

2015

ANTICOAGULANTS ORALS EN EL PERÍODE PERIOPERATORI QUÈ HEM DE FER?

Comissió d'Antiagregants i Tractaments Antitrombòtics



son Espases
hospital universitari

ANTICOAGULANTS ORALS EN EL PERÍODE PERIOPERATORI: QUÈ HEM DE FER?

**Comissió d'Antiagregants
i Tractaments Antitrombòtics**

2015

Autor

José Valdivia Santandreu (Anestesiologia i Reanimació)

Col·laboradors

Bernat Galmés Sureda (Hematologia)
Icíar Martínez López (Farmàcia Hospitalària)
Carmen Jiménez Martínez (Neurologia)
Silvia Tur Campos (Neurologia)

Revisat i aprovat per la Comissió d'Antiagregants i Tractaments Antitrombòtics (CATA)

Presidenta

Icíar Martínez López (Farmàcia Hospitalària)

Membres

Carles Corominas Roura (Cirurgia Vasculard)
Bernat Galmés Sureda (Hematologia)
Enrique González Giraldo (Ginecologia)
Andrés Grau Sepúlveda (Cardiologia)
Carmen Jiménez Martínez (Neurologia)
Gonzalo Martín Martín (Cirurgia General)
Jaime Orfila Timoner (Medicina Interna)
Alberto Rodríguez Salgado (Medicina Intensiva)
Juan Antonio Torrecilla (Cirurgia Toràcica)
Silvia Tur Campos (Neurologia)
José Valdivia Santandreu (Anestesiologia i Reanimació)

Edita

Hospital Universitari Son Espases
Ctra. de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca

Maquetació

Servei d'Audiovisuals HUSE

Correcció i traducció

Servei Lingüístic HUSE

Índex

1. Introducció	9
2. Abreviatures i sigles.....	10
3. Per què és necessària aquesta guia?	10
4. Arbre de decisions: és necessari interrompre els ACO abans de la cirurgia?	11
5. Què significa estratificar el risc?	11
6. La dificultat d'estratificar el risc hemorràgic de la cirurgia ..	11
7. Com estratificam el risc tromboembòlic?	13
8. Interrupció dels ACO en el període perioperatori	14
9. Anticoagulació pont	15
10. Conducta en pacients anticoagulats que s'han de sotmetre a una cirurgia urgent	21
11. Recomanacions per tractar les complicacions hemorràgiques dels ACO	22
12. Actuació en les complicacions hemorràgiques causades pels ACOD	23
13. Figures i taules	25
14. Referències	36

1. INTRODUCCIÓ

Els pacients que prenen anticoagulants orals (ACO), quan necessiten una intervenció quirúrgica o un procediment invasiu, plantegen el dilema següent: si l'ACO se suspèn abans de la cirurgia, el risc que es produeixin complicacions tromboembòliques augmenta; per contra, si l'ACO es manté, el risc hemorràgic és tan elevat que impossibilita la cirurgia. Per tant, l'avaluació mèdica ha de sospesar, d'una banda, el risc tromboembòlic del pacient, i de l'altra, el risc hemorràgic de la cirurgia i de l'anestèsia.

La transcendència d'aquest dilema és enorme. Primer, perquè afecta un nombre creixent de pacients. Segon, perquè implica, sovint, fer canvis en la seva medicació habitual. I, tercer, perquè involucra metges d'especialitats diferents, les prioritats terapèutiques dels quals poden no coincidir.

Finalment, des d'un punt de vista assistencial, s'han de complir dues condicions: una, que tots els facultatius que intervenen en la preparació d'aquests pacients ho facin de manera coordinada, i, dues, que aquests pacients estiguin informats degudament sobre les diferents opcions terapèutiques perquè puguin confrontar, responsablement, els pros i els contras de cadascuna de les opcions.

Els ACO més utilitzats en el nostre medi són els antagonistes de la vitamina K (AVK). Però l'arsenal farmacèutic s'ha ampliat amb la incorporació dels anticoagulants orals d'acció directa (ACOD). Els ACOD que estan disponibles en l'actualitat són el dabigatran, el rivaroxaban i l'apixaban. La inclusió recent d'aquests anticoagulants planteja noves incògnites i dificultats en el període perioperatori.

2. ABREVIATURES I SIGLES

ACO = anticoagulant oral
ACOD = anticoagulant d'acció directa
AC-pont = anticoagulació pont
AG = antiagregant
AVK = antagonistes de la vitamina K
CCP: concentrat de complex protrombínic
Complicació TE = complicació tromboembòlica
COX = ciclooxigenasa
FA = fibril·lació auricular
HBPM = heparina de baix pes molecular
HNF = heparina no fraccionada
IAM = infart de miocardi
INR = ràtio internacional normalitzada
Medicació AT = medicació antitrombòtica
RCT = assaig randomitzat
RTU = resecció transuretral
TVP = trombosi venosa profunda

3. PER QUÈ ÉS NECESSÀRIA AQUESTA GUIA?

L'objectiu principal d'aquesta guia és adaptar les directrius acceptades majoritàriament al nostre centre hospitalari. La "força" d'algunes de les recomanacions* d'aquesta guia és feble (2C). Això es deu al fet que les evidències disponibles procedeixen, en molts de casos, d'estudis la metodologia dels quals no és exempta de limitacions (estudis observacionals, retrospectius, assaigs sense grup de control ni distribució aleatòria dels tractaments). No obstant això, cap d'aquests inconvenients ens eximeix de la responsabilitat de cercar solucions raonables per a uns problemes que es plantegen cada dia i que afecten un gran nombre de pacients.

La Comissió d'Antiagregants i Tractaments Antitrombòtics (CATA) recomana que, a l'hora de planificar el tractament mèdic de pacients quirúrgics, es tenguin en compte les circumstàncies particulars de cada un dels pacients i que s'anteposi l'enfocament individualitzat a qualsevol altra forma de procedir.

QUÈ HEM DE FER?

*Les **recomanacions** són de grau 1 (sòlides) quan els beneficis d'una determinada decisió superen els riscos, i, de grau 2 (febles) quan la relació risc/benefici de les decisions és dubtosa. Les de grau 1 es poden aplicar a la majoria dels pacients; les de grau 2 són **suggeriments** que obliguen a considerar les singularitats de cada pacient, així com les seves preferències i els seus valors. La qualitat de les evidències s'expressa amb la lletra A quan és alta (RCT òptim), B quan és moderada (estudis observacionals òptims o RCT amb limitacions) i C quan és baixa (estudis observacionals i RCT amb limitacions serioses).

4. **ARBRE DE DECISIONS: És necessari interrompre els ACO abans de la cirurgia?**

Per planificar el preoperatori d'un pacient que pren ACO, el primer que hem de fer és demanar-nos si és necessari suspendre'l abans de la cirurgia, així com s'indica a la figura 1. Aquesta decisió és de gran importància, ja que la interrupció dels ACO augmenta el risc de patir complicacions tromboembòliques.

5. **QUÈ SIGNIFICA ESTRATIFICAR EL RISC?**

Amb el terme "estratificació" ens referim a la metodologia que permet fer pronòstics a partir de les característiques de cada individu. A la pràctica, consisteix a "pesar" els seus factors de risc i assignar-los una puntuació preestablerta en una escala (score) validada. A la suma de totes les puntuacions parcials, li correspondrà una probabilitat. Aquesta probabilitat és el risc que ocorri una complicació.

6. **LA DIFICULTAT D'ESTRATIFICAR EL RISC HEMORRÀGIC DE LA CIRURGIA**

El risc hemorràgic de la tècnica quirúrgica és molt variable. Prova d'això és que el sagnat de procediments idèntics és diferent segons el centre hospitalari en el qual es duen a terme.

Per una altra banda, les conseqüències clíniques de l'hemorràgia perioperatoria depenen de la magnitud de les pèrdues, de la rapidesa amb què es produeixen, de l'espai anatòmic afectat i de la dificultat tècnica per controlar-la. Per exemple, mentre que les conseqüències d'una hemorrà-

gia mínima poden ser funestes si ocorre a l'espai intracranial, retroorbitari, vertebral o pericardíac, la gravetat del sagnat que es produeix després de la resecció transuretral d'un tumor vesical (RTU) resideix, principalment, en la dificultat tècnica per controlar-lo.

Altres variables independents que també estan relacionades amb l'augment del sagnat perioperatori són les següents:

- L'antecedent d'hemorràgia perioperatòria.
- Ser portador d'una pròtesi mecànica en posició mitral.
- L'administració d'enoxaparina les primeres 24 hores després de la cirurgia.
- El càncer.

En definitiva, el gran nombre de factors que intervenen en l'hemorràgia perioperatòria, així com la diversitat de les seves conseqüències, han impedit obtenir una escala vàlida i suficientment predictiva. Davant aquest fet, la CATA proposa les dues categories següents:

Cirurgia de risc hemorràgic BAIX

És la cirurgia que permet una hemostàsia adequada. Un possible sagnat no suposa un risc vital per al pacient ni compromet el resultat de la cirurgia. Habitualment, no requereix transfusió.

Cirurgia de risc hemorràgic NO BAIX*

Quan es donen alguna de les condicions següents: l'hemostàsia quirúrgica pot ser difícil, un possible sagnat pot comprometre la vida del pacient o el resultat de la cirurgia, no es pot efectuar sense fer la reserva de sang prèvia.

**La categoria "risc hemorràgic NO BAIX" inclou les categories "risc hemorràgic moderat i alt" d'altres autors (vegeu el Protocol 44 de l'Hospital de Donostia. Osakidetza. 2011). La decisió d'unificar aquestes dues categories en una és perquè, com que no hi ha una escala validada per estratificar el risc hemorràgic, no hi ha cap motiu per afegir complicacions innecessàries a la labor del clínic que s'enfronta a la tasca d'estratificar els riscos d'un pacient concret.*

7. COM ESTRATIFICAM EL RISC TROMBOEMBÒLIC?

En interrompre l'administració dels fàrmacs ACO, el risc de patir una complicació tromboembòlica augmenta, però aquest increment del risc tromboembòlic no és igual en tots els casos: varia d'un pacient a un altre segons les característiques de cada un d'ells.

A la taula 1, es mostren els tres grups de risc tromboembòlic més destacats segons l'American College Of Chest Phisicians (ACCP). Cada un d'aquests grups se subdivideix, a la vegada, en tres categories de risc: baix, moderat i alt, depenent que la probabilitat anual de patir una complicació tromboembòlica —en absència de tractament anticoagulant— sigui inferior al 5%, que estigui entre el 5% i el 10% o que sigui superior al 10%, respectivament. Aquesta classificació de l'ACCP té l'avantatge que permet estratificar el risc tromboembòlic i ajustar el pla perioperatori a les característiques de cada pacient.

Els factors de risc tromboembòlic del pacient són els següents:

Les pròtesis valvulars cardíques mecàniques, la fibril·lació auricular crònica i l'antecedent de tromboembolisme venós o pulmonar.

Pròtesis valvulars cardíques

Pel que fa als pacients portadors de pròtesis valvulars mecàniques es pot afirmar el següent:

- El risc de patir una trombosi de la vàlvula o embolisme sistèmic és més alt quan l'INR és inferior de 2.
- Les antigues pròtesis de bola (Starr-Edwards) o de disc (Bjork-Shiley) són més trombogèniques que les actuals de doble hemidisc (St. Jude).
- En absència de tractament anticoagulant, les vàlvules en posició mitral tenen un risc més alt de trombosi que les aòrtiques (22% contra 10%, respectivament).

Fibril·lació auricular crònica

Només als Estats Units, 250.000 pacients en FA, d'un total de 2,5 milions, han d'interrompre cada any l'ACO per poder-se sotmetre a una intervenció quirúrgica o a un procediment invasiu.

El risc tromboembòlic dels pacients en FA depèn de la presència d'altres factors de risc, a més de la FA. Els més destacats són: insuficiència car-

díaca, hipertensió arterial, edat de més de 65 anys, diabetis i antecedent d'ictus. Tots aquests factors s'integren en l'escala de risc CHADS₂.

Predisposició per al tromboembolisme venós

En els pacients amb antecedent de tromboembolisme venós, el risc de recurrència augmenta després de la interrupció de l'ACO.

Els factors que predisposen al tromboembolisme venós són els estats d'hipercoagulabilitat derivats de la síndrome antifosfolípida, el càncer i algunes trombofílies congènites.

Risc tromboembòlic de la cirurgia

La cirurgia és trombogènica per si mateixa: multiplica per 100 el risc de tromboembolisme venós i per 10 l'arterial. Les cirurgies més trombogèniques són les de llarga durada i la cirurgia laparoscòpica en posició d'anti-Trendelenburg. No obstant això, no hi ha cap escala de risc validada que permeti estratificar l'efecte trombogènic dels diferents tipus de cirurgia.

8. INTERRUPCIÓ DELS ACO EN EL PERÍODE PERIOPERATORI

Els ACO més utilitzats en el nostre medi són els AVK: l'acenocumarol (Sintrom®) i la warfarina (Aldocumar®), i els ACOD: el dabigatran (Pradaxa®), el rivaroxaban (Xarelto®) i l'apixaban (Eliquis®). A la taula 2, es comparen les propietats dels AVK i dels ACOD més habituals.

Quan s'han d'interrompre els AVK abans de la cirurgia?

La decisió d'interrompre l'administració dels AVK depèn del risc hemorràgic de la cirurgia.

- Si el cirurgià i l'anestesiòleg consideren que el procediment és de risc hemorràgic BAIX, se suggereix no interrompre el tractament AVK (2C) i extremar les mesures hemostàtiques locals, així com s'indica a la figura 1 i a la taula 3.4. En aquesta categoria, s'hi podrien incloure les intervencions dentals menors, les de la pell i les cataractes amb anestèsia tòpica.
- Si la cirurgia és de risc hemorràgic NO BAIX, es recomana interrompre l'AVK amb l'antelació suficient, és a dir, de 3 a 5 temps de vida mitjana. Un cop presa aquesta decisió, el pas següent consisteix a decidir si s'ha d'administrar algun tractament anticoagulant

substitutiu (d'ara endavant, AC-pont) i amb quines dosis. A les taules de 3.1 a 3.3, es mostren les diferents pautes d'enoxaparina en funció del risc tromboembòlic del pacient.

Amb quanta antelació cal interrompre l'acenocumarol o la warfarina en la cirurgia de risc NO BAIX?

En els pacients en què s'estima que és necessari interrompre els AVK per minimitzar el risc de sagnat quirúrgic, es recomana (1C) fer-ho amb suficient antelació: 4 dies per l'acenocumarol (Sintrom®) i 5 dies per a la warfarina (Aldocumar®), així com es mostra a les taules de 3.1 a 3.3.

Quan s'ha de demanar un INR de control?

Es recomana demanar un INR de control 24 hores abans de la cirurgia. Si l'INR és $\geq 1,5$, s'administraran 5 mg de vitamina K oral o i.v. Es desaconsellen dosis més altes de vitamina K perquè ocasionen resistència posterior als AVK. L'administració de vitamina K subcutània és ineficaç.

9. ANTICOAGULACIÓ PONT

Anomenam AC-pont al tractament anticoagulant substitutiu que s'administra per via parenteral als pacients que han interromput l'AVK abans de la cirurgia. El seu objectiu és minimitzar el risc que es produeixin complicacions tromboembòliques durant el període perioperatori.

L'AC-pont consisteix a administrar dosis terapèutiques d'HBPM els dies en què l'INR es troba fora del rang terapèutic. (Advertència!: no hi ha evidències que les dosis profilàctiques d'HBPM previnguin el tromboembolisme arterial).

El benefici net de l'AC-pont, entès com a episodis tromboembòlics evitats, segueix essent una incògnita. Actualment, s'estan duent a terme dos assaigs aleatoritzats, el BRIDGE i el PREOP-2, les conclusions dels quals seran determinants per a aquest propòsit, ja que inclouen pacients portadors de pròtesis valvulars cardíques i pacients en FA als quals no se'ls administra AC-pont.

Contràriament, el que sí que sabem és que l'administració d'AC-pont augmenta la incidència de complicacions hemorràgiques greus en el postoperatori quan es compara amb els pacients que no han rebut AC-pont.

Quan s'han de substituir els AVK per una AC-pont?

L'AC-pont està indicada en alguns pacients als quals se'ls ha suspès l'ACO abans de sotmetre's a cirurgia de risc hemorràgic NO BAIX.

En els pacients amb risc tromboembòlic alt, suggerim (2C) l'administració de dosis terapèutiques d'HBPM, tal com es mostra a la taula 3.1.

En els pacients amb risc tromboembòlic moderat, es suggereix administrar dosis intermèdies d'HBPM en lloc de dosis terapèutiques, així com es veu a la taula 3.2.

En els pacients amb risc tromboembòlic baix, es suggereix administrar dosis profilàctiques d'HBPM, així com es veu a la taula 3.3.

Avís!: Convé ser molt escrupolós a l'hora d'establir el risc tromboembòlic, ja que la dosi d'HBPM que s'ha de pautar dependrà del subgrup de risc en el qual s'hagi inclòs el pacient. Si sorgeix algun dubte a l'hora d'estratificar el risc tromboembòlic, es recomana que es consulti amb l'hematòleg o bé amb l'especialista que ha indicat el tractament anticoagulant.

Amb quins fàrmacs i a quina dosi s'efectua l'AC-pont?

L'AC-pont s'aconsegueix amb l'administració de dosis terapèutiques d'HBPM, o bé, amb l'administració d'HNF en perfusió i.v., tal com s'indica a la figura 2.

En els casos excepcionals en què s'usi HNF, la infusió s'ha d'interrompre 4 hores abans de la cirurgia, per tal que, en el moment de la cirurgia, el TTPA sigui inferior a 1,5 vegades el control .

En aquesta Guia hem utilitzat l'enoxaparina com a patró de les HBPM, però l'AC-pont es pot aconseguir mitjançant qualsevol altra HBPM equivalent. Les pautes recomanades són les següents (també es poden consultar a les taules 3.1, 3.2 i 3.4):

- L'enoxaparina a dosis terapèutiques es pot administrar "en una sola injecció diària" (1,5 mg/Kg/24h) o bé cada 12 hores (1 mg/Kg/12h). La dosi única és indicada, especialment, en la profilaxi de la TVP i té l'avantatge que, en els pacients ambulatoris, permet reduir el nombre d'injeccions.
- En els pacients que abans d'una intervenció quirúrgica han rebut AC-pont amb la pauta d'"una sola injecció diària", es recomana reduir a la meitat la darrera dosi, prèvia a la cirurgia, i administrar-la amb 24 hores d'antelació (1C).
- En els pacients que, abans d'una intervenció quirúrgica, han rebut AC-pont amb la pauta de dues injeccions diàries, es recomana administrar la darrera dosi amb 24 hores d'antelació (1C).

QUÈ HEM DE FER?

- En els pacients que abans d'una intervenció quirúrgica, han rebut dosis profilàctiques d'HBPM (per exemple, enoxaparina 40 mg cada 24 h), es recomana administrar la darrera dosi amb 12 hores d'antelació, com a mínim.

L'objectiu de totes aquestes mesures és reduir al mínim possible l'efecte residual de l'enoxaparina en el moment de la intervenció quirúrgica.

S'ha de monitorar l'efecte de l'enoxaparina?

L'efecte residual de l'enoxaparina s'associa a nivells anti-Xa $\geq 0,5$ UI/ml (nivell terapèutic 0,5-1 u/ml; nivell profilàctic $<0,5$ u/ml). No obstant això, es desaconsella monitorar de forma rutinària l'activitat anti-Xa per quantificar l'efecte residual de l'enoxaparina (2C).

En els pacients obesos o amb insuficiència renal (<30 ml/min), el monitoratge dels nivells anti-Xa és d'utilitat per ajustar les dosis d'HBPM.

Quines precaucions cal tenir amb l'AC-pont?

L'AC-pont augmenta el risc de sagnat postoperatori en la mesura que s'augmenten les dosis d'HBPM. En conseqüència, recomanem:

- Endarrerir 48-72 hores el reinici de l'HBPM si la cirurgia és de risc hemorràgic NO BAIX (1C). L'HBPM només s'ha de reprendre precoçment en el postoperatori (primeres 48 hores després de la cirurgia) en els casos en què el risc tromboembòlic del pacient sigui molt elevat.
- No utilitzar dosis terapèutiques completes d'enoxaparina en el postoperatori immediat (1C).
- Optimitzar l'hemostàsia, escrupolosament, amb tots els mitjans disponibles (cauteris, mitjans locals).
- Abans de reprendre la pauta d'HBPM en el postoperatori, s'han de complir els requisits següents: 1) absència de sagnat postquirúrgic (cap drenatge productiu) i 2) absència d'altres diàtesis hemorràgiques (hemoptisi, hematúria, hemotòrax, etc.).
- En els pacients obesos, l'HBPM s'ha de dosificar en funció del pes total fins a un màxim de 190 kg. Per al monitoratge es recomana determinar l'activitat anti-Xa.
- En els pacients amb aclariment de creatinina inferior a 30 ml/min, la dosi d'enoxaparina es redueix un 50% o s'ajusta mitjançant el monitoratge de l'activitat anti-factor Xa.
- En les gestants, es recomana utilitzar la tinzaparina.

HBPM en la profilaxi de la TVP de pacients quirúrgics

- Si es decideix començar la profilaxi de la TVP abans de la cirurgia, s'ha de respectar un interval de seguretat de 12 hores entre l'administració de l'HBPM profilàctica i la cirurgia-anestèsia.
- Si es decideix començar la profilaxi de la TVP en el postoperatori, es recomana respectar un interval de seguretat de 6 hores entre el final de la cirurgia-anestèsia i la primera dosi d'HBPM.
- Després de retirar un catèter epidural, la primera dosi d'HBPM s'ha d'administrar després d'un interval de seguretat de 6 hores.

Com repercuteix l'heparina de baix pes molecular en les tècniques anestèsiques regionals i neuraxials i en les punxions lumbars?

HBPM a dosis profilàctiques i anestèsia regional-neuraxial

En els pacients que han de ser sotmesos a alguna tècnica anestèsica neuraxial i que estan rebent dosis profilàctiques d'HBPM (per exemple, enoxaparina 20-40 mg c/24h), cal deixar transcórrer un interval de seguretat de -12 hores a +6 hores, tal com es mostra a la figura 3. És a dir:

- La darrera dosi d'HBPM profilàctica s'administra 12 hores abans de la punció lumbar o de la col·locació d'un catèter epidural.
- Després d'una punció lumbar i de la retirada d'un catèter epidural, es deixa passar un interval de seguretat de 6 hores, com a mínim, abans d'administrar la dosi següent d'HBPM.
- En les intervencions quirúrgiques no programades o urgents es desaconsellen les tècniques anestèsiques regionals i neuraxials si l'interval transcorregut des de l'administració de la darrera dosi d'HBPM profilàctica és inferior a 12 hores.

Anestèsia regional-neuraxial i HBPM a dosis terapèutiques

Les tècniques anestèsiques regionals-neuraxials als pacients que reben dosis terapèutiques d'HBPM (per exemple, enoxaparina 1 mg/Kg/12h o 1,5 mg/Kg/24h) comporten un risc més alt d'hematoma epidural. En conseqüència, es desaconsella la pràctica de qualsevol tècnica anestèsica neuraxial en aquests pacients (Circular de la Agència Espanyola del Medicamento publicada en el BOE 05/11/2001). Les tècniques anestèsiques regionals-neuraxials només s'han de fer després d'una escrupolosa valo-

ració del risc/benefici que respecti un interval de seguretat de -24 hores (des de la darrera dosi) a +6 hores (la dosi següent).

Conducta a seguir amb els ACOD: dabigatran, rivaraxobán o apixaban

Els ACOD es distingeixen dels AVK per la rapidesa amb què s'inicia l'efecte. La durada de l'efecte anticoagulant depèn del temps de vida mitjana (T1/2) i de la funció renal del pacient, tal com es mostra a la taula 2. En general, la concentració plasmàtica dels ACOD disminueix un 50% en cada T1/2 a partir del moment en què s'interromp l'administració (cinètica de primer ordre).

L'experiència amb els ACOD és limitada. De moment, es considera acceptable una estratègia que repliqui la pauta que se segueix amb els AVK. És a dir:

- S'ha d'estimar el risc hemorràgic de la cirurgia i estratificar el risc tromboembòlic del pacient.
- En els pacients que s'han de sotmetre a cirurgia de risc hemorràgic baix, es recomana interrompre els ACOD durant un temps equivalent a 1 o 2 temps de vida mitjana, perquè l'efecte anticoagulant es redueixi entre un 50%-75%, respectivament. I s'han de reprendre, precoçment, en el postoperatori.
- En els pacients que s'han de sotmetre a una cirurgia de risc hemorràgic NO BAIX i que tenen criteris de risc tromboembòlic moderat o alt, els ACOD s'han d'interrompre amb un interval de seguretat de 3 a 5 temps de vida mitjana. A la taula 4, s'indica el dia, previ a la cirurgia, en què el pacient hauria de prendre la darrera dosi de l'ACOD.
- A continuació s'ha de pautar AC-pont a dosis profilàctiques o terapèutiques, depenent de si el risc tromboembòlic és moderat o alt.
- L'AC-pont també s'ha de considerar en el postoperatori de pacients amb absorció intestinal disminuïda (cirurgia intestinal) o que són incapaços de prendre l'ACOD per via oral. Un cop s'ha restablert la via digestiva, es pot administrar l'ACOD i interrompre l'HBPM.

Anestèsia neuraxial i ACOD

A causa del risc de provocar un hematoma epidural o espinal, es desaconsella la pràctica de tècniques anestèsiques regionals-neuraxials a pacients anticoagulats amb ACOD.

Si l'ACOD no s'ha pogut suspendre amb l'antelació suficient abans de l'anestèsia, i s'ha pautat AC-pont després de suspendre l'ACOD, s'han de seguir les recomanacions habituals per a l'AC-pont, és a dir: interval de seguretat mínim de 12 hores per a les dosis profilàctiques d'HBPM o interval de seguretat de 24 hores si les dosis d'HBPM són terapèutiques i la darrera es va reduir a la meitat.

En qualsevol altre cas, es recomana respectar els intervals de seguretat per a l'anestèsia neuraxial que apareixen a la taula 5: 30 hores per a l'apixaban (Eliquis®), 26 hores per al rivaroxaban (Xarelto®) i 4 dies per al dabigatran (Pradaxa®). Aquests intervals de seguretat tendeixen a allargar-se així com disminueix l'aclariment de creatinina.

Si després de la retirada d'un catèter epidural, es decideix iniciar l'administració de l'ACOD es respectarà un interval de seguretat de 6 hores. En qualsevol cas, es recomana que les proves de coagulació habituals estiguin dins els valors normals.

Quan s'han reprendre els AVK o els ACOD després de la cirurgia?

- Després de la cirurgia de risc hemorràgic BAIX, els AVK o els ACOD s'han de reiniciar a partir de l'endemà de l'operació, sempre que no hi hagi evidència de sagnat postquirúrgic (drenatges hemàtics) ni altres diàtesis hemorràgiques (hemoptisi, hematèmesi, hematúria...).
- Després de la cirurgia de risc hemorràgic NO BAIX, s'ha d'administrar AC-pont fins que els metges responsables del seguiment postoperatori indiquin la pauta habitual d'AVK o d'ACOD. Les reseccions gàstriques i l'ili paralític endarrereixen l'administració dels AVK i dels ACOD, motiu pel qual és necessari perllongar la durada de l'AC-pont en el postoperatori. Si es decideix l'alimentació per sonda nasogàstrica, cal tenir en compte que el dabigatran no es pot triturar.
- En reprendre l'administració d'acenocumarol o de warfarina, s'ha de tenir en compte que els nivells terapèutics no s'aconsegueixen fins que han passat de 2 a 5 dies, respectivament; per aquest motiu, és necessari que les primeres dosis d'acenocumarol o de warfarina es

complementin amb enoxaparina. Per contra, l'inici de l'acció dels ACOD és molt ràpida, la qual cosa permet obviar l'administració complementària d'enoxaparina.

10. CONDUCTA EN PACIENTS ANTICOAGULATS QUE S'HAN DE SOTMETRE A UNA CIRURGIA URGENT

Cirurgia urgent **NO DEMORABLE** en pacients anticoagulats amb acenocumarol o amb warfarina:

- L'objectiu és arribar a un INR < 1,5.
- S'ha d'administrar vitamina K (10mg) IV, **SEMPRE!**
- Concentrat de complex protrombínic (CCP).
 - Si INR ≥ 5 → s'han d'administrar 20-30 UI/kg de CCP (Prothromplex®).
 - Si INR < 5 → s'han d'administrar 15 UI/kg de CCP (Prothromplex®).
- Després de la cirurgia, s'han de seguir les recomanacions generals que fan referència al tractament substitutiu amb HBPM.
- Es pot reprendre l'ACO, d'1 a 3 dies després de la intervenció, si no hi ha sagnat que ho contraindiqui.

Cirurgia urgent **DEMORABLE** en pacients anticoagulats amb acenocumarol o amb warfarina:

- Si INR 1,6-5:
 - S'ha de posposar la cirurgia entre 6 i 12 hores.
 - S'ha d'administrar vitamina K 10 mg i.v.
 - S'ha de considerar el plasma fresc congelat (PFC) 10-15 ml/kg (s'ha de valorar el risc-benefici).
 - Cal repetir l'INR després de 6 h:
 - ⇒ Si INR < 1,5, es pot intervenir.
 - ⇒ Si INR $\geq 1,5$, s'han d'administrar 10-15 u/kg de CCP (Prothromplex®).
- Després de la cirurgia, s'han de seguir les recomanacions generals que fan referència al tractament substitutiu amb HBPM.
- Es pot reprendre l'ACO d'1 a 3 dies després de la intervenció, si no hi ha sagnat que ho contraindiqui.

- Si INR >5:
 - S'ha de posposar la cirurgia, almenys, entre 6 i 12 hores.
 - S'han d'administrar 10 mg de vitamina K i.v.
 - S'han d'administrar 20 UI/kg de CCP (Prothromplex®).
 - S'ha d'efectuar un control d'INR a les 4-6 hores.
 - ⇒ Si l'INR <d'1,5, es pot intervenir.
 - ⇒ Si l'INR >d'1,5, s'han d'administrar 10-15 UI/kg de CFP.
 - Després de la cirurgia, s'han de seguir les recomanacions generals que fan referència al tractament substitutiu amb HBPM.
 - Els ACO es poden reprendre d'1 a 3 dies després de la intervenció si no hi ha sagnat que ho contraindiqui.

11. RECOMANACIONS PER TRACTAR LES COMPLICACIONS HEMORRÀGIQUES DELS ACO

El risc que un pacient anticoagulat pateixi una hemorràgia està en relació amb el grau d'anticoagulació i amb la presència d'alguns factors de risc. En conseqüència, la gravetat d'aquestes complicacions és molt variable.

Hemorràgia intracranial en pacients anticoagulats amb acenocumarol o amb warfarina

- Qualsevol hemorràgia intracranial en un pacient anticoagulat amb INR anormal exigeix revertir l'anticoagulació.
- S'han d'administrar 10 mg de vitamina K i.v.
- S'ha d'administrar CCP (15 UI/kg) en hemorràgies intracranials menors, amb INR <2 i que no necessiten descompressió quirúrgica.
- S'ha d'administrar CCP (40 UI/kg) si hi ha deteriorament neurològic, si l'INR >2 o si necessita descompressió quirúrgica.

Hemorràgia aguda (no intracranial)

Els ACO no solen ser la causa principal de les hemorràgies agudes; no obstant això, augmenten el volum i la gravetat de les hemorràgies de qualsevol origen.

- Si l'hemorràgia és lleu:
 - Cal suspendre l'AVK.
 - Cal administrar vitamina K 2-5 mg via oral.
- Si l'hemorràgia és greu:
 - Cal suspendre l'AVK.
 - Cal administrar vitamina K 10 mg i.v.

- Cal administrar CCP 20-30 UI/kg.

12. ACTUACIÓ EN LES COMPLICACIONS HEMORRÀGIQUES CAUSADES PELS ACOD

Pel que fa a les complicacions hemorràgiques dels ACOD, l'experiència és escassa i, en la major part, procedeix d'estudis realitzats a subjectes sans i a animals.

Aquests fàrmacs no tenen un antídoto específic; però, es tracta de fàrmacs d'eliminació ràpida i previsible. Per aquest motiu, és molt important esbrinar a quina hora es va administrar la darrera dosi. En molts de casos, tot el que s'ha de fer és interrompre el tractament. També es recomana sol·licitar una analítica general, especialment de funció renal.

Un TTPA normal descarta nivells terapèutics de dabigatran.

Recomanacions en cas de SAGNAT LLEU

S'ha d'endarrerir o suspendre temporalment el fàrmac, en molts de casos, això és suficient.

Si es pot, cal aplicar hemostàsia local. En cas d'epistaxi o de gingivorràgies, són útils els antifibrinolítics tòpics.

Recomanacions en cas de SAGNAT MODERAT

- S'ha d'avisar l'hematòleg.
- S'ha d'interrompre l'administració del fàrmac.
- Si fa menys de dues hores de la ingesta del fàrmac, es pot considerar una rentada gàstrica amb carbó activat.
- S'ha de localitzar l'hemorràgia y, a continuació, fer una correcció quirúrgica o una endoscòpica del punt sagnant.
- S'han de prendre les mesures generals de restabliment cardiovascular.
- Si les mesures generals no són suficients i la repercussió hemodinàmica persisteix, es recomana administrar:
 - CCPA (Feiba®): 50u/kg i repetir una segona dosi si no hi ha resposta.
 - CCP (Prothromplex®): 25-50 u/kg i repetir una segona dosi si no hi ha resposta.

ANTICOAGULANTS ORALS EN EL PERÍODE PERIOPERATORI:

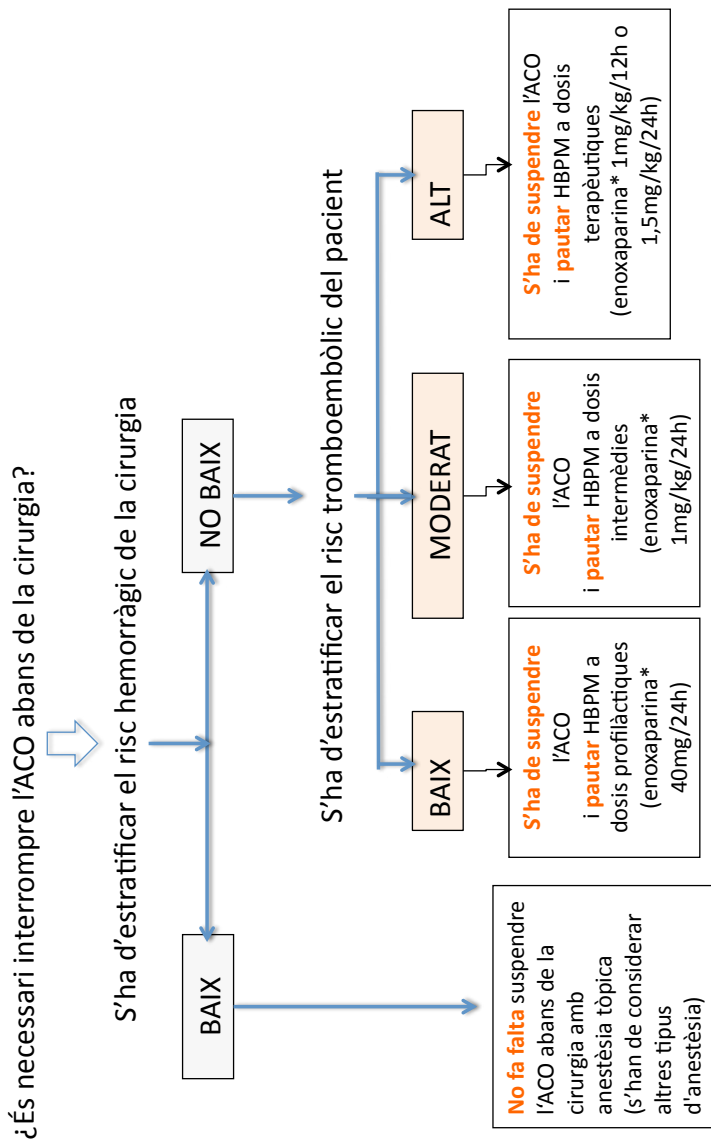
- rFVIIa (Novoseven®): 90-120 micrograms/Kg i repetir cada 2-3 hores fins al control de l'hemorràgia (*la fitxa tècnica de Novoseven® diu que no se n'ha establert la seguretat*).

Recomanacions en cas de SAGNAT GREU

- S'ha de procedir igual que en el sagnat moderat.
- El dabigatran es pot depurar mitjançant diàlisi o hemofiltració amb carbó activat. Aquesta opció no és vàlida per als fàrmacs anti-Xa.
- L'ús de CCPA i d'rFVIIa recombinant s'ha de limitar exclusivament a situacions amb compromís vital.

13. FIGURES I TAULES

ARBRE DE DECISIONS



*Enoxaparina o qualsevol altra HBPM a dosis equipotents

Figura 2

MODEL DE PERFUSIÓ D'HEPARINA SÒDICA ENDOVENOSA

BOL INICIAL: 60 UI/Kg (dosi màxima 4.000 UI)(UCI, ACV, CAR, PNML.). A pacients que han patit un **ICTUS no s'administra** bol.

DOSI DE MANTENIMENT DURANT 48 HORES DE PERFUSIÓ:

S'inicia perfusió a 12 UI/Kg/h. A pacients que han patit un **ICTUS s'inicia la perfusió a ritme 18 UI/Kg/h.**

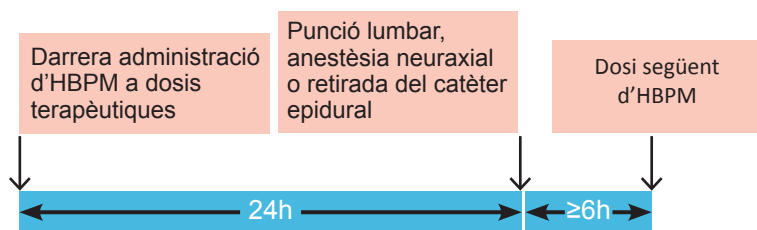
RESULTAT TTPA (seg.)	BOL D'HEPARINA	S'ATURA PERFUSIÓ	CANVI RITME DE PERFUSIÓ 12 UI/Kg/h	NOU CONTROL EN
<40	4.000 UI	NO	+ 3 UI/Kg/h	6 hores
40 - 49	NO	NO	+ 2 UI/Kg/h	6 hores
50 - 75	NO	NO	NO CAMBIAR	12 hores
76 - 85	NO	30 minuts	- 2 UI/Kg/h	12 hores
86 - 120	NO	60 minuts	- 3 UI/Kg/h	6 hores
>120	NO	60 minuts	- 4 UI/Kg/h	6 hores

PREPARACIÓ: 25.000 UI heparina sòdica en 1.000 ML d'SF (1 ampul·la d'heparina sòdica al 5% en 1.000 ML de sèrum fisiològic). 1 mg heparina = 100 UI

FÓRMULA PER CALCULAR LA VELOCITAT DE LA PERFUSIÓ: (quantitat d'unitats d'heparina * pes del pacient) / 25 = _____ mil·lilitres/hora.

FIGURA 3

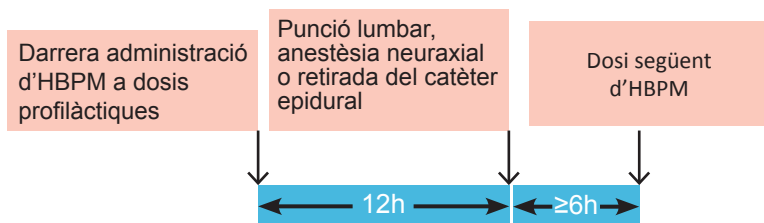
INTERVAL DE SEGURETAT PER A UNA PUNCIÓ LUMBAR O PER A L'ANESTÈSIA NEURAXIAL (AN-RX) A PACIENTS AMB DOSIS TERAPÈUTIQUES O INTERMÈDIES D'HBPM



¡Advertencia!

Les HBPM a dosis terapèutiques (1mg/kg/24h o 1,5mg/kg/24h) o intermèdies (1mg/kg/24h) incrementen el risc d'hematoma epidural després de la punció lumbar o de l'anestèsia neuraxial. Aquest risc és màxim després de l'anestèsia epidural, especialment en introduir un catèter o en retirar-lo. Per tant, en aquests casos l'AN-RX només s'ha d'efectuar després d'una escrupolosa valoració dels riscos/beneficis.

INTERVAL DE SEGURETAT PER A UNA PUNCIÓ LUMBAR O PER AL'ANESTÈSIA NEURAXIAL (AN-RX) A PACIENTS AMB DOSIS PROFILÀCTIQUES D'HBPM



Posologies recomanades d'HBPM *

Indicacions	Grau de risc	Bemiparina (Hibor®)	Dalteparina (Fragmin®)	Enoxaparina (Clexane®)	Nadroparina (Fraxiparina®)	Tinzaparina (Innohep®)
Profilaxi ETV en cirurgia	Cirurgia general amb risc moderat d'ETV	2.500 UI/dia	2.500 UI/dia	2.000 UI/dia = 20 mg	2.850 UI/dia	3.500 UI/dia
	Cirurgia ortopèdica amb alt risc d'ETV	3.500 UI/dia	2.500 UI/12 h o 5.000	4.000 UI/dia	2.850-3.800 UI/dia fins el 3r dia, després 3.800-5.700 UI/dia	4.500 UI/dia
Profilaxi ETV a pacients mèdics no quirúrgics	Risc moderat d'ETV	2.500 UI/dia	2.500 UI/dia	2.000 UI/dia	2.850 UI/dia	3.500 UI/dia
	Risc elevat d'ETV	3.500 UI/dia	5.000 UI/dia	4.000 UI/dia	3.800-5.700 UI/dia	4.500 UI/dia
Tractament de la TVP amb o sense embòlia pulmonar		115 UI/Kg/dia durant 7±2 dies	100 UI/Kg/12 h o 200 UI/Kg/dia durant al menys 5 dies	100 UI/Kg/12 h o 150 UI/Kg/dia durant 10 dies	85,5 UI/Kg/12h o 171 UI/kg/dia durant 10 dies	175 UI/Kg/dia durant al menys 6 dies

* No s'inclouen altres indicacions com el tractament d'angina inestable i l'infart de miocardi sens onda Q i la prevenció en hemodiàlisi.

TAULA 1

ESTRATIFICACIÓ DEL RISC TROMBOEMBÒLIC A PACIENTS SENSE TRACTAMENT ANTICOAGULANT			
ACCP. CHEST 2008;133:299-339S			
Risc tromboembòlic sistèmic o venós (% anual)	Vàlvula cardíaca mecànica	Fibril·lació auricular (FA)	Tromboembolisme venós (TEV)
ALT (>10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Qualsevol pròtesi mitral. • Pròtesi aòrtica de bola o de disc. • Ictus o AIT recent (menys de 6 mesos). 	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHADS2 = 5-6 (la S val 2 punts si antecedents d'ictus). • Ictus o AIT recent (menys de 6 mesos). • Malaltia reumàtica. 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV recent (<3 mesos). • Trombofília greu (dèficit de proteïna C, S, AR-III, etc.).
MODERAT (5-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pròtesi aòrtica de doble hemidisc, associada a alguna de les següents: FA, antecedent d'ictus o d'AIT, HTA, diabetis, ICC, edat >75. 	<ul style="list-style-type: none"> • Score CHADS2 = 3-4 (amb antecedent d'ictus, la S val 2 punts). 	<ul style="list-style-type: none"> • TEV en els darrers 12 mesos. • Trombofília menys greu. • TEV recurrent. • Càncer actiu els darrers 6 mesos.
BAIX (<5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pròtesi aòrtica de doble hemidisc sense FA ni altres factors de risc per a l'ictus. 	<ul style="list-style-type: none"> • CHADS2 = 0-2 (sense antecedent d'ictus ni d'AIT). 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedent remot de TEV (>12 mesos) sense altres factors de risc.

TAULA 2

CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DELS ANTICOAGULANTS ORALS

Fàrmacs anticoagulants	Warfarina (Aldocumar®)	Acenocumarol (Sintrom®)	Dabigatran (Pradaxa®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Apixaban (Eliquis®)
Mecanisme d'acció	Antagonista de la vit. K	Antagonista de la vit. K	Inhibidor directe de la trombina	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa
Temps de vida mitjana d'eliminació (T _{1/2})	36-42 hores	9-11 hores	12-17 hores	9-15 hores	9-15 hores
Pic de l'efecte anticoagulant	5 dies	3 dies	14-17 hores	1-3 hores	1-3 hores
Eliminació	Hepàtica	Hepàtica	Renal (3/4 actiu)	65% renal (1/3 actiu)	75% hepàtica 25% renal
Monitor i ajustaments	INR	INR	T. ecarina		

TAULA 3
Pautes per als AVK en el període perioperatori (acenocumarol i warfarina)

TAULA 3.1 CIRURGIA DE RISC HEMORRÀGIC “NO BAIX” + PACIENT DE RISC TROMBÒTIC ALT

			HBPM terapèutica			Postoperatori
WARFARINA	Dia -6	Dia -5	Dia -4, -3, -2	Dia 0		
ACENOCUMAROL	Dia -5	Dia -4	Dia -3, -2	Dia -1		
	Darrera dosi	Dia en blanc	<p>Pautes d'enoxaparina a dosis terapèutiques:</p> <p>- Pauta A: 1 mg/kg/12h.</p> <p>○</p> <p>- Pauta B: 1,5 mg/kg/24h (pauta indicada en la malaltia tromboembòlica venosa).</p>	<p>Darrera dosi d'enoxaparina abans de la cirurgia:</p> <p>- Si Pauta A: la darrera dosi d'enoxaparina s'administra 24h abans de la cirurgia.</p> <p>- Si Pauta B: només s'administra la 1/2 de la dosi d'enoxaparina 24h abans de la cirurgia.</p> <p>Es demana INR de control i es dona VitK 5 mg i.v. si INR \geq1,5</p>	<p>INR opcional</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enoxaparina a partir de les 24-48 hores després de la cirurgia, reduint la dosi un 50%, i només si no hi ha signes de sagnat postquirúrgic. • Es reprèn l'AVK quan estigui garantida l'hemostàsia quirúrgica. • Es fa INR de control: una vegada en rang terapèutic. (usualment de 4 a 6 dies) es suspèn l'enoxaparina.

TABLA 3.2

CIRURGIA RISC HEMORRÀGIC "NO BAIX" + PACIENT DE RISC TROMBÒTIC MODERAT

				HBPM terapèutica	Dia -1	Dia 0	Postoperatori
WARFARINA	Dia -6	Dia -5	Dia -4	Dia -4, -3, -2	La darrera dosi d'enoxaparina s'administra 24 hores abans de la cirurgia.	INR opcional	<ul style="list-style-type: none"> Es reinicia l'enoxaparina a partir de les 24-48 h hores després de la cirurgia, amb dosis progressives, i només si no hi ha signes de sagnat postquirúrgic.
ACENOCUMAROL	Dia -5	Dia en blanc	Dia en blanc	Dia -3, -2	INR de control: si l'INR \geq 1,5, pautar VitK 5 mg i.v.		<ul style="list-style-type: none"> Es reinicia l'acenocumarol o la warfarina quan estigui garantida l'hemostàsia quirúrgica. INR de control a partir del dia +4 i, una vegada en rang terapèutic (usualment de 4 a 6 dies), es pot suspendre l'enoxaparina.

TABLA 3.3

CIRURGIA DE RISC HEMORRÀGIC NO BAIX + PACIENT DE RISC TROMBÒTIC BAIX

	HBPM terapèutica		Dia -1	Dia 0	Postoperatori
	Dia -6	Dia -5			
WARFARINA	Dia -6	Dia -5	Dia -1	Dia 0	
ACENOCUMAROL	Dia -5	Dia -4	Dia -1	Dia 0	
	Darrera dosi	Dia en blanc	La darrera dosi d'enoaparina s'administra, almenys, amb 12 hores d'antelació respecte a la cirurgia. INR de control: si l'INR ≥ 1,5, pautar VitK 5 mg i.v.	INR opcional	<ul style="list-style-type: none"> Es reprèn l'enoaparina a dosis profilàctiques (40mg/24h) a partir de les 24-48 hores després de la cirurgia, només si no hi ha signes de sagnat postquirúrgic. Es reprèn l'acenocumarol o la warfarina quan estigui garantida l'hemostàsia quirúrgica. Es fa INR de control a partir del dia +4 i, una vegada en rang terapèutic (usualment de 4 a 6 dies), es suspèn l'enoaparina.

TABLA 3.4 CIRURGIA DE RISC HEMORRÀGIC BAIX + PACIENT EN TRACTAMENT AMB ACENOCUMAROL O WARFARINA

PREOPERATORI	Dia 0	Postoperatori
Es sol·licita INR de 5 a 7 dies abans de la cirurgia: si l'INR està dins el rang, no és necessari interrompre l'AVK.		

TAULA 4

INTERRUPCIÓ DELS ANTICOAGULANTS ORALS D'ACCIÓ DIRECTA (ACOD) ABANS DE LA CIRURGIA			
<small>Adaptat d'Spyropoulos-Douketis. Blood 2012, 120:2954-2962</small>			
Fàrmac (dosi)	Funció renal (Aclariment de creatinina: C _{ICr} =ml/min)	Cirurgia de risc hemorràgic BAIX (Dia de la darrera dosi abans de la cirurgia)	Cirurgia de risc hemorràgic NO BAIX (Dia de la darrera dosi abans de la cirurgia)
Dabigatran (150 mg/12h)	Normal o poc disminuïda (C _{ICr} >50)	2 dies	3 dies
	Disminuïda (C _{ICr} 30-50)	3 dies	5 dies
Rivaraxoban (20mg/dia)	Normal o disminuïda (C _{ICr} > 30)	2 dies	3 dies
	Molt disminuïda (C _{ICr} 15-30)	3 dies	4 dies
Apixaban (5mg/12h)	Normal o poc disminuïda (C _{ICr} >50)	2 dies	3 dies
	Disminuïda (C _{ICr} 30-50)	3 dies	4 dies

TAULA 5

INTERVALS DE SEGURETAT: ABANS I DESPRÉS DE LES PUNCIONS NEURAXIALS I CATÈTERS EPIDURALS			
Basat en Gogarten Wiebke, Erik Vandemeulen, Hugo Van Aken, Sibilly Kozek, Juan V Llau, CH Samana. Guidelines. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2010; 27-999-1015			
	Interval F-P (interval que ha de transcorre des de la darrera dosi del fàrmac fins a la punció neuraxial o la retirada del catèter epidural)	Interval P-F (interval que ha de transcorre des de la punció neuraxial o la retirada del catèter epidural fins a l'administració del fàrmac)	Monitoratge de l'efecte anticoagulant
Acenocumarol	5 dies	S'ha de tenir en compte l'interval corresponent a l'HBPM si l'acenocumarol s'ha substituït per HBPM	INR ≤ 1,4
Rivaraxoban	22-26h	6h	TP *
Apixaban	26-30h	6h	
Dabigatran	2-4 dies (> 5 dia, si presenta insuficiència renal) contraindica el catèter epidural	4h	TTPA **

*Si el TP és normal, es pot descartar l'efecte residual del rivaroxaban.

** Si el TTPA és normal, es pot descartar l'efecte residual del dabigatran.

***El dabigatran està contraindicat en el postoperatori de pacients amb catèter epidural.

14. REFERÈNCIES

- 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.
- James Douketis. Perioperative management of patients who are receiving warfarin therapy: an evidence-based and practical approach. Blood; 2011; 117: 5044-5049.
- Alex C. Spyropoulos and James D. Douketis. 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. Perioperative management of patients on chronic antithrombotic therapy. Blood. 2012; vol 120
- Llau JV, et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2012.
- Protocolo 44. Manejo de los pacientes en tratamiento anticoagulante o antiagregante que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos. Hospital Donostia. Osakidetza. 2011.
- Aaron Liew, James Douketis. Perioperative management of patients who are receiving a novel anticoagulant. Intern Emerg Med. 2013
- Deborah Siegal, Jovana Yudin, Scott Kaatz, James Douketis, Wendi Lim, Alex C. Spyropoulos. Periprocedural Heparin Bridging in patients receiving vitamin K antagonists. Systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. Circulation. 2012;126:1630-1639.
- Bridging anticoagulation. The BRIDGE study investigators. Circulation. 2012; 125: e496-e498.
- Gines Escolar Albadalejo, Javier García Frade, M^a Fernanda López Fernández, Vanessa Roldán Schilling. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion_Guia_Nuevos_Anticoag_Orales_05112012.pdf

QUÈ HEM DE FER?

- Mike Makris, Joost J. Van Veen, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*, 2012, 160:35-46.