



Conferencia de consenso

Recomendaciones del Grupo Catalán de Trombosis (Tromboc@t Working Group) para el tratamiento de los pacientes que reciben anticoagulantes orales directos



Pável Olivera^a, Miren Gabilondo^b, Mireia Constans^a, Dolors Tàssies^c, Esther Plensa^d, Verónica Pons^a, Germán Las Heras^e, Carmen Jiménez^f, Desirée Campoy^g, Anna Bustins^h, Artur Oliverⁱ, Cristina Marzo^j, Tania Canals^a, Anna Varela^a, Marc Sorigüe^k, Eva Sánchez^a, Gabriela Ene^l, Granada Perea^m, Laura Vicenteⁿ, Meritxell López^o, María Cerdá^a, Erik Johansson^a, M. Reyes Aguinaco^p, Nazly Santos^j, José Mateo^q, Joan Carles Reverter^d, Ángel Moya^r y Amparo Santamaría^{a,*}

^a Unidad de Trombosis y Hemostasia, Departamento de Hematología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Departamento de Hematología, Hospital Universitario Araba Txagorritxu, Vitoria, España

^c Unidad de Hemostasia y Trombosis, Departamento de Hemoterapia y Hemostasia (ICMHO), Hospital Clínic, Barcelona, España

^d Departamento de Hematología, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, España

^e Departamento de Hematología, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi de Llobregat, España

^f Departamento de Hematología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^g Departamento de Hematología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona, España

^h Departamento de Hematología, Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona, España

ⁱ Departamento de Hematología, Fundació Puigvert, Barcelona, España

^j Departamento de Hematología, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^k Unidad de Trombosis y Hemostasia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^l Departamento de Hematología, Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, España

^m Departamento de Hematología, Corporació Sanitaria Parc Taulí, Sabadell, España

ⁿ Departamento de Hematología, Consorci Sanitari de Terrasa - Hospital de Terrasa, España

^o Departamento de Hematología, Hospital Universitario Mútua Terrasa, España

^p Departamento de Hematología, Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona, España

^q Unidad de Trombosis y Hemostasia, Departamento de Hematología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^r Unidad de Arritmias, Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de agosto de 2017

Aceptado el 25 de enero de 2018

On-line el 27 de marzo de 2018

Palabras clave:

Anticoagulantes orales directos

Fibrilación auricular

Tromboembolismo venoso

Recomendaciones

Reversión

R E S U M E N

Antecedentes y objetivos: En los últimos años los anticoagulantes orales directos (ACOD) se han convertido en una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (AVK) para la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), así como para la prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda. Los ensayos clínicos han demostrado la no inferioridad y la potencial superioridad en comparación con la warfarina, lo cual permite ampliar las opciones de anticoagulación. En nuestro medio, las Unidades de Tratamiento Anticoagulante (UTA) y los Centros de Atención Primaria (CAP) son los encargados de la educación, seguimiento, control de adherencia y del manejo en situaciones especiales de los pacientes anticoagulados. Estas consideraciones han motivado la preparación del presente documento de consenso, que tiene como objetivo establecer recomendaciones que incorporen los hallazgos de la investigación científica a la práctica clínica para mejorar la calidad asistencial en el ámbito de la anticoagulación.

Material y métodos: Un grupo de expertos del Grupo Catalán de Trombosis (TROMBOC@T) ha revisado la bibliografía publicada entre 2007 y 2016 para poder establecer recomendaciones basadas en la evidencia clínica.

Resultados: Como resultado del proyecto se han establecido un conjunto de recomendaciones de carácter práctico que facilitarán el tratamiento, educación, seguimiento y manejo en situaciones especiales de los pacientes anticoagulados con ACOD.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: asantamaría@vhebron.net (A. Santamaría).

Conclusiones: El aumento progresivo del uso de los ACOD requiere establecer y homogeneizar las directrices de actuación clínica en el paciente anticoagulado con estos antitrombóticos tanto en las UTA como en los CAP.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Tromboc@t Working Group recommendations for management in patients receiving direct oral anticoagulants

A B S T R A C T

Keywords:

Direct, oral anticoagulants
Atrial fibrillation
Venous thromboembolism
Recommendations
Reversal

Background and objectives: In recent years, direct oral anticoagulants (DOACs) have become an alternative to vitamin K antagonists (VKA) for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF) as well as for prevention and treatment of deep venous thrombosis. Pivotal trials have demonstrated non-inferiority and potential superiority compared to warfarin, which increases the options of anticoagulant treatment. In our setting, the Anticoagulant Treatment Units (ATUs) and Primary Care Centres (PCCs) play an important role in the education, follow-up, adherence control and management in special situations of anticoagulated patients. These considerations have motivated us to elaborate the present consensus document that aims to establish clear recommendations that incorporate the findings of scientific research into clinical practice to improve the quality of care in the field of anticoagulation.

Material and methods: A group of experts from the Catalan Thrombosis Group (TROMBOC@T) reviewed all published literature from 2009 to 2016, in order to provide recommendations based on clinical evidence.

Results: As a result of the project, a set of practical recommendations have been established that will facilitate treatment, education, follow-up and management in special situations of anticoagulated patients with ACODs.

Conclusions: Progressive increase in the use of DOACs calls for measures to establish and homogenise clinical management guidelines for patients anticoagulated with DOACs in ATUs and PCCs.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La incorporación de los anticoagulantes orales directos (ACOD) como fármacos anticoagulantes ha incrementado de forma considerable el arsenal terapéutico para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), así como para la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). A diferencia de los antagonistas de la vitamina K (AVK), los ACOD pueden administrarse a dosis fijas, tienen escasas interacciones farmacológicas, y no precisan monitorización sistemática. Los estudios fundamentales han demostrado que son al menos tan eficaces como la warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos disminuyendo el riesgo de sangrados graves y de hemorragia intracraneal¹⁻⁸. Desde hace unos años, los ACOD están disponibles en nuestro medio y las Unidades de Tratamiento Anticoagulante (UTA) y los Centros de Atención Primaria (CAP) utilizan estos fármacos en su práctica clínica. Aunque se dispone de diversos documentos nacionales e internacionales sobre su manejo, no existen directrices claras de cómo realizar el seguimiento, la educación sanitaria y el manejo coordinado e interdisciplinar entre las UTA y los CAP en situaciones clínicas especiales que presentan los pacientes que reciben ACOD. De ahí la necesidad de disponer de recomendaciones claras para que los responsables de la terapia antitrombótica puedan conocer los resultados de los diferentes estudios clínicos.

Objetivo

El Grupo Catalán de Trombosis y Hemostasia (TROMBOC@T), integrado en la *Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia* (SCHH), se reunió por primera vez en el año 2015 para realizar un documento de consenso con recomendaciones prácticas con el objetivo de homogeneizar el manejo del paciente anticoagulado con ACOD. La disponibilidad de los resultados de amplias cohortes

de pacientes obtenidos de la práctica clínica común y la aparición de agentes reversores en el 2016 dieron lugar a una actualización del documento en el cual se revisó, entre otros, el papel actual de los agentes reversores y la puesta en marcha de un estudio post-autorización: «Efectividad y seguridad en el uso de los anticoagulantes orales de nueva generación en la práctica clínica habitual: “The Real Life Cohort”»; código de protocolo: ASO-DAB-2014-01; este proyecto pretende obtener resultados de vida real de nuestro entorno.

La presente guía es un resumen de la última actualización del documento de consenso del grupo TROMBOC@T y tiene como objetivo establecer, de manera unificada, recomendaciones que incorporen los hallazgos de la investigación científica a la práctica clínica y, de esta manera, mejorar la calidad de la asistencia sanitaria en el ámbito de la anticoagulación.

Metodología

Para conseguir un documento de consenso con la información más actualizada, se revisaron los estudios publicados en las bases de datos MEDLINE y EMBASE y los abstracts presentados en el congreso anual de la *American Society of Hematology* (2016). Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron: *direct oral anticoagulants, atrial fibrillation, venous thromboembolism y treatment*. Se limitó a estudios llevados a cabo en humanos entre 2007 y 2016 (diciembre). Las búsquedas bibliográficas se centraron en los ensayos controlados aleatorizados, pero también incluyen registros, estudios comparativos y descriptivos no aleatorizados, series de casos, estudios de cohortes y revisiones sistemáticas. Las referencias bibliográficas se clasificaron según el nivel de evidencia (tabla 1), siguiendo los criterios establecidos por la *US Agency for Health Research and Quality*⁹. Un grupo de expertos de la *Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia* y del Grupo Catalán de Trombosis y Hemostasia (TROMBOC@T) evaluó toda la información

Tabla 1
Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia	
Nivel Ia	Metaanálisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados
Nivel Ib	Al menos, un ensayo controlado aleatorizado
Nivel IIa	Al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar
Nivel IIb	Al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado como los estudios de cohortes
Nivel III	Estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como son los estudios comparativos, los estudios de correlación o los estudios de casos y controles
Nivel IV	Documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos
Grados de recomendación	
Categoría 1	La evidencia disponible es de calidad alta y existe consenso entre los expertos
Categoría 2A	La evidencia disponible es de calidad moderada y existe consenso unánime entre los expertos
Categoría 2B	La evidencia disponible es de calidad moderada y no existe consenso unánime entre los expertos
Categoría 3	La evidencia disponible es de cualquier grado, pero no existe consenso entre los expertos

recopilada y estableció una serie de recomendaciones y algoritmos terapéuticos con base en la evidencia clínica demostrada. Las recomendaciones se clasificaron siguiendo los criterios de la *US National Comprehensive Cancer Network* (tabla 1)¹⁰. En aquellas áreas donde no se encontró una evidencia científica, el grupo de expertos estableció recomendaciones por consenso con base en sus experiencias clínicas.

Características de los anticoagulantes orales directos

Dabigatrán

El dabigatrán etexilato (Pradaxa®), inhibidor directo de la trombina, es un profármaco con una biodisponibilidad oral del 6-7%. Los niveles pico (C_{máx}) se alcanzan de 1 a 2 horas después de la administración oral. Su semivida es de 14 a 17 horas y alrededor del 80% del fármaco se excreta por vía renal¹¹. Dabigatrán no se metaboliza por el citocromo P-450, sin embargo, se pueden producir interacciones farmacológicas porque es un sustrato de la glicoproteína-P (P-gp). Dabigatrán puede provocar dispepsia; tomar el medicamento con alimentos puede aliviar este problema¹².

Rivaroxabán

Rivaroxabán (Xarelto®) es un inhibidor directo del factor X activado (FXa), con una biodisponibilidad del 66% si se toma sin alimentos y del 100% si se toma con ellos. Alcanza la C_{máx} entre las 2 y 3 horas de su administración. La semivida es de 7 a 11 horas, y un tercio se elimina por vía renal. Se metaboliza mediante el citocromo CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama)¹³.

Apixabán

Apixabán (Eliquis®) es otro inhibidor directo del FXa y tiene una biodisponibilidad de alrededor del 50%. Alcanza la C_{máx} entre las 3 y 4 horas después de su administración. Tiene una semivida de 8 a 14 horas y su metabolismo es hepático a través del CYP3A4/5.

Alrededor del 25% del fármaco se elimina por vía renal y el resto se excreta por las heces¹⁴.

Edoxabán

Edoxabán tosilato (Lixiana®) es un inhibidor FXa, con una biodisponibilidad del 62% y una eliminación bifásica (35-40% renal y 60% por las heces)¹⁵. Alcanza la C_{máx} entre 1 y 2 horas después de su administración y tiene una semivida de entre 9 y 11 horas. Edoxabán es sustrato de la P-gp y se metaboliza en parte por el CYP3A4¹⁶.

En la tabla 2 se resumen las características más relevantes de los ACOD.

En pacientes con fibrilación auricular no valvular

Los ACOD están indicados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos con uno o más de los siguientes factores de riesgo (nivel de evidencia Ib)¹⁻⁴:

- Edad > 65 años.
- Hipertensión, diabetes.
- Ictus, ataque isquémico transitorio.
- Insuficiencia cardíaca (≥ clase funcional II de la escala NYHA).

Se considera FANV la que se produce en ausencia de válvulas cardíacas protésicas mecánicas y de estenosis mitral moderada o severa (por lo general de origen reumático) ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos¹⁷ (ver tabla 3).

Dabigatrán

La dosis recomendada es de 150 mg cada 12 horas y debe reducirse a 110 mg cada 12 horas en las siguientes situaciones:

Pacientes con edad superior a 80 años, aclaramiento de creatinina (ACr) 30-50 mL/min, alto riesgo hemorrágico, sobre todo riesgo de sangrado gastrointestinal y tratamiento concomitante con verapamilo.

Las consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia dabigatrán son:

- La función renal debe evaluarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault para el cálculo del filtrado glomerular (FG).
- Necesita una monitorización estricta de la función renal, sobre todo cuando el ACr es de 30-40 mL/min. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 mL/min).
- Dabigatrán es dializable dada su escasa unión a proteínas plasmáticas.
- Se recomienda evitarlo si el riesgo de sangrado gastrointestinal es muy elevado¹⁸.
- El tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPA) y el tiempo de trombina (TT) son marcadores cualitativos de actividad del fármaco¹.
- Mantener las cápsulas dentro de su envase original y evitar el uso de organizadores de pastillas.
- No se pueden abrir las cápsulas y tomar su contenido.

Rivaroxabán

La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día. La reducción a 15 mg al día está indicada en las siguientes situaciones:

ACr de entre 30 y 50 mL/min. Aunque los datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave son escasos, no hay contraindicación para usarlo en pacientes con ACr de entre 15 y

Tabla 2
Características más relevantes de los ACOD

Características	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<i>Mecanismo de acción</i>	Inhibidor del FIIa (trombina)	Inhibidor directo del FXa	Inhibidor directo del FXa	Inhibidor directo del FXa
<i>Dosis (mg)</i>	150 110	20 15	5 2,5	15,30 ^a 60 ^b
<i>Frecuencia</i>	Cada 12 h	Cada 24 h	Cada 12 h	Cada 24 h
<i>Biodisponibilidad %</i>	6,5 (pH dependiente)	80 (100% con alimentos)	50	62
<i>Eliminación renal %</i>	80	33 (metabolito activo)	25	35-50
<i>Vía metabólica</i>	P-gP	CYP 3A4/2J2 P-gP	CYP3A4 P-gP	CYP3A4 P-gP
<i>Vida media (horas)</i>				
CrCl > 80 mL/min	11	9	9	9
CrCl 50-80 mL/min	14	9	9	9
CrCl 30-49 mL/min	15-17	10-15	10-14	10-11
<i>Horas en alcanzar la C_{máx}</i>	1-3	2-4	3-4	1-2
<i>Absorción con lbp</i>	^c	No efecto	No efecto	No efecto
<i>Puntos prácticos</i>				
Interacciones con alimentos o alcohol	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Dispepsia	5-10%	No	No	No
Dializable	Sí	No	No	Posible
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet alfa	Andexanet alfa	Andexanet alfa

^a Prevención primaria para la ETEV.

^b Tratamiento para la FANV / TVP y TEP; Andexanet alfa aún en fase de ensayo clínico.

^c Disminución del 12 al 30%, sin reducción de la eficacia en los ensayos clínicos.

Tabla 3
Indicaciones y contraindicaciones en pacientes con FANV

Estenosis mitral moderada o severa (generalmente de etiología reumática)	Contraindicado
Válvulas protésicas mecánicas en cualquier posición	Contraindicado
Estenosis aórtica severa	Indicado
Enfermedad leve o moderada de otra válvula nativa	Indicado
Bioprótesis valvular ^a	A partir del tercer mes postoperatorio
Reparación de válvula mitral ^a	A partir del tercer mes postoperatorio
Valvuloplastia aórtica transluminal percutánea e implantación transcáteter de prótesis valvular aórtica (TAVI)	A valorar, considerando el riesgo hemorrágico, porque pueden asociar simple o doble antiagregación (no se cuenta con datos prospectivos)
Miocardiopatía hipertrófica	A valorar, dado que no se cuenta con datos prospectivos

^a Las guías americanas no recomiendan el uso de ACOD en pacientes con reparación valvular o posterior al recambio valvular con prótesis biológicas.

29 mL/min, siempre que se realice un seguimiento de la función renal y del riesgo hemorrágico.

Las consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia rivaroxabán son:

- Debe administrarse con alimentos porque si no su absorción disminuye.
- Necesita una monitorización estricta de la función renal, sobre todo cuando el ACr es de 15-30 mL/min. No se recomienda si el ACr < 15 mL/min.
- El tiempo de protrombina (TP) puede ser un marcador cualitativo que indica presencia del fármaco, pero no mide la intensidad de la anticoagulación.
- Puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal comparado con warfarina².
- Está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y en pacientes cirróticos Child Pugh B y C. Puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve Child Pugh A¹³.
- No es dializable debido a la elevada fijación a proteínas plasmáticas.

Apixabán

La dosis recomendada es de 5 mg por vía oral cada 12 horas. La reducción de dosis a 2,5 mg cada 12 horas está indicada en las siguientes situaciones:

Pacientes con al menos dos de las siguientes características: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL.

Las consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia apixabán son:

- Presenta buen perfil de seguridad en los estudios fundamentales y de vida real en los pacientes con alto riesgo de hemorragia digestiva.
- El TP y TTPa son pruebas que no son útiles¹⁹⁻²³.
- Requiere una monitorización estricta de la función renal, sobre todo cuando el ACr es de 15-30 mL/min. No se recomienda en caso de ACr < 15 mL/min.
- Puede utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B)¹⁴.
- No es dializable.

Edoxabán

La dosis recomendada es de 60 mg una vez al día. La reducción de dosis a 30 mg cada 24 horas está indicada en las siguientes situaciones: insuficiencia renal moderada o grave (ACr 15-50 mL/min), peso corporal ≤ 60 kg o uso concomitante de los inhibidores de la P-gp como ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol²⁴.

Las consideraciones a tener en cuenta cuando se inicia edoxabán son:

- Prolonga el TP y TTPa, pero no son test cuantitativos¹⁵.
- Monitorización estricta de la función renal, sobre todo cuando el ACr es de 15-30 mL/min. No se recomienda en caso de ACr < 15 mL/min.
- No recomendado en pacientes con ACr > 95 mL/min (aumento del riesgo de ictus en comparación con warfarina para la dosis de 60 mg)⁴.
- Se absorbe sobre todo en el tracto gastrointestinal superior, por lo que es posible que los medicamentos o las enfermedades que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal reduzcan su absorción¹⁵.

Tabla 4

Consideraciones para el inicio de ACOD según las características clínicas del paciente

Características del paciente	Dosis recomendada	Comentario
Pacientes con FANV con alto riesgo de trombosis: CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 3 o ictus previo	Dabigatrán 150 mg VO cada 12 h Rivaroxabán 20 mg VO cada 24 h	Esta dosis de dabigatrán confirió una mayor reducción del riesgo de ictus en comparación con warfarina ¹ El estudio pivotal con rivaroxabán tuvo un mayor número de pacientes con ictus previo. En comparación con warfarina, los pacientes con un infarto de miocardio previo asignados a rivaroxabán presentaron una reducción no significativa del 14% en el riesgo de eventos cardíacos isquémicos ²
Pacientes con FANV con alto riesgo de sangrado (HAS-BLED > 3)	Apixabán 5 mg VO cada 12 h Edoxabán 60/30 mg VO cada 24 h Apixabán 5 mg VO cada 12 h Dabigatrán 110 mg VO cada 12 h Rivaroxabán 20 mg VO cada 24 h Edoxabán 60/30 mg VO cada 24 h	Esta dosis confirió una mayor reducción del riesgo de ictus en comparación con warfarina ³ En paciente con FANV, ambas dosis no fueron inferiores a warfarina en la prevención de ictus y embolismo sistémico ⁴ Esta dosis de apixabán confirió una disminución en el riesgo de sangrado mayor en comparación con warfarina ³ Esta dosis de dabigatrán confirió una disminución en el riesgo de sangrado mayor en comparación con warfarina ¹ No se encontró diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mayor comparado con warfarina ($p = 0,44$), sin embargo, la hemorragia intracraneal y fatal ocurrió con menos frecuencia en el grupo rivaroxabán ² Ambas dosis fueron asociadas significativamente con una menor tasa de sangrado. La dosis de 30 mg se asoció significativamente con una menor tasa de mortalidad por todas las causas ⁴
Pacientes con dispepsia u otras complicaciones gastrointestinales Pacientes con FANV y en quienes se prevea dificultades de adherencia al tratamiento	Rivaroxabán, apixabán y edoxabán Rivaroxabán y edoxabán Dabigatrán o apixabán	Estos fármacos se han asociado con menos dispepsia que dabigatrán La dosificación una vez al día podría permitir un mejor cumplimiento de la medicación a largo plazo Los datos en vida real avalan la adherencia de los ACOD que tienen una posología de cada 12 h
Pacientes ancianos > 80 años, frágiles, con deterioro severo de la función renal (p. ej., CrCl < 30 mL/min)	Apixabán 2,5 mg cada 12 h Rivaroxabán 15 mg VO cada 24 h Edoxabán 30 mg VO cada 24 h	Apixabán fue asociado con una disminución de sangrado en pacientes con deterioro de la función renal ³ No se encontró diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mayor comparado con warfarina ² Solo una pequeña cantidad de edoxabán se metaboliza a través de la carboxilesterasa 1 y CYP3A4 siendo menos susceptible a las interacciones farmacológicas, por lo que muestra un adecuado perfil el paciente polimedicado

- Está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
- No es dializable.

Aunque no existen estudios comparativos entre los diferentes ACOD, la [tabla 4](#) resume la evidencia clínica actual a tener en cuenta en el momento de iniciar un ACOD en los pacientes con FANV de acuerdo con sus características clínicas.

En pacientes con enfermedad tromboembólica venosa

Los ACOD muestran una eficacia comparable al tratamiento estándar (terapia parenteral con heparina de bajo peso molecular [HBPM] seguida de AVK) con una disminución significativa del riesgo hemorrágico (nivel de evidencia Ib)⁵⁻⁸. Por ello, las últimas recomendaciones de las guías del *American College of Chest Physicians* posicionan a los ACOD como tratamiento de primera elección para los pacientes con ETEV sin cáncer y una opción a considerar en los pacientes con ETEV y cáncer²⁵.

La [figura 1](#) resume las consideraciones más importantes a tener en cuenta para el inicio de tratamiento con ACOD en los pacientes con ETEV.

Seguimiento y educación sanitaria

Como expertos en el manejo de la terapia anticoagulante consideramos que las UTA tienen un importante papel para asegurar el correcto uso de estos fármacos y su seguimiento. Teniendo en cuenta las recomendaciones de la *European Heart Rhythm Association* (nivel de evidencia IV)¹⁷, sugerimos el siguiente esquema de visitas:

Primera visita

Recomendamos realizar la primera visita en las UTA, durante la cual se deberán registrar los siguientes datos (recomendación grado 2 B):

- Indicación de la terapia anticoagulante.
- Antecedentes patológicos relevantes e historia trombótica y hemorrágica.
- Medicación concomitante.
- Peso actual.
- Determinación del riesgo trombótico y hemorrágico (CHA₂DS₂-VASC y HAS-BLED).
- En caso de pacientes con fibrilación auricular y valvulopatía mitral recomendamos la realización de un ecocardiograma (vigencia al menos de un año).
- Análisis reciente (3 últimos meses) con función renal (cálculo ACr según la fórmula de Cockcroft-Gault), función hepática, pruebas básicas de coagulación y hemograma.
- Individualizar el ACOD en función de las características clínicas de cada paciente.
- Registrar la fecha de inicio y todos los datos demográficos del paciente en el software específico para el control de tratamiento anticoagulante oral de cada centro.
- La educación sanitaria será fundamental al inicio del tratamiento, en donde se realizarán las siguientes acciones:
- Educación sobre el mecanismo de acción, eventos adversos más comunes, posibles interacciones ([fig. 2](#)), entorno perioperatorio y posología.
- Entrega de la tarjeta de anticoagulación con ACOD¹⁷.
- Entrega de material didáctico que haya disponible.
- Hacer hincapié en la importancia de la adherencia al tratamiento.

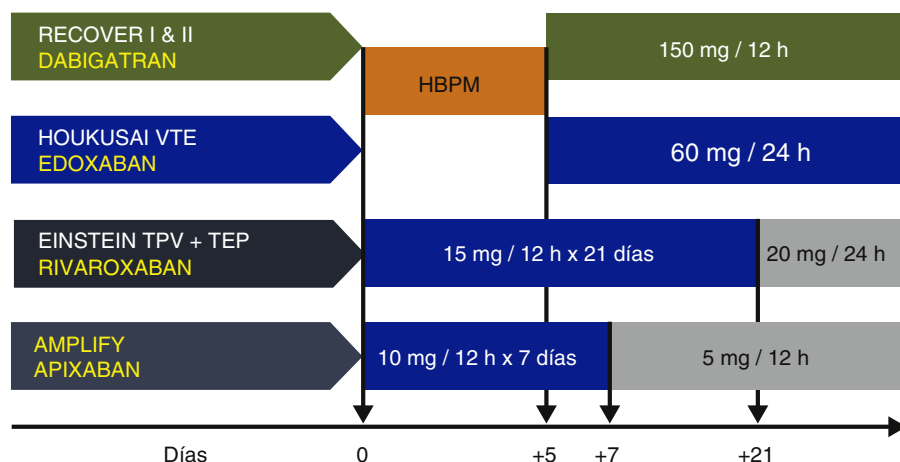


Figura 1. Consideraciones para el inicio de tratamiento con ACOD en la ETEV.

- Facilitar el teléfono de contacto de las UTA o CAP para resolver dudas, informar posibles eventos adversos.

Visitas de seguimiento

Se recomienda realizar las visitas de seguimiento cada 3 meses durante el primer año (recomendación grado 2 B), teniendo en cuenta lo siguiente:

- La adherencia, calidad de vida y satisfacción con el tratamiento.
- En caso de acontecimientos adversos, registrar en la historia clínica y notificar mediante la tarjeta amarilla de farmacovigilancia.
- En caso de evento hemorrágico, registrar la fecha de inicio, clasificar la intensidad del sangrado (escalas OMS, ISTH, GUSTO o TIMI), necesidad de hospitalización y medidas terapéuticas.
- En caso de evento tromboembólico, registrar la fecha, terapia anticoagulante, complicaciones y hospitalización.
- Revisión de la medicación concomitante.
- Registrar el peso actual.
- Los datos analíticos a tener en cuenta son: función renal (ACr), pruebas de función hepática, hemoglobina y recuento plaquetario.
- Registrar la interrupción o cambio de dosis, indicando la fecha y el motivo.
- Revalorar la indicación del ACOD.
- Todos estos datos se registrarán en la historia clínica del paciente.

Recomendaciones para el seguimiento en la Unidad de Tratamiento Anticoagulante

El seguimiento será realizado en una UTA cuando los pacientes tengan las siguientes características (recomendación grado 2 B):

Pacientes con FANV de muy alto riesgo tromboembólico: $CHA_2DS_2-VASc \geq 5$,

- valvulopatía mitral o recurrencia de ictus.
- Pacientes con FANV de muy alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED > 5).
- Pacientes con ETEV o situaciones especiales.
- Pacientes con ACr < 30 mL/min.

Recomendaciones para el seguimiento en el Centro de Atención Primaria

Tras el primer año de tratamiento, los pacientes podrán ser derivados para seguimiento en el CAP cuando cumplan los siguientes requisitos (recomendación grado 2 B):

- Pacientes que no cumplan criterios de control en una UTA.
- Pacientes que como mínimo hayan realizado 2 visitas en una UTA durante el primer año.
- Para los pacientes con ACr > 50 mL/min, y estabilidad de la función renal durante el primer año, se recomiendan controles anuales.
- Para los pacientes con ACr entre 30-60 mL/min, y estabilidad de la función renal durante el primer año, se recomiendan controles cada 4-6 meses.
- En las siguientes situaciones se recomienda derivar al paciente a una UTA:
 - Deterioro de la función renal (una disminución del ACr de 10 mL/min en los últimos 4-6 meses) que requiera valorar el cambio de dosis y/o cambio de tratamiento anticoagulante.
 - Presencia de eventos adversos o alteraciones analíticas no esperadas.
 - Previsión de cirugía o procedimientos de moderado y alto riesgo para recomendaciones del perioperatorio.

Situaciones especiales

Manejo perioperatorio

La interrupción del ACOD será necesaria previa a cualquier procedimiento invasivo que conlleve riesgo hemorrágico. Para poder establecer el umbral de seguridad hemostático de estos fármacos es necesario tener en cuenta su farmacocinética y farmacodinamia. La [figura 3](#) resume el abordaje perioperatorio en los pacientes anticoagulados con ACOD.

Consideraciones

- La *terapia puente*, habitual en los pacientes anticoagulados con AVK, no es aplicable en ACOD. El uso de heparina en el entorno perioperatorio de los pacientes anticoagulados con ACOD es controvertido. El registro prospectivo Dresden no contempla el uso de heparina posterior a la interrupción del ACOD durante el preoperatorio debido al aumento significativo de la tasa de sangrado (nivel de evidencia III)²⁶. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo tromboembólico podrían beneficiarse del uso de HBPM a dosis profilácticas o intermedias durante el postoperatorio hasta poder reiniciar de forma segura el ACOD, o bien mientras el paciente no tolere la vía oral. El GIHP (*Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Pér opératoire*), por el contrario, propone suspender el ACOD 5 días antes de una cirugía de moderado o alto riesgo hemorrágico para asegurar la eliminación completa del fármaco y sugieren valorar el uso de HBPM o heparina no

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	DABIGATRAN	RIVAROXABAN / APIXABAN	EDOxabAN
Antiagregantes (AAS, clopidogrel, ticagrelor...)	+	+	Evitar altas dosis de AAS
SITUACIONES ESPECIALES	DABIGATRAN/ EDOxabAN		RIVAROXABAN/ APIXABAN
Embarazo y lactancia			
Intolerancia a lactosa			
Atorvastatina	NC	NC	NC
Azitromicina	+	+	En TVP/TEP bajar dosis
Carbamazepina	–	–	–
Ciclosporina	+	+	+ (bajar dosis)
Claritromicina	+	+	En TVP/TEP bajar dosis
Digoxina	NC	NC	+
Diltiazem	+	+	NC
Dronedrona	+	+	+ (bajar dosis)
Eritromicina	+	+	+ (bajar dosis)
Fenitoína	–	–	–
Fenobarbital	NC	–	–
Fluconazol	+	+	NC
Hierba de San Juan	–	–	–
Indinavir	+	+	En TVP/TEP bajar dosis
ISRSs (Fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram, escitalopram)	+	+	+
ISRSNs (Venlafaxina, duloxetina, sibutramina, milnacipram...)	+	+	+
Itraconazol	+	+	En TVP/TEP bajar dosis
Ketoconazol	+	+	+ (bajar dosis)
Midazolam	NC	NC	NC
Nelfinavir	NC	+	NC
Omeprazol	*	NC	NC
posaconazol	+	+	NC
Quinidina	+	+	+
Rifampicina	–	–	–
Ritonavir (Inh. proteasa)	+	+	NC
Saquinavir	NC	+	NC
Tacrolimus	+	NC	NC
verapamilo	bajar dosis si IR	+	+
voriconazol	+	+	NC

■ : Contraindicado;
 ■ : Usar con precaución;
 ■ : No interacción.

aución; ■ : No interacción.

positivo (+): Potencia el efecto; Negativo (-): Disminuye efecto; NC: No conocido.

*Disminución del 12 al 30%, sin reducción de la eficacia en los ensayos clínicos.

Figura 2. Principales interacciones farmacológicas de los ACOD.

■ : contraindicado; ■ : usar con precaución; ■ : no interacción. Positivo (+): potencia el efecto; Negativo (-): disminuye el efecto; NC: no conocido.

* Disminución del 12 al 30%, sin reducción de la eficacia en los ensayos clínicos.

fraccionada (HNF) en el preoperatorio cuando el paciente tenga un elevado riesgo tromboembólico (nivel de evidencia IV)²⁷.

- La *función renal*; el ACr debe ser estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault, porque la sobreestimación de la función renal por otros métodos podría inducir una prescripción errónea y aumentar el riesgo de sangrado durante el perioperatorio (nivel de evidencia IIb)^{28,29}.
- El *riesgo hemorrágico del paciente*, para lo cual se podrían utilizar, de forma respectiva, las escalas HAS-BLED y RIETE para FANV y ETEV (nivel de evidencia I-II)^{30,31}.
- El *riesgo hemorrágico de la cirugía* y las posibles consecuencias de la hemorragia en el resultado de la cirugía y la seguridad del paciente (nivel de evidencia IIb)³².
- *Pruebas de coagulación*. Las pruebas de rutina solo valoran el efecto anticoagulante de forma cualitativa y no se deben utilizar en este escenario clínico. La determinación de anti-factor Xa con

técnicas calibradas (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) y el TT diluido o el tiempo de ecarina (dabigatrán) podrían ser útiles para cuantificar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Recomendaciones

- No utilizar de manera sistemática HBPM o HNF en el preoperatorio tras la suspensión del ACOD (recomendación grado 2 A).
- Durante el postoperatorio de los pacientes con FANV, utilizar dosis profilácticas de HBPM o HNF, hasta que la hemostasia se considere segura y se pueda reiniciar el ACOD (recomendación grado 2 B).
- Durante el postoperatorio de los pacientes con ETEV utilizar HBPM o HNF a dosis ascendentes. Deberá iniciarse en el postoperatorio dentro de las 24 horas hasta que la hemostasia se

		-6	-5	-4	-3	-2	-1	IQ	+1	+2	+3	+4
	Leve	continuar anticoagulación, valorar omitir una dosis										
Riesgo hemorrágico Quirúrgico	MODERADO	Dabigatran con filtrado ! >50 ml/min		*		X	X		X	**	Reinicio	
		Dabigatran con filtrado 31-50 ml/min		*	X	X	X		X	**	Reinicio	
		Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban! con filtrado >30 ml/min		*			X		X	**	Reinicio	
		Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban con filtrado <30 ml/min		*		X	X		X	**	Reinicio	
	ALTO	Dabigatran con filtrado ! >50 ml/min		*		X	X				Valorar reinicio si hemostasia segura • El reinicio del ACOD será indicado siempre por la unidad de hemostasia y trombosis cuando la hemostasia esté asegurada. • Durante el postoperatorio hasta el reinicio del ACOD se usará HBPM a dosis profiláctica (ajustado al peso y función renal) para la prevención de la ETEV. Modificado de Weiss	
		Dabigatran con filtrado 31-50 ml/min		*	X	X	X					
		Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban con filtrado >30 ml/min		*		X	X					
		Rivaroxaban/Apixaban/Edoxaban con filtrado <30 ml/min		*	X	X	X					

, Valorar retirar el ACOD un día más, en función del riesgo hemorrágico.

„ Valorar retrasar el reinicio de ACOD un día más, en función de la seguridad hemostática.

■ No administrar HBPM o HNF tras la suspensión del ACOD en el preoperatorio.

Figura 3. Abordaje perioperatorio para pacientes anticoagulados con ACOD.

* Valorar retirar el ACOD un día más, en función del riesgo hemorrágico.

** Valorar retrasar el reinicio de ACOD un día más, en función de la seguridad hemostática.

No administrar HBPM o HNF tras la suspensión del ACOD en el preoperatorio.

considere segura y se pueda reiniciar el ACOD (recomendación grado 2 B).

• En relación con las pruebas de laboratorio, según cada ACOD:

- *Dabigatrán*: el TT normal indica la ausencia del efecto anticoagulante de dabigatrán y, debido a su extrema sensibilidad, podría no ser útil en situaciones de urgencia porque podría retrasar de manera innecesaria la decisión de realizar la cirugía. El TTPa normal indica con relativa fiabilidad que las concentraciones de dabigatrán permiten una hemostasia segura (recomendación grado 2 A)¹⁹.

- *Rivaroxabán*: puede alargar el TP, pero su normalidad no implica ausencia del efecto anticoagulante (recomendación grado 2 A)²³.

- *Apixabán*: el TP no es una prueba sensible, por lo que no se debería considerar una prueba cualitativa (recomendación grado 2 A)¹⁹⁻²³.

- *Edoxabán*: el TP y TTPa pueden estar prolongados, pero no son pruebas cuantitativas (recomendación grado 2 A)¹⁶.

Edad avanzada

La posibilidad de presentar un episodio de fibrilación auricular o ETEV aumenta con la edad. El riesgo de ictus isquémico aumenta 1,5 veces por cada 10 años de edad. Los mayores de 85 años son los más expuestos dada la mayor prevalencia de fibrilación auricular en este grupo de edad. La incidencia de ETEV aumenta de manera similar con la edad y es hasta 6 veces mayor en pacientes mayores de 80 años. Por otra parte, el riesgo hemorrágico relacionado con la anticoagulación aumenta un 40% por cada 10 años de edad; por este motivo solo se anticoagula un 50-60% de los pacientes con fibrilación auricular, y solo el 35% de los mayores de 85 años³³.

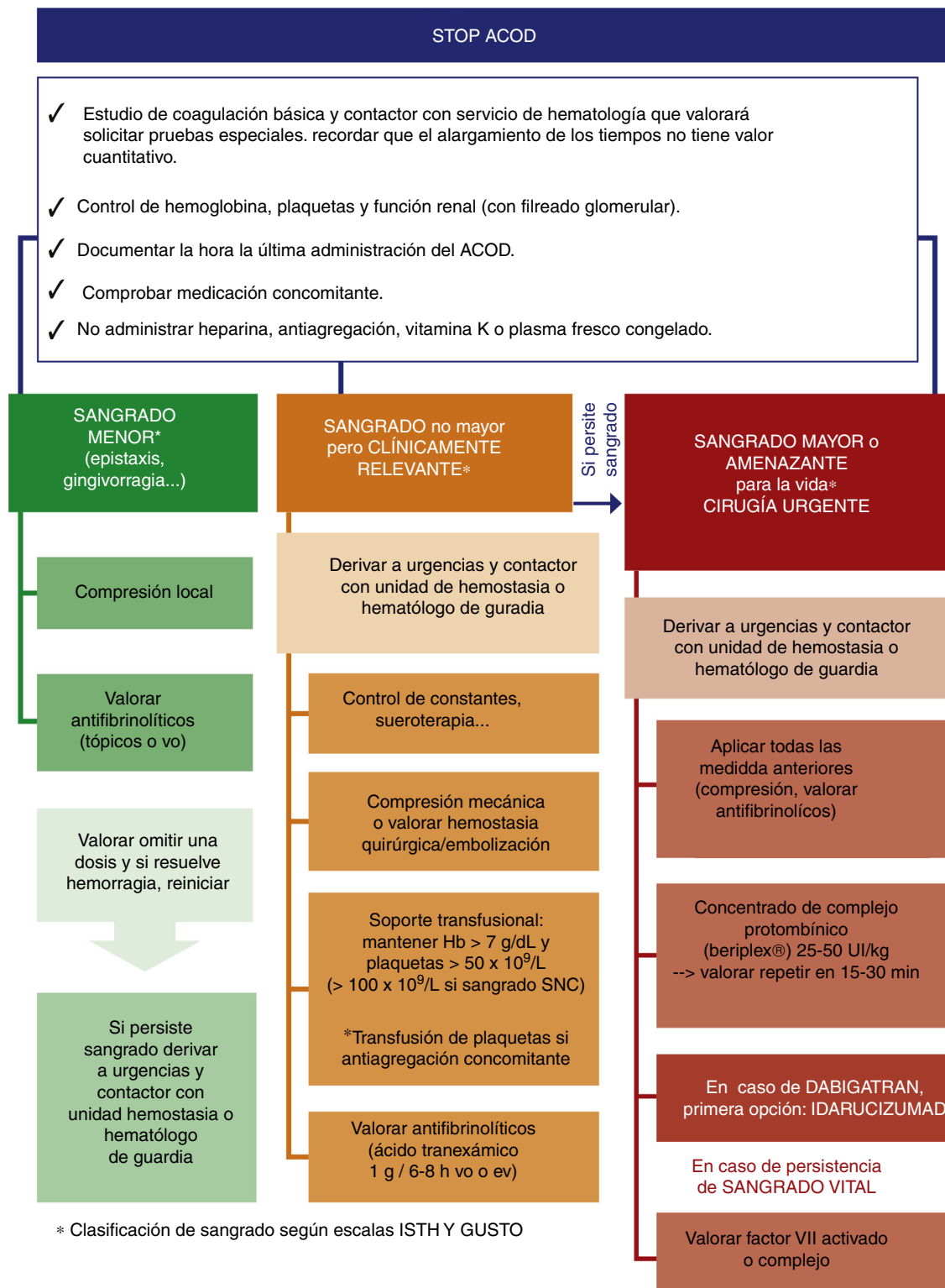
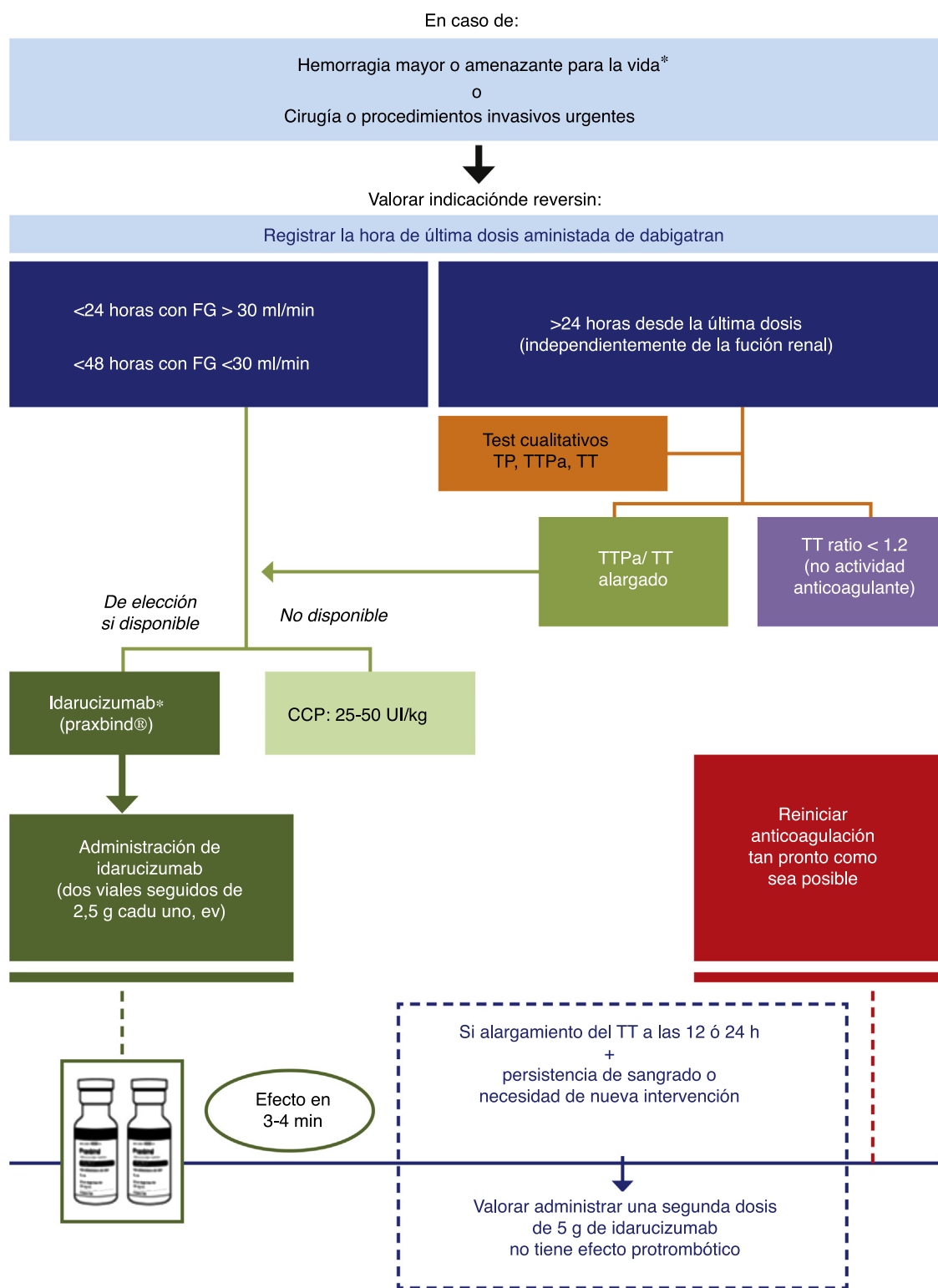


Figura 4. Algoritmo para el manejo del sangrado en pacientes anticoagulados con ACOD.

* Clasificación de sangrado según las escalas ISTH y GUSTO.

Los ACOD han demostrado una reducción del ictus en comparación con warfarina en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años (nivel de evidencia Ib)¹⁻⁴. En los análisis por subgrupos, para mayores de 75 años, dabigatrán y apixabán a dosis altas demostraron una reducción del ictus en comparación con warfarina, con unos resultados similares en caso de rivaroxabán y dabigatrán dosis bajas.

Además, dabigatrán 110 mg y apixabán 5 mg demostraron disminuir de forma significativa el riesgo de sangrado fatal (nivel de evidencia Ib)^{1,3}. Edoxabán ha demostrado ser seguro en pacientes con riesgo de caídas (nivel de evidencia Ib)⁴. Los ACOD son una alternativa a tener en cuenta en esta población, debido a que no precisan monitorización, evitan desplazamientos frecuentes, y presentan un menor número de interacciones farmacológicas, aspecto



* Clasificación de sangrado según ISTH

Figura 5. Protocolo de uso de idarucizumab.

* Clasificación de sangrado según la ISTH.

importante dada la polimedicación habitual de los pacientes de edad avanzada.

Consideraciones

- Cuando se anticoagula un paciente de edad avanzada siempre debemos valorar el riesgo de caídas.
- Existe mayor prevalencia de insuficiencia renal y comorbilidades en este grupo de pacientes.

Recomendaciones

- En pacientes ≥ 80 años con antecedente de caídas frecuentes o alto riesgo hemorrágico recomendamos valorar apixabán 2,5 mg/12 h, dabigatrán 110 mg/12 h, edoxabán 30 mg/24 h y rivaroxabán 15 mg al día (recomendación grado 2 A).
- En pacientes ≥ 80 años candidatos a recibir tratamiento anticoagulante con antecedente de hemorragia intracraneal recomendamos el uso de apixabán, rivaroxabán, dabigatrán o edoxabán sobre los AVK (recomendación grado 1).
- En aquellos pacientes en los que una posología sencilla garantice una mejor adherencia, valorar rivaroxabán o edoxabán ajustando dosis a función renal (recomendación grado 2 B).
- En pacientes ≥ 80 años con sintomatología gastrointestinal (hernia de hiato, reflujo gastroesofágico, gastritis, esofagitis) recomendamos el uso de apixabán, rivaroxabán o edoxabán (recomendación grado 2 A).

Paciente oncológico

Los pacientes oncológicos tienen un mayor riesgo de presentar un evento tromboembólico venoso y arritmias, así como un riesgo hemorrágico considerable teniendo en cuenta los procedimientos invasivos que a veces reciben y la trombocitopenia por toxicidad; por lo que el uso de anticoagulantes en estos pacientes suele ser un reto.

En los principales estudios, tanto para FANV como ETEV, el número de pacientes con cáncer no llega al 5%. Sin embargo, los análisis por subgrupos no muestran diferencias en cuanto a eficacia y seguridad (nivel de evidencia Ib)¹⁻⁸.

En el paciente oncológico con ETEV los ACOD no han sido comparados con el tratamiento recomendado (HBPM). El perfil de seguridad de estos antitrombóticos podría favorecer su uso, ya que demostraron una reducción significativa del riesgo de ETEV recurrente o de sangrado mayor, en comparación con AVK (nivel de evidencia Ib)³⁴.

No hay evidencia del uso de los ACOD en pacientes con FANV y cáncer activo, puesto que muchos de ellos fueron excluidos de los principales estudios por presentar alto riesgo hemorrágico o corta esperanza de vida¹⁻⁴.

Consideraciones

Se puede considerar un ACOD siempre bajo la supervisión de la UTA y teniendo en cuenta:

- Las interacciones farmacológicas con los agentes antineoplásicos, antifúngicos y fármacos que sean inductores o inhibidores del CYP3A4 o P-gp (fig. 2).
- Una tolerancia oral correcta.
- Posibilidad de trombocitopenia secundaria a toxicidad por el tratamiento antineoplásico.
- Posibilidad de nefrotoxicidad por algunos agentes antineoplásicos como los platinos.

Recomendaciones

La indicación actual en el paciente con cáncer activo son las HBPM, aunque puede valorarse el uso de ACOD en situaciones seleccionadas y en pacientes oncológicos concretos, lo que requiere una valoración multidisciplinaria, dada la falta de evidencia clínica. Algunas de estas situaciones son las siguientes:

- En pacientes con FANV y cáncer activo se recomienda valorar el uso de ACOD teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas con anterioridad (recomendación grado 2 B).
- En ETEV relacionada con cáncer se recomienda valorar el uso de ACOD durante el tratamiento ampliado después del tratamiento inicial de 6 meses (recomendación grado 2 B).
- En los pacientes con tratamiento antineoplásico activo y ACOD se recomienda monitorizar el recuento plaquetario (vigilar que no disminuya por debajo de $50 \times 10^9/L$) y la función renal (recomendación grado 2 B; recomendación de consenso con base en la experiencia clínica observada tras la utilización de la HBPM en los pacientes oncológicos en tratamiento activo).

Insuficiencia renal

La coexistencia de insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes con fibrilación auricular es habitual, ya que ambas entidades son más frecuentes con edad. La IRC es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de ETEV y de hemorragias graves con o sin terapia anticoagulante³⁵. Los ACOD tienen diferentes grados de eliminación renal y, aunque los pacientes con insuficiencia renal grave fueron excluidos de los ensayos, la comparación indirecta entre los ACOD muestra ciertas diferencias en función del ACr.

Los pacientes con insuficiencia renal leve en tratamiento con ACOD tuvieron una menor tasa de ictus y embolismo sistémico, con reducción de los sangrados mayores o clínicamente relevantes comparado con los AVK, y tasas similares de hemorragia en comparación con la HBPM. En caso de insuficiencia renal moderada, también se demostró una reducción significativa del riesgo tromboembólico, sin diferencias de sangrado en comparación con AVK, HBPM o antiagregantes (nivel de evidencia Ia)³⁶.

Consideraciones

- Los ACOD tienen diferentes grados de eliminación renal (dabigatrán 80%, edoxabán 50%, rivaroxabán 33% y apixabán 27%) y la comparación indirecta entre ellos muestra ciertas diferencias en caso de insuficiencia renal (nivel de evidencia Ia)^{36,37}.
- En insuficiencia renal leve (FG 50-79 mL/min), apixabán y dabigatrán 110 mg se relacionaron con menores tasas de sangrado mayor (nivel de evidencia Ia)³⁸.
- En insuficiencia renal moderada (FG 25-49 mL/min), apixabán presentó un mejor perfil de seguridad (pero no de eficacia) en comparación con dabigatrán 110 mg y rivaroxabán (nivel de evidencia Ia)³⁸.
- En los pacientes con FANV y que presentaron un empeoramiento continuo de la función renal (descenso del ACr $> 20\%$ en pacientes con FG > 30 mL/min), rivaroxabán se asoció con menores tasas de ictus y embolia sistémica en comparación con los pacientes que recibieron warfarina, sin presentar mayor riesgo de sangrado³⁷.
- En pacientes con FG de entre 30-50 mL/min, edoxabán no fue inferior que warfarina para la prevención de ictus y mostró una reducción significativa del sangrado (nivel de evidencia IIa)³⁹.

Recomendaciones

- Si ACr > 50 mL/min: perfilar el ACOD en función de comorbilidades y medicación concomitante (recomendación grado 2 A).

- Si ACr 31–49 mL/min: apixabán 5 mg/12 h (si creatinina $\geq 1,5$ mg/dL y además asocia edad ≥ 80 años o peso ≤ 60 kg, reducir dosis a 2,5 mg/12 h), rivaroxabán 15 mg/24 h, o edoxabán 30 mg/24 h. En cuanto a dabigatrán, se recomienda dosis de 110 mg/12 h (recomendación grado 1).
- Si ACr 15–30 mL/min, pueden utilizarse con precaución: apixabán 2,5 mg/12 h, rivaroxabán 15 mg/24 h o edoxabán 30 mg/24 h. Dabigatrán está contraindicado (recomendación grado 2 A).
- Si ACr < 15 mL/min: contraindicación para cualquier ACOD (recomendación grado 1).
- Hemodiálisis: no existen datos de eficacia y seguridad.

Manejo práctico en situación de hemorragia

Ante cualquier hemorragia en contexto de anticoagulación con un ACOD, las medidas a tener en cuenta son la retirada del fármaco y cuantificar el tiempo transcurrido desde la última dosis del anticoagulante. El manejo de la hemorragia en función de su gravedad incluye las medidas de soporte habituales. Debe determinarse la función renal y el estudio básico de hemostasia para valorar el posible efecto anticoagulante en los casos en que pueda ser de utilidad.

La **figura 4** esquematiza el manejo recomendado desde el grupo TROMBOC@T en caso de sangrado y en función de su gravedad.

Agentes reversores

El anticuerpo monoclonal, idarucizumab, es el antídoto específico para el dabigatrán. Consigue una inhibición irreversible, dosis-dependiente, tanto del dabigatrán libre como del unido a la trombina. Tiene una eliminación renal bifásica, con una vida media de aproximadamente 45 min (nivel de evidencia IIa)⁴⁰.

Tras los resultados del estudio RE-VERSE AD⁴⁰, ha sido aprobado tanto por la FDA como por la EMA para uso hospitalario. En España está disponible desde diciembre de 2015.

En situación de hemorragia grave o cirugía urgente que precise reversión inmediata del efecto anticoagulante de dabigatrán, se valorará el uso de idarucizumab teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la última administración del ACOD, el ACr según la fórmula de Cockcroft-Gault y el alargamiento del TTPa y TT (recomendación grado 2 A). Ver la **figura 5** sobre el protocolo de uso.

Andexanet alfa (PRT064445), reversor de anticoagulantes anti-Xa, incluidas heparinas y fondaparinux, está actualmente en fase de ensayo clínico, igual que ciraparantag, que parece eficaz en la reversión de todos los ACOD, fondaparinux y heparinas.

Conclusiones

El aumento progresivo del uso de los ACOD requiere establecer y homogeneizar las directrices de actuación clínica en el paciente anticoagulado con estos antitrombóticos tanto en las UTA como en los CAP. El presente trabajo es una guía de consenso del grupo de trabajo TROMBOC@T sobre el manejo y seguimiento de los pacientes que reciben ACOD. Para ello se ha revisado de forma exhaustiva la literatura médica disponible y se han realizado una serie de reuniones con expertos en el ámbito de la anticoagulación para identificar las áreas donde existen datos con alto grado de evidencia y aquellas donde se requiera establecer un consenso con base en la experiencia clínica. El trabajo incluye aspectos novedosos, no mencionados en otras guías, para realizar un manejo interdisciplinario y bidireccional entre las UTA y los CAP. Como resultado del proyecto se ha establecido un conjunto de recomendaciones de carácter práctico que facilitarán el manejo y seguimiento de los pacientes que reciben ACOD.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a editorial Publies el soporte en la edición de las tablas y figuras de este manuscrito.

Bibliografía

- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hankey GJ, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
- Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murlhy S, Wiviott S, Halperin J, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093–104.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361:2342–52.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287–97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:799–808.
- Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406–15.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:292–303.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of evidence; 2009 [consultado Oct 2017]. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines® & Clinical Resources. NCCN categories of evidence and consensus [consultado Oct 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/categories_of_consensus.asp
- EMA. Ficha técnica Dabigatrán (Pradaxa). Consultado 13 Jul 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
- EMA. Ficha técnica Rivaroxabán (Xarelto). Consultado 13 Jul 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
- EMA. Ficha técnica Apixaban (Eliquis). Consultado 13 Jul 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
- Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguna T, Kojima M, et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010;50:743–53.
- Masumoto H, Yoshigae Y, Watanabe K, Takakusa H, Okazaki O, Izumi T. In vitro metabolism of edoxaban and the enzymes involved in the oxidative metabolism of edoxaban. *Am Assoc Pharm Sci J*. 2010; 12 Suppl 2. Abstract W4308.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17:1467–507.
- Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and post marketing reports of bleeding. *N Engl J Med*. 2013;368:1272–4.
- Kitchen S, Gray E, Mackie I, Baglin T, Makris M. Measurement of non-Coumarin anticoagulants and their effects on tests of Haemostasis: Guidance from the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014;166:830–41.
- Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost*. 2010;104:1263–71.
- Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B, Dagne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: A practical laboratory guide. *Thromb Haemost*. 2013;110:283–94.
- Gouin-Thibault I, Flaujac C, Delavenne X, Quenet S, Horellou MH, Laporte S, et al. Assessment of apixaban plasma levels by laboratory tests: Suitability of three anti-Xa assays. A multicentre French GEHT study. *Thromb Haemost*. 2014;111:240–8.

23. Patel JP, Chitongo PB, Czuprynska J, Roberts LN, Patel RK, Arya R. Normal prothrombin times in the presence of therapeutic levels of apixaban – in-vivo experience from King's College Hospital. *Br J Haematol*. 2015;169:152–3.
24. EMA. Ficha técnica Edoxabán (Lixiana). Consultado 13 Jul 2017. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf
25. Kearon C, Elie A, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149:315–52.
26. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Forster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35:1888–96.
27. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al., Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. *Arch Cardiovasc Dis*. 2011;104:669–76.
28. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Nilsson G, Sjövikar S, Söderström A, von Euler M, et al. Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: A data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*. 2013;3:e002686.
29. MacCallum PK, Mathur R, Hull SA, Saja K, Green L, Morris JK, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3:e003343.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138:1093–100.
31. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132:175–9.
32. Streiff MB, Agnelli G, Connors JM, Crowther M, Eichinger S, Lopes R, et al. Guidance for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:32–67.
33. Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, Coppens M. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215–24.
34. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): A pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014;1:e37–46.
35. Ocak G, Lijfering WM, Verduijn M, Dekker FW, Rosendaal FR, Cannegieter SC, et al. Risk of venous thrombosis in patients with chronic kidney disease: Identification of high-risk groups. *J Thromb Haemost*. 2013;11:627–33.
36. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairouz R, Mukherjee JL, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: A meta-analysis of randomized trial. *Can J Cardiol*. 2014;30:888–97.
37. Fordyce C, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Lindner SM, Piccini JP, Becker RC, et al., ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin. *Circulation*. 2016;134:37–47.
38. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: A systemic review and meta-regression analysis. *Clin Res Cardiol*. 2015;104:418–29.
39. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT, Kuder JF, Murphy SA, Antman EM, et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation*. 2016;134:24–36.
40. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal – full cohort analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431–41, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>.