

MANUAL DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA

Con el aval científico de:



MANUAL DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

UGC DE HEMATOLOGÍA

Versión 01

Marzo 2018

AUTORES:

Gloria García-Donas Gabaldón, facultativo especialista de la UGC de Hematología

María García Díez, facultativo especialista de la UGC de Hematología

Alicia Rodríguez Fernández, Jefa de la UGC de Hematología

Manuel Almendro Delía, facultativo especialista de la UGC de Cardiología y Cirugía Cardiovascular

Isabel Blasco Esquivias, facultativo especialista de la UGC de Cuidados Críticos y Urgencias

Juan Caros Palomo Lara, DUE acreditado en manejo TAO, coordinador de cuidados de la UGC Alamillo

Elena Salamero Sánchez-Gabriel, médico de Atención Primaria, directora de la UGC Puerta Este

Profesionales de Distrito Norte Sevilla

APROBADO:

UGC de Hematología del HUV Macarena

Distrito de Atención Primaria del Área de Macarena

Comisión de Enfermedad Tromboembólica del HUV Macarena

ESTE ES UN MANUAL ORIENTATIVO. EN CUALQUIER CASO EL RESPONSABLE DE LA UNIDAD DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL DEL CENTRO DE SALUD PUEDE ACTUAR EN CADA CASO, SEGÚN EXPERIENCIA Y CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Con el agradecimiento al patrocinio de SANOFI

ISBN - 978-84-09-02390-5

Edita: UGC de Hematología (H.U.V. Macarena)

Imprime: Fiselgraf

Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción de cualquier parte de esta publicación, almacenarla en un sistema recuperable, transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni en cualquier otra forma, sin autorización escrita del editor.

ÍNDICE

CAPÍTULOS:	Pág.
I. Introducción, objetivo y ámbito de aplicación	5
II. Características de los AVK	6
III. Interacciones	8
IV. Indicaciones	11
V. Contraindicaciones	14
VI. Manejo del tratamiento	15
VII. Asignación funcional del TAO	21
VIII. Manejo de complicaciones.....	22
IX. TAO y cirugía (terapia puente).....	24
X. Anticoagulantes orales directos (ACODs)	27
ANEXOS:	
Anexo I: Información inicial de anticoagulación con dicumarínicos... 34	
Anexo II: Tabla orientativa de la DTS según INR	35
Anexo III: Procedimiento control TAO con AVK	37
Anexo IV: Manejo de AVK en el perioperatorio	38
Anexo V: Dosificación de distintas HBPM	40
Anexo VI: Recomendaciones para pacientes que inician ACODs	41
Anexo VII: Manejo de ACODs en el perioperatorio	42
BIBLIOGRAFÍA	45



I. INTRODUCCIÓN

El proceso de DESCENTRALIZACIÓN del control del tratamiento anti-coagulante oral (TAO), comenzó en el Área Virgen Macarena en torno a los años 2000-2003, este acontecimiento junto a la aparición de sistemas de medición portátil del INR capilar facilitó que el control se pudiera realizar en los Centros de Salud lo que supone para el paciente una mayor accesibilidad, evitando desplazamientos innecesarios al hospital, atención más ágil, personalizada y permitiendo un control integral del paciente. Para ello se inició un proceso de aprendizaje y formación de los profesionales implicados (personal de Enfermería y Médicos de Atención Primaria del Área de Macarena) siempre con el apoyo de Hematología y gracias a las nuevas tecnologías permitiendo una conexión en tiempo real “on-line” con el Centro de Referencia en los casos necesarios.

OBJETIVO Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

El **objetivo** fundamental de este documento es continuar y actualizar la **formación en Atención Primaria** (AP) sobre el TAO, unificar criterios de actuación y mejorar en definitiva la atención del paciente anticoagulado.

Es necesario una adecuada comunicación entre AP-Especializada y compromiso de los profesionales implicados (hematólogos, médicos de Atención Primaria y personal de Enfermería) con el apoyo de la/s Dirección/es para que este objetivo común sea logrado de manera satisfactoria.

II. CARACTERÍSTICAS DE LOS ANTIVITAMINAS K (AVK)

Son los anticoagulantes orales más usados en nuestro medio. Actúan inhibiendo la acción de la vitamina K, impidiendo que intervenga en el hígado a nivel de la gammacarboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y S, sintetizándose proteínas defectuosas incapaces de participar en el proceso de la coagulación.

Estos anticoagulantes se caracterizan por tener un estrecho margen terapéutico y por la variabilidad individual de la dosis-respuesta influenciada por factores genéticos, así como por consumo de alcohol, ciertos alimentos, otros medicamentos o por procesos intercurrentes como infecciones.

Los AVK comercializados en España son Warfarina (Aldocumar®) y Acenocumarol (Sintrom®). Aunque en nuestro entorno está mucho más extendido el uso de Sintrom® en el Área de Macarena es habitual usar tradicionalmente Aldocumar®. Aunque con características farmacodinámicas similares existen diferencias farmacocinéticas significativas que se resumen en tabla adjunta.

	ACENOCUMAROL SINTROM® Comp. 1 y 4 mg	WARFARINA ALDOCUMAR® Comp. 1,3,5,10 mg
Vida media en sangre	10-24 h.	36-42 h.
Acción terapéutica	48-72 h.	72-96 h.
Intensidad de anticoagulación	Menos uniforme	Más estable
Utilizado en	España y otros países	Uso más generalizado en el mundo

Acenocumarol al tener una vida media más corta, alcanza antes su acción y es por ello que la desaparición del efecto es más temprana (3 días) que con Warfarina (5 días).

**1 mg de Acenocumarol
equivale a 2,5 mg de
Warfarina**

Ambos comparten características como buena disponibilidad oral, efecto acumulativo, inicio de acción lento, metabolismo hepático (citocromo p450), eliminación hepática/renal, circulan unidos a proteínas plasmáticas en más de un 95% y sólo la fracción libre es activa, por lo que interaccionan fácilmente con multitud de fármacos.

Por todas estas razones, los AVK son medicamentos que deben ser usados siempre **bajo vigilancia** y con **CONTROLES PERIÓDICOS** de su acción anticoagulante mediante el **INR**.

AVK no comercializados en España:

Principio activo	Nombre	Desaparición del efecto	Comprimidos
Fenprocumona	Marcumar®	7-10 días	1,3 y 5 mg
Fenindiona	Previscan®	3-4 días	20 mg
Bishidroxicumarina	Dicumarol®	5-6 días	

MONITORIZACIÓN DE LOS AVK

La monitorización de los AVK se realiza mediante el INR (International Normalized Ratio) que es el resultado de dividir el tiempo de protrombina (TP) del paciente en segundos entre el TP normal (control) y elevar el cociente al ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) de la tromboplastina (reactivo) utilizada. El ISI es un factor de corrección, de forma que los resultados interlaboratorios son comparables.

$$INR = \left(\frac{TP \text{ paciente}}{TP \text{ normal}} \right) ISI$$

INR ≤ 1 Personas normales sin anticoagular

INR 2-3 Rango óptimo de anticoagulación para la mayoría de indicaciones

INR 2.5-3.5 Rango de anticoagulación para procesos de mayor riesgo trombótico.

Si el INR de un paciente está por debajo del rango óptimo, el efecto anticoagulante es insuficiente y existe riesgo de trombosis (valorar añadir HBMP). A la inversa, si el INR está por encima, el efecto anticoagulante es excesivo y existe riesgo de hemorragia (valorar administrar vit K).

La medición del INR actualmente se realiza en sangre capilar mediante coagulómetros portátiles automáticos (CoaguChek o Protime) que miden el TP y nos facilitan de forma inmediata el valor del INR. Se debe tener presente que los valores de INR >8 no se pueden medir con los coagulómetros y es preciso la extracción de sangre venosa si se quiere determinar.

VENTAJAS/LIMITACIONES DE LOS AVK:

VENTAJAS:	LIMITACIONES:
Disponibilidad de INR para control Antídotos eficaces Omitir una dosis, no suele tener trascendencia clínica Nuevos sistemas que permiten mejor monitorización (TRT* > 65 %), autocontrol... Extensa experiencia en el manejo práctico clínico * TRT: tiempo en rango terapéutico	Interacciones farmacológicas/no farmacológicas Precisa monitorización/ajuste de dosis Riesgo hemorrágico

III. INTERACCIONES

Los principales inconvenientes de los AVK son que interfieren con múltiples situaciones y su estrecho margen terapéutico. Estas interacciones pueden ser farmacológicas o no farmacológicas.

INTERACCIONES NO FARMACOLÓGICAS:

- **DIETA:** si bien hay alimentos con mayor contenido en vitamina K, especialmente verduras de hoja verde que interfieren con Warfarina/ Acenocumarol se recomienda una dieta variada y equilibrada incluyendo éstos, sin excesos ni dejar de tomarlos por completo.

Contenido en vit K de algunos alimentos (necesidades diarias: 0.5-1.0 µg/kg)	
>100 µg/100 g	Col, coles de Bruselas, brécol, espinacas, lechuga
50-100 µg/100 g	Aceite de oliva, coliflor, espárragos
10-50 µg/100 g	Aceite de girasol, queso, hígado, huevos, mantequilla, guisantes
1-10 µg/100 g	Aceite de maíz, tomate, zanahoria
<1.0 µg/100 g	Plátano, naranja, patata, cebolla

PRODUCTOS DE PARAFARMACIA:

Potencian: ajo en grandes cantidades o perlas de ajo, arándanos, jengibre, Ginkgo *biloba*, papaya, manzanilla.

Inhiben: ginseng, coenzima Q10, té verde, hierba de San Juan, soja.

No interfieren: jalea real, valeriana

- **SITUACIONES ESPECIALES:**

Potenciadores (aumenta INR):

- **Disfunción hepática:** aumenta el efecto, disminución en la síntesis de factores de la coagulación
- **Insuficiencia renal**
- **Estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo, etc.):** aumenta catabolismo sobre los factores coagulantes.
- **Diarrea:** alteración de la flora intestinal, dificulta la absorción de vitamina K.
- **Desnutrición:** reducciones de ingesta vitamina K.
- **Alcohol:** consumo excesivo agudo

Inhibidores (disminuye INR):

- **Tabaco:** muy rico en vitamina K, disminuyen el efecto anticoagulante.
- **Náuseas y vómitos:** si ocurre inmediatamente después de tomar el comprimido.
- **Alcohol:** consumo excesivo crónico

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

Los AVK son medicamentos que pueden dar lugar a una gran cantidad de interacciones, de entre las que se describirán las de relevancia clínica. Los mecanismos relacionados con estas interacciones son los trastornos de la absorción, la inhibición o inducción del sistema enzimático metabolizante, desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas y una disponibilidad reducida de la vitamina K.

Hay que tener presente que existe una amplia cantidad de principios activos que van apareciendo en el mercado, y que pueden tener interacciones con los anticoagulantes orales aunque no se hayan descrito aún.

Se deben evitar salvo indicación fármacos que puedan alterar la hemostasia y por tanto aumentar el riesgo de hemorragia como heparinas, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios.

Existen algunas diferencias en las interacciones con acenocumarol y warfarina, pero no son muy importantes. No obstante, ante la duda será necesario consultar la ficha técnica del producto.

Generalmente es una buena práctica **monitorizar la respuesta del paciente con determinaciones adicionales del INR en el período inmediatamente después de la salida del hospital y cuando se empiecen/interrumpan o tomen irregularmente otras medicaciones nuevas.**

En la siguiente tabla se muestran algunos de los fármacos más relevantes señalando en **negrita** los de especial interacción con AVK.

	POTENCIADORES			NHIBIDORES	RECOMENDAMOS
	+++	++	+	-	apenas afectan
Antiinflamatorios Analgésicos	Salicilatos Fenilbutazona Indometacina		Diclofenaco Corticoides		Paracetamol Metamizol
Antibióticos	Sulfamidas Tetraciclinas Metronidazol Fluconazol Cipro/Norfloxacin	Isoniacida	Amoxicilina Azitromicina Clindamicina Eritromicina Levofloxacino	Rifampicina Griseofulvina	Cloxaciclina
Cardiovascular	Amiodarona Ticlopidina	Clopidogrel Verapamil	Propranolol	Espironolactona Clortalidona	Captopril Enalapril Furosemida
Digestivo		Laxantes Cimetidina	Antiac con Mg Ranitidina↑d* Omeprazol↑d*	Sucralfato	Almagato Famotidina
Neurología	Fenitoina (inicio)	Clorpromazepina Fluoxetina Paroxetina		Fenitoina (crónico) Haloperidol Barbitúricos Carbamazepina	Diazepam Citalopram
Hipolipemiantes	Clo-Fenofibrato	Estatinas		Colestiramina	Pravastatina
Endocrino		Tiroxina Esteroides Antidiabéticos		Anticonceptivos	
Otros	Alopurinol Alcohol (agudo)			Vitamina K Alcohol (crónico) Xantinas Ciclosporina	Dextrometorfano Ipratropio Difenhidramina

* ↑d: elevadas dosis

IV. INDICACIONES

Cada vez es mayor el número de pacientes que precisan estar anticoagulados bien de forma transitoria o indefinida debido entre otros motivos al aumento de la esperanza de vida, se estima que hasta un 10% de la población en nuestro medio precisa tratamiento anticoagulante.

- FIBRILACIÓN AURICULAR (FA):** es la arritmia crónica más frecuente, siendo la indicación fundamental de anticoagulación oral (50% de los pacientes anticoagulados lo están por este motivo) y en la mayoría de casos de forma indefinida. La evaluación inicial de tratar se basa en el cálculo del riesgo tromboembólico mediante la escala CHADS₂, más sencilla, o con la nueva escala CHA₂DS₂-VASc que aumenta el valor predictivo del riesgo tromboembólico. Teniendo en cuenta que la evidencia que tenemos a día de hoy de dos de los factores de riesgo añadidos por dicha escala (sexo femenino y enfermedad vascular) no es tan consistente como la existente con el resto de factores de la misma, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo de iniciar la TAO en particular en pacientes con una puntuación de 2 obtenida por la combinación de sexo femenino y enfermedad vascular como únicos factores de riesgo tromboembólico.

Para identificar el riesgo de hemorragia del paciente usamos la escala HAS-BLED (alto riesgo de sangrado con ≥ 3 puntos).

CHADS ₂			CHADS ₂	Riesgo AVC % año	95% IC
C (Congestive heart failure)	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1	0	1.9	1.2-3.0
			1	2.8	2.0-3.8
			2	4.0	3.1-5.1
			3	5.9	4.6-7.3
H (Hypertension)	Historia de hipertensión arterial	1	4	8.5	6.3-11.1
			5	12.5	8.2-17.5
A (Age)	Edad ≥ 75 años	1	6	18.2	10.5-27.4
D (Diabetes)	Historia de diabetes mellitus	1			
S₂ (Stroke)	Historia de ictus/AIT	2			
Puntuación máxima		6			

Abordaje del riesgo tromboembólico	
CHAD ₂ =0	No tratar
CHAD ₂ =1	TAO
CHAD ₂ ≥ 2	TAO

CHA ₂ DS ₂ -VASC		
C (Congestive heart failure)	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H (Hypertension)	Historia de hipertensión arterial	1
A (Age)	Edad ≥ 75 años	2
D (Diabetes)	Historia de diabetes mellitus	1
S₂ (Stroke)	Historia de ictus/ AIT	2
Vascular disease	Enfermedad vascular: arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, placa aórtica	1
Age 65-74	Edad 65-74 años	1
Sex female	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

Abordaje del riesgo tromboembólico	
CHA ₂ DS ₂ -VASC=0	No tratar
CHA ₂ DS ₂ -VASC = 1 (excepto ser mujer)	TAO

HAS-BLED	Sangrados Mayores % año
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.50

CHA ₂ DS ₂ -VASC _c	Riesgo de AVC % año
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.6
7	9.8
8	12.5
9	15.2

HAS-BLED		
H (Hypertension)	Hipertensión no controlada con TAS ≥ 160 mmHg	1
A (Abnormal kidney and/or liver function)	Insuficiencia renal: diálisis crónica, trasplante renal o Cr ≥ 200 μmol/L (≥2.3 mg/dL) o insuficiencia hepática: cirrosis o deterioro hepático, Bil > 2 veces LSN, AST/ALT >3 veces LSN, etc.	1 6 2
S (Stroke)	Historia previa de ictus	1
B (Bleeding)	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado	1
L (Labile INR)	INR inestable (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E (Elderly)	Edad ≥ 65 años	1
D (Drugs and/or alcohol)	Medicamentos que afecten la hemostasia (AAS, clopidogrel...) y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 6 2
Puntuación máxima		9

- **ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA (EDEV):** La trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) constituyen el segundo grupo en frecuencia. En estos casos la necesidad de anticoagulación no suele ser permanente, salvo que exista algún tipo de trombofilia de alto riesgo o algún otro factor de riesgo de EDEV no transitorio.

El paciente debe ser revisado a los 3-6 meses para valorar si existe indicación indefinida, en nuestro Hospital se ha de derivar para dicho seguimiento a consulta externa de enfermedad tromboembólica de Medicina Interna.

En ETEV de repetición con INR en rango considerar aumentar rango de INR de 2,5-3,5.

- **VALVULOPATÍAS:** valvulopatía mitral reumática asociadas a factor de riesgo como FA, embolismo sistémico (ES) previo, trombo auricular izquierdo o con hipertrofia de aurícula izquierda (HAI) >55 mm.
- **PRÓTESIS METÁLICA:** anticoagulación indefinida. Prótesis aórtica rango INR 2-3, prótesis mitral o tricúspide el rango de INR es de 2.5-3.5. Es posible encontrar rangos superiores en prótesis antiguas.
- **PRÓTESIS BIOLÓGICA:** anticoagulación sólo los 3 primeros meses, en aórticas es posible actualmente no anticoagular, sólo antiagregar salvo FA u otra enfermedad concomitante que el Cardiólogo indique.
- **CARDIOPATÍA ISQUÉMICA:** en pacientes con IAM y trombo intracavitario con alto riesgo embolígeno. Se debe revisar si existe indicación definitiva a los 3-6 meses.
- **MIOCARDIOPATÍA DILATADA:** asociada a una fracción de eyección (FE) <25%
- **EMBOLISMO/TROMBOSIS ARTERIAL Y AVC:** rango INR 2-3, duración variable.

INDICACION ANTICOAGULACIÓN	RANGO INR	DURACIÓN
FA NO VALVULAR + algún factor de riesgo	2-3	Indefinida
ETEV (TVP/TEP)	2-3	3 meses-indefinita
ETEV de repetición	2.5-3.5	Indefinida
VALVULOPATÍA MITRAL + algún factor de riesgo	2-3	Indefinida
PRÓTESIS BIOLÓGICAS sin factor de riesgo	2-3	3 meses
PRÓTESIS METÁLICAS AÓRTICAS	2-3	Indefinida
PRÓTESIS METÁLICAS MITRAL/TRICÚSPIDE	2.5-3.5	Indefinida
CARDIOPATÍA ISQUÉMICA + trombo intracavitario con alto riesgo embolígeno	2-3	3 meses-indefinita
MIOCARDIOPATÍA DILATADA + FEVI < 25%	2-3	Indefinida
AVC progresivo sin patología embolígena conocida y AVC de repetición sin patología cardiovascular	2-3	indefinita
EMBOLISMO ARTERIAL	2-3	Variable

V. CONTRAINDICACIONES

Se ha de valorar siempre el riesgo individual de hemorragia del paciente frente al beneficio de la terapia. Para la estimación del riesgo de sangrado con dicumarínicos se utiliza la clasificación HAS-BLED, siendo la puntuación máxima 9 puntos, una puntuación ≥ 3 indica riesgo elevado de sangrado con dicumarínicos, aunque no debe suponer una contraindicación para la misma. Se aconseja controlar aquellos factores que puedan predisponer al sangrado (HTA mal controlada, INR lábil, alcohol, AINEs...) de forma conjunta al inicio del tratamiento anticoagulante.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
Alergia al medicamento	Cirugía mayor reciente
Aneurisma cerebral	Retinopatía hemorrágica
Hemorragia intracraneal reciente	Insuficiencia renal o hepática grave
Falta de cooperación del paciente e imposibilidad de cumplir el tratamiento	Úlcus activo
Diátesis hemorrágicas graves	Alcoholismo
Trombocitopenia < 50.000	Malabsorción intestinal
Procesos hemorrágicos activos	Alteraciones mentales (especialmente con tendencia al suicidio)
HTA grave no controlable	Epilepsia no controlada
Gestación: 1º trimestre, último mes	Pacientes con pronóstico vital infausto a muy corto plazo
Angiopatía amiloide con o sin sangrado cerebral previo	Mala adherencia terapéutica

VI. MANEJO DEL TRATAMIENTO

INICIO:

La solicitud de inicio vendrá definida mediante Hoja de Consulta/informe por el especialista o médico prescriptor que valorará la indicación, rango de INR deseado y duración teniendo en cuenta las indicaciones generales e individualizando riesgo-beneficio.

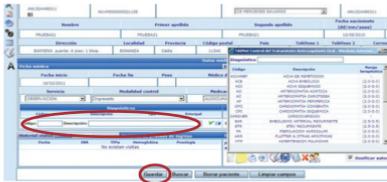
El inicio del tratamiento anticoagulante oral se hará preferentemente en el Hospital (ingresados o en consulta del TAO de Hematología). Se debe realizar una valoración inicial de los antecedentes personales, tratamiento crónico (con especial atención a la utilización de antiagregantes, AINEs y posibles interacciones) y realizar una analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con perfil hepático y renal. Es importante realizar una entrevista con el paciente para que tome una decisión informada. En **ANEXO I** se adjunta hoja informativa sobre el TAO que se entrega al paciente.

- **Dosis de inicio:** Habitualmente se inicia una dosis de de 5 mg/día de Warfarina (Aldocumar®) o 2 mg/día de Acenocumarol (Sintrom®), lo que supone una DTS de 35 y 14 mg respectivamente. Si existiesen enfermedades o situaciones concomitantes graves o que impliquen un mayor riesgo hemorrágico, puede iniciarse el tratamiento con dosis inferiores. Si se desea alcanzar el efecto anticoagulante cuanto antes puede indicarse una dosis mayor de AVK en los días iniciales.
- **Dosis total semanal (DTS):** es la cantidad de anticoagulante (en mg) que toma el paciente en una semana. El concepto es aplicable a todos los AVK y es de gran utilidad en el desarrollo de los controles, ya que es el parámetro de dosificación. El ajuste siempre se hace en función de la dosis total semanal.
- **Pautar una Heparina de Bajo Peso Molecular (HPBM)** conjuntamente con AVK según riesgo trombótico hasta que se alcancen INR en rango.

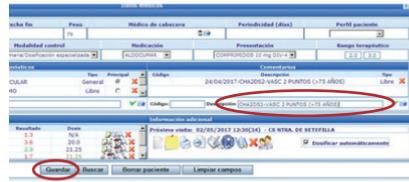
DATOS A REGISTRAR EN LA FICHA EN LA 1ª VISITA:

- Datos demográficos (anotar teléfono)
- Peso (necesario si en algún momento hay que utilizar HBPM)
- Diagnóstico (preferiblemente del panel codificado), confirmar la indicación
- Rango de INR
- Información clínica adicional de interés (indicación de tratamiento limitado, ETEV espontánea/secundaria, fecha de la trombosis, ETEV de repetición, trombofilia conocida de base...)
- Riesgo trombótico/hemorrágico según escala CHA2DS2-VASc/HASBLED
- Comorbilidades, descartar contraindicación
- Tratamiento como antiagregantes o medicamentos que interfieren con los AVK
- Datos analíticos básicos (función renal, plaquetas, coagulación basal...)

TAONet es la aplicación informática usada para el seguimiento y control de los pacientes bajo tratamiento con AVK que permite el trabajo 'online' y en tiempo real con los Centros de Salud. Es importante registrar en el sistema informático incidencias clínicas relevantes y factores de riesgo adicionales. Recordar "validar" y "guardar" todos los cambios en el sistema informático.



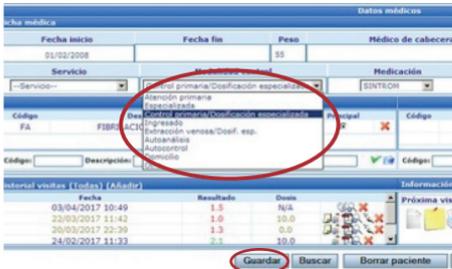
Introducir diagnóstico



Introducir comorbilidades, datos de interés...

SEGUIMIENTO:

- **Modalidad control:** Control primaria/Dosificación especializada. Hematología citará al paciente para el primer control al 3^o-4^o día del inicio del tratamiento en su centro de salud y Hematología ajustará la dosis hasta estabilización de forma on-line. Los siguientes controles se recomiendan cada una o dos semanas, espaciándolos según los resultados, hasta conseguir el INR adecuado/estable. La dosis de anticoagulación (AC) es muy variable y en las primeras semanas va a ser necesario un 'tanteo' hasta encontrar la dosis individual que cada paciente necesita, con lo que es esperable cierta inestabilidad en el nivel anticoagulante, controles frecuentes y habitualmente tener que usar heparinas o actuaciones más complejas.
- **Modalidad control:** Atención Primaria. Cuando se haya conseguido una dosis óptima y estabilización del INR en ≥ 3 sucesivos controles el paciente será derivado a su correspondiente Centro de Salud para continuar sus controles de manera integral incluida dosificación por AP, ajustándose tanto a las recomendaciones de seguimiento



indicadas en este documento como a las de la "Guía para el seguimiento farmacológico individualizado en personas con tratamiento de anticoagulación oral" (v.2). 2ª Edición. Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía. 2014.

CONTROL Y AJUSTE:

Cuando el INR está fuera del rango terapéutico establecido, en primer lugar se debe preguntar al paciente por las posibles causas de interferencia y después ajustar la dosis a la situación. Añadir en sistema informático dicha información en apartado de comentario.

The screenshot shows a medical software interface with the following elements:

- Top Bar:** "M. Control" and "C.P/D.E."
- Left Panel:** "nueva visita", "Recetado" (with a circled "4.7"), "Dosis", and "Comer."
- Main Area:**
 - "Próxima cita" with fields for "Días" and "Fecha cita".
 - "Centro: El Pedrosó" and a checkbox for "Todos los centros".
 - Calendar view for "Anterior" (September 2016) and "Siguiete" (October 2016). The calendar shows dates with colored backgrounds (red for high INR, green for low INR).
 - "Comentarios" section with a circled note: "INR 2016 DIARREAS. Dieta restringida".
 - "Tratamientos concomitantes" section.
 - "Notas clínicas" and "Interacciones" sections.
 - "Calendario dosificación" section with fields for "Frac.", "Mg", "Frec.", and "Heparina".
 - "Dosificación" section with fields for "Días", "Dosis", and "No TAD".

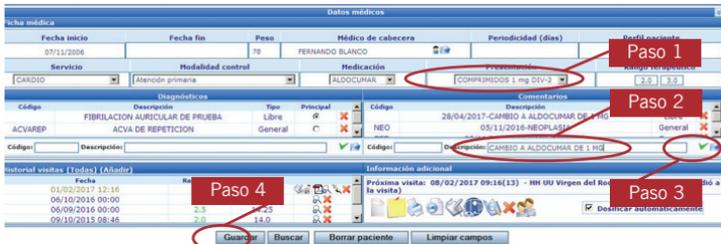
Es importante observar el comportamiento del INR en los últimos 2-4 controles que nos indicará si el paciente está estable o si existe **tendencia del INR** a desviarse por encima o por debajo del rango. Igualmente tener en cuenta si la causa de la descompensación es por un factor permanente (nuevo fármaco p. ej.) o transitoria (olvido) que nos ayudará a modificar o no la DTS. En cualquier caso siempre que se modifique la DTS, se altere medicación concomitante, haya un proceso intercurrente que pueda interferir o se observe tendencia a INR inestable se deberá adelantar el control (1-2 semanas). En **ANEXO II** se adjunta una tabla orientativa de ajuste de la DTS según INR.

Tener en cuenta que los cambios en la dosificación no se reflejarán en el tiempo de protrombina e INR hasta pasadas al menos 36-48 horas. Es más aconsejable hacer cambios pequeños en la DTS y adelantar las fechas de los controles que hacer cambios bruscos en la DTS.

- **Frecuencia de los controles:** en los pacientes estables será de 4-6 semanas y en los pacientes inestables o de elevado riesgo tromboembólico o hemorrágico será más reducida.
- **Modificar presentación:** en el caso de Aldocumar® aunque habitualmente se utiliza la presentación de 10 mg, si la DTS es ≤ 17.5 mg se recomienda usar la presentación de 3 mg y si la DTS es < 8.25 pasar a la presentación de 1 mg. Igualmente en el caso de Sintrom® de 4 mg, si la DTS es < 6 mg se recomienda cambiar a Sintrom® de 1 mg para una dosificación diaria más estable.

Las presentaciones de Aldocumar® de 5 mg, 3 mg y 1 mg así como Sintrom® 1 mg sólo son divisibles en 2

Ejemplo práctico de modificación de presentación de Aldocumar® de 10 mg a Aldocumar® de 1 mg.



Historial médico

Fecha inicio: 07/11/2006, Fecha fin: 78, Médico de cabecera: FERNANDO BLANCO, Periodicidad (días):

Servicio: Atención primaria, Modalidad control: Aldocumar, Medicación: COMPRIMIDOS 1 mg (17) (2,3) (3,3)

Diagnósticos: FIBRILACION AURICULAR DE PRUEBA, ACVAREP, ACVA DE REPETICION

Historial visitas (Todas) (Añadir)

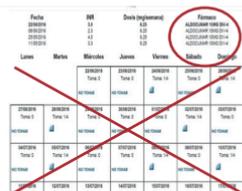
Fecha: 01/02/2017 12:16, 06/10/2016 00:00, 06/09/2016 00:00, 09/10/2015 08:46

Próxima visita: 08/02/2017 09:16(13) - HN UU Virgen del Rocío

Pasos a realizar en cambio de presentación:

- Paso 1: Medicación
- Paso 2: Cambio medicamento
- Paso 3: Deduplicar automáticamente
- Paso 4: Guardar

Pasos a realizar en cambio de presentación



Fecha	NO	Dosis (mg/día)	Observaciones
07/11/2006	10	10	
07/11/2006	10	10	
07/11/2006	10	10	

Dosificación a evitar



Medicaciones de consulta

Medicación: Aldocumar 1 mg (17) (2,3) (3,3)

Observaciones:

Paso 5: Incluir cambio en campo de observaciones en informe para el paciente

Incluir cambio en campo de observaciones en informe para el paciente

DERIVACIÓN DESDE AP PARA DOSIFICACIÓN POR HEMATOLOGÍA:

ES RESPONSABILIDAD DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA (MAP) y NO DE ENFERMERÍA LA DERIVACIÓN DE UN PACIENTE PARA DOSIFICACIÓN EN CENTRO DE REFERENCIA, ya sea para dosificación "on-line" o para atención personalizada, éstos últimos casos consultar por teléfono con Hematología antes de derivar.

SIEMPRE SE HA DE JUSTIFICAR DICHA DERIVACIÓN MEDIANTE UN COMENTARIO QUE PERMITA IDENTIFICAR EL CRITERIO DE DERIVACIÓN. El horario será en días laborable de 12:00-14:00 horas (NO SE DERIVARÁN PACIENTES PARA DOSIFICACIÓN ON-LINE POR LA TARDE)

Criterios de derivación:

- Pacientes inestables a pesar de correcta toma (≥ 3 controles sucesivos fuera de rango)
- Resistencia a dicumarínicos
- Contraindicaciones relativas para el TAO (gestación, trombocitopenia, hemofilia, enolismo, insuficiencia hepática o renal, crisis comiciales, quimioterapia...)
- Hemorragias menores repetidas con INR en rango o hemorragia mayor
- Cualquier duda que pudiera surgir en un contexto concreto...

Imprescindible introducir **COMENTARIO** cuando se deriva a Hematología por MAP justificando motivo

MAL comentario:
INR fuera de rango, INR inestable, etc

Comentarios CORRECTOS:
Toma amoxicilina hace 7 días por bronquitis, no olvidos.
Ha tomado Aldoucar-10 no de 1 mg

Una vez se haya insertado el comentario e INR **al derivar de AP a Hematología (ES PREFERIBLE HACER LA DERIVACIÓN MANTENIENDO LA MODALIDAD CONTROL: ATENCIÓN PRIMARIA)** el paciente aparecerá de forma automática, en color destacado, en la lista de tareas de la pantalla de TAONet del Hospital. Si la información facilitada es suficiente se procederá lo antes posible a la dosificación y validación, pudiendo imprimirse el informe-calendario de dosificación en el propio Centro.

En caso de no poder dosificar por falta de información o dudas al respecto se devolverá al Centro de origen, aunque indicando siempre en la ficha del paciente las instrucciones a seguir y una vez resueltas las dudas se procederá a dosificar si corresponde.

Derivar desde AP para dosificación on-line en Hematología sin cambiar modalidad control: Atención primaria



FINALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Si la indicación del tratamiento no es indefinida (ETEV secundaria,...) debería ser revisada la continuidad del mismo por médico responsable (consulta de enfermedad tromboembólica en M. Interna, Cardiología, Vascular...) y se deberá derivar al paciente para revisión de continuidad del TAO en caso de que no siga control.

En caso de confirmación de retirada, la suspensión se puede hacer de forma brusca, sin problemas. Debe registrarse en TAONet la FECHA de finalización del TAO.

En **ANEXO III** se resume el procedimiento a seguir en el manejo del TAO en coordinación con AP.

VII. ASIGNACIÓN FUNCIONAL DEL TAO

Se debe disponer en cada Centro de **referentes del TAO** de forma que en los Centros de Atención Primaria se asigne uno o dos responsables (médico y enfermero) para comunicación de incidencias y resolver cualquier problema así como ser los encargados de la difusión de los protocolos consensuados a todo el personal que cubra el área TAO.

En el **Hospital** en la consulta del TAO (1ª planta de Laboratorio de Hematología) serán atendidos preferentemente previa cita (tfn: 600162412) los siguientes casos:

- Pacientes nuevos
- Desplazados (1ª vez para apertura de ficha)
- Complicaciones graves: trombóticas, hemorrágicas, intolerancia o efectos secundarios, gestación....
- Valoración e inicio de ACODs
- Controles de HBPM (anti-Xa)
- Terapia puente para procedimientos quirúrgicos en pacientes de alto riesgo trombótico/alto riesgo hemorrágico
- Terapia puente para estudios de trombofilia
- Primer control tras traumatismo craneoencefálico (TCE) para valorar reinicio de TAO
- Pacientes que desde Hematología se solicita valoración presencial en consulta por dudas acerca del tratamiento

En el **Centro de Salud** serán atendidos:

- Desplazados (2ª vez y siguientes)
- Pacientes estables/inestables que puedan ser manejados por MAP
- Control/manejo previo y post-intervenciones quirúrgicas menores
- Terapia puente para procedimientos quirúrgicos/invasivos bajo-moderado riesgo trombótico y/o bajo-moderado riesgo hemorrágico
- Valoración e inicio de ACODs (opcional)
- Adherencia y control de ACODs

En **modalidad mixta (on-line)**; Centros de Salud para INR/Hematología para dosificación:

- Terapia inicial hasta ajuste/estabilización de dosis (≥ 3 controles sucesivos en rango)
- Pacientes inestables (ya derivados para dosificación en AP que tengan ≥ 3 controles continuados fuera de rango y su MAP decida derivar para dosificación por Hematología)

VIII. MANEJO DE COMPLICACIONES

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:

El riesgo de hemorragia se relaciona con el grado de anticoagulación así como con la preexistencia de factores de riesgo hemorrágico como INR inestable, fase de inicio del tratamiento, edad avanzada, asociación de fármacos que interfieran y patología subyacente (insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática/renal...).

Ante un sangrado se ha de valorar el tipo de hemorragia y su localización, realizar un control de INR y determinar la causa del sangrado. Si el INR está dentro o por debajo del rango considerar si hay alguna enfermedad/ causa subyacente, tener en cuenta que aunque se encuentre en rango óptimo, el enfermo está anticoagulado y por tanto tiene más riesgo hemorrágico ante cualquier evento traumático.

Otros factores de riesgo: edad > 75, hipertensión no controlada, comorbilidades (lesiones gastrointestinales), abuso de alcohol, escaso cumplimiento de medicación o controles, lesiones hemorrágicas recientes, tendencia hemorrágicas (alteración de la coagulación, fármacos), etc.

HEMORRAGIA MAYOR:

1. Suspender inmediatamente el TAO
2. Intentar revertir la anticoagulación mediante la administración de vit. K y/o concentrado de complejo protrombínico (CCP).
3. El paciente debe ser inmediatamente **derivado al Hospital**.

HEMORRAGIA MENOR:

1. Determinación del INR.
2. Si INR en rango tratar si existe la causa local, puede disminuirse la DTS unos días si el enfermo no tiene un alto riesgo trombotico con intención de facilitar la resolución del cuadro
3. Si INR superior al rango: disminución de DTS y/o suspender AVK 1 o 2 días según INR.
4. Valorar vit K* 2-4 mg oral si INR elevado o si la importancia de la hemorragia lo justifica.
5. Hemostasia local y antifibrinolíticos.
6. Tratar causa desencadenante (HTA, cuerpo extraño...)
7. Si a pesar de estas medidas la hemorragia no cede, el enfermo debe ser derivado al Hospital

* Ser prudente con la administración de vit K, ya que si se administra una cantidad excesiva se crea un estado temporal de 'resistencia' al efecto de los AVK. La reversión con vit. K es efectiva tras 6-8 horas.

EFFECTOS ADVERSOS NO HEMORRÁGICOS (Raras < 1%):

- Reacciones alérgicas cutáneas.
- Necrosis cutánea (déficit de proteína C o S)
- Dispepsia/gastritis
- Alopecia reversible
- Edema de Quincke.
- Hematoma de dedo de pie (síndrome del dedo púrpura).
- Calcificación de los cartílagos traqueobronquiales en niños.
- Teratogenia (embriopatía en 1º trimestre)
- Prurito.
- Alteraciones gingivales.

GESTACIÓN:

Los ACO están formalmente **CONTRAINDICADOS** en el primer trimestre del embarazo, ya que son teratogénicos. Tampoco son recomendables en el resto de la gestación, aunque podrían utilizarse en los meses 4º a 8º. En la proximidad del parto o cesárea deben ser suspendidos. Sin embargo, no hay ningún problema por utilizar ACO en el puerperio, incluso aunque haya lactancia materna (no pasan a la leche materna ni tienen efecto alguno en el recién nacido).

Una mujer anticoagulada con ACO debe comunicar lo antes posible su estado de gestante en su Centro de Control y se le debe suspender el ACO inmediatamente y pasar a HBPM.

Cualquier HBPM puede ser utilizada, a dosis terapéuticas ajustadas al peso de la mujer. Empezar a inyectarse la HBPM tras un día sin tomar ACO (si INR en rango). Dado que es recomendable la realización de controles de anti-Xa con el uso de HBPM durante la gestación, **derivar al Hospital (Consulta del TAO)** tan pronto como sea posible.

IX. TAO Y CIRUGÍA (TERAPIA PUENTE)

Definimos la **TERAPIA PUENTE** como la administración de un anticoagulante de acción rápida parenteral (HNF/HBPM) durante el periodo de cese del tratamiento anticoagulante oral. La finalidad es tener al paciente incorrectamente anticoagulado el menor tiempo posible y evitar el sangrado en ciertos procedimientos considerados de alto riesgo hemorrágico.

La terapia puente se debe individualizar según:

- La urgencia de la intervención quirúrgica
- El riesgo hemorrágico de la intervención
- El riesgo trombótico/hemorrágico del paciente

RIESGO HEMORRÁGICO DE LA INTERVENCIÓN

No es necesario interrumpir la anticoagulación en todas las intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos:

- **Intervenciones quirúrgicas MENORES (BAJO RIESGO HEMORRÁGICO):** pueden realizarse bajo tratamiento con AVK (salvo indicación expresa del cirujano, dentista...), confirmando INR en rango 2-3 días previos al procedimiento.
- **Intervenciones quirúrgicas MAYORES (MODERADO/ALTO RIESGO HEMORRÁGICO):** sí precisan suspender AVK y realizar terapia puente con HBPM, la dosis de HBPM dependerá del riesgo trombótico y/o hemorrágico del paciente.

Ejemplos de intervenciones por categorías de riesgo hemorrágico:

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDO	RIESGO ALTO
Extracciones dentarias únicas o procedimientos menores	Varias extracciones e implantes dentarios	Prostatectomía y cirugía mayor
Cataratas con anestesia tópica	Cataratas con anestesia retrobulbar	Cirugía abdominal
Herida traumática periférica	Desprendimiento de retina	Traumatismo craneoencefálico
Inyección intramuscular	Punción lumbar	Biopsia hepática/renal
Endoscopia/colonoscopia +/- biopsia		Polipectomía endoscópica
Reducciones no quirúrgicas de fracturas	Artroscopia	Artroplastia bilateral de rodilla
Dilataciones del trato gastrointestinal y genitourinario	Biopsia de próstata	Neurocirugía

RIESGO BAJO	RIESGO INTERMEDO	RIESGO ALTO
Cirugía menor	Hernia abdominal, cirugía hemorroidal, absceso perianal, colecistectomía laparoscópica	Cualquier cirugía mayor (>45 min)
Implante de catéter central	Implante de marcapasos y desfibrilador	Cirugía cardíaca
Cateterismo arterial por vía radial	Cateterismo arterial por vía femoral	
Colocación de DIU	Legrado uterino	

TERAPIA PUENTE EN INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS MAYORES (riesgo hemorrágico moderado/alto):

Hemos considerado atendiendo a últimas recomendaciones el usar HBPM a diferentes dosis según riesgo trombotico del paciente, de forma que en los grupos de alto riesgo trombotico usaremos HBPM a dosis terapéutica y en los grupos de menor riesgo trombotico usaremos terapia puente con HBPM a dosis profiláctica-intermedia o incluso en los casos de bajo riesgo trombotico no usar HBPM.

La última dosis de HBPM previa a la IQ será al menos 12 horas antes en caso de HBPM profiláctica y 24 horas antes si HBPM terapéutica.

El reinicio de la anticoagulación tras la IQ dependerá del riesgo hemorrágico, generalmente en IQ mayor ambulatoria se reinicia HBPM + AVK al día siguiente de la IQ si hemostasia asegurada suspendiéndose HBPM cuando se alcance INR en rango. En los pacientes hospitalizados el reinicio lo hará Hematología según evolución clínica del paciente, riesgo trombotico y hemorrágico.

En la siguiente tabla se detallan los diferentes grupos atendiendo a riesgo trombotico y actitud a seguir.

RIESGO TROMBOTICO	Válvula cardíacas mecánicas	Fibrilación auricular	Tromboembolismo venoso (TEV)
ALTO (HBPM terapéutica)	Mitral o tricuspídea Aórtica (antiguas) AVC/AIT < 6 meses Algún factor de riesgo trombotico asociado	CHA2DS2-VASC \geq 5 ACV/AIT < 3 meses Ictus recidivante Valvulopatía reumática mitral	TEV reciente (< 3 meses) Trombofilia grave* TEV recurrente TEV + cáncer activo o tto. protrombotico
MODERADO/BAJO (HBPM profiláctica)*	Aórtica sin factores de riesgo (FA, AVC/AIT previo > 6 meses, DM, IC, > 75 años)	CHA2DS2-VASC \leq 4 sin H ^o de AVC/AIT CHA2DS2-VASC \leq 4 con AVC/AIT > 3 meses**	TEV > 12 meses TEV 3-12 meses** Trombofilia no grave** TEV + cáncer no activo

Se puede especialmente en los de menor riesgo trombotico no realizar terapia puente (suspender y reiniciar AVK sin HBPM o sólo reiniciar AVK + HBPM profiláctica si la IQ requiere profilaxis de ETEV)

- ## Considerar en estos casos terapia puente con HBPM a dosis mayores o intermedia (mitad de dosis terapéutica)
- * Trombofilia grave: déficit de proteína C, proteína S, AT-III, sd. antifosfolípido, déficits múltiples.
- ** Trombofilia no grave: heterocigotos para Factor V Leiden y mutación de la protrombina.

En Anexo IV y V se especifica procedimiento de terapia puente y dosis de HBPM.

TERAPIA PUENTE PARA ESTUDIOS DE TROMBOFILIA: se hará preferentemente por Hematología en consulta del TAO previa cita.

X. ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (ACODs)

En los últimos años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales más específicos clasificándose en dos grupos según su mecanismo de acción, inhibición de la trombina (Factor IIa) o del Factor Xa.

Presentan **ventajas** respecto a los AVK como un mayor margen terapéutico, dosis fija, inicio y cese de acción rápida, no precisan controles, menos efectos secundarios y escasa interacción con medicamentos y alimentos.

	AVK	ACODs
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fija
Interacciones fármacos/alimentos	Múltiple	Muy escasa
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta

Sin embargo hay que tener en cuenta que los ACODs presentan también una serie de **inconvenientes y limitaciones**: su eliminación renal que obliga a vigilar estos pacientes por si hubiera que hacer ajustes de dosis en algún

momento determinado, en la actualidad la mayoría carece de antídoto específico si bien en caso de hemorragia crítica se pueden usar fármacos prohemostáticos, no disponibilidad en la práctica clínica habitual de pruebas de laboratorio que den información sobre la intensidad de la anticoagulación y su alto coste.

Por todo ello es importante informar al paciente de ventajas e inconvenientes del tratamiento para que tome una decisión informada (**ANEXO VI**).

INDICACIONES:

- Prevención primaria del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera*
- Fibrilación auricular no valvular (FANV)*
- Tratamiento de la TVP y del TEP, y prevención secundaria de la TVP y del TEP
- Síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (sólo tiene la indicación Rivaroxabán)

* Únicas indicaciones actualmente con financiación según Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Alteración de la hemostasia.
- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Prótesis valvulares metálicas.
- Estenosis mitral reumática moderada-severa
- Insuficiencia hepática grave. Insuficiencia renal grave.
- Tratamiento con ciertos fármacos.

Para las indicaciones de ACODs con criterios de visado consultar siguiente enlace:
http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/farmacia/documentos/visado/Visado_nuevos_anticoagulantes_orales_SAS_2013.pdf

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

	Dabigatrán Pradaxa®	Rivaroxabán Xarelto®	Apixabán Eliquis®	Edoxabán Lixiana®
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
C. Máx	1-3h	2-4h	1-3h	1-2h
Semivida	12-17h	5-13h	12h	9-11h
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33%, inactiva 33%)	25%	35-40%
Precaución	^a Insuficiencia renal o hepática	^a Insuficiencia renal o hepática	^a Insuficiencia renal o hepática	^a Insuficiencia renal o hepática
Interferencia citocromos	gp-P	CYP3A4 y gp-P	CYP3A4 y gp-P	CYP3A4 (mínimo) y gp-P
Interacciones que pueden requerir ajuste de dosis	Inhibidores gp-P: Quinidina, amiodarona, verapamilo Inductores de gp-P (Rifampicina...)	Rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	Rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	Inhibidores de gp-P (Quinidina...) Inductores de gp-P (Rifampicina...) ^c Ketoconazol y similares ^c ciclosporina, ^c dronedrona ^c eritromicina

	Dabigatrán Pradaxa®	Rivaroxabán Xarelto®	Apixabán Eliquis®	Edoxabán Lixiana®
Fármacos contra-indicados	Ketoconazol y similares, ciclosporina, tacrolimus, dronedarona	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, dronedarona	Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	
Puntos prácticos:	Conservar en blíster original	Tomar con comidas		
Interacción con alimentos o alcohol	NO	NO	NO	NO
Contiene Lactosa	NO	SI	SI	NO
Dispepsia	5-10%	NO	NO	NO
Dializable	SI	NO	NO	Posible
Antídotos	Idarucizumab	^b Andexanet alfa	^b Andexanet alfa	^b Andexanet alfa

^a Dependiendo del grado de afectación.

^b No disponible en España.

^c Disminuir Edoxaban a 30 mg.

INSUFICIENCIA RENAL:

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda valorar la función renal:

- Al inicio del tratamiento
- Control periódico de Cr en pacientes con insuficiencia renal (ClCr<60 ml/min) o >75 años
- En todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse. Se aconseja realizar controles periódicos (resultado en meses) de ClCr según la fórmula: ClCr/10 (en meses), Ej si ClCr=30 ml/min, 30/10=3 meses, realizar controles de función renal cada 3 meses, es decir 4 controles al año.

POSOLÓGIA:

	Dabigatrán Pradaxa®	Rivaroxabán Xarelto®	Apixabán Eliquis®	Edoxabán Lixiana®
FANV	150 mg/12 h 110 mg/12 h ¹	20 mg/24 h 15 mg/24 h ²	5 mg/12 h 2.5 mg/12 h ³	60 mg/24 h 30 mg/24 h ⁴
ETV	150 mg/12 h (después de 5 días de tratamiento con heparina)	15 mg/12 h x 21 días, luego 20 mg/24 h	10 mg/12h x 7 días, luego 5 mg/12 h	60 mg/24 h (después de 5-10 días de heparina) 30 mg/24 h si ClCr 15-50 mL/min o inhibidores potentes de la gp-P
Profilaxis en artroplastia rodilla y cadera	220 mg/24 h 150 mg/24 h (>75 años, ClCr 30-50 ml/min, inh potentes gp-P)	10 mg/24 h (precaución si ClCr 15-30 ml/min)	2.5 mg/12 h (precaución si ClCr 15-30 ml/min)	No indicación

¹ Dabigatrán ajuste de dosis 110 mg/12 horas en:

- Edad \geq 80 años.
- Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-49 ml/min).
- Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50 kg, AAS, AINES, Clopidogrel).

² Rivaroxabán ajuste de dosis 15 mg/24 horas:

- Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-49 ml/min).
- Insuficiencia renal grave (Cl r 15-29 ml/min)

³ Apixabán ajuste de dosis a 2.5 mg/12 horas:

- Insuficiencia renal (ClCr 15-29 ml/min).
- En caso de **dos** de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso \leq 60 kg, Cr sérica \geq 1.5 mg/dL

⁴ Edoxabán ajuste de dosis a 30 mg/24 horas en pacientes con **uno** o más de los siguientes factores clínicos:

- Insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de la creatinina 15-50 ml/min).
- Peso corporal bajo \leq 60 kg.
- Uso concomitante de los siguientes inhibidores de la glucoproteína P (P-gp): ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol

TEST DE COAGULACIÓN:

Las pruebas de coagulación básicas: TTPA, TP, TT, son útiles para valorar cualitativamente la acción anticoagulante. Sin embargo, son insuficientes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas.

Métodos más específicos que están siendo introducidos recientemente para valorar el riesgo hemorrágico, tienen un elevado coste, son privadas para cada fármaco, plantean problemas de calibración y todavía no han sido validados.

Dabigatrán: prolonga TT (muy sensible), TTPA y TP, sobre este último el efecto es mínimo. TT y TTPA son útiles para valorar efecto anticoagulante, pero insuficientes para valorar concentraciones terapéuticas.

Rivaroxabán: prolonga el TTPA y el TP, este último demuestra una relación lineal dosis-respuesta, mientras que no tiene efecto sobre el TT.

Apixabán: prolonga el TTPA y TP de acuerdo con la concentración plasmática del producto, las alteraciones observadas son pequeñas y están sujetas a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomiendan para valorar los efectos farmacodinámicos de Apixabán. El TP es menos sensible a Apixabán que a Rivaroxabán y puede estar en límites normales en muchos pacientes con actividad anticoagulante de relevancia clínica.

Edoxabán: prolonga TTPA y TP de forma dosis dependiente, especialmente a concentraciones terapéuticas, sin embargo estos tests no tienen suficiente sensibilidad para medir sus niveles plasmáticos.

Test cualitativos	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
TP	-	++/-	-	+
TPTA	+/-	-	-	+/-
TT	+++ (muy sensible)	-	-	-

Bonar et al. Pathology 2015/ Favarolo et al. Semin Thromb Hemost 2015

En líneas generales no es necesaria una monitorización rutinaria del efecto anticoagulante.

No deben modificarse la dosis ni los intervalos entre las dosis en base a resultados analíticos de los parámetros de la coagulación.

Puede ser de ayuda la monitorización para:

- conocer si el paciente toma el anticoagulante
- facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas
- planificar una intervención quirúrgica con seguridad
- valorar otros posible efectos adversos
- determinar si existen interacciones medicamentosas

MANEJO PERIOPERATORIO: se especifica en ANEXO VII

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS:

Si la **hemorragia no es grave** puede ser suficiente con suspender el fármaco (todos tienen una vida media muy corta), medidas locales como antifibrinolíticos tópicos y valorar evolución e uno-dos días. En caso de persistir puede ser necesaria la supresión durante más días y valorar la administración de alguna HBPM a dosis profilácticas hasta que se controle el episodio hemorrágico, en pacientes con riesgo trombótico elevado.

En caso de **hemorragia grave:**

- suspender el fármaco, es importante conocer la dosis y hora de última toma, medir filtrado glomerular, solicitar hemograma y coagulación.
- control hemodinámico, identificar origen del sangrado, tratamiento quirúrgico.
- si hace < 2-3 horas de la ingesta del fármaco se puede realizar un lavado de estómago con carbón activado.
- con Dabigatrán usar el antídoto Idarucizumab (Praxbind®) 2 viales IV. Si antídoto no disponible se puede realizar diálisis (sólo con Dabigatrán) y/o utilizar CCPa (Feiba®).
- con Apixabán, Rivaroxabán y Edoxabán no hay antídoto, se puede utilizar el CCP.



PASO DE ACODs A OTROS ANTICOAGULANTES Y VICEVERSA:

CAMBIO CON AVK

- **Desde un AVK a ACODs**, suspender AVK e iniciar ACODs cuando;
 - Dabigatrán: cuando el INR <2
 - Rivaroxabán: cuando el INR ≤ 3 en prevención del ictus en FA y cuando el INR $\leq 2,5$ en tratamiento de la TVP y prevención secundaria de la TVP y del TEP (Rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR)
 - Apixabán: cuando el INR <2
 - Edoxabán: cuando INR $\leq 2,5$
- **Desde un ACODs a AVK;**
 - Iniciar el AVK (Sintrom®/Aldocumar®) manteniendo el ACOD (Edoxaban se ha de reducir a mitad de dosis), cuando el INR ≥ 2 suspender el ACOD. Es similar al procedimiento que se realiza con HBPM. Dado que el ACOD puede influir en el resultado del INR se recomienda medirlo antes de la toma del ACOD en la administración conjunta con AVK. Una vez que se haya suspendido el ACOD realizar seguimiento estrecho del INR para correcta dosificación y ajuste del tratamiento con AVK.

CAMBIO CON HBPM

Desde una HBPM a ACODs:

- Iniciar el ACODs a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 h después si se utilizan dosis terapéuticas (se ha observado un efecto aditivo anti-Xa con uso concomitante de ACODs anti-Xa)

Desde un ACODs a HBPM:

- Introducir la HBPM a las 12-24 horas de la última dosis de Dabigatrán:
- ACr ≥ 50 ml/min: Iniciar HBPM a las 12 h. de la última dosis
- ACr ≥ 30 y > 50 ml/min: posponer 24 h. el inicio de la HBPM tras la suspensión del Dabigatrán
- ACr <30 ml/min: demorar el inicio de la HBPM 48 h.
- Introducir la HBPM a las 24 horas de la última dosis de Rivaroxabán
- Introducir la HBPM a las 12 horas de la última dosis de Apixabán
- Introducir la HBPM a las 24 horas de la última dosis de Edoxabán

ANEXOS

ANEXO I

INFORMACIÓN INICIAL DE ANTICOAGULACIÓN CON DICUMARÍNICOS (ALDOCUMAR®/SINTROM®)

PACIENTE ANTICOAGULADO

Los anticoagulantes orales son medicamentos que hacen que la sangre tarde más tiempo en coagular, con el fin de evitar la trombosis y/o embolia. Por esto la mayor complicación de los anticoagulantes es la hemorragia. Es necesario controlar con dicumarínicos el nivel de anticoagulación mediante el INR.

CONSEJOS:

1. Tome la dosis exacta indicada en el calendario y siempre a la misma hora (una única toma diaria) preferentemente **por la tarde**.
2. Están desaconsejadas las inyecciones intramusculares porque pueden producir hemorragia en el músculo y complicaciones posteriores. No existe problema para poner inyecciones subcutáneas e intravenosas.
3. Evite el alcohol y el tabaco. No obstante, está permitido tomar una copa de vino en las principales comidas.
4. Su régimen alimenticio debe ser lo más constante posible, evitando tomar en exceso verdura con vitamina K, como brócoli, espinacas, té verde, coles de Bruselas, endivias, acelgas y soja.
5. En caso de intervención quirúrgica u otro procedimiento con riesgo de sangrado, solicitar cita para manejo perioperatorio/periprocedimiento en su Centro de Salud o en Hematología (7 ó 10 días antes).
6. En caso de hemorragia (nariz, boca, orina, heces, esputos o hematomas espontáneos) debe hacerse un control urgente aunque sea antes de la fecha asignada, en su Centro, Hospital o Urgencias.
7. Las mujeres anticoaguladas que sospechen o confirmen el estar embarazadas, lo comunicarán a la mayor brevedad posible, ya que este medicamento es potencialmente perjudicial para el feto.
8. Si se le pasa la hora del fármaco, tómeselo más tarde. Pero si se le olvida un día, no doble la dosis al día siguiente.
9. Algunos productos de herboristería pueden alterar los controles. Preguntar si se pueden tomar.
10. Cualquier duda consúltela con su médico, enfermera o cuando vaya al próximo control en su Centro de Salud.

ANEXO II

TABLA ORIENTATIVA DE AJUSTE DE LA DTS SEGÚN INR (en paciente crónico, no para inicio)

AJUSTE DE DOSIS PARA INR 2-3

INR	Pauta
1.1-1.4	Aumentar DTS 10-20% (subiendo dosis de 1º día) Añadir HBPM según riesgo trombótico 2-4 días y control 4-7 días
1.5-1.7	Aumentar DTS 5-10% Añadir HBPM según riesgo trombótico 2-4 días y control 7-10 días
1.8-3.2	Igual DTS. Control 2-3 semana
3.3-3.9	Disminuir DTS 5% (procurar disminuir dosis de 1º día) Control 2 semanas
4-6	No tomar dosis del 1-2 día Disminuir DTS 10-20%. Control 1 semana
6-8 sin hemorragia	No tomar dosis 1-2 días , disminuir DTS 10-20% y control en 1 semana Si existe riesgo hemorrágico (sangrado significativo previo con INR en rango o HAS-BLED ≥ 3) no tomar 1 día y dar vitamina K 2 mg vo y control en 1-2 días
> 8 sin hemorragia	Suspender AVK + Vitamina K 2-4 mg vo. Control 24-48 h Ajustar dosis cuando INR en rango (disminuir DTS 20%)
> 8 con hemorragia o Hemorragia importante con cualquier INR	Suspender AVK + Vitamina K 4 mg vo Derivar a Hospital

AJUSTE DE DOSIS PARA INR 2.5-3.5

INR	Pauta
1.1-1.7	Aumentar DTS 10-20% (subiendo dosis de 1º día) Añadir HBPM terapéutica 2-4 días y control 4-7 días
1.8-2.2	Aumentar DTS 5-10% Añadir HBPM 2-4 días y control 7-10 días
2.3-3.7	Igual DTS. Control 2-3 semana
3.8-4.9 sin sangrado	Disminuir DTS 5% (procurar disminuir dosis de 1º día) Si INR > 4 puede omitirse la dosis del 1º día. Control 1-2 semanas
5-6 sin sangrado	No tomar dosis del 1º día Disminuir DTS 10-20%. Control 1 semana
6-8 sin hemorragia	No tomar dosis 1-2 días , disminuir DTS 10-20% y control en 1 semana Si existe riesgo hemorrágico (sangrado significativo previo con INR en rango o HAS-BLED ≥3) no tomar 1 día y dar vitamina K 2 mg vo y control en 1-2 días
> 8 sin hemorragia	Suspender AVK + Vitamina K 2-4 mg vo Control 24-48 h. Ajustar dosis cuando INR en rango (disminuir DTS 20%)
> 8 con hemorragia o Hemorragia importante con cualquier INR	Suspender AVK + Vitamina K 4 mg vo Derivar a Hospital

ANEXO III

PROCEDIMIENTO CONTROL TAO HEMATOLOGIA- ATENCIÓN PRIMARIA CON AVK (SINTROM®/ALDOCUMAR®)

- El inicio del tratamiento se realizará preferentemente en el Hospital (ingresados o en consulta de TAO). Para inicio pedir **cita tfno 600162412**.
- En esta cita inicial se les da información sobre TAO y se abre ficha en programa informático TAONet. Se entrega informe con pauta a seguir y cita para próximo control que se realizará preferentemente en Centro de Salud (CS).
- En los siguientes controles en CS se realizará INR por enfermería responsable del TAO que deberá informar si ha habido alguna incidencia clínica para la correcta **dosificación on-line por Hematólogo hasta estabilización (modalidad control: Control Primaria/Dosificación especializada)**
- Una vez que el paciente lleve ≥ 3 controles con INR en rango y se considere dosis estable serán derivados para dosificación en Atención Primaria (AP) por lo que se cambiará a **modalidad control: Atención Primaria**
- Sólo se **derivará on-line por Médico de AP para dosificación por Hematología en caso de ≥ 3 INR consecutivos inestables y siempre justificando dicha derivación** (anotar en **COMENTARIO** si incidencias clínicas y/o cambios en tratamiento que lo justifique). Para ello **derivar preferentemente sin cambiar la modalidad control: Atención Primaria** aunque es posible también derivar cambiando nuevamente a modalidad control: Control Primaria/Dosificación especializada.

ANEXO IV

MANEJO DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) EN EL PERIOPERATORIO

- **INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS MENORES (BAJO RIESGO HEMORRÁGICO) QUE NO PRECISAN SUSPENDER LA ANTICOAGULACIÓN*:**

mantener administración de los AVK, comprobar una anticoagulación en rango 2-3 días previos.

(*) Endoscopia/colonoscopia diagnóstica +/- biopsia, cataratas con anestesia tópica, procedimiento dermatológico menor, intervención dental simple, cateterismo por vía radial. En intervenciones dentales se puede usar agentes hemostáticos orales como antifibrinolíticos (enjuagues con ácido tranexámico al 5% cada 6 horas durante 48 horas) o local (esponjas de colágeno, celulosa oxidada entre alveolos y ser suturados).

- **INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS (IQ) MAYORES**

- **Si bajo/moderado riesgo trombótico** la decisión de realizar terapia puente se basará en la valoración individual de los factores personales y quirúrgicos en cada caso, en general recomendamos HBPM a dosis profiláctica (**A**)
- **Si alto riesgo trombótico**** se recomienda terapia puente con HBPM a dosis terapéutica (**B**)

(**) **Alto riesgo trombótico: Tromboembolismo venoso** reciente (<3 meses) o recidivante, trombofilia grave (déficit proteína C/S/AT-III, sd antifosfolípido, déficits combinados), cáncer activo o tto. protrombótico. **Prótesis** mitral metálica, prótesis aórticas (antiguas rango INR>2.5) o con AIT<6 meses o algún factor de riesgo trombótico asociado. **Fibrilación auricular** con puntuación CHA₂DS₂-VAS_c ≥5 o ≤4 con AVC/AIT < 3 meses o ictus recidivante o estenosis mitral.

	(A) BAJO/MODERADO RIESGO TROMBÓTICO	(B)ALTO RIESGO TROMBÓTICO
	TERAPIA PUENTE (HBPM profiláctica)	TERAPIA PUENTE (HBPM terapéutica)
Día -7	Confirmar INR en rango	Confirmar INR en rango
Día -5	Interrumpir Warfarina	Interrumpir Warfarina
Día -4	Interrumpir Acenocumarol Iniciar HBPM ¹ (si Warfarina)	Interrumpir Acenocumarol Iniciar HBPM ³ (si Warfarina)
Día -3	HBPM ¹	HBPM
Día -2	HBPM ¹	HBPM ³
Día -1	HBPM ¹	HBPM ⁴
Día 0	Cirugía	Cirugía
Día +1	Reanudar AVK ² control a 5-6 días Reintroducir HBPM ¹ manteniéndose hasta INR en rango	Reanudar AVK ² control a 5-6 días Reintroducir HBPM 12-24 h tras IQ a dosis profilácticas o intermedias según riesgo trombótico/hemorrágico
Día +2		Incrementar progresivamente dosis de HBPM ² (se puede administrar dosis plenas a 48-72 horas) manteniéndose hasta alcanzar INR en rango

(1) Dosis profiláctica, ajustar si insuficiencia renal. Última dosis 12 horas previas a IQ. (2) Si no hemorragia y hemostasia adecuada. (3) Dosis terapéutica cada 12 o 24 horas, ajustar si insuficiencia renal. (4) Última dosis de HBPM 24 horas previas a intervención (disminuir dosis a la mitad si HBPM cada 24 h)

Ver dosificaciones de HBPM en Anexo V.

ANEXO V

DOSIFICACIÓN DE DISTINTAS HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

	Dosis terapéutica (UI/kg)	Dosis terapéutica (UI/kg) I. Renal grave (ClCr<30)	Profilaxis alto riesgo* (UI/d)	Profilaxis (UI/d) I. Renal grave (ClCr<30)
Bemiparina (Hibor®)	115/día	85/día	3.500	2.500
Enoxaparina (Clexane®)	150/día ó 100/12 h	100/día	4.000	2.000
Nadroparina (Fraxiparina®)	85,5/12 h	Contraindicada	3.800 <70 kg 5.700 >70 kg	Reducir 25-33%
Dalteparina (Fragmin®)	200/día ó 100/12 h	No modificar dosis	5.000	No modificar dosis
Tinzaparina (Innohep®)	175/día	No modificar dosis	4.500	No modificar dosis

* En pacientes obesos y/o >100 kg aumentar dosis de profilaxis un 50%

PRESENTACIÓN (UI)				
Bemiparina (Hibor®)	Enoxaparina (Clexane®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Dalteparina (Fragmin®)	Tinzaparina (Innohep®)
2.500	2.000/20 mg	2.850	2.500	2.500
3.500	4.000/40mg	3.800	5.000	3.500
5.000	6.000/60 mg	5.700	7.500	4.500
7.500	8.000/80 mg	7.600	10.000	8.000
10.000	10.000/100 mg	11.400	12.500	10.000
	12.000/120 mg			12.000
	15.000/150 mg			14.000
				16.000
				18.000

En negrita dosis profilácticas de alto riesgo

ANEXO VI

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES QUE INICIAN ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (ACODs)

- Los anticoagulantes orales (ACO) son medicamentos que hacen que la sangre tarde más tiempo en coagular, con el fin de evitar la trombosis y/o embolia.
- En los últimos años se han desarrollado anticoagulantes orales directos (ACODs) más específicos que presentan ventajas respecto a los clásicos Aldocumar®/Sintrom®.
- Entre estas ventajas destaca: dosis fija, inicio y cese de acción rápida, no precisan monitorización, menos efectos secundarios como sangrado, no interfieren con alimentos y escasa interacción con medicamentos.
- Sin embargo hay que tener en cuenta que los ACODs presentan también una serie de **inconvenientes y limitaciones** como es:
 - no disponibilidad en la práctica clínica habitual de pruebas de laboratorio que den información sobre la concentración en sangre del fármaco (esto junto a la ausencia de antídoto específico en la mayoría son los inconvenientes principales de cara a una hemorragia o necesidad de intervención quirúrgica urgente, si bien se pueden usar fármacos prohemostáticos si fuera necesario)
 - eliminación renal (en caso de deteriorarse podría precisar disminuir dosis o suspender el fármaco)
 - alto coste (en caso de no cumplir los criterios de visado tendría que autofinanciarse).
- Según su caso el médico le prescribirá el ACODs que considere más oportuno.
- Es importante que comunique la toma de este fármaco ante cualquier hemorragia o intervención quirúrgica.
- No tome por su cuenta fármacos que pudieran potenciar sangrado como antiinflamatorios, antiagregantes como AAS...
- Si olvida una dosis puede tomarla unas horas más tarde si se acuerda, si han pasado más de 12 horas no la tome ni doble dosis para compensar la pérdida.
- Las mujeres anticoaguladas que sospechen o confirmen el estar embarazadas, lo comunicarán a la mayor brevedad posible, ya que este medicamento es potencialmente perjudicial para el feto.

ANEXO VII

MANEJO PERIOPERATORIO DE ACODs EN EL PERIOPERATORIO

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS (IQ) MENORES (MÍNIMO RIESGO HEMORRÁGICO)

- **NO** es necesario interrumpir el tratamiento y se puede practicar la intervención cuando la concentración sea mínima (≥ 12 h o **24 h después de la última toma**).
- Se sugiere retrasar el **procedimiento lo más tarde posible desde la última dosis**, siempre que la función renal sea normal. En los casos de insuficiencia renal, el tiempo entre la suspensión del fármaco y la intervención debe ser más prolongado.
- Reanudar a partir de las 6-8h de la intervención o cuando hemostasia conseguida. Si surge cualquier complicación hemorrágica no reiniciar ACODs hasta hemostasia establecida.

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS MAYORES: ÚLTIMA DOSIS DE ACODs ANTES DE IQ (este corto período no requiere terapia puente con HBPM)

ÚLTIMA DOSIS DE ACODs ANTES DE INTERVENCIÓN (NO TERAPIA PUENTE)					
Filtrado glomerular (ml/min)	DABIGATRAN (Pradaxa®)	RIVAROXABAN (Xarelto®)	APIXABAN (Eliquis®)	EDOXABAN (Lixiana®)	
Procedimientos invasivos de BAJO riesgo de sangrado	≥ 80	Día -2	Día -2	Día -2	Día -2
	50 - 80	Día -3			
	30-50	Día -4			
	>15-30	No indicado	Día -3	Día -3	Día -3
Procedimientos invasivos de MODERADO/ALTO riesgo de sangrado	≥ 80	Día -3	Día -3	Día -3	Día -3
	50 - 80	Día -4			
	30-50	Día -5			
	>15-30	No indicado	Día -4	Día -4	Día -4

REINICIO DE ACODs DESPUÉS DE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS O IQ:

- **Procedimientos bajo riesgo hemorrágico:** reiniciar ACODs a partir de 6-8 horas si hemostasia asegurada.
- **Procedimientos de moderado y alto riesgo hemorrágico:**
 - Iniciar HBPM a dosis profilácticas a las 8-12 horas después de la cirugía.
 - Podrá iniciar el ACODs a partir de las 48-72 h del procedimiento o cuando la hemostasia esté asegurada

**Si no se puede reiniciar el ACODs, valorar en pacientes de alto riesgo trombótico heparina a dosis terapéuticas.*



BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA:

1. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. American College of Chest Surgeons. Perioperative management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(Suppl 2):326S-350S.
2. Deborah S, Jovana Y, Scott K, et al. Periprocedural Heparin Bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012;126:1630-1639.
3. Documento de Consenso de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Congreso Nacional de Hematología y Hemoterapia. Tarragona 2002 Fernández Fernández, M^a A. Manual del anticoagulado. Roche Diagnostics S.L. 2003
4. Keeling D, Tait RC, Watson H; British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. Br J Haematol. 2016 Nov;175(4):602-613.
5. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. BRIDGE Investigators. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2015;373:823-833.
6. Informe de posicionamiento terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
7. Gines Escolar Albaladejo, Javier García Frade, M^a Fernanda Lopez Fernandez, Vanessa Roldán Schilling. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia) http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2015/documentos/guias/GUIA_NAO_MODIFICADA_octubre_2012_R_GEA.pdf

8. Bonar R, Favalaro EJ, Mohammed S, et al. The effect of the direct factor Xa inhibitors apixaban and rivaroxaban on haemostasis tests: a comprehensive assessment using in vitro and ex vivo samples. *Pathology*. 2016 Jan;48(1):60-71
9. Rose AJ, Allen AL, Minichello T. A Call to Reduce the Use of Bridging Anticoagulation. *Circ Cardiovasc Qual outcomes*. 2016 Jan;9(1):64-7.
10. Protocolo para el Seguimiento del Tratamiento Farmacológico Individualizado en Pacientes con Anticoagulación Oral.

http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p_2_p_2_planes_integrales/anticoagulacion_oral.pdf
11. Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León

http://www.portalsemes.org/semes prensa/doc/GUIA_ANTICOAGULACION_%20ORA_%20CYL.pdf
12. Doherty JU, Gluckman TJ, Hucker WJ, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Periprocedural Management of Anticoagulation in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):871-898
13. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, et al. Periprocedural management of patients receiving vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):875-85.
14. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. Management of severe bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First update 2016. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Jun;34(6):332-395
15. Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoes GI endoscopy. ASGE Standards of Practice Committee. *Gastrointest Endosc*. 2016 Jan;83(1):3-16
16. Veith AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG)

and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*. 2016 Apr;48(4)

17. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Manejo perioperatorio y procedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEAC, 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. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.01.001>
18. Steffel J, Verhamme P, Portpata TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;00:1–64. doi:10.1093/eurheartj/ehy136

