

López Ansoar, María Elsa*; Suárez Rodríguez, Beatriz**; Hernández Sánchez, María Carmen*

* Servicio de Hematología

**Servicio de Medicina Interna

GENERALIDADES: Disminución de factores Vit-K dependientes. Control mediante test INR

En España disponemos de dicumarínicos. Existe un 2º grupo (indandionas) disponible en otros países (Francia...).

Dicumarínicos	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)
Presentaciones	1 mg; 4 mg	1 mg; 3 mg; 5 mg; 10 mg
Efecto	24-48 h	36-72 h
Duración	< 2 días	< 5 días
Dosis inicial, mg/día		
Jóvenes	2 mg	5 mg
Ancianos-hepatópatas	1 mg	2'5-3 mg
Metabolismo/Eliminación	Hepático/renal	Hepático/renal

FORMA INICIO/RANGO TERAPÉUTICO

- **Forma de inicio:** *Inicio:* dentro de las primeras 72 horas en asociación a HBPM a dosis terapéuticas con control a los tres días. *Dosis posterior:* cada 2-5 días hasta conseguir INR en rango adecuado en dos controles consecutivos, después cada 2-6 semanas.
- **Rango terapéutico.** Según las distintas guías, **INR 2-3** en la mayoría de las situaciones: FA con riesgo cardioembólico (modelos predictivos CHA2DS2 y CHADS2-Vasc), ETE, estenosis mitral. *Excepciones:* INR 2'5-3'5 para aquéllos que, aun estando correctamente anticoagulados, tengan un fenómeno cardioembólico; **INR 2'5-3'5** para prótesis valvulares mitrales especialmente mecánicas y síndrome antifosfolípido

CONTRAINDICACIONES

Absolutas

1. Presencia de sangrado agudo activo: (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada...) o crónico clínicamente significativo >48 horas
2. Cirugía de < 1 semana de evolución con alto riesgo de sangrado
3. Sospecha/diagnóstico previos de coagulopatía congénita/adquirida. Contactar con Hematología si INR $\geq 1'5$, Fibrinógeno <150 mg/dl, TTPa y/o TP alargados.
4. Sangrado reciente a nivel de SNC y/o lesión intracraneal/medular con alto riesgo de sangrado
5. Pacientes con antecedente, demostrado o constatado, de hábito traumático (anciano frágil).
6. Trombopenia severa (<50.000/mL)
7. Punción lumbar, anestesia espina
8. Embarazo: contactar con Hematología.
9. HTA grave, no controlada

Relativas: decisión individualizada valorando riesgo/beneficio

1. No comprensión del tratamiento o ausencia de persona responsable del mismo
2. Hepatopatía crónica. Alcoholismo.
3. Edad muy avanzada

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos con alto grado de interferencia:

GRUPO	EFEECTO	PRINCIPIO ACTIVO
Analgésicos	Potencian	AAS(a dosis >500 mg) Fenilbutazona
Antimicrobianos	Potencian	Cotrimoxazol, Levofloxacino Tetraciclinas, Imidazoles
	Inhiben	Rifampicina, Griseofulvina
Hipolipemiantes	Potencian	Fibratos(efecto tardío)
	Inhiben	Colestiramina, colestipol
Sistema nervioso	Inhiben	Barbituricos, Fenitoina, Carbamazepina
Cardiovascular	Potencian	Amiodarona(efecto tardío)
Digestivo	Potencian	Cimetidina, Ranitidina

Otras consideraciones: 1-Por lo general desaconsejados productos de herboristería (hypericum, ginseng, extracto de ajo...) 2-Estatina con menor grado de interferencia: pravastatina

Consideraciones prácticas: 1-Ante cualquier nuevo fármaco es recomendable INR a los 3-4 días de inicio. 2- Recordar que la antibioterapia prolongada disminuye la flora intestinal potenciando la anticoagulación (si factible a considerar amoxiclavulánico, ampicilina,) 3- Ante fiebre o dolor : paracetamol, metamizol ,codeína, diclofenaco.

ACTUACIÓN ANTE HEMORRAGIAS

Producto	Forma de administración		
Vit K (Konakion®)	V.O. (se puede beber), IV. Evitar SC , IM Vial 1 mL(10 mg), 0'2 mL (2 mg) Efecto IV a las 6-8 h, oral a las 12 horas		
Plasma fresco congelado (PFC)	10-30 mL/kg a pasar en 20 min cada unidad+ furosemida IV tras el 50% de volumen administrado No indicado en hemorragias de riesgo vital Precaución en pacientes ancianos/cardiopatas por sobrecarga de volumen		
Complejo protrombínico (CPr): Factor II, VII, IX, X, prot. C, prot. S, AT-III (Prothromplex®)	IV, 25-50 UI/kg (viales 600 UI) Asociar 1 vial Vit K Reversión en 10 min. Duración del efecto: 6 horas		
Antifibrinolíticos: ác. tranexámico (Amchafibrin®)	V.O., tópica, IV Contraindicado si hematuria Precaución en pacientes con alto riesgo trombotico		
FVII recombinante (Novoseven®)	NO HAY INDICACIÓN APROBADA (uso compasivo)		
INR elevado SIN SANGRADO	INR < 5	Disminuir dosis total semanal (DTS) en un 5-10% en función de riesgo trombotico .Próximo control en una semana	
	INR 5-9	No AVK en 1-2 días. Disminuir DTS en función de riesgo trombotico. Indagar causas	Sin Riesgo sangrado Próximo control en 2-5 días
		Con riesgo sangrado	Próximo control en 1-2 días Asociar Vit K oral 5-10 mg
INR > 9	Interrumpir AVK. Vit K 10 mg oral/IV. Observación. Indagar causas. No indicación de plasma o C Prot.		

EVIDENCIA DE SANGRADO	Menor	Mismo manejo que si SIN SANGRADO para los mismos tramos de INR	
	Mayor (no coarctable con medidas físicas y/o causante de anemización)	INR <2	Búsqueda otras causas
		INR >2	Interrumpir AVK Vial Vit K 10 mg IV PFC+Furosemida CPr si PFC no indicado
		INR >2 con riesgo vital o necesidad de reversión urgente	Interrumpir AVK CPr (uso aprobado) en dosis única +Vit K con control INR a los 10-15 min Factor VII(uso compasivo)

Todo paciente con hematuria, independientemente del INR debe ser investigado para alteraciones en vía urinaria.

MANEJO PERIOPERATORIO

Estratificación del riesgo tromboembólico ante suspensión de anticoagulación

	Válvula mecánica	Fibrilación auricular	ETEV
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> Prótesis mitral Ictus/AIT reciente 	<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad valvular reumática Ictus o AIT reciente CHADs2: 5 a 6 	<ul style="list-style-type: none"> <3 meses Trombofilia alto riesgo Cáncer activo
MODERADO	Prótesis aórtica asociado a algún factor riesgo o a FA	CHADs2: 3 a 4	<ul style="list-style-type: none"> >3 y <12 meses ETV recurrente Trombofilia bajo riesgo
BAJO	Prótesis aórtica no asociada a FA o a factores de riesgo	CHADs2: 0 a 2	ETV única >12 meses y sin otros factores de riesgo

CHADs2 : Ictus o accidente isquémico transitorio previo, edad>75 , hipertensión, DM, Insuficiencia cardíaca.

Estratificación del riesgo hemorrágico por procedimientos cruentos

Riesgo sangrado	Tipo procedimiento
Alto	Cirugía intracraneal/espinal Cirugía valvular cardíaca Cirugía mayor ortopédica: cadera, rodilla Revascularización coronaria Resección transuretral de próstata/ vejiga Biopsia renal Amigdalectomía Cirugía plástica reconstructiva Cirugía mayor por cáncer Reparación de aneurisma. By-pass de arteria periférica
Bajo, clínicamente trascendente	Implantación marcapasos/desfibriladores cardíacos Cirugía retina
Bajo, sin transcendencia clínica	Cirugía dermatológica, ocular (excepto retina), dental, artrocentesis, endoscopia gástrica

Estratificación de riesgo hemorrágico por procedimientos endoscópicos

Alto	Polipectomía colonoscópica, Paaf guiada por ECO, Tratamiento endoscópico varices, Dilataciones por estenosis Gastrostomía percutánea, Colangiografía retrógrada endoscópica
Bajo	Procedimientos diagnóstico Ecografía diagnóstica endoscópica

Protocolo de actuación

1. **Procedimientos menores:** continuar con AVK. Control de INR el mismo día. Medidas tópicas
2. **Procedimientos mayores.** Suspender AVK: warfarina 5 días antes / acenocumarol 3 días. Reanudar 12-24 horas después. Control de INR en las 12 h. previas el día previo/mismo día y, si >1'5 elevado, administrar Vit K.
3. **Pauta de HBPM:** si alto riesgo trombótico dosis terapéuticas y si bajo riesgo trombótico dosis profilácticas. Última dosis 12-24 horas antes de la intervención. Reanudar en cirugía menor tras 24 h y en cirugía mayor valorar en función del riesgo sangrado.
4. **Cirugía de urgencia vital:** C.Protrombínico + Vit K IV con control INR en 10-15 min.

OTROS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

	DABIGATRAN (PRADAXA®)	RIVAROXABAN (XARELTO®)	APIXABAN (ELIQUIS®),
Mecanismo	Anti-trombina	Anti-Xa	Anti-Xa
Semivida media	14-17 h	9-11 h	8-13 h
Pico máx.	2-3 h	3-4 h	1-3 h
Eliminación	Renal (80%)	Renal (33%)	Renal (25%)
Dosis disponibles	150 mg, 110 mg y 75 mg	10 mg	2,5 mg

INDICACIONES/DOSIS

- **Prevención de ETV en cirugía electiva de reemplazo de cadera y rodilla.** Dosis: **1- Rivaroxaban** 1 comp 10 mg a las 6-10 horas del cierre quirúrgico y luego cada 24 h. **2- Dabigatran** 110 mg a las 1-4 h de cierre quirúrgico, seguido de 220 mg /24 h (75 mg en ancianos o con el uso de inhibidores potentes de Glip-P, seguido de 150 mg/24 h) **3-Apixaban** 2,5 mg c/12 h a las 12-24h del cierre quirúrgico seguido de 2,5 mg/12 h. Según ficha técnica, en general mantener 10-14 días en rodilla y 32-38 días en cadera.
- **Tratamiento de la TVP y prevención de trombosis recurrente y embolismo pulmonar tras TVP en adultos.** **1-Rivaroxaban** 15 mg c/12h durante las 3 primeras semanas, seguida de 20 mg/24h **2- Dabigatran y Apixaban:** a día de hoy no aprobados para ETE.
- **Prevención de ictus y embolismo sistémico en adultos con fibrilación auricular no valvular y con uno o más factores de riesgo: ICC, HTA, ≥ 75 años, diabetes, ictus previo o ataque isquémico transitorio.** Dosis:**1- Rivaroxaban** 20 mg/d (15mg/d si aclaramiento de creatinina <30 ml/min) **2-Dabigatran** 150 mg c/12h (110 mg /12h en >80 años, tratamiento con verapamilo y ClCr <30 ml/mto)
- **Síndrome coronario agudo, prevención de embolismos en la cardioversión:** aprobado/s por la agencia europea del medicamento pero sin indicación en ficha técnica ni financiados por el SNS hasta el momento
- **¡Contraindicación de estos fármacos como profilaxis de tromboembolismo en los portadores de válvulas cardíacas mecánicas!**

CONTRAINDICACIONES

1-Las mismas que AVK, incluido embarazo y lactancia 2-l. renal moderada (ClCr <30ml/min para Dabigatran y < 20 ml/mt para Rivaroxaban y Apixaban) 3- Contraindicado uso concomitante de tacrolimus, ciclosporina con Dabigatran y con inhibidores de proteasa (ritonavir) en el caso de Rivaroxaban; con antimicóticos azólicos sistémicos (ketoconazol, Itraconazol, posaconazol, voriconazol) y dronedarona. Con fluconazol administrar con precaución. 4-Rifampicina, carbamazepina y fenobarbital disminuyen el efecto de estos fármacos

INTERACCIONES/PRECAUCIONES

1. Usar con precaución: AINEs, AAS, clopidogrel. 2 –Dabigatran y Rivaroxaban : a)- incrementan niveles con la administración de inhibidores potentes de la P-glicoproteína :amiodarona, verapamilo, claritromicina b) – disminuyen niveles con la administración de inductores potentes de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina .

ACTITUD ANTE HEMORRAGIAS.- No existe hasta el momento antídoto.

Actitud: 1º Cese de tratamiento, 2º Tratamiento sintomático: transfusión de hemoderivados, compresión mecánica y soporte transfusional.3º: Complejo protrombínico 50 UI/kg peso dosis única (más eficaz en el caso de Rivaroxaban) y si es preciso FVII activado recombinante, por uso compasivo y 4º asociar Ac. tranexámico: 15-30 mg IV. La diálisis puede ser eficaz si se trata de Dabigatran.

MONITORIZACIÓN: No requieren excepto en determinadas circunstancias: sobredosificación, hemorragias, cirugías urgentes y situaciones especiales (l. renal o hepática, pesos extremos).Para Dabigatran es útil aPTT, T ecarina y T Trombina y para Rivaroxaban/Apixaban: UI anti-Xa, TPa y aPTT

OTRAS CONSIDERACIONES

- Cambio desde AVK: Suspensión de AVK e inicio cuando INR ≤ 2 (dabigatran) INR ≤ 3 (rivaroxaban).
- Cambio desde HBPM: Suspensión e inicio cuando corresponda siguiente dosis de HBPM

- Ante cirugía electiva retrasar 2 semividas medias del fármaco si el riesgo hemorrágico standart y función renal normal y dos y media si el riesgo hemorrágico es elevado o la función renal está alterada
- Ante cirugía no electiva: se puede llevar a cabo si la última dosis administrada se dio al menos 17-24 h antes (Dabigatran) y 12-18 h antes (Rivaroxaban). Si hay urgencia vital: complejo protrombínico.
- Para realización de punción lumbar retrasar hasta que hayan transcurrido al menos tres semividas medias el fármaco (última dosis: Dabigatran 36 h, Rivaroxaban 30 h y Apixaban 36 h antes)

TROMBOFILIA

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN:

Las condiciones asociadas a un mayor riesgo de trombosis venosas y/o arteriales se conocen como **Trombofilias o Estados de Hipercoagulabilidad**, términos que incluyen un grupo heterogéneo de alteraciones hereditarias o adquiridas, que no deben ser consideradas como enfermedades, sino como **factores de riesgo**, pudiendo coexistir ambos en un mismo paciente y ejercer efecto sinérgico.

En función de dichos factores (Tabla 1) , se distinguen dos categorías fundamentales :

-Trombofilias Hereditarias: en donde el factor de riesgo parece tener una base genética, siendo un estado de hipercoagulabilidad primaria.

-Trombofilias adquiridas: constituidas por un estado de hipercoagulabilidad secundario a circunstancias clínico-patológicas que condicionan un mayor riesgo de trombosis.

Tabla 1. Clasificación de trombofilias en función de los factores de riesgo trombótico (Adaptada/modificada de Cavenagh JD et al, 1996)

Factores hereditarios de riesgo trombótico	
Factor V Leiden y Factor V Cambridge Deficiencia de Proteína S (PS) Deficiencia de Proteína C (PC) Deficiencia de Antitrombina III (AT III)	Mutación G20210A de la Protombina Hiperhomocisteinemia ¹ Aumento Factor VIII (> 1500 UI) Síndrome de la plaqueta pegajosa ¹
Factores adquiridos de riesgo trombótico	
<p>Factores de índole general : neurocirugía y cirugía ortopédica, Traumatismo, edad > 60 años, inmovilización, embarazo y puerperio, obesidad > 20-30% del peso ideal, historia trombosis previa</p> <p>Fármacos:Terapia reemplazo hormonal (TRH), anticonceptivos orales (ACO), tamoxifeno / raloxifeno, quimioterapia (Asparaginasa), Trombocitopenia por heparina, talidomida / lenalidomida, hiperhomocisteinemia adquirida</p>	<p>Enfermedades específicas: Neoplasias, síndrome nefrótico , diabetes mellitus, desórdenes autoinmunes, síndromes de hiperviscosidad, púrpura trombótica trombocitopénica, hemoglobinuria paroxística nocturna,sepsis y CID S. mieloproliferativos, S. antifosfolípido</p> <p>Otros: Alcohol y tabaco, deficiencia de vitamina C, daño hepático, daño endotelial: insuficiencia venosa, dispositivos intravasculares, ,etc</p>

¹Mayor relevancia en trombosis arterial

LA MAGNITUD DEL PROBLEMA:

La frecuencia de diversos estados hipercoagulables en pacientes **no seleccionados** que presentan trombosis venosa oscila entre el 1 y 25%.

El Factor V Leiden (responsable de >90% de los casos de Resistencia a Proteína C activada) y la mutación 20210A en el gen de la Protrombina, son los **factores de riesgo más prevalentes** (Tabla 2), mientras que los déficits heterocigóticos de ATIII, Proteína C y Proteína S se consideran **factores de riesgo más significativos**.

Tabla 2. Frecuencia y riesgo relativo (RR) de tromboembolismo venoso (TEV) en estados hipercoagulables seleccionados (Modificado de Khan S et al, 2006)

PROCESO	Prevalencia población general	Frecuencia en pacientes con TEV	RR de TEV
Déficit Heterocigoto de AT III	0.02-0.2 %	1-2 %	10-20
Déficit Heterocigoto Proteína C	0.2-0.4 %	3-4 %	5-10
Déficit Heterocigoto Proteína S	0.2-0.4 %	2-3 %	5-9

Factor V Leiden (FVL)			
Heterocigotos	05-4.8 %	18.8 %	3-5
Homocigotos	0.02%	1.5%	40-60
Mutación G20210A			
Heterocigoto	0.06-2.7 %	8-10 %	2-3
Hiperhomocisteinemia (>15 μmol/L)			
	5-7 %	10 %	2

Además la combinación del FVL y la mutación G20210A en un mismo paciente (ó la asociación de cualquiera de ellas a otro de los defectos congénitos), confiere un mayor riesgo trombótico.

La tasa de recidiva de trombosis en pacientes con anticuerpos antifosfolípidos llega a un 50-70% en algunos estudios.

La mayoría de los defectos congénitos provocan un riesgo aumentado de trombosis venosa, pero no arterial. Sin embargo, las evidencias actuales apoyan una asociación entre determinadas trombofilias (concretamente Hiperhomocisteinemia y Síndrome antifosfolípido) y trombosis arteriales.

¿CUANDO SOSPECHAR ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD HEREDITARIO ?

El estudio de trombofilia debe realizarse si de los resultados se pueden concluir decisiones profilácticas y/o terapéuticas en el paciente.

En la Tabla 3 se recogen aquellas situaciones clínicas que sugieren la presencia de estado de hipercoagulabilidad subyacente, remarcándose aquellos pacientes (*) a los que **se recomienda** realizar estudio de trombofilia hereditaria.

Tabla 3-Criterios sospecha de estado de hipercoagulabilidad
Trombosis venosa sin causa aparente antes de los 50 años *
Trombosis arterial inexplicada en paciente joven sin factores de riesgo cardiovascular ó embólico
Trombosis venosa y arterial simultáneas
Trombosis idiopática o Tromboflebitis recurrentes a cualquier edad*
Trombosis venosa de localización inusual (cerebral, mesentérica, esplácnica, renal, etc)*
Resistencia a dosis habituales de anticoagulantes o aparición de eventos estando bajo profilaxis o tratamiento anticoagulante*
Trombosis en paciente con historia familiar de eventos trombóticos relevantes o trombofilia en familiares de primer grado*
Prolongación inexplicable del TTPa (sugestivo de anticoagulante lúpico)
Eventos tromboembólicos durante gestación y/o puerperio o consumo de ACO*
Pérdida fetal recurrente, Preclampsia, Abruption placentae y Retraso Crecimiento Intrauterino (RCIU)
Necrosis cutánea inducida por anticoagulantes orales (Dicumarínicos)

Existen situaciones en las que **no estaría recomendada** la realización del cribado de forma rutinaria:

- Familiares asintomáticos de pacientes portadores.
- Mujeres antes de la fecundación asistida o de ser sometidas a hiperestimulación ovárica.
- Mujeres antes del inicio de THR o tratamiento con ACO, salvo antecedentes personales o familiares de evento tromboembólico o historia familiar de trombofilia.
- Trombosis arterial en pacientes con enfermedad cardio y cerebrovascular, salvo historia personal o familiar de trombosis venosas.

¿CUANDO Y QUÉ TIPO DE ESTUDIOS SOLICITAR?

Hasta el momento, **no existen evidencias de que el tratamiento del evento agudo deba ser distinto en los portadores de algún estado de Trombofilia, por lo que el estudio no reviste carácter urgente** (salvo ante la falta de respuesta al tratamiento con heparina, donde estaría justificada la determinación de AT III).

Además, tal y como se expone en la Tabla 5, los episodios trombóticos agudos pueden influenciar pruebas de laboratorio (AT III, PC y PS) y los anticoagulantes orales disminuyen los valores de las proteínas vitamina K dependientes (PC y PS).

Por ello, se recomienda diferir el estudio hasta 3-6 meses después del evento trombótico agudo o al menos 4 semanas después de finalizada la TAO (si no es posible, sustituir ésta por Heparina de bajo peso molecular).

Tabla 4. Test de laboratorio a realizar si sospechamos Trombofilia. (Adaptada/modificada de Foy P et al, 2009)

Trombosis venosa	Trombosis arterial
Hemograma y Coagulación básica	Hemograma
Electroforesis proteínas séricas (EEF)	Coagulación básica
FVLeiden	EEF
Mutación G20210A Protrombina	AL**
Actividad funcional AT III	ACA**
Actividad funcional Proteína C	Homocisteína***
Actividad funcional Proteína S*	Fibrinógeno
Anticoagulante Lúpico (AL)**	Actividad F VIII (>1.500UI)
Ac.Anticardiolipina (ACA)**	
Ac.AntiB2 Glicoproteína I IgG e IgM (B2GPI)**	
Homocisteína***	

* Si está disminuida, solicitar determinación de proteína S libre y si procede, antigénica.

** Solicitar si sospecha de Síndrome antifosfolípido: Un criterio biológico (ACA en título > 40 UI/ml, AL o B2GPI)+Un criterio clínico (Trombosis venosa y/o arterial o complicación obstétrica: parto prematuro < 34 semanas debido a preeclampsia, eclampsia o insuficiencia placentaria o ≥ 3 abortos espontáneos antes de semana 10 o ≥ 1 muerte fetal inexplicada después de las 10 semanas o RCIU) y en caso de positividad, repetir el panel con intervalo de 12 semanas.

*** Si está elevada, determinar niveles de B12 y Fólico.

Tabla 5. Causas de deficiencia adquirida de AT III, Proteína C y Proteína S.

	Producción disminuída	Destrucción aumentada
AT III	Disfunción Hepática Estrógenos (ACO)	Trombosis aguda, síndrome nefrótico; fármacos (asparaginasa, heparina), CID
Proteína C	Disfunción Hepática, TAO	Trombosis aguda, fármacos (asparaginasa), CID
Proteína S	Disfunción hepática; TAO; embarazo, estrógenos	Trombosis aguda, fármacos (Asparaginasa), CID, proceso inflamatorio

Otros datos a tener en cuenta son:

- El FV Leiden, la mutación G2021A de la Protombina y homocisteína pueden determinarse en el momento agudo.
- En caso de positividad, los test deben repetirse para confirmación.
- Los A Lúpicos pueden elevarse transitoriamente en un 25% de casos y ser positivos en infecciones.
- Considerar deficiencia adquirida de AT III, PC y PS (Tabla 5).
- La negatividad de los estudios laboratoriales (hasta en un 50 % de los casos), no excluye la existencia de trombofilia.

BIBLIOGRAFÍA:

- Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141, 2 supl
- Cavenagh JD, Colvin BT. Guidelines for the Management of thrombophilia. Postgrad Med J 1996; 72: 87-94
- Kitchens CS, Alving BM, Kessler CM (eds). Consultative Hemostasis and Thrombosis. 2^a Ed. Philadelphia: Elsevier, 2007
- Foy P, Moll S. Thrombophilia: 2009 Update. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine 2009; 11:114-128.
- Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vivens-Corróns V (eds.). Hematología Clínica. 5^a Ed. Madrid: Elsevier, 2007
- Trevor Baglin, Elaine Gray, Greaves Mike et al. Clinical Guidelines for testing for hereditary thrombophilia. Br. J. Haematol 2010; 149 :209-220.
- Weitz J, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141:e120s-e151s
- Protocolo Clínico PTC-XI-1. Prescripción de nuevos anticoagulantes orales. Complejo Hospitalario de Ourense. EOXI de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras. Disponible en [www:// Intranet](http://www://Intranet). Protocolos clínicos