

**FEDERAZIONE CENTRI PER LA DIAGNOSI DELLA TROMBOSI E LA SORVEGLIANZA
DELLE TERAPIE ANTITROMBOTICHE
FCSA**

**TERAPIA ANTICOAGULANTE ORALE, CHIRURGIA E MANOVRE INVASIVE
RACCOMANDAZIONI DELLA FCSA**

(Novembre 2005)

D. Prisco

Per la Task Force della FCSA su Anticoagulazione, Chirurgia e manovre invasive
(F. Baudo, M. Moia, V Pengo, D. Poli, E. Tiraferri)

RASSEGNA DELLA LETTERATURA E DELLE RACCOMANDAZIONI ESISTENTI

Chirurgia maggiore

La chirurgia nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali (TAO) è un problema rilevante nella pratica ospedaliera per il numero crescente di pazienti in TAO, spesso in età avanzata e con patologie associate (~700.000 di cui 1/3 con età maggiore di 65 anni), e per le aumentate indicazioni agli interventi chirurgici di elezione (la chirurgia è due volte più frequente in pazienti >65 anni rispetto a <65 anni) (1). In occasione di interventi chirurgici o manovre invasive l'interruzione della TAO può aumentare il rischio tromboembolico (TE); la sua continuazione può invece aumentare il rischio di emorragie.

La scelta del trattamento più idoneo dipende da:

- Rischio TE inerente alle diverse situazioni cliniche per le quali è stata prescritta la TAO e specifico del paziente.
- Rischio emorragico legato alla TAO perioperatoria, al tipo e sede di intervento, alle condizioni cliniche associate (epatopatia, nefropatia), all'assunzione di farmaci interferenti con l'emostasi e alla possibilità di adottare idonee misure emostatiche locali.
- Conseguenze cliniche dell'evento TE o emorragico (1,2).

Le condizioni a rischio sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Condizioni a rischio

Condizioni ad elevato rischio di tromboembolismo
Fibrillazione atriale associata a valvulopatia mitralica
Protesi meccaniche mitraliche
Protesi meccaniche aortiche di prima generazione
Trombosi venosa profonda recente (entro 1-3 mesi)
Condizioni a moderato o basso rischio di tromboembolismo
Protesi meccaniche aortiche di nuova generazione
Fibrillazione atriale non valvolare
Trombosi venosa profonda non recente
Fattori di rischio generici
Età maggiore di 75 anni
Iperensione arteriosa
Insufficienza ventricolare sinistra

In assenza della TAO il rischio di TE arterioso nei pazienti con protesi valvolari cardiache varia tra il 9 ed il 22% per anno. Nella fibrillazione **atriale** il rischio varia tra il 1 e 20% per anno in rapporto all'associazione con fattori di rischio (valore medio del 4,5% per anno) In queste condizioni cliniche il pregresso tromboembolismo è il più importante fattore di rischio (1-4). Nella trombosi venosa profonda il rischio di recidive è elevato nel primo mese (40%), ma diminuisce rapidamente nei mesi successivi. Le conseguenze del TE arterioso sono più frequenti e gravi di quelle venose. Una mortalità e una invalidità permanente sono riportate rispettivamente nel 20 e 60% dei pazienti con TE arterioso e nel 6 e 5% dei pazienti con TE venoso ricorrente (5). Mentre la chirurgia maggiore è associata ad aumento di 100 volte del rischio di TE venoso, non è provata la sua associazione con un aumentato rischio di TE arterioso.

Criteri per definire il rischio emorragico sono il tipo e la sede di intervento, la possibilità di misure emostatiche locali. Un elevato rischio emorragico è correlato sia alla sede dell'intervento (ad esempio neurochirurgia, chirurgia maggiore oncologica e vascolare) sia alle difficoltà tecniche dell'emostasi chirurgica (ad esempio prostatectomia transuretrale, polipectomia dell'apparato gastroenterico o della vescica, biopsia epatica e renale) (1). Va peraltro sottolineato che manca una definizione standard di "chirurgia maggiore": secondo l'American Society of Anesthesiology (ASA) (6) questa deve essere

basata sull'invasività e sull'entità delle perdite ematiche perioperatorie. Il rischio di emorragie postoperatorie significative nei pazienti in terapia eparinica è stato valutato intorno al 1-3% (5).

Non vi è consenso nel trattamento perioperatorio. Le opzioni terapeutiche sono:

1. La continuazione della TAO.
2. La sua sospensione temporanea con eventuale sostituzione con eparina a dosi terapeutiche ("bridging therapy") quando l'INR è inferiore all'intervallo terapeutico.

L'American College of Cardiology e l'American Heart Association (ACC/AHA) e l'American College of Chest Physicians (ACCP) suggeriscono la "bridging therapy" nella maggior parte dei pazienti mentre altri autori applicano la terapia eparinica solo nei pazienti con un rischio TE molto elevato (2, 4, 7). Mentre vi è chiara evidenza che l'eparina non frazionata (ENF) ed a basso peso molecolare (EBPM) sono efficaci nella prevenzione del TE venoso, controverso è il loro effetto nella prevenzione del TE arterioso (5). Per le caratteristiche farmacocinetiche, la non necessità di controllo di laboratorio, la somministrazione s.c. e la possibilità di trattamento domiciliare pre e post operatorio, l'utilizzo di EBPM è sempre più frequente. Negli ultimi tre anni sono state pubblicate raccomandazioni terapeutiche per i pazienti in TAO cronica e chirurgia (1-3, 8-11)

Le scelte terapeutiche sono in genere condivise nei pazienti ad elevato rischio di TE, controverse sono quelle per i pazienti con rischio moderato e basso.

Pazienti ad elevato rischio TE arterioso. La TAO viene sospesa 4-5 giorni prima dell'intervento e sostituita dal giorno 3-4 preoperatorio con EBPM alla dose di 100 U/kg ogni 12 ore o 175-200 U/kg ogni 24 ore. Dopo la sospensione della TAO occorrono in genere 3-5 giorni per ottenere un valore di INR ≤ 1.5 , valore considerato idoneo per la chirurgia; la correzione dell'INR è correlata al suo valore iniziale ed è più lenta nei pazienti con ridotto metabolismo epatico e negli anziani. L'INR è controllato nel giorno precedente l'intervento con somministrazione di vitamina K 1-2 mg per os per valori >1.5 . L'EBPM è sospesa 20-24 ore prima dell'intervento (eseguito con INR <1.5) e ripresa, se l'emostasi è sicura, a basso dosaggio dalla sera dell'intervento associata a TAO (se possibile); dosi terapeutiche sono somministrate solo dopo 24-48 ore. In presenza di un rischio emorragico aumentato, l'eparina viene ripresa con un basso dosaggio nelle prime 24-48 ore. L'eparina viene sospesa con INR nell'intervallo terapeutico per due giorni consecutivi. Nei pazienti con insufficienza renale grave (definita come creatinina $>2\text{mg/dL}$ o clearance della creatinina $<40\text{ ml/min}$), l'emivita dell'EBPM è prolungata ed è preferibile pertanto usare l'ENF. Se l'intervento non può essere rinviato, la "bridging therapy" è indicata anche nei pazienti in TAO per TE venoso e ad alto rischio.

Pazienti con rischio di tromboembolismo moderato e basso. Le scelte terapeutiche nei pazienti con rischio di TE arterioso moderato e basso sono controverse e correlate ai diversi criteri di classificazione del rischio. Le modalità di sospensione e di ripresa della TAO sono sovrapponibili a quelle indicate nei pazienti ad alto rischio. Diverse sono le dosi e la posologia dell'EBPM: dosi profilattiche nel periodo preoperatorio e terapeutiche nel post operatorio, profilattiche nel pre e post operatorio o solo profilattiche nel post operatorio. Nel TE venoso sono indicate solo le dosi profilattiche previste dal tipo di intervento.

In generale, la terapia perioperatoria nei pazienti in TAO cronica richiede un approccio "multidisciplinare" e deve essere individualizzata sulla base del rischio TE ed emorragico. Devono essere inoltre prese in considerazione le scelte del chirurgo, dell'anestesista, del cardiologo e la preferenza del paziente.

Anestesia con blocco neurassiale

L'anestesia regionale perioperatoria (spinale/epidurale) si è molto diffusa negli ultimi anni perché si associa ad un ridotto tasso di complicazioni polmonari e cardiovascolari. Una rara complicanza di tale pratica è la comparsa di un ematoma spinale. Si tratta di un evento non frequente ma importante perché si può associare a danno neurologico permanente che rende necessaria l'evacuazione chirurgica entro 8 ore

dall'insorgenza di segni neurologici. La prevalenza di questa complicanza è attualmente sconosciuta ma è maggiore in presenza di sindromi emorragiche e di trattamenti antitrombotici concomitanti. Sono stati descritti alcuni fattori di rischio fra cui:

- Presenza di una coagulopatie
- Manovra difficoltose,
- Manovre traumatiche
- Manovre ripetute
- Presenza di sangue nel catetere durante la manovra
- Posizionamento/rimozione del catetere con elevati livelli di anticoagulazione
- Età avanzata
- Sesso femminile
- Uso di cateteri epidurali permanenti per analgesia
- Contemporanea somministrazione di farmaci interferenti con l'emostasi
- Anomalie della colonna vertebrale

Il valore predittivo dei potenziali fattori di rischio è comunque ignoto. Il problema è stato descritto non solo con EBPM ma anche con ENF ed altri anticoagulanti. In assenza di studi ad hoc, considerazioni farmacocinetiche e criteri di prudenza hanno dettato le raccomandazioni in questo settore. In particolare le raccomandazioni dell'American Society of Regional Anesthesia (ASRA) (12) sono ampiamente seguite. In base ad esse, riprese anche dall'ACCP, l'anestesia spinale/epidurale dovrebbe essere generalmente evitata nei pazienti con diatesi emorragica. Inoltre, in pazienti che assumano farmaci interferenti con l'emostasi, l'inserzione dell'ago spinale dovrebbe essere ritardata fino al raggiungimento dell'effetto antiemostatico minimo. Per le EBPM a dosaggio di profilassi, questo significa circa 10-12 ore dopo l'iniezione sottocutanea (24 ore in caso di dosi terapeutiche). La profilassi con farmaci anticoagulanti dovrebbe essere ritardata in caso di aspirazione di sangue con l'ago spinale, durante il suo posizionamento. La rimozione del catetere epidurale dovrebbe essere eseguita quando l'effetto anticoagulante dell'EBPM è al minimo, generalmente prima della successiva iniezione sottocutanea programmata. La profilassi con EBPM dovrebbe essere ritardata di almeno 2-4 ore dopo il posizionamento o la rimozione dell'ago/catetere. Anche se la profilassi con ENF alle dosi usuali (5000 UI x 2/3 sc) non è stata associata a rischio di ematomi spinali, si sconsiglia l'inserimento o la rimozione dell'ago/catetere fra 2 e 4 ore dopo l'ultima somministrazione. In caso di terapia con ENF ev a dosi terapeutiche l'inserzione o la rimozione dell'ago/catetere deve avvenire almeno 2-4 ore dopo la sua sospensione e la ripresa dell'infusione deve avvenire almeno 1 ora dopo. La TAO in atto è una controindicazione assoluta all'anestesia spinale/epidurale. In pazienti in trattamento cronico la TAO deve essere sospesa 4-5 giorni prima con controllo dell'INR prima della procedura. Il valore di INR deve essere <1.5 al momento dell'inserzione o della rimozione dell'ago/catetere. Anche se i FANS non sono vietati, ad essi vanno preferiti, laddove si utilizzino farmaci anticoagulanti per la profilassi, analgesici maggiori (tramadolo e paracetamolo) perché non interferiscono con la funzione piastrinica. Per i pazienti in trattamento con farmaci antiplastrinici da sottoporre ad anestesia spinale/epidurale è di massima opportunità la sospensione del trattamento per tempi variabili da farmaco a farmaco, così che non residui una loro azione. Per i pazienti trattati con Fondaparinux con inizio 6-8 ore dopo l'intervento si sconsiglia l'analgesia prolungata con catetere epidurale, mentre può essere eseguita l'anestesia spinale preoperatoria (single shot). Tutti i pazienti dovrebbero essere seguiti con attenzione per individuare precocemente la comparsa di dolore alla schiena e/o di sintomi di compressione (ad es. torpore o perdita di forza agli arti inferiori, disfunzione intestinale o vescicale). Nei pazienti con sospetto di ematoma spinale è necessario un immediato accertamento diagnostico radiologico e, se positivo, un pronto approccio chirurgico per ridurre il rischio di paresi permanente.

Procedure chirurgiche minori

Endoscopia gastrointestinale

In questo settore un punto di riferimento importante è costituito dalle indicazioni date dalla American Society of Gastrointestinal Endoscopy (13-14). Le procedure a basso rischio emorragico (Esofago-

gastroduodenoscopia –EGDS-, Sigmoidoscopia, Colonscopia con o senza biopsia, pancreo-colecistografia endoscopica retrograda –ERCP- diagnostica) non richiedono la sospensione della TAO. Deve essere tuttavia sottolineata la necessità di mantenere l'INR nel giorno della procedura (o nel giorno precedente) nell'intervallo terapeutico. Per quanto riguarda le procedure ad alto rischio emorragico (polipectomia, sfinterectomia endoscopica, dilatazione pneumatica, biopsie eco-guidate, trattamento di varici esofagee) il comportamento deve essere analogo a quanto previsto per la chirurgia maggiore con la sospensione della TAO 5 giorni prima della procedura. Nei pazienti ad alto rischio di TE l'uso dell'eparina è analogo a quanto indicato per la chirurgia maggiore. Usualmente la TAO può essere ripresa 12 ore dopo la procedura alle dosi abituali (potrebbe essere pericoloso l'uso di una dose di carico il primo giorno per il rischio di emorragie a distanza per la caduta dell'escara).

Cataratta

Deve essere incoraggiato l'uso dell'anestesia topica che non comporta modificazioni della TAO. Nel caso sia necessario l'uso di anestesia retrobulbare la sospensione della TAO è necessaria con le indicazioni date per la chirurgia maggiore. Si deve ricordare tuttavia che numerose indicazioni della letteratura segnalano che tale procedura, se effettuata in corso di TAO, ha dato luogo solo ad un moderato aumento delle complicanze emorragiche minori (15).

Chirurgia dermatologica

La maggior parte delle procedure chirurgiche cutanee non richiede la sospensione della TAO. Tuttavia è necessario verificare che l'INR sia compreso nell'intervallo terapeutico (comunque <3.5) al momento dell'esecuzione della procedura. Non sono infatti stati riportati aumenti delle complicanze emorragiche locali né diverse evoluzioni relativamente al risultato estetico (15-18).

Procedure urologiche

Cistoscopia. Si tratta di una procedura a basso rischio emorragico usualmente eseguita a scopo diagnostico, che pertanto non richiede sospensione della TAO. Tuttavia non si dispone di dati di letteratura e tali conclusioni sono basate solo sulla pratica corrente. Anche in questo caso è sempre raccomandabile misurare l'INR nel giorno della procedura o nel giorno precedente, allo scopo di mantenerlo nell'intervallo terapeutico.

Litotrissia. E' una procedura che si accompagna ad un rischio di ematoma renale pari a 4-6 ogni 1000 procedure, aumentato quando la zona interessata dall'onda d'urto comprende il parenchima renale (19,20). E' pertanto necessario effettuare la litotrissia in condizioni di sicurezza sospendendo la TAO secondo le procedure indicate per la chirurgia maggiore. Tuttavia non di rado la litotrissia prevede sedute ripetute, che vengono decise caso per caso in relazione al risultato ottenuto valutato ecograficamente. Questo comporta una notevole difficoltà nello stabilire la data della ripresa della TAO con tempi di mancata protezione antitrombotica anche molto lunghi. Pertanto le indicazioni all'applicazione di tale trattamento devono essere molto attentamente valutate nel paziente anticoagulato, limitando l'uso solo alle indicazioni assolute.

Infiltrazioni in tessuti molli e articolari

Per quanto riguarda le infiltrazioni in tessuti molli e articolari non si hanno dati certi (vedi ref. 15), anche se è probabile che non vi siano problemi a continuare la TAO. Per questo è necessario dare indicazioni basate sul consenso. Una possibile proposta è di non porre limitazioni alla esecuzione di infiltrazioni in tessuti molli verificando che l'INR al momento della procedura non superi 3, mentre per i tessuti articolari può essere da consigliare un INR più basso.

Procedure invasive cardiologiche

I pazienti cardiopatici hanno spesso la necessità di essere sottoposti a procedure o esami strumentali mentre sono in TAO. Più frequentemente si tratta di un cateterismo cardiaco, un impianto di pace-maker o di defibrillatore, o di una ecocardiografia per via transesofagea.

Mentre le prime due procedure si possono definire invasive dato l'approccio comunque chirurgico, la terza non prevede alcuna puntura o incisione cutanea. Le complicanze emorragiche di un cateterismo cardiaco sono costituite dalla possibile formazione di uno pseudoaneurisma nella sede di puntura oppure, molto più raramente di un ematoma retroperitoneale. Quello che si può verificare dopo l'applicazione di un pace-maker o defibrillatore è l'ematoma della tasca di alloggiamento, mentre molto raramente si possono avere eventi emorragici in corso di ecografia trans-esofagea (sanguinamento dalle prime vie digestive). Si ritiene pertanto utile effettuare un bridging con EBPM (con dosaggi adeguati al rischio di TE del paziente) solo in caso di cateterismo cardiaco o posizionamento pace-maker o defibrillatore (21), ma non per effettuare un ecocardiogramma trans-esofageo per il quale è sufficiente un INR nell'intervallo terapeutico. La ripresa della TAO in caso di sospensione va effettuata secondo lo schema generale.

Procedure odontoiatriche

Estrazioni dentarie semplici e/o interventi chirurgici odontostomatologici complessi sono frequenti nei pazienti in TAO e l'emorragia post-estrattiva può talora rappresentare un problema clinicamente importante. Sebbene l'emorragia postoperatoria endorale nella maggior parte dei casi sia accessibile visivamente e controllabile con misure locali, in alcune condizioni può essere rilevante, difficile da arrestare e diventare potenzialmente rischiosa per la comparsa di ematomi del pavimento orale (22). Per tali motivi viene spesso richiesta la riduzione e/o la sospensione della TAO per un periodo variabile, ma ciò espone il paziente ad un rischio di TE potenzialmente fatale e dipendente dai diversi fattori di rischio presenti e/o dalla possibile terapia antitrombotica alternativa (EBPM o ENF). I dati di letteratura attualmente disponibili sono rappresentati da trial randomizzati a metodologia non rigorosa, studi osservazionali, rassegne della letteratura e piccoli studi prospettici. In una rassegna pubblicata nel 1998 (23), che comprende complessivamente 1267 pazienti in TAO, raccolti in 26 studi e/o case report pubblicati negli ultimi 40 anni, con complessive 2014 procedure chirurgiche (1964 estrazioni dentarie), complicanze emorragiche non controllate da misure locali si sono verificate in 12 dei 774 (1.6%) pazienti che effettuavano l'intervento senza modificare il livello di anticoagulazione. La maggior parte delle emorragie si è verificata con INR >4.5 e solo 3/12 con INR al di sotto o in range. Viceversa, nei 493 pazienti in cui la TAO veniva sospesa, complicanze emboliche si sono manifestate in 5 casi (1%) e di questi 4 sono stati fatali. Da ciò l'indicazione a proseguire inalterata la TAO nelle procedure chirurgiche odontoiatriche, ma importanti limitazioni metodologiche riducono la portata delle conclusioni dello studio. Nel gruppo dei pazienti che proseguivano la TAO non era indicato l'INR correlato all'evento emorragico (72 casi) o questo era calcolato a posteriori (106 casi), mentre la sospensione della TAO (non sostituita da terapia antitrombotica alternativa) variava da 5 a 19 giorni. In un piccolo trial 109 pazienti (24) sono stati randomizzati a proseguire la TAO o a sospenderla per due giorni prima di una procedura odontoiatrica e l'incidenza di eventi emorragici era sovrapponibile nei due gruppi, mentre in un altro studio (25), l'incidenza di emorragie post estrattive non differiva nei diversi valori di INR, qualora questi risultavano compresi nell'intervallo terapeutico. Analoga conclusione è desumibile da un altro studio (26) su 250 pazienti sottoposti ad estrazioni dentarie con INR compreso fra 1.8-4, sutura della gengiva e compressione locale con Acido Tranexamico. Nel confronto con un gruppo di controllo l'incidenza di complicanze emorragiche era sovrapponibile e le misure locali si sono dimostrate efficaci nel controllare il sanguinamento post estrattivo.

I dati di letteratura e le raccomandazioni attualmente disponibili (11, 23) identificano pertanto una certa evidenza ed un consenso sul modesto rischio emorragico nei pazienti in TAO negli interventi sulla gengiva, nel drenaggio di ascessi e nelle estrazioni semplici di 1 o 2 elementi dentari effettuabili senza modificare il livello di anticoagulazione. La sutura della gengiva e l'applicazione di Acido Tranexamico sono efficaci nella prevenzione e nel controllo dell'emorragia post-operatoria (23-26). Detartrasi ed una accurata igiene orale con antisettici locali nei giorni precedenti l'estrazione sono utili nel ridurre la flogosi ed in definitiva il rischio emorragico. L' INR periprocedurale deve essere mantenuto nell'intervallo terapeutico e comunque <3 (11).

Queste indicazioni possono essere applicate nella maggior parte dei pazienti, tuttavia in chirurgia odontostomatologica, dove il rischio emorragico è prevedibilmente più alto (estrazione multipla o

comunque > 2 elementi dentari , importante flogosi, interventi estesi sul palato o implantologia endossea)
è possibile la riduzione o la sospensione della TAO nella fase preoperatoria e la sua sostituzione con un
trattamento antitrombotico alternativo. Le EBPM rappresentano attualmente il trattamento di scelta.

RACCOMANDAZIONI FCSA

PREMESSE

L'obiettivo è quello di portare il paziente all'intervento chirurgico/manovra invasiva con una emostasi sufficiente, esponendolo comunque per il più breve tempo possibile al rischio tromboembolico.

E' importante che il timing previsto sia rispettato e la procedura non sia rimandata.

Quanto descritto vale per pazienti standard che non rientrano nelle categorie sotto elencate per le quali vanno utilizzati protocolli particolari:

- Interventi ad alto rischio emorragico: ad es. neurochirurgia, prostatectomia, chirurgia oncologica del tratto digerente.
- Chirurgia laparoscopica
- Chirurgia retinica
- Taglio cesareo
- Pazienti con insufficienza renale (creatininemia >3 mg/dL)
- Pazienti con cirrosi epatica
- Chirurgia d'urgenza

CATEGORIE DI RISCHIO TROMBOEMBOLICO

A-Rischio di tromboembolismo elevato

Pazienti con:

- Protesi meccanica mitralica.
- Protesi meccanica aortica non recente o associata a fibrillazione atriale.
- Protesi valvolare con pregresso TE arterioso.
- Fibrillazione striale + pregresso TE arterioso o valvulopatia mitralica.
- Tromboembolismo venoso recente (<1 mese)

B-Rischio di tromboembolismo basso-moderato

Tutti gli altri pazienti in TAO

PROCEDURE RACCOMANDATE

Sono raccomandate tre procedure standard:

- Procedura A (rischio tromboembolico elevato): prevede il bridging da TAO a eparina a dosi intorno al 70% di quelle terapeutiche. Tale scelta è maturata dopo aver preso atto che in Italia non viene considerato sicuro applicare le dosi terapeutiche piene nel bridging mentre è invalsa la pratica di ridurle del 30-40%. Sugli effetti di tale modalità di impiego esistono dati preliminari di uno studio italiano (27). Nella scelta delle dosi raccomandate si è tenuto conto delle confezioni e dei dosaggi disponibili in Italia per le diverse EBPM anche se questo ha comportato inevitabili arrotondamenti e dunque una certa variabilità della dose pro Kg. Per enoxaparina e nadroparina la dose cui tendere è stata fissata intorno a 70 U/Kg x 2. Per le altre eparine la dose media cui tendere è stata circa il 65% della dose terapeutica.
- In alcuni casi non è stato raccomandato un dosaggio per certe eparine per la mancanza in commercio di una formulazione a dose adeguata
- Procedura B (rischio tromboembolico basso-moderato): prevede il passaggio da TAO a eparina a dosi profilattiche.
- Procedura C: la TAO non va sospesa e l'intervento/manovra invasiva va eseguito ad un INR tra 2 e 3.

Procedura A

- Giorno -5: sospensione TAO
- Giorno -4: inizio eparina se il paziente era in acenocumarolo (se paziente in range terapeutico al momento della sospensione)

- Giorno -3: inizio eparina se il paziente era in warfarin (se paziente in range terapeutico al momento della sospensione)
- Usare dosi di EBPM ogni 12 o 24 ore secondo lo schema:

	Nadroparina	Enoxaparina
< 50 kg	2850 U x 2 =0.3 ml x 2/die sottoc	2000 U x 2=0.2 ml x 2/die sotto
50-69 kg	3800 U x 2 =0.4 ml x 2/die sottoc	4000 U x 2=0.4 ml x 2/die sotto
70-89 kg	5700 U x 2 =0.6 ml x 2/die sottoc	6000 U x 2 =0.6 ml x 2/die sotto
90-110 kg	7600 U x 2 =0.8 ml x 2/die sottoc	8000 U x 2=0.8 ml x 2/die sotto
> 110 kg	9500 U x 2 =1 ml x 2/die sottocut	10000 U x 2=1 ml x 2/die sottoc

	Dalteparina (NB x1/die)	Reviparina	Parnaparina	Bemiparina (NB x1/die)
< 50 kg	-----	-----	3200 U x 2/die	3500 U x 1/die
50-69 kg	7500 U x 1/die	4200 U x 2/die	4250 U x 2/die	5000 U x 1/die
70-89 kg	10000 U x 1/die	-----	6400 U x 2/die	-----
90-110 kg	12500 U x 1/die	6300 U x 2/die	-----	7500 U x 1/die
> 110 kg	15000 U x 1/die	6300 U x 2/die	-----	-----

- Ultima somministrazione almeno 12 ore prima dell'intervento
- Controllo INR prima dell'intervento
- Intervento con INR <1.5
- Riprendere eparina alle stesse dosi la mattina successiva (se almeno 12 ore dopo l'uscita dalla sala e se emostasi sicura).
- Giorno + 1: riprendere TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per os).
- Giorno + 2: proseguire TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura)
- Giorno + 3 e successivi: proseguire TAO alla dose abituale (se emostasi sicura).
- Sospendere l'eparina dopo due giorni con INR superiore a 2 (o a 2.5 per pazienti a target 3).

Nota

Il problema del bridging nei pazienti in TAO è enormemente aumentato per l'incremento del numero dei pazienti e per l'aumento dell'età candidabile alla chirurgia. La complessità del problema (disomogeneità delle casistiche per diverso rischio emorragico e tromboembolico, variabilità dei protocolli, difficile condivisione di questi ultimi) rende ragione della scarsità di studi controllati disponibili in letteratura. Pertanto, le linee guida qui presentate si basano sul consenso assai più che sull'evidenza e la forza delle raccomandazioni in esse contenute è da considerare modesta.

Si è cercato di razionalizzare l'approccio al problema, ove è possibile utilizzando i farmaci e le confezioni disponibili sul mercato italiano, al fine di semplificare le procedure. Per quanto riguarda le eparine a basso peso molecolare, l'utilizzo delle confezioni disponibili determina inevitabilmente margini di variazione di dose pro-kg a seconda dei pazienti e delle molecole. Le incertezze sulle dosi realmente efficaci e sicure rendono tali differenze, a giudizio di chi scrive, di scarsa rilevanza clinica.

Procedura B

- Giorno -5: sospensione TAO
- Giorno -4: inizio eparina se il paziente era in acenocumarolo (se paziente in range terapeutico al momento della sospensione)
- Giorno -3: inizio eparina se il paziente era in warfarin (se paziente in range terapeutico al momento della sospensione)
- Usare dosi di eparina profilattiche ogni 24 ore:
 - a. nadroparina : < 50 Kg: 2850 U, 50-70 Kg: 3800 U, > 70 Kg: 5700 U

- b. enoxaparina 4000 U
 - c. dalteparina 5000 U
 - d. reviparina < 50 Kg 1750 U, ≥ 50 Kg 4200 U
 - e. parnaparina 4250 U
 - f. bemiparina 3500 U.
- Ultima somministrazione almeno 12 ore prima dell'intervento
 - Controllo INR prima dell'intervento
 - Intervento con INR <1.5
 - Riprendere eparina a dosi profilattiche la mattina successiva (se almeno 12 ore dopo l'uscita dalla sala e se emostasi sicura).
 - Giorno + 1: riprendere TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura e se il paziente è in grado di assumere farmaci per os).
 - Giorno + 2: proseguire TAO ad una dose del 50% superiore a quella abituale (se emostasi sicura)
 - Giorno + 3 e successivi: proseguire TAO alla dose abituale (se emostasi sicura).
 - Sospendere l'eparina dopo due giorni con INR superiore a 2 (o a 2.5 per pazienti a target 3)

Procedura C

Continuazione della TAO all'INR abituale

INTERVENTI/MANOVRE INVASIVE A CUI SI APPLICANO LE PROCEDURE A O B SECONDO IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO.

Chirurgia maggiore

Chirurgia minore e procedure invasive

a-Gastroenterologia

- Polipectomia
- Ablazione e coagulazione con laser
- Sfinterotomia endoscopica
- Dilatazione pneumatica
- Biopsia ecoguidata
- Trattamento di varici

b-Biopsie a cielo coperto

c- Punture esplorative di cavità

- Toracentesi
- Paracentesi
- Rachicentesi

d-Cataratta con anestesia retrobulbare

e-Procedure cardiologiche

- Cateterismo
- Impianto di pacemaker e defibrillatori

f-Procedure odontoiatriche complesse (a giudizio dello specialista)

INTERVENTI/MANOVRE INVASIVE ALLE QUALI SI APPLICA LA PROCEDURA C

Chirurgia cutanea

Cataratta con anestesia topica (da preferire)

Artrocentesi e iniezioni intessuti molli e articolari

Punture e cateterismi di vene ed arterie superficiali

Puntura sternale e biopsia osteomidollare

Procedure cardiologiche

- Eco transesofageo

Procedure odontoiatriche semplici

- Avulsioni dentarie e altre procedure a giudizio dello specialista

PROTOCOLLI PARTICOLARI

- **Neurochirurgia**
- **Prostatectomia e altri interventi urologici**
- **Chirurgia oncologica del tratto digerente**
- **Chirurgia retinica**
- **Chirurgia laparoscopica**

La ripresa della TAO dopo l'intervento può avvenire anche dopo alcune settimane a seconda della decisione del chirurgo.

- Taglio cesareo

La ripresa della TAO può avvenire a 24-48h dalla procedura o secondo indicazione dell'ostetrico

- Pazienti con insufficienza renale (creatininemia > 3 mg/dL)

Utilizzare EBPM solo se è possibile monitorare l'attività antiXa (prelievo fra 3 e 4 ore dalla somministrazione di eparina) da mantenere fra 0.2 e 0.3 UI/ml in caso di dosi profilattiche e fra 0.5 e 1 UI/ml in caso di dosi terapeutiche.

In caso di utilizzo di ENF a dosi profilattiche non è necessaria alcun monitoraggio, mentre l'APTT ratio dovrebbe essere mantenuto a circa 1.5 a 6 ore dalla somministrazione in caso di dosi terapeutiche.

- Pazienti con cirrosi epatica

La ripresa della TAO dopo l'intervento può avvenire anche dopo alcune settimane a seconda della decisione del chirurgo. In generale comunque il paziente va considerato a più elevato rischio emorragico solo in presenza di grave ipertensione portale, piastrinopenia e/o con INR spontaneo >1.5.

- Chirurgia d'urgenza

Per gli interventi chirurgici urgenti è necessario neutralizzare al più presto la TAO somministrando 10-20 mg di vitamina K₁ (Konakion) per via endovenosa lenta (15-30 minuti) e procedere all'intervento dopo che l'INR è <1.5 (in genere dopo 6-12 ore). Per ripristinare immediatamente un normale meccanismo emostatico è necessario infondere concentrati del complesso protrombinico (se INR 2-3.9: 25 U/kg, se INR 4-5.9: 35 U/kg, se INR > 6: 50 U/kg).

- Anestesia neurassiale

a-Posizionamento/rimozione del catetere per anestesia neurassiale

Devono essere effettuati:

- Ad almeno 10-12 ore dall'ultima iniezione di EBPM
- Ad almeno 2-4 ore dall'interruzione dell'infusione endovenosa o dall'ultima iniezione sottocute di ENF.
- Con un INR < 1.5

b-Successiva somministrazione di eparina dopo posizionamento/rimozione del catetere per anestesia neurassiale

- Dopo almeno 2-4 ore per EBPM
- Dopo almeno 1 ora per ENF

NOTA. Se puntura spinale traumatica attendere per la prima somministrazione di eparina:

- Almeno 6 ore per ENF

- Almeno 24 ore per EBPM

c-Sospensione di FANS e antiplastrinici per interventi in elezione eseguiti con anestesia neurassiale

- *FANS/ASA*

Non rischio rilevante di sanguinamento di per sé ma in associazione ad anticoagulanti.

In pazienti a particolare rischio emorragico si può ipotizzare che una sospensione dei FANS per 3 giorni consenta una completa funzionalità al momento dell'intervento di circa il 50% delle piastrine.

- *Ticlopidina*

Sospendere 10-14 giorni prima dell'intervento

- *Clopidogrel*

Sospendere 7 gg prima dell'intervento

- *Eptibatide e Tirofiban*

Sospendere 4-8 ore prima dell'intervento

- *Abciximab*

Sospendere 24-48 ore prima dell'intervento

PROCEDURA RACCOMANDATA PER LA PREPARAZIONE E L'ESECUZIONE DI AVULSIONI DENTARIE

Periodo precedente la procedura

- Ablazione del tartaro
- Insegnamento delle comuni manovre di igiene domiciliare
- Prescrizione di farmaci (antibiotici, antinfiammatori, clorexidina)
- Programmazione controllo INR

7 giorni prima della procedura

- Preparazione iniziale paradontale con rimozione di placca e tartaro
- Clorexidina per sciacqui orali (soluzione 0.12% , 2 volte al dì)

Il giorno prima della procedura

- Controllare INR
- Intervento con INR <3

Immediatamente prima della procedura

- Antibiotico per chi deve fare la profilassi
- Acido tranexamico in fiale per uso locale
- Ibuprofene 600 mg

Procedura

- Anestesia pericementale intralegamentosa con mepivacaina al 3% senza vasocostrittore
- Utilizzo di suture con punti staccati e con filo non riassorbibile e tamponi di cellulosa ossidata

Fase postchirurgica

- Non assumere cibi o bevande per almeno 2 ore
- Sciacqui con:
 - a) Acido tranexamico soluzione al 5%, 4-5 minuti ogni 6 ore per 5-6 giorni

- b) Clorexidina 0.12%, ogni 12 ore per 7 giorni
- Ibuprofene 600 mg
- Antibiotici se indicati
- In tutti i casi evitare antinfiammatori con importante attività antiplastrinica incluso Chetorolac
- Rimozione sutura in ottava giornata

Bibliografia

1. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2003;108: 3-13
2. Kearon C. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *Hematology* 2003;528-539 (ASH 2003 Ed. book).
3. Watts SA, Gibbs NM. Outpatient management of the chronically anticoagulated patients for elective surgery. *Anaesth Inten Care* 2003; 31: 145-154
4. Ansell JE, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists. Seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:204S-233S
5. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med.* 1997;336: 1506-1511
6. www.anesthesiology.mc.vanderbilt.edu
7. Bonow RO, Carabello B. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *JACC* 1998;32:22S-38S.
8. Heit JA. Perioperative management of the chronically anticoagulated patients. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12: 81-87
9. Ansell JE. The perioperative management of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2003;163: 881-883
10. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-908
11. Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulant therapy. *Am Heart J* 2004;147:3-15.
12. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H et al. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2003; 28: 172–197.
13. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-779.
14. Gerson LB, Gage BF, Owens DK, Triadafilopoulos G. Effect and outcomes of the AGSE guidelines on the periendoscopic management of patients who take anticoagulants. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1717-1724.
15. Dunn AS, Turpie AGG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:901-908.
16. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004;30:1091-1094.
17. Weng AA, Natarajan S, Velangi S, Langtry JAA. Perioperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery. *Br J Dermatol* 2003;149:386-389.
18. Stables G, Lawrence CM. Management of patients taking anticoagulant, aspirin, non-steroidal anti-inflammatory and other anti-platelet drugs undergoing dermatological surgery. *Clinical and Experimental Dermatology* 2002;27:432-435.
19. Knapp PM, Kulb TB, Lingeman JE, Newman DM, Mertz JH, Most PG, Steele RE. Extracorporeal shock lithotripsy-induced perirenal hematomas. *J Urol* 1988;139:700-703.

20. Connor SE, Wingate JP. Management of patients treated with aspirin or warfarin and evaluation of haemostasis prior to prostatic biopsy: a survey of current practice amongst radiologists and urologists. *Clin Radiol* 1999; 54: 598-603.
21. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, Anderson DR, Turpie AG, Bates SM, Desjardins L, Douketis J, Kahn SR, Solymoss S, Wells PS. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation*. 2004;110:1658-63.
22. Moghadam HG, Caminiti MF . Life-threatening hemorrhage after extraction of third molars: case report and management protocol. *J Can Dent Ass* 2002; 68: 670-674.
23. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Int Med* 1998; 158: 1610-1616.
24. Evans IL , Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW. Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial . *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002 ;4: 248-252
25. Blinder D, Manor Y, Martinowitz U, Taicher S. Dental extraction in patients maintained on oral anticoagulant therapy: comparison on INR value with occurrence of postoperative bleeding. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:518-521
26. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli GP, Girolami A. Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinol* 2003; 14: 27-30
27. Baudo F, de Cataldo F, Mostarda G, Ghirarduzzi A, Molinatti M, Pengo V, Poli D, Toso A, Tiraferri E, Morra E. Management of patients on long term oral anticoagulant therapy (OAT) undergoing elective surgery: survey of the Italian anticoagulation clinics . *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1): abs 537