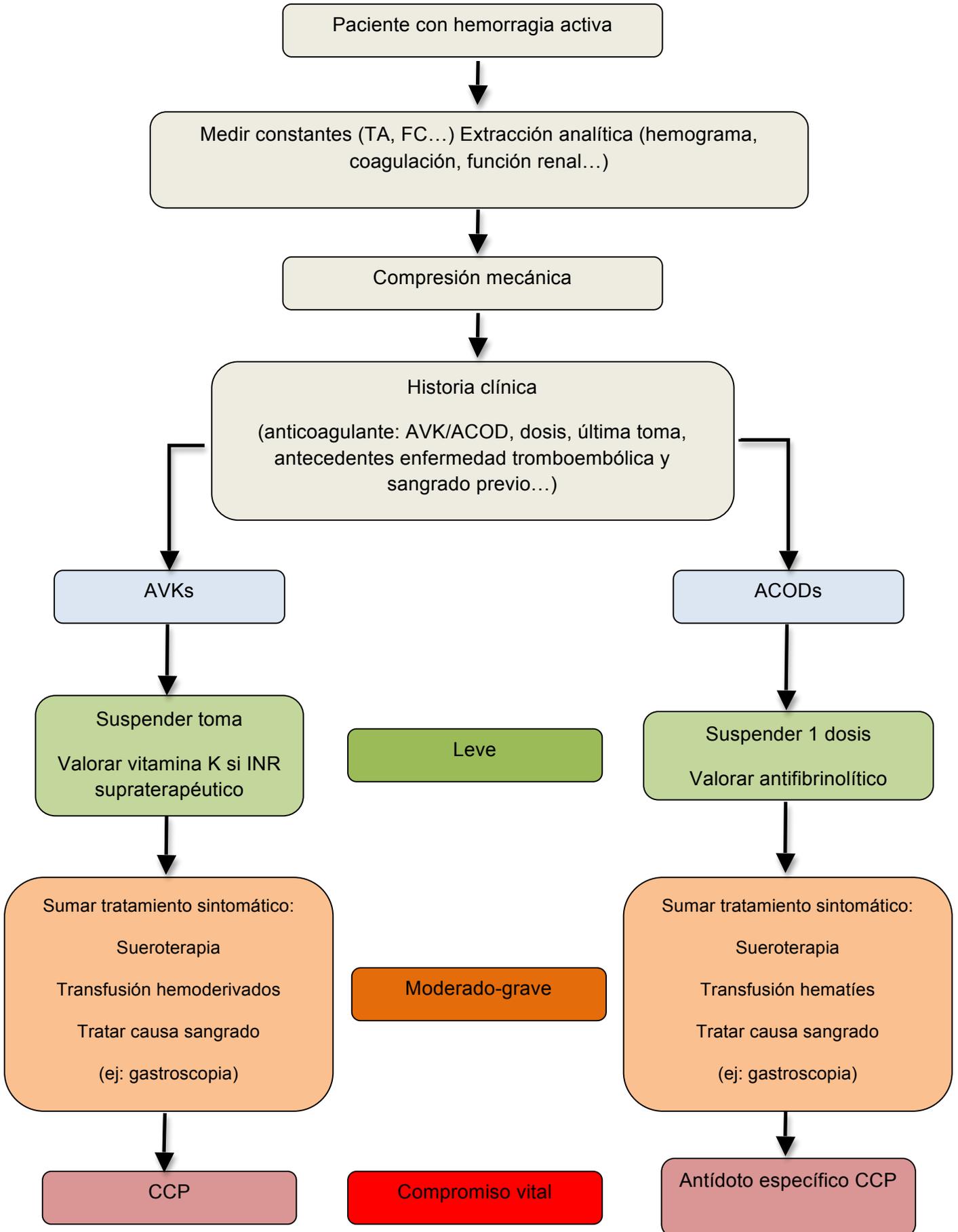
Adaptado de Pocket Guideline: Clinical Practice Guide on Antithrombotic Drug Dosing and Management of Antithrombotic Drug-Associated Bleeding Complications in Adults. ASH, February 2014. AVK: antivitamina K. HNF: heparina no fraccionada. HBPM: heparina de bajo peso molecular.

MANEJO PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON NIVELES SUPRATERAPÉUTICOS SIN HEMORRAGIA



INR: Ratio internacional normalizado. DTS: dosis total semanal. TAO: tratamiento anticoagulante oral. Vit: vitamina.

MANEJO PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON HEMORRAGIA ACTIVA



CAPÍTULO 10: ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

AUTORES: María Argüello Junquera, Carmen Buesa García, Ana M^a Alonso García

1. ANTICOAGULACIÓN EN EL PACIENTE ANCIANO

Debido a las especiales características de la población anciana, entendiéndose dentro de la misma a los mayores de 75 años, la terapia antitrombótica continúa siendo infrautilizada en estos pacientes a pesar de la evidencia de sus beneficios en la reducción de eventos trombóticos. El uso de anticoagulantes en la población anciana supone un reto al ser frecuente que presenten de manera simultánea tanto un alto riesgo trombótico como hemorrágico y es preciso valorar rigurosamente el riesgo beneficio.

Aunque no existen escalas específicas para este grupo de pacientes, las escalas de riesgo trombótico y hemorrágico comentadas en capítulos previos son igualmente válidas en el paciente anciano.

Por otro lado, existen algunos factores que deben valorarse de manera individual antes de iniciar anticoagulantes orales en estos pacientes, como el estado cognitivo, el riesgo de caídas y el uso concomitante de otros fármacos que influirán de manera directa e indirecta en la capacidad de cumplimiento terapéutico y la eficacia y seguridad de estos fármacos.

Antes de iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales y durante el seguimiento clínico se tendrán en cuenta los siguientes aspectos:

- **Sensibilidad aumentada a los antivitaminas k:** Aunque el mecanismo o mecanismos que lo producen no han sido aclarado, frecuentemente los pacientes ancianos presentan una sensibilidad mayor al efecto del acenocumarol y la warfarina, que se manifiesta con necesidad de menores dosis semanales del fármaco. Por lo tanto en estos pacientes es necesario empezar con dosis semanales inferiores a los pacientes más jóvenes, y se realizarán controles más frecuentemente hasta encontrar una dosis estable. Una dosis razonable de inicio serían 7 mg semanales de acenocumarol/21 mg semanales de warfarina.

- **Polimedicación:** Los pacientes más mayores suelen tomar mayor cantidad de medicaciones por lo que es necesario valorar si existe contraindicación para el inicio de anticoagulante así como instruir e incidir en las posibles interacciones de la polimedicación. Siempre se debe insistir en la necesidad de consultar cada nuevo fármaco que inicien.

Un aspecto importante en éste ámbito es el uso de antibióticos. La población anciana, por sus especiales particularidades, toman antibióticos de manera más frecuente que otros grupos de edad. Si bien el mecanismo no está bien aclarado y de probable origen multifactorial, los antibióticos se asocian a una mayor dificultad para mantener el INR en rango terapéutico y un mayor riesgo de sangrado. Por este motivo, es recomendable estrechar el periodo entre controles a los pacientes que estén en tratamiento con este tipo de fármacos (semanal o

bisemanal). En pacientes hospitalizados puede ser necesario valorar la retirada temporal del antivitamina k.

-Capacidad para el cumplimiento terapéutico: Se trata de un factor crítico para la eficacia del fármaco y puede ser difícil de asegurar en pacientes ancianos con deterioro cognitivo o polimedicados. Es recomendable que acuda a la primera consulta de valoración un familiar que pueda asegurar el cumplimiento terapéutico. En casos de pacientes con mal soporte familiar puede ser recomendable evitar el inicio de anticoagulantes orales.

-Uso de anticoagulantes directos: Al igual que al inicio del tratamiento con antivitaminas k es fundamental asegurar un buen cumplimiento terapéutico, dado que el olvido de dosis en éstos fármacos es un factor limitante de su eficacia.

Un aspecto importante cuando se indiquen éste tipo de fármacos a pacientes ancianos es la función renal, que debe ser evaluada al inicio y durante el seguimiento del tratamiento. Se debe recordar que algunos de éstos fármacos requieren ajustes de dosis y están contraindicados según la cifra de creatinina. Además, los pacientes ancianos sufren alteraciones de la función renal en el contexto de infecciones u otros procesos agudos, por lo que ésta debe ser reevaluada de manera regular.

2. ANTICOAGULACIÓN DURANTE LA GESTACIÓN

El uso de anticoagulantes durante el periodo de gestación constituye un reto dado el potencial teratogéno de algunos fármacos y el manejo de los mismos durante el parto y puerperio.

2.1. Elección del agente anticoagulante en un evento agudo de aparición durante el embarazo:

Las heparinas son el agente de elección durante el embarazo dado que no cruzan la barrera placentaria, siendo fármacos eficaces y seguros, tanto para la madre como para el feto .

Se recomienda la heparina de bajo peso molecular excepto en las últimas semanas al presentar la misma eficacia y no precisar monitorización. En las pacientes con intolerancia o alergia a la heparina la alternativa sería el fondaparinux. Aunque existe menos información sobre el efecto del fármaco sobre el feto la evidencia existente sugiere que es una alternativa razonable.

Los antivitaminas k están contraindicados pues atraviesan la placenta, son teratogénos y producen anticoagulación en el feto. El periodo del embarazo de mayor riesgo son las semanas 6 a 12 de gestación, aunque la toxicidad fuera de este periodo es posible. El uso de antivitaminas k durante el embarazo se asocia a pérdidas fetales y teratogenicidad, fundamentalmente daño óseos y cartilaginosa y menos frecuentemente anomalías en el desarrollo del SNC y sangrado fetal.

Los anticoagulantes directos no están indicados, al no existir información sobre su eficacia en el embarazo ni datos sobre la seguridad fetal.

2.2. Cambio de antivitaminas k a heparinas en mujeres previamente anticoaguladas:

Las mujeres que reciben anticoagulación oral de manera crónica deben recibir consejo médico en el momento en el que se planteen quedarse embarazadas y en general se recomienda un cambio a heparinas, individualizando la dosis de las mismas en función del riesgo que presente la gestante.

El cambio a heparinas de bajo peso molecular se puede realizar de manera pregestacional o se puede mantener el anticoagulante oral hasta conseguir el embarazo.

Para mantener el tratamiento con antivitaminas k con seguridad se deberían cumplir los siguientes puntos:

- Ciclos menstruales regulares.
- Posibilidad de realizar un test de embarazo en sangre en los primeros 7 días de falta de menstruación.
- Capacidad para cambiar de manera rápida a heparinas en el momento en el que se confirme el embarazo.
- Consentimiento de la mujer, que entenderá y aceptará que el uso prolongado de AVKs más allá de la sexta semana de embarazo puede tener los efectos nocivos previamente comentados para el feto.

Si la mujer queda embarazada de manera no programada mientras toma AVKs se debe hacer un cambio a HBPM lo más rápido posible y concertar con brevedad una primera valoración por parte de ginecología.

Las portadoras de prótesis cardíacas mecánicas en las que estaría indicado continuar con antivitaminas k a partir de las 12 semanas de embarazo. En el caso de mantener anticoagulantes orales, se debe realizar una monitorización estrecha de INR para evitar complicaciones mayores. Si por deseo de la paciente, se mantuviera anticoagulación con heparinas, éstas se utilizarán a dosis terapéuticas y con monitorización de niveles antiXa con un objetivo entre 1-1.2/mL.

2.3. Parto

De manera general, no es necesario programar la fecha del parto excepto indicación obstétrica.

En las mujeres que mantengan anticoagulación con antivitaminas k, se hará un cambio a heparinas de bajo peso a las 36 semanas.

De cara al uso de la anestesia epidural las heparinas se suspenderán entre 6 y 12 horas antes del parto en aquellas que reciban dosis profilácticas y 24 horas antes en las dosis terapéuticas.

En los casos en los que el parto se produzca de manera urgente y la madre esté recibiendo antivitaminas k se utilizará vitamina k y/o plasma fresco congelado para la reversión del anticoagulante, reservando el uso de factores a aquellas pacientes con riesgo vital.

2.4. Postparto y lactancia

Los agentes anticoagulantes admitidos durante la lactancia son las heparinas, fondaparinux y antivitaminas k.* Los anticoagulantes directos no están indicados en este periodo.

En pacientes anticoaguladas por ETEV que aún se encuentran en periodo de tratamiento o que tienen indicación de anticoagulación indefinida por este u otros motivos reiniciarán el tratamiento con heparinas entre 6 y 8 horas después del parto. Inicialmente se utilizarán dosis profilácticas, y posteriormente se continuará con dosis terapéuticas.

En pacientes anticoaguladas con antivitaminas k, éstos se reiniciarán igualmente tras el parto y se mantendrá una terapia puente con heparinas hasta haber obtenido un INR en rango terapéutico.

3. ANTICOAGULACIÓN EN LA INFANCIA

Al igual que la población anciana, la población pediátrica tiene una serie de particularidades que hacen el control del tratamiento anticoagulante más complejo.

Existen pocos trabajos en este grupo de pacientes y muchos de los datos que utilizamos se extrapolan de las recomendaciones para la población adulta.

Los objetivos de INR son los mismos que en los adultos.

Al igual que en los ancianos, se recomienda el inicio con dosis bajas de antivitaminas k. Una dosis adecuada sería a razón de 0.2 mg/kg de warfarina con máximo de 5 mg semanales.

La monitorización en este grupo de pacientes debe ser más estrecho debido a una serie de aspectos específicos:

- Presentan disminución fisiológica de la producción endógena de vitamina k por inmadurez hepática. Además, las dietas infantiles como la leche materna son pobres en vitamina k, induciendo una mayor sensibilidad a los antivitaminas k. Por el contrario, las dietas con suplementos de vitamina k, como las fórmulas para la lactancia artificial o las nutriciones paraenterales inducen resistencia a éstos fármacos.
- Riesgo de caídas y traumatismos .
- Los pacientes pediátricos con indicación de anticoagulación frecuentemente se encuentran polimedicados, dificultando el control de INR.

El efecto adverso más frecuente continúan siendo los sangrados. Las recomendaciones de manejo en presencia de hemorragia son las mismas que para la población adulta, con ajuste de dosis por edad y peso de los diferentes agentes utilizados.

Existen escasos datos sobre el uso de anticoagulantes directos en este grupo de población , por lo que no se recomienda su utilización por el momento.

3.1. ANTICOAGULACIÓN EN EL RECIÉN NACIDO

El uso de antivitaminas k no está recomendado de manera general en el recién nacido, debido al elevado riesgo de sangrado que presentan. El recién nacido presenta una menor concentración de factores de la coagulación y una disminución de la producción de vitamina k de manera fisiológica, con resultados en ocasiones similares a los del paciente adulto anticoagulado.

Por otro lado los antivitaminas k están solo disponibles en formulación oral dificultando la dosificación en estos pacientes.

El anticoagulante de elección serían las heparinas.

4. ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON COAGULOPATÍAS CONGENITAS

Las mejoras en el tratamiento y manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas ha dado lugar a la existencia de un grupo de población con un riesgo elevado de sangrado por su enfermedad de base al que se suman las comorbilidades propias de una edad avanzada, que previamente no alcanzaban.

Aunque los datos obtenidos de estudios en este grupo de pacientes con este tipo de patología son contradictorios en ocasiones, se ha demostrado que también pueden presentar arteriopatía periférica secundaria a los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, desarrollar eventos tromboembólicos venosos etc...

No existen escalas validadas para el riesgo de sangrado en pacientes con coagulopatías congénitas o adquiridas.

A la hora de iniciar anticoagulación en este tipo de pacientes se deben tener en cuenta una serie de factores:

- El patrón de sangrados del paciente: Se debe valorar la frecuencia y severidad con la que presentan episodios hemorrágicos. Además, es importante considerar si los sangrados son espontáneos o provocados.
- Respuesta a agentes hemostáticos: Es crítico conocer la respuesta que tiene el paciente a los agentes hemostáticos, por ejemplo los pacientes hemofílicos con presencia de inhibidor tiene una respuesta menos predecible y eficaz y por lo tanto tienen un alto riesgo de sangrado incontrolable.
- Características del anticoagulante: En pacientes con un alto riesgo de sangrado basal es decisiva la elección de agentes con antídoto disponible, con efecto predecible en el caso de presentarse una hemorragia.

5. ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular. De forma similar, la prevalencia de ERC es elevada en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o fibrilación auricular. Además, la presencia de ERC se asocia con un mayor riesgo de morbimortalidad y de sangrado. En estos pacientes se ha descrito una alteración de la hemostasia primaria, por lo que el tratamiento anticoagulante se asocia con un mayor riesgo de sangrado en esta población.

Los pacientes con ERC se han excluido de la mayoría de ensayos clínicos por lo que las evidencias de la relación riesgo-beneficio en la población con ERC avanzada o en tratamiento sustitutivo renal son escasas. Además, la farmacocinética y farmacodinámica de estos fármacos puede verse alterada en la ERC, lo que dificulta la elección de dosis y aumenta el riesgo de efectos adversos.

5.1 HEPARINA NO FRACCIONADA

La HNF se metaboliza por el sistema retículo-endotelial, por lo que no hay riesgo de acumulación en presencia de insuficiencia renal.

5.2 HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Su vía de eliminación es principalmente renal. La enoxaparina presenta un menor aclaramiento y acumulación del fármaco por lo que en la ERC avanzada se requiere ajustar las dosis. En principio, dalteparina y tinzaparina no precisarían ajuste de dosis con aclaramiento de creatinina (ACr) > 20 ml/min. Una alternativa sería el uso con monitorización de niveles anti-XA, si están disponibles.

5.3 ANTIVITAMINAS K

Los datos sugieren que el control del tratamiento con cumarínicos es más difícil en los pacientes con ERC avanzada, con un menor tiempo en el rango de INR, por lo que pueden requerir una monitorización más estrecha.

5.4 ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Ninguno de los ACODs debe utilizarse en pacientes con ACr menor o = a 15mL/min. Dabigatrán está contraindicado en pacientes con ACr <30 ml/min. Los ajustes de dosis según la función renal están definidos en el capítulo 2 (indicaciones).

ANEXOS

Anexo 1. Encuesta de seguimiento de pacientes con TAO.

HOJA DE INCIDENCIAS DEL PACIENTE

Paciente: _____

Nº de ficha: _____ Fecha: _____

Desde el último control de tratamiento anticoagulante, ha presentado alguna de las siguientes incidencias:

- Olvido de dosis:..... Si No Fecha: _____
 - Sangrado:..... Si No Localización: _____
Fecha de inicio: _____
Duración: _____
 - Trombosis:..... Si No Localización: _____
Fecha de inicio: _____
 - Cambio en la dieta: Si No
 - Aumento o disminución de peso: Aumento Disminución
 - Visita a su médico de cabecera:..... Si No
Indique la causa: _____
Fecha de la asistencia: _____
 - Revisión con especialista: Si No
Especialista: _____
Fecha: _____
 - Ingreso hospitalario: Si No
- (En caso afirmativo, aportar informe de alta)*
- Cambios en su medicación: Si No

Medicamentos eliminados:

Medicamentos añadidos:

Cualquier incidencia no contemplada entre las anteriores y que considere necesario comunicarnos:

Anexo 2. Información para el paciente en tratamiento con AVK.

NORMAS PARA LA TOMA CORRECTA DE SINTROM/ALDOCUMAR

- Tomar **todos** los días la dosis que viene indicada en la hoja
- Advertir **Siempre** a todos los médicos que está tomando Sintrom/Aldocumar
- **No tomar** medicamentos por su cuenta. **No poner** inyecciones intramusculares.
- En caso de sangrado , hematomas, golpe en la cabeza **acudir** a urgencias.
- Si se le olvida tomar el Sintrom, **no** tomar el doble al día siguiente.
- En caso de operaciones, pruebas cruentas o dentista, ponerse en contacto con la consulta del paciente anticoagulado.

MEDICACIONES HABITUALES QUE PUEDEN TOMAR con antivitaminas K

○ Analgésicos:

- **Paracetamol:** (<2gr al día) *Termalgin, Gelocatil, Efferalgan, Tyleno.*
- **Metamizol** (tratamientos cortos) : *Nolotil, Lasain ,Analgilas*
- **Diclofenaco*** : *Voltarén*
- **Ibuprofeno*** : *Nurofen, Neobrufen*
- **Celecoxib*:** Celebrex

*Siempre en dosis bajas y tratamientos cortos, añadiendo protección gástrica con Pantoprazol o Famotidina. En caso de tratamientos largos (> 3-5 días) o dosis **altas (3 veces al día)** es recomendable realizar controles de INR por si precisa ajuste de dosis.

- Asociados **con Codeína:** Termalgin Codeína
- Antiácidos o protectores gástricos:
 - **Pantoprazol** : *Anagastra, Pantecta*
 - **Famotidina** : *Tamin, Nulcerin, Fanox*
 - **Acexamato de Zinc:** *Copina*
 - **Almagato:** *Almax*
- **Antieméticos:** *Metoclopramida, Clebopride*
- **Antidiarreicos:** *Tanato de gelatina, Loperamida*
- Laxantes: *Lactulosa a dosis bajas, Supositorios de glicerina*

NO SE RECOMIENDA EL USO

- **Analgésico:** Aspirinas y Salicilatos, Indometacina, Piroxicam, Sulindac, Fenilbutazona, Tolmetin.

CUIDADO AL ADMINISTRAR (pueden aumentar o disminuir el efecto anticoagulante, y por tanto requerir ajuste de dosis, **AVISAR al inicio del tratamiento)**

- **Antiácidos:** Cimetidina , Ranitidina, Omeprazol, Lansoprazol

- **Antibióticos:** Cefalosporinas , Quinolonas
- **Rifampicina**
- **Antifúngicos**
- **Hipolipemiantes:** Atorvastatina, Fibratos.
- **Hipotensores**
- **Antiarrítmicos:** Trangorex
- **Corticoides**

Anexo 3. Información para el paciente en tratamiento con ACOD

RECOMENDACIONES PARA LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS; PRADAXA[®], XARELTO[®] Y ELIQUIS[®]

1. Los anticoagulantes orales hacen que la sangre tarde más en coagular por ello existe un aumento del riesgo de hemorragia en los pacientes que los toman.
2. Es preciso **vigilar signos de la presencia de una hemorragia** (sangre en las heces o heces negras, en orina, hematomas múltiples sin traumatismo previo, síntomas de anemia como cansancio y palidez) y consultarlos con su médico de Atención Primaria.
3. En caso de una **hemorragia importante y de golpes fuertes**, aunque no sea evidente el sangrado, debe **consultar con su médico**.
4. Deben tomarse a la misma hora aproximadamente. Si **olvida tomar una dosis se puede recuperar en las primeras 6 horas**, pasado este tiempo no la tome y espere a la siguiente dosis. **En ningún caso debe doblar la dosis siguiente**. Recuerde que los olvidos de dosis disminuyen de forma inmediata los beneficios del medicamento y provocan un aumento del riesgo de trombosis.
5. **Advertirá siempre su condición de paciente anticoagulado** especialmente ante intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos y en consultas al médico por otro proceso.
6. Ante procedimientos dentales habituales no debe suspender el anticoagulante. Es recomendable que la última dosis se haya tomado al menos 6 horas antes del procedimiento. No se recomienda extraer dos piezas contiguas el mismo día. Su dentista debe evitar la anestesia radicular. Se recomiendan enjuagues con ácido tranexámico (Amchafibrin[®]) 3 veces al día los 2-3 días posteriores al procedimiento.
7. **No debe automedicarse. En especial debe evitar tomar fármacos antiinflamatorios (AINES) y antiagregantes por su cuenta**, pues aumentan el riesgo de hemorragia. Para el dolor pueden tomar Paracetamol y Metamizol.
8. Se desaconseja la administración de fármacos vía intramuscular.
9. No debe suspender este fármaco por su cuenta. Existen alternativas de tratamiento que puede comentar con su médico.
10. Si presenta un cuadro de diarrea o vómitos importantes debe tomar abundantes líquidos y acudir a su médico de Atención Primaria. Un deterioro agudo de la función renal puede conducir a acúmulo del fármaco en sangre.
11. La manipulación de las cápsulas de Pradaxa puede afectar su eficacia. No debe sacarlas del blíster hasta el momento se ser utilizadas.
12. El uso de estos fármacos está contraindicado en el embarazo. Si es usted una mujer en edad fértil y sospecha que pueda estar embarazada, acuda de inmediato a su médico.

Anexo 4. Estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención

	BAJO	MODERADO	ALTO
Anestesia	<p>Infiltración local^a</p> <p>Bloqueos fasciales: ilioinguinal, iliohipogástrico, transverso del abdomen, fascia lata</p>	<p>Bloqueos profundos: plexo celiaco, ganglio estrellado, proximal de plexo ciático</p> <p>Bloqueos superficiales perivascuales no compresibles: intercostal, interescalénico</p>	<p>Anestesia neuroaxial^b: espinal, epidural, catéter epidural</p> <p>Bloqueos paravertebrales: paravertebral, plexo lumbar, plexo cervical profundo</p>
	<p>Bloqueos superficiales: bloqueos a nivel del antebrazo, digitales, safeno a nivel de la rodilla, bloqueos nerviosos en tobillo</p> <p>Bloqueos superficiales perivascuales compresibles: poplíteo, femoral, axilar</p> <p>Anestesia ocular: tópica y peribulbar^a</p> <p>Infiltraciones articulares u osteomusculares</p>	<p>Anestesia ocular: retrobulbar</p> <p>Infiltración epidural con corticoides (interlaminar, transforaminal)</p> <p>Bloqueo nervioso o ablación facetaria por radiofrecuencia</p> <p>Procedimientos intradiscales</p>	<p>Prueba y colocación de neuroestimuladores espinales</p> <p>Colocación de catéteres y bombas intratecales</p> <p>Vertebroplastia y cifoplastia^c</p> <p>Epiduroscopia, descompresión epidural</p>
	Infiltraciones en punto-gatillo	Bloqueos simpáticos	
	Infiltraciones sacroiliacas	Implante de estimuladores de nervio periférico	
Cirugía vascular	<p>Flebectomía</p> <p>Procedimientos percutáneos arteriales que precisen introductor < 8 Fr</p>	<p>Reparación endovascular de aneurismas</p> <p>Cirugía vascular de cabeza y cuello</p>	Cirugía abierta toracoabdominal
	Fístulas arteriovenosas sencillas	<p>Bypass extraanatómico</p> <p>Procedimientos percutáneos arteriales que precisen introductor > 8 Fr</p>	

		Revascularización arterial o venosa profunda de extremidades inferiores Fístulas arteriovenosas complejas	
Cardiología	Procedimientos coronarios Procedimientos coronarios	Intervencionismo estructural ICP transfemoral	Valvuloplastia aórtica
	Coronariografía diagnóstica transradial o transfemoral	Intervencionismo estructural	Implante percutáneo de válvula aórtica
	ICP transradial	Valvuloplastia mitral ^d	Ablaciones
	Estudios electrofisiológicos y ablaciones Estudio electrofisiológico diagnóstico ^a Ablación de TSV Ablación endocárdica de TV	Reparación percutánea mitral ^d Cierre percutáneo orejuela ^d Ablaciones Ablación de fibrilación auricular	Ablación epicárdica de TV Dispositivos Implante de MCP sin cables Extracción de electrodo (mecánica o asistida por láser)
	Implante subcutáneo transvenoso de MCP, DAI, TRCa Implante de Holter subcutáneo	Balón de contrapulsación intraaórtico Pericardiocentesis	Dispositivo de asistencia circulatoria
	Recambio de generador de MCP		
	DAI o TRCa		
	Cateterismo cardiaco derecho		
	MCP transitorio		
Cirugía CV	Ventana pericárdica subxifoidea	CRC no urgente (con o sin circulación extracorpórea)	CRC urgente (con o sin circulación extracorpórea)

		<p>Cirugía valvular mitral/aórtica</p> <p>Cirugía de aorta ascendente</p> <p>Implante de MCP diafragmático</p>	<p>Disección de aorta ascendente/arco</p> <p>Cirugía por complicaciones mecánicas de IAM</p> <p>Cirugía valvular urgente / endocarditis</p>
			<p>Cirugía urgente tras iatrogenia posintervención</p>
			<p>Reintervención coronaria y/o valvular</p> <p>Pericardiectomía (en pericarditis constrictiva o después)</p>
<p>Cirugía general (incluye ORL)</p>	<p>Cirugía menor de piel y tejido subcutáneo^a</p>	<p>Cirugía de cáncer colorrectal programada abierta o laparoscópica</p>	<p>Cirugía hepática mayor programada (hepatectomías, metastectomías)</p>
	<p>Cirugía de pared abdominal no compleja (hernias inguinales unilaterales, umbilicales y epigástricas pequeñas)</p> <p>Cirugía proctológica no compleja (hemorroides, fístulas, fisuras)</p> <p>Procedimientos ORL menores (pólipos)</p>	<p>Cirugía urgente por complicaciones, reintervenciones y procesos inflamatorios evolucionados (fuga anastomótica, perforaciones, divertículos)</p> <p>Cirugía biliar urgente (colecistitis, colangitis)</p> <p>Cirugía hepática menor</p>	<p>Cirugía pancreática</p> <p>Cirugía oncológica compleja con linfadenectomías amplias</p> <p>Cirugía para el tratamiento de hemorragias digestivas (úlceras, divertículos, angiodisplasias)</p>

		Cirugía esofagogástrica programada compleja (reintervenciones, hernias paraesofágicas, vólvulo gástrico)	Cirugía endocrina: tiroidectomía total, reintervenciones y vaciamientos cervicales, adrenalectomía por un tumor maligno
		Cirugía mayor de pared abdominal (eventraciones, reintervenciones por complicaciones y recidivas)	Traumatismos abdominales graves
		Laparotomía/laparoscopia programada para procesos no oncológicos (apendicectomía, colecistectomía no complicada, hernia de hiato, resección gástrica) Cirugía endocrina (hemitiroidectomía, paratiroidectomía, quiste tirogloso, adrenalectomía por proceso benigno) Cirugía bariátrica	Cirugía oncológica ORL
		Esplenectomía programada Drenaje percutáneo de abscesos intraabdominales o pelvianos Amigdalectomía. Cirugía menor laríngea y ótica	
Cirugía plástica	Injertos pequeños y colgajos locales Cirugía cutánea menor (biopsia escisional) Cirugía estética de orejas	Úlceras crónicas en piernas Úlceras por presión Cirugía estética de nariz	Hemangiomas y malformaciones vasculares Quemaduras Cirugía de tumores cutáneos mayores
	Cirugía de la mano	Cirugía de reconstrucción de tronco y extremidades	Cirugía de tumores de

			cabeza y cuello
		Cirugía estética de la mama	Cirugía orbitopalpebral
		Cirugía del contorno corporal	Cirugía traumatólogica facial
		Microcirugía en general	Cirugía de rejuvenecimiento facial
		Enfermedad de Le Peyronie	Cirugía de trastornos de identidad de género
			Linfadenectomía cervical, axilar e inguinal
			Amputaciones de extremidades
			Reimplantes y trasplantes
			Cirugía de la mediastinitis
			Infección necrosante de partes blandas
Cirugía torácica		Simpatectomía en la hiperhidrosis	Cirugía pulmonar (lobectomía, neumectomía, traumatismos)
			Cirugía de pared torácica, traquea y bronquios (malformaciones, traumatismos, tumores)
			Cirugía de la pleura: biopsia pleural, tumores

			Cirugía de mediastino, estrecho superior del tórax y diafragma, incluida esofagectomía
Endoscopia digestiva	Diagnóstico (EGD, colonoscopia, sigmoidoscopia flexible) con biopsia de la mucosa ^a CPRE con colocación de stent (biliar o pancreático) o dilatación papilar de balón sin esfinterotomía		Polipectomía
	CPRE con colocación de stent (biliar o pancreático) o dilatación papilar de balón sin esfinterotomía		Resección endoscópica de mucosa
	Enteroscopia de pulsión Enteroscopia asistida por balón solo con fines diagnósticos Cápsula endoscópica		Disección endoscópica de submucosa CPRE con esfinterotomía biliar o pancreática Ampulectomía
	Colocación de prótesis enterales		Colocación de gastrostomía endoscópica percutánea
	Ecoendoscopia sin PAAF		Colocación de yeyunostomía endoscópica percutánea
	Electrocoagulación con argón plasma de lesiones digestivas extensas (angiodisplasias, etc.) Ablación de esófago de Barrett con radiofrecuencia		Colocación de colostomía endoscópica percutánea Enteroscopia terapéutica con balón asistido
			Ecoendoscopia con PAAF o

			biopsia
			Ecoendoscopia intervencionista
			Ablación tumoral Técnicas de hemostasia endoscópica
			Tratamiento de varices
			Dilatación neumática o con bujías Drenajes por ecografía
			Técnicas de terapia de tumores hepáticos por ecografía (radiofrecuencia, alcoholización, etc.)
			Biopsia hepática
Ginecología	Histeroscopia	Histerectomía simple	Mastectomía total (con/sin linfadenectomía)
	Conización/biopsia cervical Nódulos de mama	Cuadrantectomía mamaria Quistectomía ovárica	Cirugía de estadificación oncológica Linfadenectomía pelviana o paraaórtica
	Drenaje-marsupialización de glándula de Bartolino	Cesárea programada sin factores de riesgo	Histerectomía radical
	Amniocentesis/biopsia corial		Miomectomía

			Cesárea complicada (placenta previa, abruptio)
Neumología	Broncoscopia diagnóstica	Toracocentesis sin control ecográfico	Biopsia bronquial/transbronquial/criobiopsia
	Lavado broncoalveolar	Catéter pleural tunelizado sin control ecográfico	PAAF sin control ecográfico
	Cepillado bronquial Toracocentesis con control ecográfico	Inserción de tubo de drenaje pleural sin control ecográfico	Ecobroncoscopia con PAAF transbronquial Resección tumoral láser/electrocoagulación/criorrecanalización
	Catéter pleural tunelizado con control ecográfico		Implante de prótesis
	Inserción de tubo de drenaje pleural con control ecográfico		Dilatación bronquial/traqueal Broncoscopia rígida
			Extracción de cuerpo extraño
			Biopsia pleural cerrada/transtorácica Toracoscopia
Neurocirugía	Cirugía menor con anestesia local: Biopsia muscular Biopsia de nervio periférico	Procedimientos mínimamente invasivos: Stent carotídeo Descompresión de nervios	Procedimientos invasivos: Craneotomía/craniectomía Biopsias cerebrales o

		periféricos	medulares
	Revisión de herida quirúrgica	Acceso percutáneo a trigémino	Cirugía de raquis compleja o con acceso al canal espinal (laminectomía, discectomía, corrección de deformidad, etc.)
	Angiografía cerebral	Cifoplastia/vertebroplastia ^c	Endarterectomía carotídea
	Procedimientos percutáneos espinales: facetarias y rizolisis	Punción lumbar ^c	Embolizaciones (intracraneal/medular)
		Procedimientos percutáneos espinales: epidurales, transforaminales y caudales	Embolectomía mecánica
		Instrumentación espinal percutánea sin acceso al canal espinal	Estimulación cerebral profunda, electrodos cerebrales profundos
			Derivaciones de LCR (derivación ventriculoperitoneal, ventriculoauricular, lumboperitoneal, drenaje lumbar continuo y drenaje ventricular externo)
			Cirugía transesfenoidal y cirugía endoscópica de base de cráneo
Cirugía maxilofacial	Procedimientos de diagnóstico	Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial	Osteoplastia/osteotomía por deformidades ortognáticas

	<p>Exploración dental^a</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exploración periodontal (sondaje) 	<p>Excisión de tumor maligno intraóseo $\geq 1,25$ cm</p> <p>Suturas complicadas > 5 cm</p>	<p>Procedimientos quirúrgicos LeFort I/II/III</p>
	<p>Radiografía convencional (panorámica, periapicales, etc.)a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Resección radical de maxilar superior o mandíbula 	
	<p>Sialografía</p>	<p>Incisión y drenaje de abscesos orales y extraorales con afección de múltiples espacios fasciales</p>	
	<p>Artograma de la articulación temporomandibular</p>	<p>Reducción de fracturas óseas complicadas con fijación y múltiples accesos quirúrgicos</p>	
	<p>Procedimientos de odontología restauradora^a: obturaciones («empastes»), reconstrucciones, incrustaciones, inlays, onlays, carrillas, etc.</p>	<p>Artroplastia/reconstrucción de articulación temporomandibular</p>	
	<p>Procedimientos de prostodoncia^a: prótesis fija («coronas o puentes»)</p> <p>Procedimientos de prótesis maxilofacial^a</p>	<p>Traqueotomía de emergencia</p>	
	<p>Procedimientos de ortodoncia^a</p>		
	<p>Procedimientos de endodoncia</p>		
	<p>Tratamiento de conductos^a</p>		
	<p>Cirugía apical o apicectomías</p>		
	<p>Resecciones radiculares quirúrgicas</p>		
	<p>Procedimientos de cirugía oral o maxilofacial:</p>		
	<p>Extracciones dentarias (convencionales o quirúrgicas)</p>		
	<p>Alveoloplastia/vestibuloplastia excisión de tejidos blandos</p>		

	Frenectomía		
	Extirpación de tumoraciones o quistes (excepto malignos intraóseos > 1,25 cm) Cirugía preprotésica		
	Procedimientos de periodoncia:		
	Profilaxis («limpiezas»)		
	Raspados y alisados radiculares (incorrectamente llamados «curetajes») Cirugías periodontales resectivas, regenerativas o mucogingivales		
	Procedimientos con implantes dentales:		
	Colocación convencional de implantes		
Oftalmología	Procedimientos con anestesia tópica ^a Cataratas	Procedimientos con anestesia retrobulbar Lesiones conjuntivales	
	Queratoplastia lamelar	Pterigión	
	Queratoplastia penetrante Trasplante de membrana amniótica Implante de segmentos intraestromales	Reconstrucciones de iris, pupiloplastia, implante secundario de lesiones intraoculares suturadas/ancladas a iris Cirugía de estrabismo: Cirugía de uno o varios músculos	
	Cirugía refractiva (láser corneal)	Vitrectomía (en retinopatía diabética proliferativa tendencia a resangrado posquirúrgico)	

	Cirugía de estrabismo:	Facovitrectomía	
	Inyección de toxina botulínica	Cirugía de órbita y anejos oculares:	
	Cirugía de retina:	Cirugía reconstructiva con injertos, colgajos o implantes	
	Fotocoagulación láser	Cirugía reconstructiva con injertos, colgajos o implantes	
	Inyección intravítrea de fármacos	Mala aposición palpebral	
	Fotocoagulación láser	Blefaroplastia, cejaplastia	
	Cerclaje o indentación escleral	Cirugía vía lagrimal	
	Cirugía de órbita y anejos oculares:	Cirugía orbitaria (tumores, fracturas, etc.)	
	Cauterización de pestañas	Cirugía de glaucoma	
	Sondaje vía lagrimal con/sin implante	Trabeculectomía	
	Conjuntivoplastia	Facotrabeculectomía	
	Extirpación/biopsia de lesiones palpebrales menores (tumores, chalación, quiste...)	Implante de sistemas de drenaje valvular	
	Cirugía de glaucoma: Goniotomía		
Radiología vascular e intervencionista	<p>PAAF o BAG de órgano superficial (excluidas localizaciones intratorácicas e intraabdominales): tiroides, mama, ganglio linfático superficial, parótida, bultomas superficiales</p> <p>Punciones terapéuticas en territorio osteoarticular (infiltración de corticoides, lavado de calcio en tendón supraespinoso, inyección de PRFC en tendinitis, aspiración de ganglión)</p>	<p>Termoablación de osteoma osteoide y metástasis óseas</p> <p>Dilataciones y stents en tubo digestivo^c</p>	<p>Biopsia hepática/renal</p> <p>Termoablación percutánea hepática, renal o pulmonar</p>

	<p>Recambio de catéter de drenaje (biliar, nefrostomía, absceso)</p> <p>Toracocentesis evacuadora simple</p> <p>Paracentesis evacuadora simple</p>	<p>Drenaje pleural^c</p> <p>Retirada de reservorio subcutáneo</p> <p>Catéter tunelizado para hemodiálisis u oncología</p>	<p>Intervención biliar (nuevo trayecto)</p> <p>Intervencionismo arterial: embolizaciones, quimioembolización y radioembolización, angioplastia/stent, quimioterapia intraarterial, fibrinólisis local, endoprótesis vasculares, tratamiento percutáneo del ictus</p> <p>Trombolisis farmacomecánica de la TEV</p>
	<p>Drenaje de absceso superficial</p> <p>Punciones venosas diagnósticas y/o terapéuticas: colocación y retirada de filtros en cava, tratamiento percutáneo de varicocele masculino o femenino, stent venoso, catéter yugular o femoral no tunelizado, toma de muestras venosas, fleboesclerosis de malformaciones venosas, etc.</p>	<p>Angioplastia y trombectomía en accesos vasculares para hemodialisis</p>	<p>TIPS</p> <p>Colocación de reservorio subcutáneo</p>
	<p>Tratamiento con radiofrecuencia o láser de varices en extremidades inferiores</p> <p>Dacriocistografías, sialografías</p>		<p>Drenaje de absceso o PAAF en órgano profundo</p> <p>BAG intraabdominal, retroperitoneal, en la pared torácica o pulmonar</p>

	Arteriografía diagnóstica		Nefrostomía/gastrostomía, colecistostomía percutánea y/o catéter en doble J percutáneo, colocación inicialc
	Procedimientos espinales: bloqueo facetario		Procedimientos espinales: vertebroplastia, cifoplastia, punción lumbar, inyección epiduralc
Traumatología y cirugía ortopédica	Punción articular y/o artrocentesis	Cirugía de fractura de cadera (prótesis parcial y osteosíntesis)	Artroplastia bilateral de cadera
	Artroscopia de rodilla (incluidas plastias de ligamentos cruzados)	Artroplastia primaria de cadera	Artroplastia bilateral de rodilla
	Artroscopia de hombro (descompresión subacromial, reparación de manguito rotador)	Artroplastia primaria de rodilla	Revisiones de artroplastia de cadera
	Cirugía de la inestabilidad del hombro (artroscopia y abierta)	Cirugía de fractura de fémur (diafisaria y distal)	Revisiones de artroplastia de rodilla
	Cirugía del tobillo (incluida la osteosíntesis)	Cirugía de la fractura de la tibia (proximal y diafisaria)	Cirugía de la columna lumbar (artrodesis circunferencial > 2 niveles abierta)
	Cirugía del antepié (deformidades y fracturas)	Cirugía de la fractura del húmero (proximal y diafisaria)	Cirugía de las deformidades raquídeas (escoliosis)
	Cirugía ortopédica del retropié	Artroplastia del hombro	Cirugía de fractura de pelvis y sacro
	Cirugía de fractura de pelvis y sacro	Cirugía de fractura de pelvis y sacro	Politraumatizados

	<p>Cirugía de la mano (partes blandas, lesiones tumorales benignas y tendinosas)</p> <p>Cirugía de las lesiones traumáticas de los tendones de muñeca y mano</p> <p>Cirugía ortopédica oncológica (tumores de partes blandas)</p>	<p>Artrodesis de la columna lumbar (hasta 2 niveles abierta y procedimientos mínimamente invasivos: XLIF, TLIF, etc.)</p> <p>Cirugía ortopédica oncológica (tumores de partes blandas)</p>	<p>Artrodesis de la columna lumbar (hasta 2 niveles abierta y procedimientos mínimamente invasivos: XLIF, TLIF, etc.)</p>
	<p>Cirugía de fractura del radio distal y diáfisis de huesos del antebrazo</p> <p>Cirugía de las fracturas articulares del codo</p>		
	<p>Cirugía de partes blandas del codo</p>		
Urología	<p>Cirugía de genitales externos masculinos</p>	<p>Cirugía percutánea renal</p>	<p>Cirugía exéretica urológica (oncológica y no oncológica)</p>
	<p>Cirugía para incontinencia urinaria femenina</p>	<p>Cirugía endoscópica de vejiga/próstata</p>	<p>Trasplante renal</p>
	<p>Cirugía endoscópica retrógrada por litiasis ureteral</p>	<p>Biopsia de próstata</p>	<p>Donante vivo</p>
	<p>Cistoscopia y derivaciones retrógradas</p>	<p>Cirugía reconstructiva uretral y del retroperitoneo</p>	
Otros	<p>Aspirado de médula ósea</p> <p>Inyección intramuscular</p>		<p>Biopsia de médula ósea</p>

Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. Rev Esp Cardiol. 2018.

BAG: biopsia con aguja gruesa; CRC: cirugía de revascularización coronaria;CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; DAI: desfibrilador automáticoimplantable; EGD: endoscopia gastroduodenal; IAM: infarto agudo de miocardio; ICP:intervención coronaria percutánea; MCP: marcapasos; ORL: otorrinolaringología; PAAF: punción-aspiración con aguja fina; PRFC: plasma rico en factores de crecimiento; RTU:resección transuretral; TEV: tromboembolia venosa; TIPS: shunt portosistémico transyugular intrahepático; TRC: terapia de resincronización cardiaca; TSV: taquicardia supraventricular; TV: taquicardia ventricular.

a Procedimientos de bajo riesgo hemorrágico.b El uso de ácido acetilsalicílico no contraindica la realización de técnicas neuroaxiales. c Algunos procedimientos, en función del tipo de especialidad que los realice, puedenconsiderarse de riesgo medio o alto, por lo que se recomienda individualizar. d El riesgo de sangrado de estos procedimientos se considera intermedio aunque, debido a la potencial gravedad de la hemorragia, se puede actuar de igual manera que con los procedimientos de alto riesgo hemorrágico.e El riesgo de sangrado es bajo pero, debido a la potencial gravedad de la hemorragia, se puede tratar de igual manera que un procedimiento de riesgo intermedio.

BIBLIOGRAFÍA

- Aaron Liew, James Douketis. Perioperative management of patients who are receiving a novel anticoagulant. *Intern Emerg Med*. 2013
- Antithrombotic therapy for vte disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *CHEST*, February 2012, Vol 141, No. 2_suppl.
- Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, February 2016, Vol 149, 2
- Beyer-Westendorf J, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014 21;35:1888-96
- Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, Kuhlisch E, Stange T, Thieme C, Daschkow K, Weiss N. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014 Jul 21;35(28):1888-96.
- Burnett AE, et al. Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis* (2016) 41:206–232.
- C. Spyropoulos, J. D. Douketis. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012. Vol 120 (15): 2954-2962.
- C. Spyropoulos. Pro: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery” *Thrombosis and Haemostasis*, 2012: 108/2 (Aug) pp. 213-216
- Control de tratamiento anticoagulante oral, guía de actuación. Documento consenso del Grupo Asturiano de Trombosis y Hemostasia. Edición Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. Abril 2005.
- *Cushman M, et al. Clinical practice guide on antithrombotic drug dosing and management of antithrombotic drug-associated bleeding complications in adults. ASH, February 2014. www.hematology.org/practiceguidelines.*
- David Keeling¹, R Campbell Tait², Henry Watson³. Peri-operative Management of anticoagulation and antiplatelet therapy. A British Society for Haematology Guideline
- Deborah Siegal, Jovana Yudin, Scott Kaatz, James Douketis, Wendi Lim, Alex C. Spyropoulos. Periprocedural Heparin Bridging in patients receiving vitamin K antagonists.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, Dunn AS, Kunz R; American College of Chest Physicians. 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):326S-350S.

- Enriquez A, et al. Anticoagulation reversal in the era of the non-vitamin K oral anticoagulants. *Europace* doi:10.1093/europace/euv030. March, 2016.
- Ficha técnica de Eliquis.
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Ficha técnica de Pradaxa
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- Ficha técnica de Xarelto
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- Ficha técnica Lixiana
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
- Gage BF, et al. Clinical Classification Schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Am Heart J* 2006; 151:713-9.
- Gines Escolar Albadalejo, Javier García Frade, M^a Fernanda López Fernández, Vanessa Roldán Schilling. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. 2015. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia.
- Gogarten Wiebke, Erik Vandemeulen, Hugo Van Aken, Sibilly Kozek, Juan V Llau, CH Samana. Guidelines. Regional anaesthesia and antithrombotic agentes: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27-999-1015
- Gomes T, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013 Feb 5;185(2):E121-7. doi: 10.1503/cmaj.121218. Epub 2012 Nov 26.
- Guía Clínica de Consenso de anticoagulación oral en Castilla y León. Septiembre 2014
- Guía de consulta Para pacientes Anticoagulados Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados /FEASAN 2014
- Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45:2160-2236
- Hein Heidbuchel, Peter Verhamme, Marco Alings, Matthias Antz, Hans-Christoph Diener, Werner Hacke, Jonas Oldgren, Peter Sinnaeve, A Jhon Camm, Paulus Kirchhof. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive Summary. *European Heart Journal*.2016; doi:10,1093/eurheartj/ehw058.

- How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012. Vol 120 (15): 2954-2962. Robert W. Harrison, Thomas L. Ortel, Richard C. Becker. To bridge or not to bridge: these are the questions. *J Thromb Thrombolysis* (2012) 34:31–35 Thomas L. Ortel.
- Hu TY, et al. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: role of ciraparantag, andexanetalfa, and idarucizumab. *Vascular Health and Risk Management* 2016;12 35–44.
- Índice de posicionamiento terapéutico del ministerio de Sanidad. Noviembre 2016.
- J. D. Douketis, J. S. Healey, M. Brueckmann, J. W. Eikelboom, M. D. Ezekowitz, M. Fraessdorf, H. Noack, J. Oldgren, P. Reilly, A. C. Spyropoulos, L. Wallentin, S. J. Connolly Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and Haemostasis*, 2015: 113/3 (Mar) pp.625-632
- J. D. Douketis. Contra: “Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery” *Thrombosis and Haemostasis*, 2012: 108/2 (Aug) pp. 210-212
- James Douketis. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. *Blood*; 2011; 117: 5044-5049.
- Keeling, D., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D., Baglin, C., Kitchen, S., Makris, M. and British Committee for Standards in Haematology (2011), Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology*, 154: 311–324. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08753.x
- Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Levy JH, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13: 1–5.
- Llau JV, Ferrandis R, Castillo J, de Andrés J, Gomar C, Gómez-Luque A, Hidalgo F, Torres LM Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2012; 59:321-30 vol 59 num 06
- Makris M, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*, 2012, 160, 35–46.
- Manual de tratamiento anticoagulante oral. Documento del Grupo Asturiano de Trombosis y Hemostasia. Abril 2005.
- Marano G, et al. How we treat bleeding associated with direct oral anticoagulants. *Blood Transfus* 2016; 14: 465-73.
- Oake N, et al. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 179:235.

- Paulus Kirchhof* ,Stefano Benussi, Dipak Kotecha ,Anders Ahlsson1 , Dan Atar, Barbara Casadei ,Manuel Castella, Hans-Christoph Diener, Hein Heidbuchel , Jeroen Hendriks Gerhard Hindricks ,Antonis S. Manolis , Jonas Oldgren Bogdan Alexandru Popescu , Ulrich Schotten , Bart Van Putte, and Panagiotis Vardas . 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- Penning-van Beest FJ, et al. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* 2001 Aug; 86(2):569-74.
- Pister R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138(5): 1093-1100.
- Pollack CV Jr., et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-20.
- Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Informe 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
- Proyecto REHENOVA. Controversia en el manejo de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa. Elsevier España, edición 2015.
- Robert W. Harrison, Thomas L. Ortel, Richard C. Becker. To bridge or not to bridge: these are the questions. *J Thromb Thrombolysis* (2012) 34:31–35
- Samuelson BT, et al. Measurement and reversal of the direct oral anticoagulants, *Blood Rev* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.08.006>.
- Stephen J. Rechenmacher, MD, James C. Fang, MD. Bridging Anticoagulation *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 66, No. 12, 2015
- Tait, C., Baglin, T., Watson, H., Laffan, M., Makris, M., Perry, D., Keeling, D. and British Committee for Standards in Haematology (2012), Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *British Journal of Haematology*, 159: 28–38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09249.x
- The BRIDGE study investigators. Bridging Anticoagulation : Is it Needed When Warfarin Is Interrupted Around the Time of a Surgery or Procedure?. *Circulation.* 2012; 125: e496-e498
- Vivas D, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018.
- Watson, H. G., Keeling, D. M., Laffan, M., Tait, R. C., Makris, M. and the British Committee for Standards in Haematology (2015), Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *British Journal of Haematology*, 170: 640–648. doi: 10.1111/bjh.13556

- Weitz JI, et al. Practical management of bleeding in patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2015; 114: 1113–1126.

-