



GUIA PARA EL MANEJO DEL SANGRADO CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES: APIXABÁN, DABIGATRÁN Y RIVAROXABÁN

Autores	Revisores
M ^a Dolores Fraga Fuentes (Servicio de Farmacia) y Virginia Fernández Cisneros (Servicio de Hematología) Versión: 1.0 Fecha: 7 de julio 2012 Versión: 1.1 Fecha: 28/01/2013	Revisado por el Servicio de Hematología Aprobado por la CFyT: 4/02/2013
Fecha próxima revisión: 04/02/2014	



INDICE

Listado de abreviaturas	3
Introducción	4
Indicaciones y dosis	5-7
Propiedades farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes	7
Pruebas de laboratorio	8
Riesgo de sangrado con los nuevos anticoagulantes	8-13
Estrategias para la reversión de la anticoagulación	13-14
Anexos	
ANEXO I. Protocolo de actuación por sangrado por nuevos acos	15-16
ANEXO II. Características de los anticoagulantes	17-22
ANEXO III. Algoritmo para la terapia puente	23
ANEXO IV. Riesgo tromboembólico/ hemorrágico	24
Referencias	25-26



LISTADO DE ABREVIATURAS

AAS	Acido acetil salicílico
ACOs	Anticoagulantes orales
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES	Antiinflamatorios no esteroidicos
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CCP	Concentrados del complejo de protombina
CCPa	Concentrados del complejo de protombina activados
COT	Cirugía ortopédica
CICr	Aclaramiento de creatinina
EMA	European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)
EP	Embolismo pulmonar
ES	Embolia sistémica
FA	Fibrilación auricular
INR	International normalized ratio
rFVIIa	Factor VII recombinante activado
TCE	Tiempo de coagulación de ecarina
TEV	Tromboembolismo venoso
TP	Tiempo de protrombina
TT	Tiempo de trombina
TTd	Tiempo de trombina diluida
TTPa	Tiempo de tromboplastina activada
TVP	Trombosis venosa profunda

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, se dispone de 5 anticoagulantes orales (ACOs), autorizados en España. Concretamente, se trata de dos antagonistas de la vitamina K [warfarina (Aldocumar®) y acenocumarol (Sintrom®)], un inhibidor directo de la trombina [dabigatrán (Pradaxa®)] y dos inhibidores directos del factor Xa [rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®)]. En la figura 1 está representada la cascada de la coagulación y el lugar de acción de los anticoagulantes.

Apixabán y rivaroxabán son inhibidores reversibles, directos y altamente selectivos del factor Xa. No requieren antitrombina III para la actividad antitrombótica. Ambos fármacos inhiben el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protombinasa. Carecen de efectos directos sobre la agregación plaquetaria, aunque inhiben indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Al inhibir el factor Xa, apixabán y rivaroxabán previenen tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Dabigatrán etexilato es un profármaco. Tras la administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante esterasas en plasma y en hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina es un enzima clave en la hemostasia que fundamentalmente cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina, su inhibición dificulta la formación del trombo. Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Figura 1. Cascada de la coagulación y lugar de acción de los anticoagulantes (Tomada de INFAC 2012¹)

ETAPA	CASCADA DE COAGULACIÓN	FÁRMACOS Y NIVEL DE ACTUACIÓN
Iniciación		Warfarina, acenocumarol: II, VII, IX, X Dotrecogina alfa Proteína C
Propagación		Rivaroxabán: Xa Apixabán: Xa Fondaparinux: Xa+ATIII Heparina no fraccionada: ATIII+Xa+IIa Heparina de bajo peso molecular: ATIII+Xa>>IIa
Activación de trombina		Dabigatrán: IIa Ximelagatrán*: IIa

FT: Factor tisular. (I-XII): factores de coagulación. (Ia-XIIa): factores de coagulación activados.

*Suspensión de comercialización por toxicidad hepática



INDICACIONES Y DOSIS

En la tabla 1, aparecen las indicaciones aprobadas por la EMA de apixabán², dabigatrán³ y rivaroxabán⁴, según se refleja en sus respectivas fichas técnicas. Actualmente en el Hospital General La Mancha Centro sólo está disponible dabigatrán (Pradaxa®), para la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular, en segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes adherentes con CHADS2 ≥ 2 que no puedan recibir tratamiento con AVK (intolerancia, problemas de monitorización del INR, interacciones farmacológicas) o que tras iniciar el tratamiento con AVK muestren un control del INR pobre (TTR <65%).

En la tabla 2 se recoge la posología en TVP, en la tabla 3 la posología en prevención del ictus asociado a FA y en la tabla 4 la posología en prevención de TEV en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o de rodilla. Se aconseja consultar las fichas técnicas, para estar más actualizado, ya que lo que aquí este recogido se actualizó en enero de 2013.

Tabla 1. Indicaciones aprobadas.		
Principio activo	EMA	
	Prevención TEV ^a en COT	Prevención ictus en FA no valvular ^b
Apixabán	X	X
Dabigatrán	X	X
Rivaroxaban ^c	X	X

^a Prevención tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. ^b Prevención de ictus o embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular. ^c Rivaroxabán también tiene aprobado por la EMA, la indicación de Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos.

Tabla 2. Posología en TVP.			
	Ficha Técnica de la EMA-AEMPS		
Rivaroxaban ^a	La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de la TVP recurrente y de la EP, según se indica en la tabla siguiente.		
		Pauta de tratamiento	Dosis máxima diaria
	Días 1 a 21	15mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
	La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación minuciosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia. La duración corta del tratamiento (3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p.ej. cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanente o TVP idiopática. La experiencia con rivaroxabán en esta indicación durante más de 12 meses es limitada.		
	<i>Insuficiencia renal</i>		
	No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (CICr 50 a 80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30 a 49 ml/min) o grave (CICr de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas: - Se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas. Después, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día. Los limitados datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (CICr 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán aumentan significativamente. Por lo tanto, debe usarse con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un CICr < 15 ml/min.		
	<i>Insuficiencia hepática</i>		
	Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.		



Tabla 3. Posología en la prevención de ictus asociado a FA

Apixabán	Dabigatrán	Rivaroxabán
<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda:</p> <p>- 5 mg administrados dos veces al día por vía oral.</p> <p><i>Reducción de dosis</i> La dosis recomendada es de 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FANV y al menos dos de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl (133 micromoles/l).</p> <p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS <i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. -ClCr de 15-29 ml/min usar con precaución. -ClCr $<$15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda.</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). -Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. -No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. -Deben determinarse los niveles iniciales de GOT como parte de la monitorización del tratamiento. Pacientes con enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT $>$2xLSN) o bilirrubina total \geq1,5xLSN emplear con precaución.</p>	<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda:</p> <p>- 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día</p> <p>-Los pacientes entre 75-80 años deben tratarse con una dosis diaria de 300 mg, tomados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. A criterio del médico, se puede considerar individualmente una dosis de 220 mg administrada en 1 cápsula de 110 mg dos veces al día cuando el riesgo tromboembólico es bajo y el riesgo de hemorragia es alto. -Los pacientes de 80 años de edad o más deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.</p> <p><i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-Contraindicado en pacientes con un ClCr $<$ 30 ml/min. -En pacientes con ClCr 30-50 ml/min la dosis recomendada es 300 mg tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día, sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar la dosis a 220 mg día, una cápsula de 110 mg dos veces al día. -No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50-80 ml/min).</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas $>$ 2 veces el límite superior de la normalidad se excluyeron del estudio, por ello no se recomienda el uso en esta población.</p>	<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda</p> <p>-20 mg una vez al día.</p> <p>-Los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores con valores del AUC 1,5 veces superiores. No es necesario un ajuste de la dosis.</p> <p><i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-ClCr entre 30-49 ml/min: dosis 15 mg/día. -ClCr de 15 a 29 ml/min: 15 mg/día usar con precaución (las concentraciones plasmáticas pueden aumentar en estos pacientes, en promedio, 1,6 veces.) -No se recomienda el uso en pacientes con un ClCr $<$15 ml/min.</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. -Precaución en pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.</p>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta sobre nuevas recomendaciones del control de la función renal en pacientes tratados con dabigatrán el 27 de octubre de 2011⁵

Las nuevas recomendaciones de control de la función renal son las siguientes:

- **Antes de iniciar el tratamiento con dabigatrán debe evaluarse la función renal en todos los pacientes, calculando el aclaramiento de creatinina (ClCr), con el fin de excluir a pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr $<$ 30 ml/min).**
- **Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, uso concomitante de determinados medicamentos).**
- **En pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal moderada o leve, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año.**



Tabla 4. Posología en prevención de TEV de la COT

Apixabán	Dabigatrán	Rivaroxabán
<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda:</p> <p>- 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica</p> <p><i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. -ClCr de 15-29 ml/min usar con precaución. -ClCr <15 ml/min, o en pacientes sometidos a diálisis, no se recomienda.</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B). -Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. -No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave. -Deben determinarse los niveles iniciales de GOT como parte de la monitorización del tratamiento. Pacientes con enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT >2xLSN) o bilirrubina total $\geq 1,5xLSN$ emplear con precaución.</p>	<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda:</p> <p>- 220 mg administrados una vez al día (2 cápsulas de 110 mg). El tratamiento debe iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día</p> <p>-Los pacientes > 75 años deben tratarse con una dosis diaria de 150 mg, tomados una vez al día (dos cápsulas de 75 mg).</p> <p><i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-Contraindicado en pacientes con un ClCr < 30 ml/min. -En pacientes con ClCr 30-50 ml/min la dosis recomendada es 150 mg tomados en 2 cápsulas de 75 mg una vez al día.</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Los pacientes con elevación de las enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de la normalidad se excluyeron del estudio, por ello no se recomienda el uso en esta población.</p>	<p>Ficha técnica de la EMA-AEMPS recomienda:</p> <p>-10 mg una vez al día. La dosis debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya establecido la hemostasia.</p> <p>- Duración: 5 semanas en cirugía mayor de cadera y 2 semanas en cirugía mayor de rodilla Los pacientes de edad avanzada presentan concentraciones plasmáticas mayores con valores del AUC 1,5 veces superiores. No es necesario un ajuste de la dosis.</p> <p><i>Insuficiencia renal:</i></p> <p>-No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal leve (ClCr entre 50-80 ml/min) ni moderada (ClCr de 30 a 49 ml/min) - Usar con precaución en insuficiencia renal grave (ClCr de 15 a 29 ml/min) -No se recomienda el uso en pacientes con un ClCr <15 ml/min.</p> <p><i>Insuficiencia hepática:</i></p> <p>-Contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. -Precaución en pacientes cirróticos con disfunción hepática moderada (Child Pugh B) si no está asociada a coagulopatía.</p>

En el Anexo I está disponible la tabla 5 con las características de los anticoagulantes orales y la tabla 6 con aspectos claves a considerar con los nuevos anticoagulantes.

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

Propiedades Farmacodinámicas de los nuevos anticoagulantes⁶			
	APIXABÁN	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN
Inhibición directa del factor	Xa	II a	Xa
Biodisponibilidad	80%	6%	80%
T_{máx}	1-3 h	1-3 h	1-3 h
Unión a proteínas	84%	35%	92-95%
Clrenal	25%	80%	33%
Vida media de eliminación si:			
ClCr >80 ml/min	15,1h	13,8h	8,3h
ClCr 50-79 ml/min	14,6 h	16,6 h	8,7 h
ClCr 30-49 ml/min	17,6 h	18,7 h	9 h
ClCr <30 ml/min	17,3 h	27,5 h	9,5 h



PRUEBAS DE LABORATORIO

Como resultado de la inhibición del factor Xa o de la trombina, apixabán, rivaroxabán y dabigatrán prolongan las pruebas de coagulación como el tiempo de protrombina (TP), INR y el de coagulación. Estas pruebas son medidas cualitativas, no cuantitativas y por tanto no permiten conocer el estado de coagulación de un paciente concreto. Además, están sujetos a alto grado de variabilidad. No se recomiendan por tanto para evaluar los efectos farmacodinámicos de ninguno de estos fármacos.

Actualmente la monitorización terapéutica de los nuevos anticoagulantes orales no está indicada. Aunque existen ciertas situaciones en las que puede ser útil valorar el efecto residual del fármaco: paciente con sangrado, a nivel preoperatorio y paciente expuesto a un trauma.

Existen diversidad de pruebas de laboratorio, tanto general como específicas: TP, tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa), tiempo de trombina (TT). Por lo general los nuevos anticoagulantes prolongan estas pruebas, sin embargo el grado de prolongación no predice los niveles del fármaco y no proporcionan una valoración exacta del riesgo de hemorragia quirúrgica en pacientes con estos tratamientos orales

RIESGO DE SANGRADO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

La principal complicación del tratamiento anticoagulante es el incremento en el riesgo de sangrado, que puede ser grave y difícil de controlar. La edad es un factor de riesgo significativo para el sangrado, la cirugía y/o el trauma pueden incrementar este riesgo. Los nuevos anticoagulantes no tienen un antídoto específico para revertir su efecto anticoagulante en caso de un sangrado grave, una cirugía urgente o una sobredosis⁷.

Si analizamos cada uno de los anticoagulantes podemos considerar los siguientes aspectos:

▪ DABIGATRÁN

La vida media de dabigatrán sugiere que los niveles y efectos del medicamento disminuyen alrededor del 50% a las 12-18 horas después de la dosis más reciente, y los niveles valle a un 25% del estado de equilibrio previo 24 h después de interrumpir dabigatrán. No se conoce el nivel más seguro para cirugía o procedimiento no invasivo⁸. Las pautas de discontinuación por procedimiento quirúrgicos o invasivos según su ficha técnica³ son:

Tabla 7. Resumen de pautas de discontinuación de dabigatrán antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos			
Función renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	≈ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-<80	≈ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-<50	≈ 18	4 días antes	2-3 días antes(>48 horas)

Para pacientes con un riesgo elevado de sangrado, debe realizarse un control de PPTa el día antes de la cirugía. Un resultado norma, definido por el laboratorio local, indica efecto no clínicamente significativo de dabigatrán⁹.

Si es necesaria una intervención aguda, se debe discontinuar temporalmente el tratamiento con dabigatrán. La cirugía/ intervención se deberá retrasar, si es posible, hasta al menos 12 horas después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, el riesgo de hemorragia puede



aumentar. Este riesgo de hemorragia debe ser valorado frente a la urgencia de la intervención. (Ver tabla 6)

Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores farmacodinámicos y farmacocinéticos	Edad ≥ 75 años
Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	Principales: <ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal moderada (ClCr 30-50 ml/min)• Medicación concomitante con inhibidores de la gp-P Secundarios: <ul style="list-style-type: none">• Bajo peso corporal (<50 kg)
Interacciones farmacodinámicas	<ul style="list-style-type: none">• AAS• AINES• Clopidogrel
Enfermedades/ procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none">• Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos• Trombocitopenia o defectos funcionales de las plaquetas• Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa• Hemorragia gastrointestinal reciente• Biopsia reciente o trauma mayor• Hemorragia intracraneal (HIC) reciente• Cirugía cerebral, espinal u oftálmica• Endocarditis bacteriana

En general, dabigatrán no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación. Sin embargo, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para evitar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales. La prueba de INR (tiempo de protrombina) es poco fiable en pacientes en tratamiento con dabigatrán y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR. El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil pero estas pruebas no están estandarizadas y los resultados se deben interpretar con precaución. Dabigatrán prolonga el tiempo de trombina (TT), el TCE y el TTPa. La prueba del tiempo de trombina diluida (TTd) calibrada proporciona una estimación de la concentración plasmática de dabigatrán que se puede comparar con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán esperadas. El TCE puede proporcionar una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina³.

El TTPa es una prueba ampliamente disponible y es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán. Sin embargo, la prueba del TTPa posee una sensibilidad limitada y no es adecuada para una cuantificación precisa del efecto anticoagulante, especialmente a concentraciones plasmáticas elevadas de dabigatrán. Valores altos del TTPa deben interpretarse con precaución. A pesar de la gran variabilidad, unos valores normales de PPTa indican ausencia de un efecto significativo de dabigatrán, mientras que un valor de PPTa > 2,5 a 12 horas después de la dosis de dabigatrán es sugestivo de un exceso de actividad anticoagulante⁹.

Según se indica en la ficha técnica, la tabla 8 muestra los límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo hemorrágico.



Tabla 8. Límites de las pruebas de coagulación en el valle que se pueden asociar a un mayor riesgo de hemorragia

Prueba (valor en el valle)	Indicación	
	Prevención de TEV	Prevención de ictus y embolia sistémica
TTd [ng/ml]	>67	>200
TCE [x veces el límite superior de la normalidad]	No hay datos disponible	>3
TTPa [x veces el límite superior de la normalidad]	>1,3	>2
INR	No debe realizarse	No debe realizarse

TTPa e INR: Disponibles en HG La Mancha Centro

Dabigatrán no tiene antídoto y el manejo de la hemorragias que amenazan la vida es empírico. Existe evidencia indirecta en modelos animales y estudios in vitro que sugieren que el factor VIIa recombinante o complejo protrombínico pueden ser de utilidad, también la hemodiálisis. Experimentos in vitro sugieren que la administración de carbón activo de manera temprana (2-4 horas de la administración) puede reducir la absorción de dabigatrán^{10,11}.

En pacientes con función renal normal, la mitad de los niveles de fármaco en estado estacionario permanecen 12 horas después de interrumpir el medicamento; siendo un cuarto a las 24 horas. Por esto, es importante verificar el momento de administración de la última dosis de dabigatrán. Para episodios de sangrados menores, interrumpir 1 ó dos dosis de dabigatrán hasata que se resuelva el sangrado, puede ser suficiente⁹.

El protocolo de manejo de sangrado con dabigatrán está reflejado en el Anexo I.

▪ RIVAROXABÁN

Tabla 9. Resumen de pautas de discontinuación de rivaroxabán antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos¹²

Función renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Suspensión de dabigatrán antes de cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
> 30	≈ 12 (11-13)	2 días antes	24 horas antes
< 30	No conocida	4 días antes	2 días antes

Rivaroxabán modifica el TP de forma dosis-dependiente, con una correlación estrecha con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98), si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR (razón internacional normalizada) sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante. En los pacientes sometidos a una intervención de cirugía ortopédica mayor, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 seg (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.). El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico del rivaroxabán. La actividad anti-factor Xa también está afectada por rivaroxabán; no obstante, no se dispone de un patrón para la calibración⁴.

En la práctica clínica, no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán.



En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinary) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas cuando se considere apropiado.

Factores que pueden aumentar el riesgo de hemorragia

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de dabigatrán	<p>En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia.</p> <p>Debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con ClCr < 15 ml/min.</p> <p>Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros tratamientos que actúen como inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., claritromicina, telitromicina) ya que el modelo farmacocinético muestra un incremento de las concentraciones de rivaroxabán en estos pacientes.</p>
Interacciones	<p>No se recomienda utilizar rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia</p> <p>Precaución si los pacientes reciben tratamiento con:</p> <ul style="list-style-type: none">• AINEs• AAS• Inhibidores de la agregación plaquetaria• Otros antitrombóticos
Enfermedades/procesos con riesgos hemorrágicos especiales	<ul style="list-style-type: none">• trastornos de la coagulación, congénitos o adquiridos• hipertensión arterial grave no controlada• enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa• úlcera gastrointestinal reciente• retinopatía vascular• hemorragia intracraneal o intracerebral reciente• anomalías vasculares intramedulares o intracerebrales• cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente• bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar



Actualmente no existe un antídoto específico para revertir los efectos de rivaroxabán. En caso de sobredosis el uso de carbón activo reduce la absorción, tal como se especifica en su ficha técnica⁴. Debido a su elevada unión a las proteínas plasmáticas es poco probable que pueda ser dializable. En caso de sangrado activo posibles estrategias actuales incluyen suspender el tratamiento y administrar productos sanguíneos, aunque no hay evidencia. También se ha sugerido el uso de complejo protrombínico o Factor VIIa.

El protocolo de manejo de sangrado con rivaroxabán está reflejado en el Anexo II.

▪ APIXABÁN

Apixabán prolonga las pruebas de coagulación como el TP, INR y el TTPa. Los cambios observados en estas pruebas de coagulación con el uso de la dosis terapéutica son pequeños y están sujetos a un alto grado de variabilidad. No se recomiendan para evaluar los efectos farmacodinámicos de apixabán².

Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa de forma evidente por la disminución de la actividad enzimática del Factor Xa. La actividad anti-Factor Xa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de apixabán. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa de apixabán es lineal en un amplio rango de dosis de apixabán. Cuando se mide a través de la actividad antifactor Xa, los cambios de concentraciones de apixabán observados tras administrar distintas dosis están mejor correlacionados y son menos variables que cuando se mide con las pruebas de coagulación.

No se dispone de un antídoto para apixabán. Una sobredosis de apixabán puede producir un riesgo más elevado de sangrado. En caso de producirse complicaciones hemorrágicas, se debe interrumpir el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Debe considerarse la instauración del tratamiento apropiado (por ejemplo, hemostasis quirúrgica o la transfusión de plasma fresco congelado).

En voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixabán redujo la AUC media de apixabán en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax. La semivida de eliminación de apixabán disminuyó de 13,4 horas cuando se administró apixabán solo a 5,3 horas y 4,9 horas respectivamente, cuando se administró carbón activado a las 2 y 6 horas de la administración de apixabán. Por tanto, la administración de carbón activado puede utilizarse para manejar la sobredosis o ingestión accidental de apixabán.

Si el sangrado pusiera en peligro la vida del paciente y no se pudiera controlar con las medidas anteriores, puede considerarse la administración de factor VIIa recombinante. Sin embargo, actualmente no hay experiencia con el uso de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixabán. Debe considerarse la redosificación del factor VIIa recombinante y ajustar la dosis dependiendo de la mejoría del sangrado.

Siegal et al¹³ recogen en una tabla el efecto de los nuevos anticoagulantes en las pruebas de coagulación más comúnmente usadas.

Table 2 Effect of novel oral anticoagulants on commonly used coagulation tests

Novel anticoagulant	Prothrombin time (PT)	Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Thrombin clotting time (TCT)	Ecarin clotting time	Haemoclot assay	Anti-factor Xa activity	
						Clot-based	Chromogenic
Dabigatran	↑ or no change (low sensitivity, varies with reagents)	↑ (varies with reagents)	↑	↑	↑ ^a	↑	ND
Rivaroxaban	↑ or no change (not sensitive at low concentrations, varies with reagents)	↑ or no change (less sensitive than PT)	—	—	—	↑	↑ ^a (sensitive and specific when calibration curve used)
Apixaban	↑ or no change (other tests more sensitive, may vary with reagents)	↑ or no change (other tests more sensitive, may vary with reagents)	—	—	—	↑ ^a	↑ ^a

ND, no data.

^aPreferred test. Adapted from previously published review articles.^{41,59}

ESTRATEGIAS PARA LA REVERSIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN

Debido a que el uso de cualquier anticoagulante puede ser complicado por la posibilidad de sangrados, se hace necesario conocer el mecanismo de acción, el aclaramiento y la vida media de cada uno de los agentes. La elección del método de reversión depende de la farmacología del agente, de la urgencia clínica y de la gravedad del sangrado¹⁴.

Actualmente no existe un antídoto específico y existen diversas estrategias, Arellano-Rodrigo et al presentaron un resumen en el 54th ASH Meeting (diciembre 2012) sobre la reversión de los efectos de rivaroxabán y dabigatrán¹⁵. Concluyen que los tratamientos con rivaroxabán y dabigatrán producen alteraciones de las pruebas de laboratorio relacionadas con su acción anticoagulante. Estas alteraciones fueron compensadas de forma variable o revertidas por diferentes concentrados. Las estrategias de reversión pueden diferir dependiendo del agente anticoagulante y de su mecanismo de acción. Según los autores las alteraciones de la hemostasia inducidas por rivaroxabán fueron revertidas por todos los concentrados testados (CCPs, CCPa y rFVIIa), la reversión de los efectos de dabigatrán sólo se observó con CCPa. Estos son los resultados preliminares de un ensayo clínico en marcha (REVANT)¹⁶. En la tabla siguiente se recogen los diferentes antídotos en investigación⁷:

Comparison of the Pharmacokinetic Features of Oral Factor Xa and Thrombin Inhibitors [10–15]			
Parameter	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran etexilate
Route of administration	Oral	Oral	Oral
Molecular weight (Da)	460	436	628
Drug–drug interactions	Potent inhibitors of CYP3A4	Potent inhibitors and inducers of CYP3A4 or P-glycoprotein	Potent inducers of P-glycoprotein
Oral bioavailability	50% in humans (10 mg)	80–100% in humans (10 mg)	6.5% in humans (220 mg)
t_{max} (hr)	1–3	2–4	0.5–2
$t_{1/2}$ (hr)	8–15 (healthy volunteers)	5–9 (healthy volunteers)	12–14 (healthy volunteers)
Effect of food	NR	Delayed absorption with food	Delayed time to peak plasma concentrations (by 2 hr)
Elimination	Approximately 25% is excreted via the kidneys and the remainder (about ~ 55%), via the fecal route	One-third (unchanged) in the urine, two-thirds undergoes metabolic degradation, of which half is excreted via the kidney and half via the hepatobiliary route	After intravenous dosing, eliminated primarily in the urine (85%); fecal excretion accounts for 6% of the administered dose

CYP3A4 = cytochrome P450 3A4; NR = not reported; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time to maximum plasma concentration.

Kaatz et al⁶ proponen una guía para reversión de sangrado en la que recogen las distintas posibilidades:



Suggestions for Reversal of New Oral Anticoagulants

	Apixaban	Dabigatran	Rivaroxaban
Oral activated charcoal	Yes	Yes	Yes
Hemodialysis	No	Yes	No
Hemoperfusion with activated charcoal	Possible	Yes	Possible
Fresh frozen plasma	No	No	No
Activated factor VIIa	Unclear	Unclear	Unclear
3-factor PCC	Unclear	Unclear	Unclear
4-factor PCC	Possible	Possible	Possible



ANEXO I Protocolo de actuación para el Manejo del sangrado en paciente anticoagulado con dabigatán^{17, 18}, rivaroxabán^{19, 18} y apixabán

CONSULTAR CON UN HEMATÓLOGO CUALQUIER EVENTO HEMORRÁGICO ATRIBUIBLE AL TRATAMIENTO CON LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES. En caso de sangrado en paciente anticoagulado con los nuevos anticoagulantes se debe **SUSPENDER EL FÁRMACO** y valorar el grado de sangrado*. Actualmente no se dispone de un antídoto específico para neutralizar el efecto del Dabigatán.

SANGRADO LEVE

- Suspender el fármaco
- Realizar estudio de coagulación y hemograma urgentes
- Valorar **ácido tranexámico (Amchafibrin®)** 15 mg/kg hasta 4 veces al día, en sangrado de origen en mucosas NO UROLÓGICO
- Reintroducir el fármaco a mitad de dosis durante un corto período y luego dosis plena

SANGRADO MODERADO A SEVERO

- Suspensión inmediata del anticoagulante y de los fármacos antiagregantes/AINES, en su caso
- Monitorización de constantes y realización de hemograma, estudio básico de coagulación y perfiles renal y hepático urgentes
- Medidas locales (compresión mecánica, considerar cirugía o vendaje)
- Administración de sueros: Intentar mantener una buena función renal, ya que el fármaco se elimina vía renal
- Localización de la hemorragia y plantear tratamiento quirúrgico/endoscópico según el caso
- Considerar transfusión de concentrados de hematíes o plaquetas según los criterios transfusionales habituales
- Administración de agentes antifibrinolíticos ácido tranexámico (Amchafibrin®) 15-30 mg/kg iv
- Aplicación de carbón activado si la toma del fármaco es inferior a 2 horas
- Si fibrinógeno <150 mg/dl, administrar 1 g de Haemocompletan® IV

SANGRADO QUE AMENACE LA VIDA

- Aplicar las mismas medidas que en sangrado moderado a severo
- Intentar revertir los efectos del anticoagulante:**
- ❑ DABIGATRAN: Factor VII recombinante (Novoseven®). 90 mcg/kg
 - ❑ RIVAROXABAN Y APIXABAN: Concentrado de complejo protrombínico (Prothromplex®), 30-50 U/kg y Novoseven® , 90 mcg/kg, en caso de fallo.

En caso de dabigatán valorar hemodiálisis si fallo renal



* Consideramos sangrado de moderado a severo cuando hay una reducción de la Hb en 2 puntos, transfusión de 2 o más concentrados de hematíes o sangrado en algún órgano o área (p.e. intraocular, intracraneal, intramuscular con sd compartimental, intraarticular, sangrado pericárdico)

Consideramos sangrado que amenaza la vida del paciente cuando hay una reducción de Hb de 5 puntos, transfusión de 4 o más concentrados de hematíes, hipotensión que requiera medicación inotrópica o sangrado que requiera intervención quirúrgica.



ANEXO II

Tabla 5. Características comparadas de los anticoagulantes orales					
Nombre	Apixabán (Eliquis®)	Rivaroxabán (Xarelto®)	Dabigatrán (Pradaxa®)	Acenocumarol (Sintrom®)	Warfarina (Aldocumar®)
Presentaciones autorizadas (20-01-2013)	Comprimidos 2,5 mg	Comprimidos 10 mg, 15 mg y 20 mg	Cápsulas de 75 mg, 110 mg y 150 mg.	Comprimidos de 1 mg y 4 mg	Comprimidos de 1 mg, 3 mg, 5 mg y 10 mg
Indicaciones aprobadas (AEMPS)	<p>Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.</p> <p>Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos; edad \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA). (indicación aprobada por la EMA en noviembre de 2012)</p> <p>No se recomienda su uso en pacientes con ClCr$<$15 ml/min o en pacientes sometidos a diálisis</p>	<p>Presentación de 10 mg Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (presentación de 10 mg).</p> <p>Presentación de 15 y 20 mg Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.</p> <p>Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de la TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos. (pendiente de condiciones de financiación)</p>	<p>Presentación de 75 mg y 110 mg Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas en ambos casos.</p> <p>Presentación de 110 mg y 150 mg Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica (ES) previos • Fracción de eyección ventricular izquierda $<$ 40% • Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA) • Edad \geq 75 años • Edad \geq 65 años asociada a uno de los siguientes: <i>diabetes mellitus</i>, enfermedad coronaria o hipertensión </p>	<p>Profilaxis y tratamiento de las afecciones tromboembólicas</p>	<p>Profilaxis y/o tratamiento de TV y en EP Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y/o sustitución de válvulas cardíacas Tras infarto de miocardio, reduce el riesgo de muerte por recurrencias o episodios tromboembólicos</p>
Mecanismo de acción	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo de la trombina	Antagonista de la vitamina K	Antagonista de la vitamina K
Posología	Vía oral. FANV: 5mg/12h. Prevención del TEV: 2,5 mg/12 h No requiere ajuste por función renal	Vía oral. FANV: 20mg/24h Prevención del TEV: 10 mg/24 h. Tratamiento de la TVP y prevención de la TVP recurrente y de la EP: 15 mg/12 horas (3 semanas), a partir del día 22 20 mg/24 horas Con ajuste por función renal	Vía oral. FANV: 150mg/12 h Prevención del TEV: 220 mg/24 h (modificación de dosis en determinados grupos) Con ajuste por función renal	Vía oral Pauta diaria variable 1 a 4mg, en ocasiones más alta. Pauta según INR (objetivo: 2.0-3.0).	Vía oral Pauta diaria variable 2 a 10mg, en ocasiones más alta. Pauta según INR (objetivo: 2.0-3.0).



Monitorización de parámetros de coagulación	No precisa Acción monitorizable (TP, factor Xa)	No precisa Acción monitorizable (TP, factor Xa)	No precisa Acción NO monitorizable actualmente	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, una vez a la semana durante el primer mes y luego un control mensual	INR. Se recomienda su determinación antes de iniciar el tratamiento y cada 24 h, hasta establecer la dosis de mantenimiento. Posteriormente, una vez a la semana durante el primer mes y luego un control mensual
Antídoto	No disponible	No disponible	No disponible	Vitamina K	Vitamina K
Vida media	12 h	7-11 h	13-18 h	8-11 h (efecto sobre la hemostasia más duradero)	31 y 48 h para los isómeros S y R, respectivamente (efecto sobre la hemostasia más duradero)

Tabla 6. Características de los nuevos anticoagulantes			
	Dabigatrán (Pradaxa®)³	Rivaroxabán (Xarelto®)⁴	Apixabán (Eliquis®)²
Contraindicaciones	<p>Pacientes con insuficiencia renal grave (CCr < 30 ml/min)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hemorragia activa clínicamente significativa Lesiones o enfermedades con un riesgo significativo de sangrado mayor como por ejemplo úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, apixabán, etc.) excepto bajo las 	<p>Hemorragia activa, clínicamente significativa. Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C</p> <p>Embarazo y lactancia Rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.</p> <p>Rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento.</p>	<p>Sangrado activo, clínicamente significativo.</p> <p>Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado clínicamente relevante</p> <p>Lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor como una úlcera gastrointestinal existente o reciente; presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica; reciente hemorragia intracraneal; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares; o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.</p> <p>Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de heparinas (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, rivaroxabán, dabigatrán, etc.), excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de</p>



	<p>circunstancias de cambio de tratamiento a o desde dabigatrán o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia • Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y tacrolimus, posaconazol y dronedarona <p>Dabigatrán está contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas²⁰</p> <p><u>Embarazo y lactancia</u> Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con dabigatrán. No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.</p> <p>El periodo de lactancia natural debe interrumpirse durante el tratamiento con Dabigatrán.</p>		<p>estos a apixabán y viceversa o cuando las heparinas no fraccionadas se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial.</p> <p><u>Embarazo y lactancia</u> No se recomienda apixaban durante el embarazo.</p> <p>Se desconoce si apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna.. No se puede excluir un riesgo en recién nacidos y lactantes. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o si interrumpir/suspender el tratamiento con apixaban.</p>
<p>Interacciones</p>	<p>Aumentan las concentraciones de dabigatrán: amiodarona, verapamilo, quinidina, ketoconazol y claritromicina.</p> <p>En caso de recibir amiodarona, verapamilo o quinidina en pacientes con función renal normal tratados con dabigatrán para la prevención del TEV, debe reducirse la dosis de dabigatrán a 150 mg una vez al día</p> <p>Disminuyen las concentraciones de dabigatrán: la rifampicina, la Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>), la carbamazepina o la fenitoína. Deben evitarse estos medicamentos</p>	<p>El uso concomitante de rivaroxabán con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej. rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una disminución de las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. Los inductores potentes del CYP3A4 deben administrarse concomitantemente con precaución.</p> <p>No se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp; y pueden, por lo tanto, aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante, que puede llevar a un aumento del riesgo de</p>	<p>Debido al aumento del riesgo de sangrado, está contraindicado el tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.</p> <p>No se recomienda el uso de apixabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp, tales como antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos medicamentos pueden duplicar la exposición a apixabán o aumentarla aun más en presencia de factores adicionales que aumentan la exposición a apixabán (por ejemplo insuficiencia renal grave).</p> <p>La administración concomitante de apixabán con inductores potentes del CYP3A4 y de la</p>



		<p>hemorragia.</p> <p>Cabe esperar que el fluconazol tenga un menor efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede administrarse concomitantemente con precaución.</p> <p>Debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos. Para los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad gastrointestinal ulcerosa, deberá considerarse un tratamiento profiláctico adecuado.</p>	<p>P-gp (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan) puede causar una reducción de ~50% en la exposición a apixabán. Los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben co-administrarse con precaución.</p>
Actitud ante cirugía	<p>Cirugía urgente interrumpir al menos 12 horas antes</p> <p>Cirugía programada: según riesgo hemorrágico de la intervención y función renal del paciente (ver tabla)</p> <p><u>Anestesia epidural/anestesia espinal</u> Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatrán etexilato.</p>	<p>Interrumpir por lo menos 24 horas antes de cirugía</p> <p>Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de rivaroxabán. La siguiente dosis de rivaroxabán debe administrarse en un plazo no inferior a seis horas después de la retirada del catéter.</p> <p>Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán deberá retrasarse 24 horas.</p>	<p>Discontinuar al menos 48 horas antes de una cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo moderado o elevado de sangrado.</p> <p>Discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado.</p> <p>El tratamiento con apixabán debe reiniciarse tan pronto como sea posible, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasis adecuada.</p> <p>Los catéteres epidurales o intratecales permanentes deben retirarse al menos 5 horas antes de la dosis inicial de apixabán</p>
Cambio de un AVK al nuevo ACO	<p>Los AVK deben suspenderse. Se puede administrar dabigatrán tan pronto como el INR sea < 2,0</p>	<p><u>Prevención del ictus y de la embolia sistémica</u> Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 3,0$.</p> <p><u>Tratamiento del TVP, prevención del TVP y de la EP</u> Interrumpir el tratamiento con AVK e iniciar el tratamiento con rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.</p>	<p>Discontinuar el tratamiento con el AVK e iniciar el tratamiento con apixabán cuando el INR sea < 2,0.</p>



<p>Cambio de nuevo ACO a un AVK</p>	<p>Se debe ajustar el tiempo de inicio del AVK en función del CICr de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CICr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán etexilato • CICr \geq 30- < 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán etexilato <p>No se debe realizar la prueba del INR hasta que haga como mínimo 2 días que se ha suspendido dabigatrán.</p>	<p>Administrar simultáneamente hasta que el INR sea \geq 2,0. Durante los dos primeros días del periodo de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxabán y AVK el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.</p>	<p>Continuar con la administración de apixabán durante al menos dos días después de empezar el tratamiento con AVK. Después de 2 días de coadministración de apixabán con AVK, medir el INR antes de la próxima dosis programada de apixabán. Continuar la coadministración de apixabán y el AVK hasta que el INR sea \geq 2,0.</p>
<p>Cambio del anticoagulante parenteral al nuevo ACO</p>	<p>Dabigatrán etexilato se debe administrar 0-2 horas antes del momento previsto para administrar la siguiente dosis programada del tratamiento alternativo o en el momento de discontinuación en caso de tratamientos continuos (p. ej. heparina no fraccionada intravenosa (HNF))</p>	<p>Los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben iniciar el tratamiento con rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) rivaroxabán deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.</p>	<p>El cambio de tratamiento con anticoagulantes parenterales a apixabán puede hacerse en la siguiente dosis programada</p>
<p>Cambio del nuevo ACO al anticoagulante parenteral</p>	<p><u>Prevención de TEV</u> Se recomienda esperar 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán a un anticoagulante parenteral</p> <p><u>Prevención del ictus en fibrilación auricular</u> Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis antes de cambiar de dabigatrán etexilato a un anticoagulante parenteral</p>	<p>La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán</p>	<p>El cambio de tratamiento con apixabán a anticoagulantes parenterales puede hacerse en la siguiente dosis programada</p>
<p>INFORMACIÓN AL PACIENTE</p>			
<p>Dosis olvidada</p>	<p><u>Prevención del TEV</u> Se recomienda continuar con las dosis diarias restantes de dabigatrán etexilato a la misma hora del día siguiente. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.</p> <p><u>Prevención del ictus en FA</u> Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatrán etexilato hasta 6 horas antes de la</p>	<p><u>Prevención del ictus y ES</u> Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente rivaroxabán y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.</p> <p><u>Tratamiento de la TVP y prevención de la TVP recurrente y de la EP</u></p>	<p>Si se omite una dosis, el paciente debe tomar apixabán inmediatamente y continuar con la toma dos veces al día como antes.</p>



	<p>próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas.</p>	<p>Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente rivaroxabán para garantizar una toma de 30 mg al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.</p> <p>Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 20 mg una vez al día (día 22 en adelante), deberá tomar inmediatamente la dosis, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no deberá duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.</p>	
--	--	---	--

ANEXO III. Algoritmo de la terapia puente para AVK y los nuevos anticoagulantes. Tomada de Gallego P et al²¹

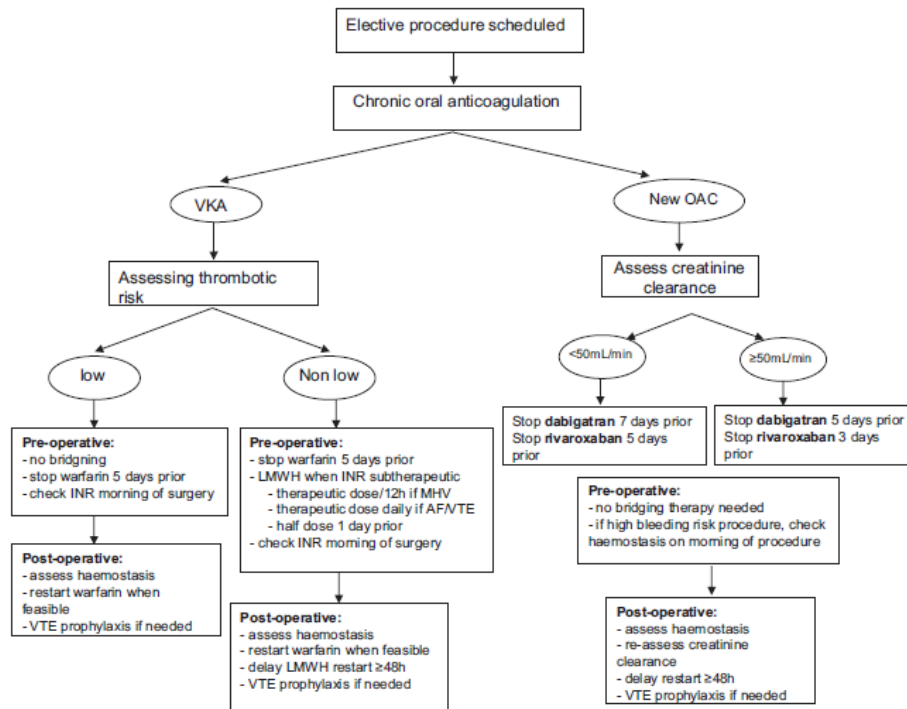


Figure. Bridging algorithm for vitamin K antagonists and new oral anticoagulants. Adapted from Wysokinski et al.⁸ AF indicates atrial fibrillation; INR, International Normalized Ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; MHV, mechanic heart valve; OAC, oral anticoagulants; VKA, vitamin K antagonist; and VTE, venous thromboembolism.



ANEXO IV. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico²²

La escala **CHADS₂** es la escala de evaluación de riesgo tromboembólico que tiene un uso más amplio en la práctica y la más utilizada en la literatura científica. Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS₂ ≥ 2 , mientras que en pacientes con una puntuación CHADS₂ < 2 , la decisión terapéutica debe individualizarse.

Más recientemente se ha propuesto la escala CHA₂DS₂-VASc que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS₂ < 2 . Esta nueva escala ha sido adoptada en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), pero no así en recomendaciones análogas de otros países como Estados Unidos o Canadá. No existen en la actualidad datos concluyentes de estudios aleatorizados que permitan concluir que la anticoagulación presente una relación beneficio/riesgo superior a la antiagregación con AAS.

El riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes candidatos a la TAO. La guía europea de FA [1] propone la utilización de la escala HAS-BLED. Una puntuación de 3 o más indica un alto riesgo de sangrado.

La utilización de dicha escala tiene diversas limitaciones. Por una parte, es difícil diferenciar el riesgo embólico del hemorrágico, ya que varios de los factores de riesgo hemorrágico lo son también de riesgo embólico. Por otra parte, de la evaluación del riesgo hemorrágico por la escala HAS-BLED no se derivan recomendaciones terapéuticas más allá de recomendar un seguimiento más estrecho en pacientes con alto riesgo hemorrágico.

CHADS ₂ *	Descripción	Puntos
C ("Congestive heart failure")	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H ("Hypertension")	Historia de hipertensión arterial	1
A ("Age")	Edad > 75 años	1
D ("Diabetes")	Historia de <i>diabetes mellitus</i>	1
S ₂ ("Stroke")	Historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
Puntuación máxima		6

HAS-BLED†	Descripción	Puntos
H ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	1
A ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 micromol/L ($\geq 2,3$ mg/dl) o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB > 2 veces el límite superior normal, AST/ALT > 3 veces el límite superior normal, etc)	1 ó 2
S ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
B ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej diátesis hemorrágico)	1
L (Labile INR)	INR inestable/ alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E ("Elderly")	Edad ≥ 65 años	1
D ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej: AAS, clopidogrel y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana)	1 ó 2
Puntuación máxima		9

Tabla. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico *Gage et al, 2001 †Adaptado de Pisters et al, 2010; AAS= ácido acetil salicílico; AST/ALT= aspartato transferasa/alanino-transferasa; AIT= accidente isquémico transitorio; BRB: bilirrubina.



REFERENCIAS

- ¹ Nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular: rivaroxabán, apixabán. *Infac* 2012;20(5). Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-gkgnr100/es/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_5.pdf [Consultada: 20/01/2013].
- ² Ficha técnica de apixabán (Eliquis®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf [Consultada: 20/01/2013]
- ³ Ficha técnica EMA: Pradaxa®. European Public Assessment Report. European Medicines Agency (EMA), 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [Consultada: 20/01/2013]
- ⁴ Ficha técnica de rivaroxabán (Xarelto®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf [Consultada: 20/01/2013]
- ⁵ Alerta de la AEMPS. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. 27 de octubre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_21-2011.htm [Consultada: 20/01/2013]
- ⁶ Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012;87:S141-S145.
- ⁷ Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol* 2012;87:S119-S126.
- ⁸ Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A et al. Oral Anticoagulant Therapy : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e44S-e88S.
- ⁹ Weitz JI, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Peri-procedural management and approach to bleeding in patients taking dabigatrán. *Circulation*. 2012 Nov 13;126(20):2428-32
- ¹⁰ van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate— a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103 (6): 1116 - 1127.
- ¹¹ van Ryn J, Sieger P, Kink-Eiband M, et al. Adsorption of dabigatran etexilate in water or dabigatran in pooled human plasma by activated charcoal in vitro. In: 51st ASH Annual Meeting and Exposition. New Orleans, LA: American Society of Hematology; 2009.
- ¹² Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016-23.
- ¹³ Siegel DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2012;doi:10.1093/eurheartj/ehs408.
- ¹⁴ Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012;35(12):730-7.



¹⁵ Galán AM, Arellano-Rodrigo E, Veronica Sanz V et al. Reversal of the antithrombotic action of rivaroxabán and dabigatrán: A clinical study in healthy volunteers. 54th ASH Annual Meeting. Atlanta, GA. December 8-11, 2012. A2261.

¹⁶ Escolar G. Reversal of the Antithrombotic Action of New Oral Anticoagulants (REVANT). Disponible en <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01478282?term=Escolar&rank=1> [Consultada: 20/01/2013]

¹⁷ Guidelines for management of bleeding with dabigatrán. Disponible en: <http://www.pharmac.govt.nz/2011/06/13/Dabigatrán%20bleeding%20management.pdf> [Consultada: 20/01/2013]

¹⁸ Eerenber ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. REversal rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. Circulation 2011;124:1573-79.

¹⁹ Guidelines for management of bleeding with rivaroxabán. Disponible en: http://www.nelcvsn.nhs.uk/uploads/files/Guidelines%20for%20management%20of%20bleeding%20with%20Rivaroxabán_network%20Haem%20approved.pdf [Consultada: 20/01/2013]

²⁰ Dabigatrán etexilato (Pradaxa®): contraindicación en pacientes con prótesis valvulares cardíacas. Nota de seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de 19 de diciembre de 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_17-2012-dabigatran.htm [Consultada: 20/01/2013]

²¹ Gallego P, Apostolakis S, Lip GYH. Bridging evidence-based practice and practice-based evidence in periprocedural anticoagulation. Circulation 2012;126:1573-76.

²² Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico. UT/V2/18122012. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 19 de diciembre de 2012. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales_UT_V2_18122012.pdf [Consultada: 20/01/2013]