

# Proyecto REHENOVA

Controversias en el manejo  
de los nuevos anticoagulantes orales  
de acción directa

Revisión de la Red Española de Hematología  
para el Estudio de los Nuevos Anticoagulantes  
Orales de Acción Directa (REHENOVA)



© 2015 de los autores

Edita: Elsevier España, S.L.U.  
Avda. Josep Tarradellas, 20-30. 08029 Barcelona.  
Zurbano, 76. 28010 Madrid.

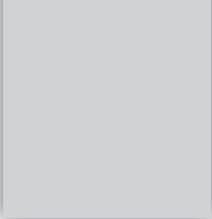
Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.

Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.

Esta publicación ha sido patrocinada por Bristol Myers Squibb

ISBN: 978-84-7592-7749  
Depósito legal: B 5959-2015

Impreso en España



## Comité científico

### *Coordinación*

#### **Pascual Marco Vera**

Hospital General Universitario de Alicante, Alicante.

#### **Luis Javier García Frade**

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid.

---

#### **Jesús M. César Pérez†**

Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

#### **Pere Domènech Santasusana**

Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.

#### **Gemma Iruin Irulegui**

Hospital Universitario de Cruces, Barakaldo, Bizkaia.

#### **Ramón Lecumberri Villamediana**

Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

---

**María Fernanda López Fernández**

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña.

**María Eva Mingot-Castellano**

Hospital Regional Universitario de Málaga.

**Lluís Pujadas Mestres**

Departamento Médico de BMS.

**Juan Carlos Reverter Calatayud**

Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona.

**Vanessa Roldán Schilling**

Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Con el aval científico de:

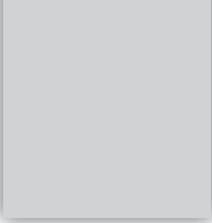


# Sumario

Presentación.....	vii
<b>Reunión 1. Protocolos de manejo perioperatorio en el paciente en tratamiento con anticoagulantes orales .....</b>	<b>1</b>
P. Marco Vera, P. Domènech Santasusana, R. Lecumberri Villamediana, J.C. Reverter Calatayud y V. Roldán Schilling	
Riesgo tromboembólico de la suspensión del tratamiento anticoagulante .....	2
Protocolos de manejo de la cirugía de urgencias con los nuevos anticoagulantes orales frente a cirugía programada .....	5
<b>Reunión 2. Medición de actividad de anticoagulantes frente a monitorización en situaciones especiales .....</b>	<b>9</b>
L.J. García Frade, M.F. López Fernández, J.C. Reverter Calatayud, G. Iruiñ Irulegui y R. Lecumberri Villamediana	
Determinación de los nuevos anticoagulantes orales en el laboratorio de hemostasia .....	10
<i>Fármacos anti-FIIa</i> .....	10
<i>Fármacos anti-FXa</i> .....	10
Monitorización en situaciones especiales .....	12
<b>Reunión 3. Protocolos de manejo en poblaciones especiales.....</b>	<b>15</b>
P. Marco Vera, V. Roldán Schilling, J.M. César Pérez, M.F. López Fernández y M.E. Mingot-Castellano	
Introducción .....	16

---

Factores de riesgo .....	17
<i>Edad</i> .....	17
<i>Insuficiencia renal</i> .....	19
<i>Insuficiencia hepática</i> .....	22
Nuevos anticoagulantes orales en poblaciones especiales .....	23
<b>Reunión 4. Manejo de las situaciones de sangrado .....</b>	<b>27</b>
L.J. García Frade, G. Iruiñ Irulegui, M.E. Mingot-Castellano, P. Domènech Santasusana y J.M. César Pérez	
Introducción .....	28
Reversión del efecto anticoagulante de los nuevos anticoagulantes orales.....	31
Protocolos para el manejo de nuevos anticoagulantes orales en situaciones de hemorragia .....	32
<b>Reunión 5. Reversión del efecto anticoagulante de los nuevos     anticoagulantes orales .....</b>	<b>39</b>
L.J. García Frade, P. Domènech Santasusana, R. Lecumberri Villamediana	
Introducción .....	40
Reversión del efecto anticoagulante .....	40
<b>Reunión 6. Educación y adherencia al tratamiento del paciente     en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales .....</b>	<b>49</b>
P. Marco Vera, J.C. Reverter Calatayud y V. Roldán Schilling	
Educación y adherencia: presente.....	50
Educación y adherencia: futuro .....	53



## Presentación

El proyecto REHENOVA (Red Española de Hematología para el Estudio de los Nuevos Anticoagulantes Orales de Acción Directa) nace en junio de 2012 con el objetivo de conocer las implicaciones del hematólogo ante los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD). Un comité científico —formado por 10 hematólogos nacionales, con elevada experiencia en anticoagulación y miembros de la SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia)— preparó un programa de sesiones virtuales gracias a una plataforma tecnológica. Las reuniones *on line* se llevaron a cabo con documentación científica, guías de práctica clínica y materiales de formación. La finalidad de este Comité era ir ampliando la red a todos los hospitales y centros de salud.

REHENOVA es un proyecto novedoso, con marcado carácter científico, cuyos objetivos son:

1. Crear una plataforma de grupos de expertos para la discusión de temas controvertidos de los NACOD.
2. Identificar las necesidades y retos sobre manejo de los NACOD en la práctica clínica habitual.
3. Resolver aquellos aspectos de manejo práctico para el clínico y, más concretamente, para el hematólogo.

Este proyecto ha logrado en sus seis reuniones virtuales un éxito que se puede cuantificar con la cifra de 397 hematólogos inscritos. La edición de estas sesiones constituyó desde su inicio un objetivo del proyecto REHENOVA.

Esta actualización de las reuniones pretende aumentar la difusión a la potencial audiencia de todos los hematólogos que tienen interés en hemostasia y trombosis.

Queremos agradecer el aval de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis, que representa el apoyo de ambas sociedades al desarrollo del conocimiento en el área de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa.

Como coordinadores queremos agradecer a todos los compañeros su participación como ponentes, en la presentación y discusión de casos clínicos o en el foro de debate.

Finalizamos con una llamada al recuerdo de nuestro amigo y compañero Jesús María César Pérez, quien tuvo una participación muy relevante en REHENOVA y que falleció el 25 de agosto de 2014.

Pascual Marco Vera y Luis Javier García Frade

# REUNIÓN 1

Moderador: P. Marco Vera

Ponentes: P. Domènech Santasusana y R. Lecumberri Villamediana

Discusión: J.C. Reverter y V. Roldán Schilling

## Protocolos de manejo perioperatorio en el paciente en tratamiento con anticoagulantes orales

A lo largo del tratamiento anticoagulante, es frecuente que se presenten escenarios clínicos que requieran una sustitución o suspensión de la anticoagulación. Es una situación que requiere experiencia clínica y se deberían tener protocolos normalizados por parte de los servicios de hematología. Es fundamental que al inicio del tratamiento se haya establecido el riesgo trombótico (Escala  $CHA_2DS_2$ -VASc) y el riesgo hemorrágico (HASBLED). Es de especial importancia el manejo de los pacientes ante una intervención quirúrgica y, una vez aplicada la escala de riesgo de ictus isquémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) o de recurrencia trombótica en pacientes con enfermedad tromboembólica venosa, aplicar la trombopprofilaxis adecuada en tiempo y dosis. También es de importancia que una vez identificados a los pacientes de alto riesgo trombótico, se establezca un protocolo de terapia puente, que, aunque suponga un incremento del riesgo de sangrado, será de beneficio neto para el paciente de alto riesgo de ictus isquémico en pacientes portadores de válvulas protésicas metálicas. Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD), por sus características de vida media corta y de

rapidez de acción, permiten obviar las terapias puente en los pacientes con FA y alto riesgo de ictus.

En esta reunión se exponen las tablas de estratificación del riesgo y el resumen del manejo de los NACOD, en los que se deben asociar vidas medias, función renal y dosis que permitan optimizar el manejo perioperatorio de la anticoagulación.

### **Riesgo tromboembólico de la suspensión del tratamiento anticoagulante**

Cada año, aproximadamente un 10% de los pacientes en tratamiento con NACOD requiere la interrupción del tratamiento por un procedimiento quirúrgico o invasivo. En el ensayo RE-LY<sup>1</sup> se recogieron datos sobre la interrupción del tratamiento con anticoagulantes para un proceso quirúrgico o invasivo. Tras 2 años de seguimiento, un 25% de los pacientes precisó en algún momento la realización de un procedimiento invasivo o quirúrgico.

El manejo de los pacientes con FA crónica que requieren de un procedimiento quirúrgico o invasivo es un problema clínico común; sin embargo, hay pocos datos respecto al riesgo de ictus posquirúrgico en estos pacientes<sup>2</sup>. Conocer el riesgo de ictus en estos pacientes es clínicamente importante porque, si el riesgo es alto, se podría justificar la administración perioperatoria de la terapia puente con anticoagulantes. Por el contrario, si el riesgo es bajo, puede que simplemente la interrupción del tratamiento con anticoagulantes sea mejor que la terapia puente, que es cara, incómoda y se asocia con una mayor incidencia de sangrado posquirúrgico<sup>2</sup>.

El manejo perioperatorio de los anticoagulantes en pacientes con FA varía ampliamente, pero parece hacerse en función del riesgo de ictus percibido. El riesgo de ictus se mide por la escala de riesgo CHADS<sub>2</sub> (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus [doble]), que está basada en 5 factores de riesgo principalmente: insuficiencia cardíaca

congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes o ictus previo<sup>2</sup>. Se distinguen 3 categorías de riesgo. En la categoría más alta, con una incidencia estimada de tromboembolia superior al 10% anual, estarían aquellos pacientes con CHADS<sub>2</sub>  $> 5$  o 6 puntos, o que han tenido un accidente isquémico transitorio o un ictus en los últimos 3 meses, o que se asocia a enfermedad valvular. El riesgo intermedio lo constituirían los pacientes con CHADS<sub>2</sub> entre 3 y 4, y los pacientes de bajo riesgo serían aquellos con CHADS<sub>2</sub> de 0 a 2 puntos y sin historia previa de ictus o accidente isquémico transitorio (tabla 1.1)<sup>3,4</sup>.

En pacientes con FA sin tratamiento anticoagulante se estima que el riesgo tromboembólico anual es del 4-5%. Este riesgo aumenta de forma considerable conforme aumenta la puntuación en la escala de riesgo CHADS<sub>2</sub>, llegando hasta el 18,2% anual en ausencia de anticoagulación en los pacientes con una puntuación de 6<sup>2,5</sup>. Esto quiere decir que, si se considera una semana aislada sin tratamiento, el riesgo estimado sería del 0,1% (5% a las 53 semanas): un riesgo relativamente bajo. Sin embargo, recientemente se ha publicado un trabajo en el que se evaluó la incidencia de ictus en pacientes con FA crónica sometidos a diversos procesos quirúrgicos y esta incidencia fue bastante mayor a la esperada: un 1,8% en solo 1 mes de seguimiento<sup>2</sup>.

Asimismo, otros 2 estudios publicados en el año 1995 valoraron el riesgo de recurrencia tromboembólica en los pacientes con tromboembolia venosa (TEV) cuando se suspende el tratamiento con anticoagulantes<sup>6,7</sup>. En ambos estudios se comparaban duraciones muy cortas de tratamientos (4-6 semanas) frente a tratamientos más prolongados (entre 3 y 6 meses)<sup>6,7</sup>. En ambos estudios, la finalización prematura del tratamiento anticoagulante se asoció con un significativo aumento de recurrencias tromboembólicas (8% vs 1% a las 8 semanas de la suspensión de la anticoagulación).

Se sabe que continuar con el tratamiento con ACO antes de un proceso quirúrgico o invasivo aumenta el riesgo de sangrado en el período perioperatorio, y que la ausencia de terapia anticoagulante postoperatoria conlleva un mayor riesgo de TEV, especialmente tras una intervención de cirugía mayor<sup>4</sup>.

**TABLA 1.1. ESTRATIFICACIÓN SUGERIDA DEL RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO PERIOPERATORIO**

Categoría de riesgo	VCM	Fibrilación auricular	TEV
Alto (riesgo de TEA > 10% año o riesgo de TEV > 10% mes)	Cualquier válvula mitral mecánica	Puntuación CHADS <sub>2</sub> de 5 o 6	TEV reciente (< 3 meses)
	Válvula de esfera cautiva o de disco inclinado en posición mitral/aórtica	Ictus o AIT reciente (< 3 meses)	Trombofilia grave
			Déficit de proteína C, proteína S o antitrombina
	Ictus o AIT reciente (< 6 meses)	Enfermedad cardíaca valvular reumática	Anticuerpos antifosfolípido
			Trombofilia múltiple
Intermedio	Prótesis valvular aórtica bivalva con factores importantes de riesgo para ictus	Puntuación CHADS <sub>2</sub> de 3 o 4	TEV en los últimos 3-12 meses
			TEV recurrente
			Trombofilia no grave
			Cáncer activo
Bajo	Prótesis valvular aórtica bivalva sin factores importantes de riesgo para ictus	Puntuación CHADS <sub>2</sub> de 0-2 (y sin ictus o AIT previo)	TEV (< 12 meses)

AIT: accidente isquémico transitorio; CHADS<sub>2</sub>: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 (doble), diabetes, ictus (doble), enfermedad vascular y categoría de sexo (mujeres); SVA: sustitución valvular aórtica; TEA: tromboembolismo arterial; TEV: tromboembolismo venoso.

Adaptada de Spyropoulos et al<sup>4</sup>.

Se deben tener en cuenta las consecuencias clínicas de un evento trombótico o de sangrado. Las trombosis de prótesis valvulares en posición mitral resultan fatales en el 15% de los pacientes, el ictus embólico resulta en muerte o discapacidad mayor en el 70% de los pacientes, el TEV recurrente tiene una tasa de letalidad del 5-9% y el sangrado mayor del 8-10%<sup>4</sup>. Por tanto, una estrategia que se asocie con 3-5 veces más de sangrados mayores para la prevención de un episodio de ictus podría considerarse aceptable.

Dada la larga y variable vida media de los antagonistas de la vitamina K (AVK), las guías recomiendan que los pacientes interrumpen el tratamiento con warfarina 5 días antes de los procesos quirúrgicos (aunque para algunos procedimientos menores, como por ejemplo extracciones dentales simples, no sería necesario ni siquiera suspender el tratamiento anticoagulante), y que aquellos con un riesgo moderado o alto de eventos tromboembólicos reciban una terapia puente perioperatoria con heparina de bajo peso molecular (HBPM), aunque esto se asocia con costes adicionales, incomodidades y riesgos<sup>1</sup>.

Los NACOD dabigatrán, rivaroxabán y apixabán tienen el potencial de simplificar el manejo anticoagulante perioperatorio gracias a su relativamente corta vida media, su rapidez de acción, su predecible farmacocinética y sus escasas interacciones medicamentosas<sup>4</sup>. Es importante conocer la farmacocinética y la farmacodinamia de estos NACOD a la hora de plantearse una terapia puente (tabla 1.2)<sup>4</sup>.

## **Protocolos de manejo de la cirugía de urgencias con los nuevos anticoagulantes orales frente a cirugía programada**

En 2011, el GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire) y el GEHT (Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose) publicaron unas guías con recomendaciones para el manejo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía o a procesos invasivos. Para los procedimientos con bajo

**TABLA 1.2. INTERRUPCIÓN PERIOPERATORIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES: PLANTEAMIENTO SUGERIDO PARA SU MANEJO**

Fármaco (dosis)	Función renal del paciente	Cirugía con bajo riesgo de sangrado (2 o 3 vidas medias de fármaco entre la última dosis y la cirugía)	Cirugía con alto riesgo de sangrado (4 o 5 vidas medias de fármaco entre la última dosis y la cirugía)
<b>Dabigatrán (150 mg, 2 veces/día)</b>			
$t_{1/2} = 14-17$ h	Normal o insuficiencia leve (CICr > 50 ml/min)	Última dosis: 2 días antes de la cirugía (saltarse 2 dosis)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 4 dosis)
$t_{1/2} = 16-18$ h	Insuficiencia moderada (CICr 30-50 ml (min))	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 4 dosis)	Última dosis: 4-5 días antes de la cirugía (saltarse 6-8 dosis)
<b>Rivaroxabán (20 mg, 1 vez al día)</b>			
$t_{1/2} = 8-9$ h	Normal o insuficiencia leve (CICr > 50 ml/min)	Última dosis: 2 días antes de la cirugía (saltarse 1 dosis)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 2 dosis)
$t_{1/2} = 9$ h	Insuficiencia moderada (CICr 30-50 ml/min)	Última dosis: 2 días antes de la cirugía (saltarse 1 dosis)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 2 dosis)
$t_{1/2} = 9-10$ h	Insuficiencia grave <sup>6</sup> (CICr 15-29,9 ml/min)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 2 dosis)	Última dosis: 4 días antes de la cirugía (saltarse 3 dosis)
<b>Apixabán (5 mg, 2 veces/día)</b>			
$t_{1/2} = \sim 12$ h	Normal o insuficiencia leve (CICr > 50 ml/min)	Última dosis: 2 días antes de la cirugía (saltarse 2 dosis)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 4 dosis)
$t_{1/2} = 17-18$ h	Insuficiencia moderada (CICr 30-50 ml/min)	Última dosis: 3 días antes de la cirugía (saltarse 4 dosis)	Última dosis: 4 días antes de la cirugía (saltarse 6 dosis)

CICr: aclaramiento de creatinina.

Adaptada de Spyropoulos et al<sup>4</sup>.

riesgo hemorrágico, se propuso una ventana terapéutica de 48 h (última administración 24 h antes de la cirugía y reinicio 24 h después). Para las cirugías con un riesgo de sangrado medio-alto se propuso suspender el tratamiento unas 4 vidas medias (> 48 h, a adaptar al fármaco y a la función renal). Ante cualquier duda se puede recomendar detener la administración de NACOD 5 días antes de la intervención y reanudar el tratamiento cuando el riesgo de sangrado esté controlado. En pacientes con alto riesgo de trombosis se recomienda usar la terapia puente con heparina (HBPM o del tipo clásica o no fraccionada si la primera está contraindicada)<sup>8</sup>.

En caso de cirugía de urgencia, se debe conocer cuándo se tomó la última dosis. El procedimiento debe posponerse el tiempo que sea posible (mínimo 1-2 vidas medias) y no se deben usar agentes antihemorrágicos no específicos —como el factor recombinante humano VIIa activado o concentrados del complejo de protrombina— para la reversión profiláctica, debido a su desconocida relación riesgo-beneficio<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al; RE-LY Investigators. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*. 2012;126:343-8.
2. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2010;8:884-90.
3. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al; American College of Chest Physicians. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e326S-50S.
4. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-62.
5. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.

6. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost.* 1995;74:606-11.
7. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Lärfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1995;332:1661-5.
8. Sie P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: Thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104:669-76.

## REUNIÓN 2

**Moderador:** L.J. García Frade

**Ponentes:** M.F. López Fernández y J.C. Reverter

**Discusión:** G. Iruin Irulegui y R. Lecumberri Villamediana

### Medición de actividad de anticoagulantes frente a monitorización en situaciones especiales

Para realizar una adecuada monitorización de cualquier fármaco mediante pruebas de laboratorio se requiere una significativa variabilidad intra e interindividual del fármaco, disponibilidad de métodos diagnósticos validados, establecimiento de rangos terapéuticos y la demostración clínica del valor terapéutico del control biológico.

En los estudios efectuados con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD) no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante porque la variabilidad interindividual es baja, su vida media es corta y las interacciones con otros fármacos son limitadas.

No obstante, en determinadas situaciones, como ante una intervención quirúrgica o una hemorragia, es conveniente realizar una medida puntual del efecto del fármaco en el paciente.

En esta reunión se revisan las opciones disponibles para el control de laboratorio de los fármacos anti-IIa y anti-Xa. Por otra parte, se detallan las situaciones clínicas específicas que pueden requerir una valoración de actividad de estos fármacos.

## Determinación de los nuevos anticoagulantes orales en el laboratorio de hemostasia

Las opciones para medir el efecto farmacodinámico de los anticoagulantes incluyen: tests globales de coagulación, pruebas cromogénicas que determinen la inhibición de la actividad del factor X activado (FXa) o de la trombina (factor IIa); tests funcionales de generación de trombina, y determinación de las concentraciones plasmáticas de los diferentes fármacos<sup>1</sup>.

### *Fármacos anti-FIIa*

Dabigatrán tiene un perfil farmacocinético predecible, permitiendo un régimen a dosis fijas sin necesidad de monitorización. Sin embargo, en ciertas situaciones clínicas como sangrado en órganos críticos, sobredosis o cirugía de urgencias, los clínicos deben evaluar el estado de anticoagulación del paciente que está en tratamiento con dabigatrán. El tiempo de trombina (TT), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el TT diluido por Hemoclot<sup>®</sup> son pruebas sensibles para evaluar los efectos anticoagulantes de dabigatrán<sup>2</sup>.

El TT es muy sensible, pero muchas veces los tiempos de coagulación obtenidos superan los márgenes de detección de los instrumentos. Para intentar solventar esta situación, se desarrolló una modificación (un TT modificado), el TT diluido en plasma. Con esta manipulación se consigue mantener la buena sensibilidad y especificidad del TT y, al mismo tiempo, mantener la capacidad de ser detectado dentro de lo que sería la capacidad de medición de los coagulómetros<sup>3</sup>. El TCE es también muy sensible, pero tiene las limitaciones de la falta de estandarización de la técnica para este uso y el elevado coste de esta determinación.

Dabigatrán también puede ser medido mediante los tests de generación de trombina.

### *Fármacos anti-FXa*

Apixabán, rivaroxabán y edoxabán tienen la capacidad de alargar el tiempo de protrombina (TP) de una forma relativamente lineal, aunque variable

según fármaco y reactivo de tromboplastina. En un estudio publicado en 2010 por Barrett et al<sup>4</sup> se evaluó la idoneidad de la relación del TP disponible comercialmente y de los ensayos de actividad anti-FXa para medir los inhibidores del FXa en plasma. Los resultados del estudio ponían en duda la utilidad del TP.

Para tratar de dar solución a este problema, un grupo de investigación de Milán sugirió la posibilidad de crear un índice de sensibilidad internacional (ISI) específico para fármacos anti-FXa. Realizaron el estudio con rivaroxabán calibrando las distintas tromboplastinas (tabla 2.1)<sup>5</sup>.

Los resultados del estudio ponían de manifiesto que, si empleaba el TP, los coeficientes de variación para concentración baja y alta eran de 5 y 18. Sin embargo, si se empleaba el Cociente Internacional Normalizado (*International Normalized Ratio* [INR]) estándar, el utilizado para los antagonistas de la vitamina K (AVK) pasaba de 5 a 10, y el de 18 pasaba a 39. Si se empleaba un INR con un ISI calculado calibrando sobre una tromboplastina de referencia para este fármaco, se pasaba de 5,5 a 2,1 y de 18,1 a 1,9; es decir que hacía el mismo efecto que hace el INR para los AVK, pero en este caso para el rivaroxabán<sup>5</sup>.

**TABLA 2.1. CALIBRACIÓN DEL ÍNDICE DE SENSIBILIDAD INTERNACIONAL (ISI)**

Tromboplastina	ISl <sub>vka</sub>	ISI rivaroxabán (CV de la pendiente, %)	
		Recombiplastin® como estándar arbitrario	Neoplastin-Plus® como estándar arbitrario
Recombiplastin®	1,00	1,000	0,987 (1,0)
Thromborel S®	1,07	1,382 (1,8)	1,361 (1,8)
Neoplastin-Plus®	1,17	1,014 (1,0)	1,00
Neoplastin®	1,75	1,196 (1,0)	1,177 (0,8)
Triniclot™	1,22	1,224 (1,6)	1,208 (1,6)
Innovin®	0,93	1,712 (1,4)	1,691 (1,6)

CV: variación de coeficiente de la pendiente; ISl<sub>vka</sub> e ISI rivaroxabán: ISIs válidas para los antagonistas de la vitamina K y rivaroxabán, respectivamente.

Adaptada de Tripodi et al<sup>5</sup>.

Otro test empleado para medir la actividad anticoagulante de los anti-FXa es el HepTest<sup>®</sup>, un test en el cual al plasma se le añade el FXa bovino<sup>6</sup>. El test ROTEM<sup>™</sup> tampoco parece útil para hacer estas mediciones<sup>7</sup>.

## Monitorización en situaciones especiales

En el tratamiento con los NACOD, la monitorización es a priori innecesaria porque la variabilidad interindividual de los nuevos agentes es baja, su vida media es corta y porque las interacciones con otros fármacos son limitadas sobre la bases de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas<sup>1</sup>.

La variabilidad es la base de la necesidad de monitorización. La variabilidad establece que, para medir ciertos medicamentos, la única manera de alcanzar la dosis segura y efectiva en un paciente determinado es la monitorización en los laboratorios apropiados de: *a)* concentraciones plasmáticas del fármaco, y *b)* efecto sobre la diana terapéutica.

Sin embargo, hay circunstancias clínicamente específicas que sí podrían requerir la medición de estos fármacos<sup>8</sup>, como:

1. Hemorragia.
2. Antes de cirugía o procedimientos invasivos cuando el paciente ha tomado el fármaco en las 24 h previas, o antes de las 24 h si el aclaramiento de creatinina es < 50 ml/min.
3. Identificación de concentraciones subterapéuticas o supratrapéuticas en pacientes que toman otros medicamentos que se sabe pueden afectar la farmacocinética de manera significativa.
4. Identificación de concentraciones subterapéuticas o supratrapéuticas en pacientes con peso corporal extremo.
5. Pacientes con la función renal dañada.
6. Manejo perioperatorio.
7. Reversión de la anticoagulación.

8. Sospecha de sobredosis.
9. Evaluación del cumplimiento de los pacientes que presentan eventos trombóticos durante el tratamiento.

En conclusión, en ciertas situaciones especiales es necesaria la medición del anticoagulante mediante pruebas básicas de hemostasia. Para que resultase de utilidad esta medición estas pruebas deberían ser sencillas, asequibles económicamente y estar disponibles en todos los laboratorios.

## Bibliografía

1. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti F, et al.; Italian Federation of Thrombosis Centers. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost.* 2011;106:868-76.
2. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103:1116-27.
3. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107:985-97.
4. 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.
5. Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients. results of an in vitro study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:226-8.
6. Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le Flem L, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res.* 2012;129:e77-82.

7. Casutt M, Konrad C, Schuepfer G. Effect of rivaroxaban on blood coagulation using the viscoelastic coagulation test ROTEM™. *Anaesthesist*. 2012;61:948-53.
8. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2013;11:756-60.

## REUNIÓN 3

**Moderador:** P. Marco Vera

**Ponentes:** V. Roldán Schilling y J.M. César Pérez

**Discusión:** M.F. López Fernández y M.E. Mingot-Castellano

### Protocolos de manejo en poblaciones especiales

En esta reunión se aborda el manejo de los anticoagulantes en situaciones especiales. Este grupo de pacientes no debe ser considerado, a pesar del título, como población especial, ya que, como es sabido, los pacientes seleccionados para los ensayos clínicos o estudios pivotaes no suelen ajustarse demasiado a la práctica diaria del paciente anticoagulado. En este grupo de pacientes lábiles o especiales se incluye a los pacientes mayores de 65 años, en los que se asocia el riesgo de trombosis con el de riesgo de sangrado, en especial el sangrado intracraneal, que se incrementa en 10 veces a partir de los 75 años. Otro grupo importante de pacientes son aquellos que presentan insuficiencia renal y anticoagulación. En el manejo de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD), la función renal tiene un papel fundamental para identificar a un grupo de mayor riesgo de sangrado. Dabigatrán es especialmente dependiente por su eliminación renal en el 80%, siendo menor para rivaroxabán y apixabán. No obstante, en la mayoría de las publicaciones se considera fundamental el control de la función renal para el inicio y continuidad del tratamiento con los NACOD, aunque no es igual para cada uno de los

fármacos. También se consideran pacientes de especial riesgo aquellos que padecen patología hepática. En esta reunión se presentan además las recomendaciones del paso de dicumarínicos a NACOD según la guía de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia y de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

## Introducción

El principal efecto secundario de los anticoagulantes orales es el incremento del riesgo de sangrado. Los factores de riesgo de sangrado son: edad avanzada, diabetes, hipertensión arterial no controlada, insuficiencia renal, hepatopatía e historia previa de sangrado<sup>1</sup>.

Los pacientes con mayor riesgo de hemorragia son los que se conocen en los ensayos clínicos (EC) como poblaciones especiales. En un estudio llevado a cabo por Levi et al<sup>2</sup> se pone de manifiesto que muchos de estos pacientes están excluidos o infrarrepresentados en los EC. En el estudio se compararon pacientes que habían tenido un evento hemorrágico frente a pacientes que no lo habían presentado. Encontraron que aproximadamente una cuarta parte de los pacientes que tomaban anticoagulantes para la prevención de complicaciones tromboembólicas no cumplía los criterios de inclusión de los EC que demuestran la eficacia y la seguridad de las 3 indicaciones más importantes de los antagonistas de la vitamina K (AVK): prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular (FA); prevención y tratamiento de la tromboembolia venosa, y prevención de la trombosis arterial tras un evento aterotrombótico coronario.

Asimismo, se observó que, cuando hay 2 criterios de exclusión, la *odds ratio* alcanza hasta un 15% (tabla 3.1). El riesgo de sangrado se incrementaba hasta 3 veces en caso de criterios de exclusión<sup>2</sup>.

Por tanto, en el contexto de los EC, los pacientes son generalmente seleccionados de manera cuidadosa de acuerdo a unos criterios de inclusión

TABLA 3.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EN PACIENTES CON Y SIN SANGRADO

	Todos los pacientes con casos de sangrado	Todos los pacientes sin controles de sangrado	OR (IC95%)
<b>n</b>	993	993	-
<b>Sin criterios de exclusión</b>	597 (59,6%)	764 (76,9%)	-
<b>1 criterio de exclusión</b>	205 (206,6%)	123 (12,4%)	2,9 (2,2-3,9)
<b>2 criterios de exclusión</b>	174 (17,5%)	102 (10,3%)	3,8 (2,7-5,2)
<b>Más de 2 criterios de exclusión</b>	17 (1,7%)	4 (0,4%)	14,9 (4,7-46)

IC95%: intervalo de confianza de 95%; OR: *odds ratio*.

Adaptada de Levi et al<sup>2</sup>.

y de exclusión; mientras que, en la práctica clínica real, los pacientes con FA suelen ser mayores, presentan comorbilidades y están polimedificados: factores que pueden dificultar la estimación de riesgo de ictus o sangrado<sup>1</sup>.

La guía europea y la guía canadiense para el manejo de la FA (publicadas recientemente) se muestran sensibles a estas poblaciones especiales y proponen el uso de la escala de estratificación HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de sangrado o predisposición a ella, labilidad del Cociente Internacional Normalizado (*International Normalized Ratio* [INR]), edad > 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol) que identifica a pacientes con alto riesgo de sangrado y con riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad<sup>1,3,4</sup>.

## Factores de riesgo

### Edad

Entre los factores de riesgo, la edad avanzada requiere una especial atención. La FA y el riesgo hemorrágico son más frecuentes en pacientes

ancianos. En la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  [doble], diabetes, ictus [doble], enfermedad vascular y categoría de sexo [mujeres]) el riesgo tromboémbolico se multiplica por 2 si el paciente tiene más de 75 años y por 1 si está entre 65 y 74 años<sup>1</sup>.

En un estudio de cohorte de factores de riesgo asociados a la FA (publicado en el año 2012)<sup>5</sup> se observó que la edad es un factor de riesgo independiente de tromboembolia y de hemorragia (tabla 3.2).

La edad se ha manejado de manera diferente según los ensayos. En un subestudio del ensayo RE-LY<sup>6</sup> se observó cómo para pacientes mayores de 75 años, dabigatrán presentaba un menor riesgo de hemorragia intra-

**TABLA 3.2. ASOCIACIÓN ENTRE LOS FACTORES A NIVEL BASAL Y EL INFARTO ISQUÉMICO (A) Y LA HEMORRAGIA INTRACRANEAL (B) EN 90.490 PACIENTES SIN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE**

A			
Accidente isquémico cerebrovascular			
Edad	Pacientes con acontecimiento	Univariable HR IC95%	Multivariable HR IC95%
< 65 años	142	Referencia	Referencia
65-74 años	522	3,95 (3,28-4,75)	3,07 (2,55-3,71)
> 75 años	4.665	8,32 (7,04-9,83)	5,49 (4,63-6,52)
B			
Hemorragia intracraneal			
Edad	Pacientes con acontecimiento	Univariable HR IC 95%	Multivariable HR IC 95%
< 65 años	56	Referencia	Referencia
65-74 años	122	2,30 (1,68-3,16)	1,97 (1,43-2,71)
> 75 años	610	2,67 (2,03-3,51)	2,43 (1,84-3,22)

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Adaptada de Friberg et al<sup>6</sup>.

craneal para las dosis; sin embargo, la tasa de hemorragia mayor era igual o mayor que warfarina.

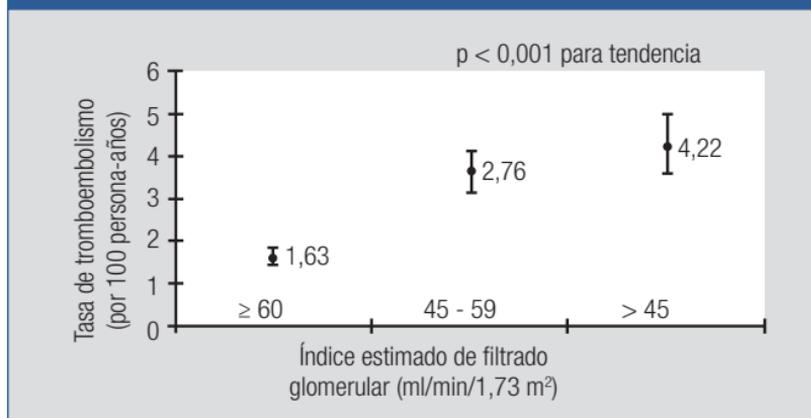
En el estudio ROCKET<sup>7</sup>, en el que se incluyó a pacientes con FA y una media de edad 73 años, se comparó rivaroxabán frente a warfarina, y no hubo diferencias entre los pacientes mayores y menores de 75 años.

Asimismo, en otro subestudio publicado en *The Lancet* en el año 2012<sup>8</sup> que comparaba apixabán frente a warfarina se observó que apixabán mostraba los mismos resultados en términos de seguridad y eficacia para los pacientes mayores de 75 años que para la población general. Además la eficacia y seguridad de apixabán fue más evidente en pacientes con mayor riesgo trombótico y hemorrágico medido.

Posteriormente a la celebración de esta sesión se ha publicado un subestudio del estudio ARISTOTLE, en que analiza el factor edad y su influencia en el manejo de la anticoagulación<sup>9</sup>. Apixaban fue más eficaz que warfarina en la prevención del ictus o embolismo sistémico de forma consistente en todos los grupos de edad. Estos resultados fueron reproducibles incluso en los pacientes mayores de 80 años. Otro aspecto interesante del estudio fue la ausencia de interacción estadística entre la dosis de apixabán y el efecto del tratamiento. En conclusión, la eficacia y seguridad de apixabán en comparación con warfarina para el tratamiento de los pacientes con FA se mantuvo independientemente de la edad. Además, teniendo en cuenta la mayor incidencia de eventos cardiovasculares en los grupos de mayor edad, el beneficio absoluto de apixabán fue incluso mayor en estos pacientes.

### *Insuficiencia renal*

Además de la edad, la FA es una enfermedad vascular en la que se incluyen otros factores como la función renal. La insuficiencia renal aumenta la incidencia de FA y el riesgo de ictus independientemente de otros factores de riesgo. En el estudio ATRIA publicado en 2009, Go et al<sup>10</sup> encontraron que la proteinuria y una baja tasa de filtración glomerular se asociaban con tasas más altas de tromboembolia en pacientes con FA no valvular (fig. 3.1).

**FIGURA 3.1. TASA DE TROMBOEMBOLIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR EN FUNCIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR**

Adaptado de Go et al, 2009<sup>10</sup>.

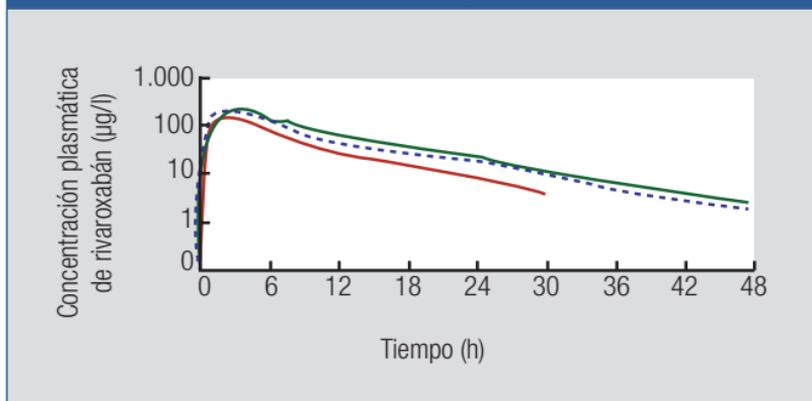
Asimismo, Alonso et al<sup>11</sup> observaron en el estudio ARIC, en una población de 10.328 pacientes, que una función renal reducida y la presencia de albuminuria se correlacionaban con la incidencia de FA independientemente de otros factores de riesgo.

Conocer el estadio de enfermedad renal crónica y la presencia de proteinuria puede mejorar la estratificación del riesgo para la toma de decisiones acerca del tratamiento antitrombótico para la prevención del ictus en la FA<sup>10</sup>.

En cuanto al tratamiento de pacientes con FA con insuficiencia renal, hay fármacos (como el dabigatrán) que se elimina en un 80% por vía renal, así que está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave<sup>12</sup>. Los NACOD rivaroxabán, apixabán y edoxabán se eliminan parcialmente por vía renal a distintos grados (33, 27 y 35% respectivamente)<sup>13,14</sup>.

Así, con estos fármacos existe un potencial ajuste de dosis para afinar mejor el tratamiento en estos pacientes, especialmente en cuanto al aclaramiento de creatinina que está en torno a 30 ml/min.

FIGURA 3.2. CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE RIVAROXABÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL LEVE, MODERADA Y GRAVE



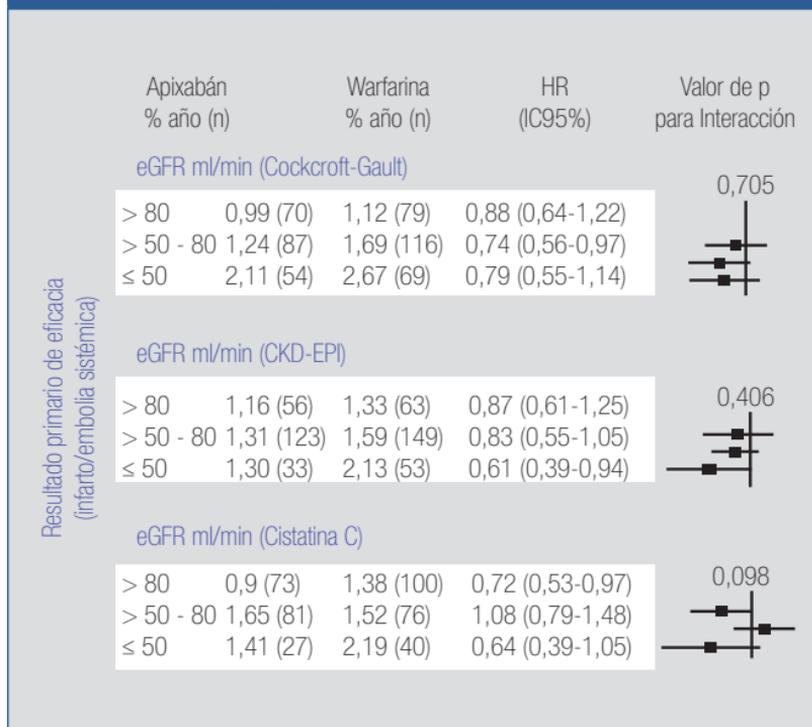
Adaptado de Kubitzka et al, 2010<sup>16</sup>.

En ningún subestudio del estudio el RE-LY<sup>6,15</sup> (dabigatrán frente a warfarina) hubo un ajuste de dosis en función de la función renal. Las dosis de 110 mg y 150 mg de warfarina fueron totalmente aleatorias. No hubo diferencias en cuanto a la eficacia y la seguridad.

En cuanto a rivaroxabán, en un estudio publicado en 2012 por Kubitzka et al<sup>16</sup> los pacientes con un aclaramiento de creatinina entre 20 y 49 ml/min recibieron 15 mg de rivaroxabán: un 25% de la dosis que corresponde al aumento del 25% en la exposición del fármaco. Se observó que el aclaramiento de rivaroxabán descendía con el incremento del daño renal, aumentando su exposición en plasma y sus efectos farmacodinámicos, tal y como cabe esperar de un fármaco que se excreta parcialmente por vía renal. Sin embargo, la influencia de la función renal sobre rivaroxabán fue moderada incluso en pacientes con insuficiencia renal grave. La eficacia de rivaroxabán fue igual a la de warfarina (fig.3.2)<sup>16</sup>.

Apixabán es el inhibidor del FXa que tiene menor aclaramiento renal. En el ensayo ARISTOTLE<sup>17</sup> se observó que, en pacientes con FA, la insuficiencia renal se asoció con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares y

**FIGURA 3.3. RESULTADO PRIMARIO DE EFICACIA (INFARTO/EMBOLIA SISTÉMICA) CON APIXABÁN FRENTE A WARFARINA**



eGFR: Índice estimado de filtrado glomerular; CKD-EP: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; IC95%: intervalo de I95%.

Adaptada de Hohnloser et al<sup>17</sup>.

hemorragia. En comparación con warfarina, apixabán redujo la tasa de ictus, muerte o sangrado mayor, independientemente de la función renal. Los pacientes con la función renal dañada parecieron tener una mayor reducción del sangrado mayor con apixabán (fig. 3.3).

En conclusión, la concentración máxima de apixabán no se ve afectada por la insuficiencia renal leve o moderada, es decir, no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

### *Insuficiencia hepática*

Hay poca bibliografía publicada acerca del uso de NACOD en pacientes con insuficiencia hepática. La disfunción hepática potencia el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que las guías recomiendan empezar con una dosis baja de warfarina diaria ( $\leq 5$  mg) y aumentar el número de controles por semana ( $\leq 4$ )<sup>18</sup>.

### **Nuevos anticoagulantes orales en poblaciones especiales**

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) han sido siempre el primer tratamiento para la prevención de los eventos tromboembólicos en pacientes con FA, como el ictus. Estos fármacos son difíciles de usar por su lento inicio y cese de acción, por su gran variabilidad inter e intraindividual en las concentraciones plasmáticas, y por su alto potencial de interacción con otros fármacos<sup>12</sup>. Recientemente, en el tratamiento antitrombótico se han incorporado NACOD, según su mecanismo de acción: vía antitrombina (dabigatrán) y 2 anti-FXa (rivaroxabán y apixabán). Estos fármacos presentan distintas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y aclaramientos.

Con tantas opciones terapéuticas disponibles, hay que encontrar el fármaco que mejor se ajuste a las necesidades del paciente; lo que conlleva un mejor conocimiento de los fármacos, de los pacientes y de sus comorbilidades.

Hay situaciones especiales en las que los pacientes van a necesitar un fármaco muy concreto (p. ej., en contraindicaciones como la insuficiencia renal grave o la insuficiencia hepática). Además, existen efectos adversos que hay que tener en cuenta (p. ej., en el caso de dabigatrán el problema de dispepsia o riesgo de sangrado gastrointestinal).

También se observó con dabigatrán un aumento de isquemias en el estudio RE-LY<sup>15</sup>.

Tanto la Guía de las Sociedades Españolas de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y la de Trombosis y Hemostasia (SETH), como la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) afirman que los pacientes

en tratamiento con AVK que presentan episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un control del INR pueden beneficiarse del tratamiento con NACOD<sup>19</sup>.

Según la “Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales” de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, los siguientes pacientes deberían pasar del tratamiento con dicumarínicos al tratamiento con NACOD:

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico [TTR]) de acuerdo con la recomendación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Pacientes con interacciones medicamentosas.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico.
- Pacientes con alto riesgo trombótico (especialmente si han tenido un ictus o embolias sistémicas graves durante el tratamiento con dicumarínicos).
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.

Y los pacientes que deberían iniciar el tratamiento con NACOD según las recomendaciones de la “Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales” de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia son:

- Pacientes con alto riesgo trombótico.
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.

## Bibliografía

1. Gallego P, Roldán V, Torregrosa JM, Gálvez J, Valdés M, Vicente V, et al. Relation of the HAS-BLED bleeding risk score to major bleeding, cardiovascular events, and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5;312-18.
2. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Büller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood.* 2008;111:4471-6.

3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2010;31:2369-429.
4. Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
5. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33:1500-10.
6. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72.
7. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
8. Lopes RD, Al-Khatib SM, Wallentin L, Yang H, Ansell J, Bahit MC, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to patient risk of stroke and of bleeding in atrial fibrillation: a secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1749-58.
9. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2014;35:1864-72.
10. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119:1363-9.

11. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. 2011;123:2946-53.
12. Liesenfeld KH, Lehr T, Dansirikul C, Reilly PA, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al. Population pharmacokinetic analysis of the oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with non-valvular atrial fibrillation from the RE-LY trial. *J Thromb Haemost*. 2011;9:2168-75.
13. Ficha técnica de Xarelto (rivaroxabán). Julio 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
14. Ficha técnica de Eliquis (apixabán). Julio 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
16. Kubitzka D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;70:703-12.
17. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, Amerena J, Hanna M, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-30.
18. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G; American College of Chest Physicians. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:160S-98S.
19. Escolar Albadalejo G, Garcia Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldan Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Espanola de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Espanola de Trombosis y Hemostasia. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/1747-guia-sehh-seth-para-el-manejo-de-los-nuevos-anticoagulantes-orales.html>

# REUNIÓN 4

**Moderador:** L.J. García Frade

**Ponentes:** G. Iruiñ Irulegui y M.E. Mingot-Castellano

**Discusión:** P. Domènech Santasusana y J.M. César Pérez

## Manejo de las situaciones de hemorragia

Para el hematólogo uno de los temas más importantes respecto a los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD) es la complicación hemorrágica.

Mientras que para corregir el defecto producido con los dicumarínicos en caso de hemorragia podemos utilizar la vitamina K y el tratamiento sustitutivo con plasma o concentrado del complejo protrombínico, no hay un tratamiento que de forma específica revierta el efecto anticoagulante de los NACOD.

La actuación ante la hemorragia cuando estamos utilizando estos anticoagulantes de acción directa se complica aún más por la dificultad para determinar el grado del efecto anticoagulante que existe en el momento de la hemorragia. Las pruebas básicas de coagulación responden de forma variable y las pruebas específicas no están disponibles en los laboratorios de Urgencias.

Se nos plantean interrogaciones como: ¿qué hacer en hemorragia posquirúrgica?, ¿podemos definir protocolos de actuación?, ¿qué

dosis debemos utilizar? La evidencia disponible es escasa y por ello se hace evidente la utilidad de registrar las complicaciones hemorrágicas, su tratamiento y evolución.

En esta reunión se revisa el riesgo de hemorragia y las escalas de clasificación de riesgo hemorrágico. Así mismo, se presentan protocolos de actuación en pacientes con NACOD que presentan una hemorragia.

## Introducción

Como se ha visto en apartados anteriores, la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K (AVK) son eficaces en la reducción del riesgo de eventos tromboembólicos. No obstante, su uso está limitado por su estrecho rango terapéutico, por sus interacciones medicamentosas y por requerir monitorización y aumentar el riesgo de sangrado. Los NACOD han demostrado ser equivalentes o superiores a warfarina en la prevención del ictus o de la embolia sistémica<sup>1-3</sup>. Pero estos NACOD también tienen ciertas limitaciones; entre ellas, que persiste el riesgo hemorrágico y la falta de antídoto<sup>4</sup>.

Una de las complicaciones más graves y letales del uso a largo plazo de los anticoagulantes orales es la hemorragia intracerebral. La mortalidad para la hemorragia intracerebral asociada al uso de anticoagulantes es mayor que la de la hemorragia intracerebral espontánea<sup>5</sup>. Se estima que en los pacientes con sangrado mayor asociado al uso de anticoagulantes, la mortalidad es del 13,4%<sup>6</sup>.

Los NACOD en sus correspondientes estudios pivotaes han demostrado que reducen el riesgo de hemorragia intracerebral frente a los AVK. Sin embargo, aumentan el riesgo de hemorragia gastrointestinal a excepción del apixabán, con el que no hubo diferencias respecto a los AVK (0,76% versus 0,86%,  $p = 0,37$ )<sup>1</sup>.

Las actuales pruebas rutinarias de coagulación no son lo suficientemente precisas para determinar el grado de coagulopatía. Además, la falta de un antídoto específico le crea al endoscopista una inseguridad sobre cómo alcanzar la hemostasia durante el sangrado GI.

En un estudio publicado en 2013 por Holster et al<sup>4</sup> —en el que se analizaron numerosos estudios aleatorizados con un total de más de 150.000 pacientes— se observó que los NACOD, en comparación con la terapia anticoagulante estándar, aumentan un 30% el riesgo de sangrado GI<sup>4</sup>. En un estudio posmarketing realizado en Estados Unidos se puso de manifiesto el incremento del riesgo de sangrado tanto gastrointestinal como intracranial en pacientes tratados con dabigatrán (tabla 4.1)<sup>7</sup>.

Por tanto, valorar previamente el riesgo hemorrágico es crucial para determinar los beneficios y riesgos del tratamiento antitrombótico. En 2006, Gage et al<sup>8</sup> diseñaron un esquema de clasificación de riesgos hemorrágicos en pacientes ancianos con fibrilación auricular (FA). El esquema HEMORR<sub>2</sub>-HAGES combinaba factores de riesgo hemorrágico de los esquemas ya existentes: edad, insuficiencia renal o hepática, abuso de etanol, neoplasia maligna, reducción del número o función de plaquetas, repetición de hemorragia, hipertensión arterial (HTA) no controlada, anemia, factores genéticos, riesgo de caídas elevado e ictus previo. Los autores demostraron que este esquema contribuía a cuantificar el riesgo hemorrágico y a la gestión del tratamiento antitrombótico.

Otra escala de riesgo hemorrágico es la HAS-BLED (hipertensión, función renal/hepática anormal, ictus, antecedentes de sangrado o predisposición a ella, labilidad del cociente Internacional Normalizado (*International Normalized Ratio* [INR]), edad > 65 años y toma concomitante de fármacos o alcohol), creada con el objetivo de estimar el riesgo a 1 año de sangrado mayor (intracraneal, hospitalización, disminución de la hemoglobina < 2 g/l y/o transfusión). Esta escala incluye como factores de riesgo: la HTA, una función renal o hepática anormal, ictus, sangrado, INR lábil, edad avanzada, consumo de drogas o alcohol<sup>9</sup>.

**TABLA 4.1. EVENTOS DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL Y GASTROINTESTINAL EN PACIENTES CON DABIGATRÁN Y WAFARINA\***

	Nº de pacientes	Nº de acontecimientos	Incidencia (nº de acontecimiento/ 100.000 días en riesgo)	Nº de pacientes	Nº de acontecimientos	Incidencia (nº de acontecimientos/ 100.000 días en riesgo)
Sangrado gastrointestinal						
Análisis con diagnóstico requerido de FA	10.599	16	1,6	43.541	160	3,5
Análisis de sensibilidad sin diagnóstico requerido de FA	12.195	19	1,6	119.940	338	3,1
Hemorragia intracraneal						
Análisis con diagnóstico requerido de FA	10.587	8	0,8	43.594	109	2,4
Análisis de sensibilidad sin diagnóstico requerido de FA	12.182	10	0,9	120.020	204	1,9

\* Los acontecimientos hemorrágicos intracraneales y gastrointestinales proceden de la base de datos *Mini-Sentinel Distributed*, de octubre de 2010 a diciembre de 2011. Los pacientes fueron incluidos en las cohortes si, en los 183 días previos al índice de dispensación de dabigatrán o warfarina, estaban incluidos en planes para cobertura farmacológica y médica y habían sido diagnosticados de FA en algún lugar. Los pacientes fueron excluidos de las cohortes si, en los 183 días previos al índice de dispensación, habían presentado un acontecimiento de interés en un departamento hospitalario o de urgencia o una queja por la dispensación de dabigatrán o warfarina. Los acontecimientos fueron evaluados durante la exposición al fármaco, solo desde los departamentos hospitalarios o de urgencia. FA: fibrilación auricular

Adaptada de Southworth et al<sup>7</sup>.

Dado el riesgo hemorrágico existente con los NACOD en situaciones especiales, es necesaria la monitorización. Las pruebas de laboratorio para dabigatrán son: tiempo de trombina diluida, tiempo de coagulación de ecarina, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) y tiempo de protrombina (TP). Para rivaroxabán y apixabán las pruebas de laboratorio son: ensayos anti-FXa, TP y TTPA<sup>10</sup>.

Según un estudio publicado en 2010 por Barrett et al<sup>11</sup>, la actividad FXa es el mejor indicador de las concentraciones plasmáticas de apixabán. Rivaroxabán y dabigatrán pueden determinarse en orina mediante métodos de cromatografía con técnicas *point-of-care*<sup>12</sup>.

## Reversión del efecto anticoagulante de los nuevos anticoagulantes orales

Cuando ocurren complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento con anticoagulantes, a pesar de la corta vida media de los NACOD, se necesita una reversión inmediata del efecto anticoagulante en caso de sangrado mayor o cirugía de urgencias<sup>6,13</sup>. Un inconveniente de los NACOD es que aún no tienen antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante<sup>13</sup>. Se han desarrollado diversos estudios para encontrar terapias que pudieran neutralizar el efecto anticoagulante de los NACOD<sup>5,13-17</sup>.

En un estudio recientemente publicado por Khadzhynov et al<sup>14</sup> se demostró que con 4 h de hemodiálisis con un flujo sanguíneo de 200 ml/min se consiguió eliminar el 48,8% de dabigatrán en 7 pacientes con enfermedad renal terminal sin FA. La eliminación del NACOD fue del 59,3% con un flujo sanguíneo de 350-395 ml/min.

Zhou et al<sup>5</sup> consiguieron la reversión de la actividad anticoagulante de dabigatrán en un modelo murino mediante la inyección de un concentrado del complejo protrombínico (CCP). El ensayo demostró que el CCP prevenía la expansión del hematoma intracerebral en ratones con hemorragia intracerebral asociada a dabigatrán. En otro ensayo, los mismos autores observaron que el CCP, el factor VIIa y el plasma fresco congelado evitaron

el exceso de hematoma intracerebral en un modelo murino con hemorragia intracerebral asociada a rivaroxabán<sup>15</sup>.

Asimismo, Eerenberg et al<sup>13</sup> también consiguieron la neutralización de rivaroxabán, pero no de dabigatrán mediante el CCP en un ensayo aleatorizado, cruzado y controlado con placebo llevado a cabo en muestras in vitro de 12 sujetos sanos. Se trata del primer estudio de neutralización del efecto anticoagulante de los NACOD llevado a cabo en humanos sanos sin hemorragia activa.

En cuanto al NACOD apixabán, Escolar et al<sup>17</sup> estudiaron 3 terapias para revertir la acción de apixabán in vitro en voluntarios sanos utilizando 200 ng/ml: CCP, 50 UI/kg; CCP activado (CCPa), 75 UI/kg, y factor VII activado recombinante (rFVIIa), 270 µg/kg. Los resultados mostraron que se puede revertir el efecto de apixabán. El CCP y el CCPa parecen ser más eficientes que el rFVIIa en restaurar la generación de trombina. El rFVIIa fue el más rápido en producir la formación del coágulo, seguido por CCPa y CCP. El rFVIIa fue el más efectivo en estudios de sangre circulante a través del vaso dañado, seguido del CCP y del CCPa.

Lu et al<sup>18</sup> usaron una proteína recombinante (antídoto-r) como antídoto específico para la reversión del efecto anticoagulante de los inhibidores directos e indirectos del factor X activado. La futura aprobación de antídotos específicos parece ser la alternativa más segura para la reversión del efecto anticoagulante de los NACOD.

## Protocolos para el manejo de nuevos anticoagulantes orales en situaciones de hemorragia

Hoy por hoy, la experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los NACOD es escasa y la información que se maneja procede de pequeños estudios en sujetos sanos o experimentación animal. No se dispone de antídotos específicos para neutralizar la acción de estos fármacos. En muchos casos, la única maniobra necesaria será suspender el fármaco<sup>19</sup>.

Aun así, se han publicado diversas recomendaciones para el correcto manejo de los NACOD en pacientes con sangrado<sup>6,20,21</sup>. Las guías publicadas incluyen distintas estrategias de reversión de los NACOD, que van desde el tratamiento básico de soporte médico y quirúrgico de cualquier hemorragia relacionada o no con anticoagulantes hasta la administración de factores de coagulación suplementario, como rFVIIa, CCPa o los CCP.

Las guías europeas de 2012 recomiendan su manejo en pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán mediante el cese del tratamiento y aplicando las medidas generales de hemostasia. Asimismo, especifican que en situaciones de hemorragia en las que peligre la vida del paciente se debe considerar el CCP, el CCPa y el rFVIIa<sup>21</sup>.

La “Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales” de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia recomienda<sup>19</sup>:

1. Tratamiento soporte: control hemodinámico, identificar el origen de la hemorragia, tratamiento quirúrgico.
2. Suspender el fármaco: gracias a su corta vida media puede ser la única medida necesaria.
3. Carbón activado: solo es útil en las primeras 2 h tras la ingesta, especialmente en el caso del dabigatrán.
4. Hemodiálisis/hemoperfusión: solo es válido para dabigatrán.
5. Tratamiento hemostático en hemorragias graves con compromiso vital que no responden a las medidas previas: dabigatrán (CCP activado o rFVIIa) y rivaroxabán y apixabán (CCP).

Las dosis que se proponen de los distintos agentes hemostáticos provienen de la experiencia de su utilización en otras circunstancias, pero no directamente de situaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento con los NACOD: para el CCP, dosis de 25-50 U/kg; para el CCPa, 50 U/kg, y para el rFVIIa, 90 µg/kg.

Recientemente, Miller<sup>22</sup> propone dosis menores de CCPa (20-40 U/kg) y de rFVIIa (20 µg/kg) con el objetivo de minimizar el riesgo trombotico que pudiera derivarse (tabla 4.2).

**TABLA 4.2. EVALUACIÓN DE LABORATORIO Y TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA AGUDA**

<p>En cada fármaco se analizará la evaluación de laboratorio y actitud en caso de hemorragia grave. En todos los casos se debe:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Determinar la hora de la última toma del fármaco</li> <li>2. Chequear ClCr del paciente</li> <li>3. Tomar las medidas de tratamiento médico y/o quirúrgico estándar de control de la hemorragia dependiendo de cuantía y localización</li> </ol>
<b>Dabigatrán</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chequear TT: si es normal, se sugiere fármaco que contribuya mínimamente a la situación clínica</li> <li>2. Un aPTT normal solo excluye la presencia de niveles supratrapéuticos del fármaco</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Considerar carbón activado si la sobredosis se ha producido hace 2-3 h</li> <li>2. Diálisis</li> <li>3. Considerar aPCC (Feiba VH 20-40 U/kg)</li> <li>4. O 4-PCC (25-50 UI/kg)<sup>a</sup></li> <li>5. O rFVIIa dosis mínima 20 µg/kg</li> </ol>
<b>Rivaroxabán</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chequear el nivel anti-Xa calibrado de rivaroxaban si es posible. Si es normal, es poco probable que el fármaco contribuya a la situación clínica</li> <li>2. PT: Si PT normal con reactivo de alta sensibilidad, es poco probable que el fármaco contribuya en la hemorragia. Con reactivos de baja sensibilidad el PT no es valorable.</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Considerar carbón activado si la sobredosis se ha producido hace 2-3 h</li> <li>2. Considerar 4-PCC (25-50 UI/kg) mejor que aPCC (Feiba VH 20-40 U/kg)<sup>a</sup></li> <li>3. O rFVIIa dosis mínima 20 µg/kg</li> </ol>
<b>Apixabán</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Chequear el nivel anti-Xa calibrado de apixaban si es posible. Si es normal, es poco probable que el fármaco contribuya al sangrado</li> <li>2. PT: es improbable que sea de ayuda para apixaban, es mínimamente sensible al fármaco</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Considerar carbón activado si la sobredosis se ha producido hace 2-3 h</li> <li>2. Considerar 4-PCC (25-50 UI/kg) mejor que aPCC (Feiba VH 20-40 U/kg)<sup>a</sup></li> <li>3. O rFVIIa dosis mínima 20 µg/kg</li> </ol>

<sup>a</sup> 4-PCC, K-Centra (disponible en los Estados Unidos), Beriplex u Octaplex.

Tomada de Miller MP, et al<sup>22</sup>.

## Bibliografía

1. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
4. Holster IL, Hunfeld NG, Kuipers EJ, Kruij MJ, Tjwa ET. On the treatment of new oral anticoagulant-associated gastrointestinal hemorrhage. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:229-31.
5. Zhou W, Schwarting S, Illanes S, Liesz A, Middelhoff M, Zorn M, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke.* 2011;42:3594-9.
6. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol.* 2012;35:12:730-7.
7. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368:1272-4.
8. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am J Heart J.* 2006;151:713-9.
9. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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.
10. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost.* 2013;11:756-60.

11. 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.
12. Harenberg J, Du S, Krämer S, Giese C, Schulze A, Weiss C, et al. Novel methods for assessing oral direct factor Xa and thrombin inhibitors: use of point-of-care testing and urine samples. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:66-71.
13. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011; 124:1573-9.
14. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost.* 2013;109:596-605.
15. Zhou W, Zorn M, Nawroth P, Bütehorn U, Perzborn E, Heitmeier S, et al. Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with rivaroxaban. *Stroke.* 2013;44:771-8.
16. Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albaladejo P, Cracowski JL, Pernod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban: a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217-24.
17. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, Roquer J, Reverter JC, Sanz VV, et al. Reversal of apixaban induced alterations in hemostasis by different coagulation factor concentrates: significance of studies in vitro with circulating human blood. *PLoS One.* 2013;11;8:e78696.
18. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013;19:446-51.
19. Escolar Albadalejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/1747-guia-sehh-seth-para-el-manejo-de-los-nuevos-anticoagulantes-orales.html>
20. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J.* 2013;34:489-98b.

21. Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M; British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol.* 2012;160:35-46.
22. Miller MP, Trujillo TC, Nordenholz KE. Practical considerations in emergency management of bleeding in the setting of target-specific oral anticoagulants. *Am J Emergency Med.* 2014;32:375-82.



# REUNIÓN 5

Moderador: L.J. García Frade

Ponentes: P. Domènech Santasusana y R. Lecumberri Villamediana

## Reversión del efecto anticoagulante de los nuevos anticoagulantes orales

Los pacientes anticoagulados requieren en ocasiones la reversión de la acción anticoagulante para llevar a cabo intervenciones de urgencia o por presentar una hemorragia.

Se nos van a presentar diferentes escenarios. ¿Cómo actuar ante situaciones que no son urgentes y que pueden esperar unos días? ¿Qué hacer en situaciones urgentes en las que la reversión se debe hacer en horas? ¿Cuál es la actitud en Urgencias ante una hemorragia grave?

Hasta ahora una de las mayores preocupaciones ha sido la ausencia de antidotos que permitan una reversión inmediata. Aunque existen estudios avanzados con diferentes tipos de productos aún no están disponibles en la práctica médica.

A pesar de que la evidencia aún es limitada, es importante definir pautas de actuación que nos orienten ante este tipo de problemas clínicos.

En esta reunión se destaca la importancia de la corta vida media de estos fármacos, las posibles medidas en función de si existe o no un riesgo vital y se presenta el estado de desarrollo de los antídotos.

## Introducción

Los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD) son más eficaces que los antagonistas de la vitamina K (AVK). Asimismo, son más seguros en términos de reducción de hemorragias intracraneales; no precisan monitorización rutinaria de laboratorio, excepto en algunos casos puntuales como pacientes que presentan un episodio trombotico y no disponen de antídoto específico (pero tienen una vida media corta).

## Reversión del efecto anticoagulante

En un metaanálisis publicado en 2012 por Dentali et al<sup>1</sup> se concluyó que los NACOD se asocian a un beneficio clínico general (reducción significativa de la incidencia de ictus y embolia sistémica, reducción de la mortalidad global, reducción del sangrado mayor y de la hemorragia intracraneal) en comparación con los AVK en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Sin embargo, sigue habiendo complicaciones hemorrágicas tanto en pacientes con fibrilación auricular como en pacientes con tromboembolia venosa que están en tratamiento con NACOD.

Hasta ahora, conocíamos distintos antídotos anticoagulantes en hemostasia. En pacientes con eventos hemostáticos de progresión rápida, los efectos anticoagulantes de las heparinas y de los AVK se podían revertir con sulfato de protamina y suplementación de protrombina, respectivamente<sup>2</sup>. Asimismo, disponemos de la vitamina K que es el único antídoto real de los AVK, pero su efecto es muy lento en situaciones de urgencias. Sin embargo, los NACOD carecen de antídoto.

Es importante conocer la vida media de los NACOD (tabla 5.1).

TABLA 5.1. VIDA MEDIA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

	Diana	T <sub>máx</sub> (h)	Eliminación	T <sub>1/2</sub> elim (h)	Antídoto	Dializable
Dabigatrán	Ila	2	Renal, 80%; fecal, 20%	14-17	No	Sí
Rivaroxabán	Xa	2-4	Renal, 60%; fecal, 40%	7-13	No	No
Apixabán	Xa	3-4	Fecal, 75%; renal, 25%	8-15	No	No

T<sub>1/2</sub>: vida media de eliminación.

Cuando un paciente en tratamiento de novo con NACOD presenta un episodio hemorrágico, al carecer de antídoto específico, el primer paso es suprimir el fármaco. Es importante conocer cuándo se ha tomado la última dosis del fármaco para iniciar el tratamiento local y de soporte que sea necesario.

Además de la suspensión del fármaco, en la actualidad existen otras estrategias para tratar de revertir el efecto anticoagulante del NACOD: *a)* disminuir la absorción del fármaco mediante el uso de carbón activado (aunque hay poca evidencia al respecto); *b)* eliminar el fármaco mediante diálisis en pacientes en tratamiento con dabigatrán, y *c)* recurrir a agentes generadores de trombina en caso de hemorragias muy graves. Sería deseable disponer de antídotos específicos que eliminaran automáticamente el efecto anticoagulante.

Uno de los apartados de las guías clínicas de la EHRA (European Heart Rhythm Association)<sup>3</sup> aborda el manejo de pacientes en tratamiento con NACOD que presentan un episodio hemorrágico. En caso de hemorragia no grave, se tomarán las medidas necesarias en función del fármaco y de la función renal del paciente (p. ej., reemplazo de líquidos, diálisis en pacientes tratados con dabigatrán, etc.). Si el episodio hemorrágico es grave hay que considerar la utilización de agentes generadores de trombina, complejo protrombínico, complejo protrombínico activado o factor VII

activado recombinante, tanto para dabigatrán como para los inhibidores del factor X activado (FXa) (tabla 5.2).

La evidencia que hay sobre el uso de los agentes generadores de trombina con cualquiera de los nuevos fármacos anticoagulantes es muy limitada.

Uno de los estudios sobre agentes generadores de trombina fue el llevado a cabo por Eerenberg et al<sup>4</sup>. El estudio se realizó in vitro con voluntarios sanos a los que se les administraba rivaroxabán o dabigatrán y a continuación un complejo protrombínico. Los resultados pusieron de manifiesto que el complejo protrombínico revertía inmediatamente y completamente el efecto anticoagulante de rivaroxabán en pacientes sanos, pero no tenía ninguna influencia sobre la acción anticoagulante de dabigatrán a la dosis del estudio (fig. 5.1).

En otro estudio de Escolar et al<sup>6</sup>, se evaluó la eficacia de diferentes concentrados de factores (concentrados de complejo protrombínico [CCP], concentrado de complejo protrombínico activado [CCPa] y factor VII activo recombinante [rFVIIa]) en la reversión de los mecanismos hemostáticos inducidos por concentraciones moderadamente elevadas de apixabán (200 ng/ml) añadidos in vitro en sangre de donantes sanos. La prolongación en los tiempos de coagulación (TC) fueron corregidos por los diferentes concentrados con eficacias variables ( $rFVIIa \geq CCPa > CCP$ ). Las alteraciones en la formación de fibrina se normalizaron por los diferentes concentrados. Solo rFVIIa restauró significativamente los niveles de deposición de plaquetas. Las alteraciones en la hemostasia inducidas por apixabán fueron compensadas de forma variable por los diferentes concentrados de factores investigados. Sin embargo, los efectos de estos concentrados no fueron homogéneos en todas las pruebas. Estos resultados indicaron que tanto rFVIIa, CCP y CCPa tienen el potencial para restaurar las concentraciones de plaquetas y fibrina de la hemostasia previamente alterada por apixabán (fig. 5.2).

Además de las medidas conocidas hasta ahora para tratar de revertir el efecto anticoagulante del NACOD, hay novedades en cuanto a los antidotos espe-

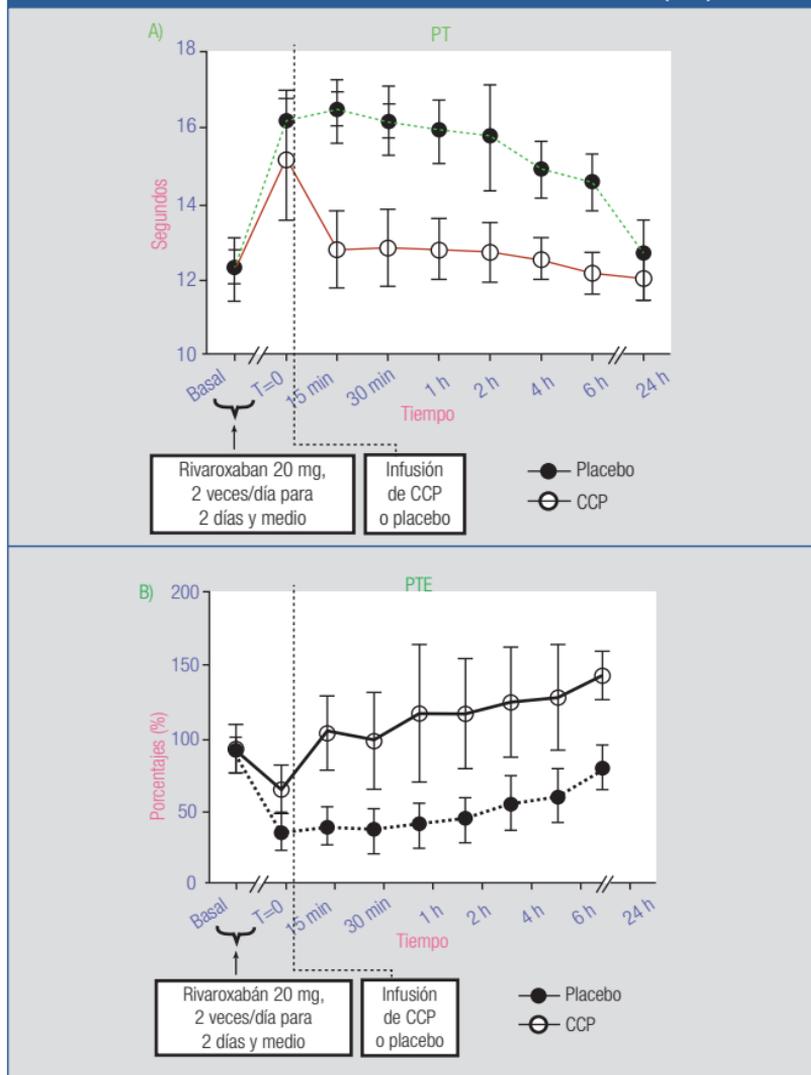
TABLA 5.2. POSIBLES MEDIDAS A TOMAR EN CASO DE HEMORRAGIA

Inhibidores directos de la trombina (dabigatrán)		Inhibidores del FXa (apixabán, edoxabán, rivaroxabán)
<b>Hemorragia que no pone en riesgo la vida</b>	<p>Preguntar sobre la última toma y el régimen de dosificación</p> <p>Estimar normalización de la hemostasia</p> <p>Función renal normal</p> <p>CICr 50-80 ml/min: 12-24 h</p> <p>CICr 30-50 ml/min: 24-36 h</p> <p>CICr &lt;30 ml/min: &gt;48 h</p> <p>Mantener la diuresis</p> <p>Mediciones locales de la hemostasia</p> <p>Reposición de fluidos (coloideos si es necesario)</p> <p>Sustitución de hemáties si es necesario</p> <p>Sustitución de plaquetas (en caso de trombocitopenia <math>\leq 60 \times 10^9/l</math> o trombopatía)</p> <p>Plasma fresco congelado como expansor de plasma (no como agente reversor)</p> <p>El ácido tranexámico puede considerarse como adyuvante</p> <p>La desmopresina puede considerarse en casos especiales (coagulopatía o trombopatía)</p> <p>Considerar diálisis (evidencia preliminar: -65% tras 4 h)</p> <p>No se recomienda la hemoperfusión de carbón activado (no hay datos)</p>	<p>Preguntar sobre la última toma y el régimen de dosificación</p> <p>Normalización de la hemostasia: 12-14 h</p> <p>Mediciones locales de la hemostasia</p> <p>Reposición de fluidos (coloideos si es necesario)</p> <p>Sustitución de hemáties si es necesario</p> <p>Sustitución de plaquetas (en caso de trombocitopenia <math>\leq 60 \times 10^9/l</math> o trombopatía)</p> <p>Plasma fresco congelado como expansor de plasma (no como agente reversor)</p> <p>El ácido tranexámico puede considerarse como adyuvante</p> <p>La desmopresina puede considerarse en casos especiales (coagulopatía o trombopatía)</p>
<b>Hemorragia que pone en riesgo la vida</b>	<p>Todo lo anterior</p> <p>CCP 25 U/kg (puede repetirse una o dos veces) (pero no hay evidencia clínica)</p> <p>CCP activado 50 U/kg; máx 200 U/kg/día: no hay datos fuertes sobre beneficio adicional sobre el CCP. Puede considerarse antes del CCP si está disponible</p> <p>Factor VII activado (rFVIIa: 90 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>) no hay datos de beneficio adicional y más caro (solo evidencia en animales)</p>	<p>Todo lo anterior</p> <p>CCP 25 U/kg (puede repetirse una o dos veces) (pero no hay evidencia clínica)</p> <p>CCP activado 50 E1/kg; máx 200 U/kg/día: no hay datos fuertes sobre beneficio adicional sobre el CCP. Puede considerarse antes del CCP si está disponible</p> <p>Factor VII activado (rFVIIa: 90 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>) no hay datos de beneficio adicional y más caro (solo evidencia en animales)</p>

CCP: concentrado del complejo de protrombina; CICr: aclaramiento de creatinina; RBC: *red blood cell*; rFVIIa: factor VII activado recombinante.

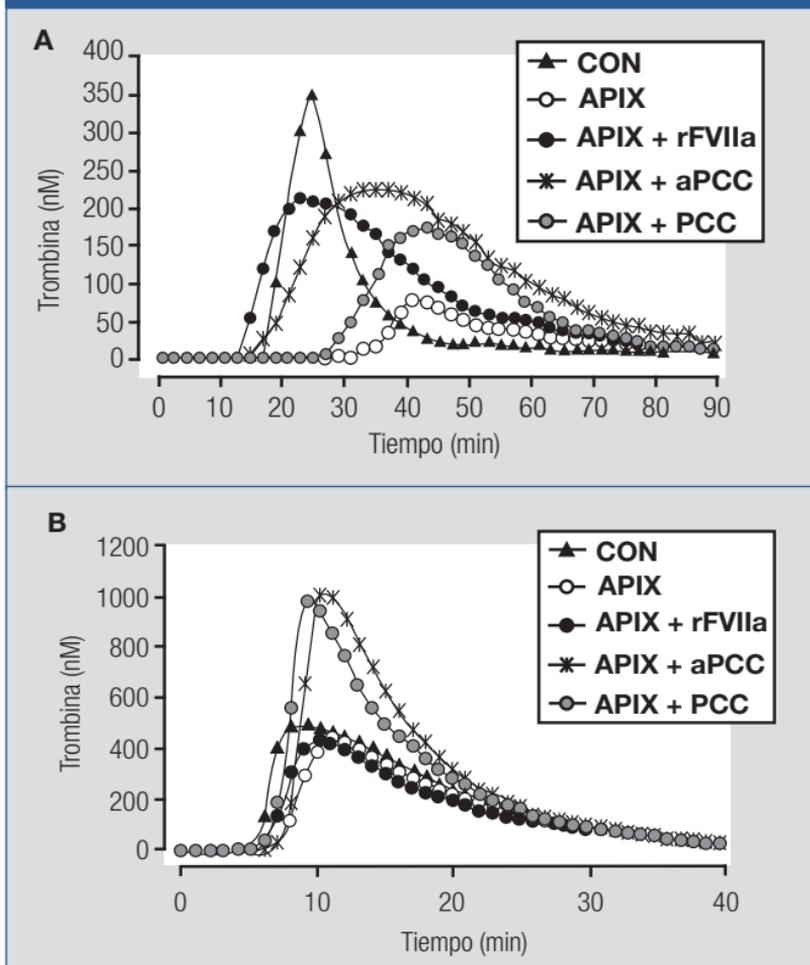
Adaptada de Heidbuchel et al<sup>9</sup>.

**FIGURA 5.1. A) EFECTO DE RIVAROXABÁN SEGUIDO POR EL CONCENTRADO DEL COMPLEJO DE PROTROMBINA (CCP) O PLACEBO EN EL TIEMPO DE PROTROMBINA (TP). B) EFECTO DE RIVAROXABÁN SEGUIDO POR EL CCP O PLACEBO EN EL POTENCIAL DE TROMBINA ENDÓGENA (PTE)**



Adaptado de Eerenberg et al, 2011<sup>4</sup>.

**FIGURA 5.2. CINÉTICAS DE GENERACIÓN DE TROMBINA EN PLASMA RECALCIFICADO ACTIVADO CON FOSFOLÍPIDOS Y FACTOR TISULAR O MICELAS FOSFOLÍPIDICAS**



Los trombogramas representativos muestran la cinética de la generación de trombina en experimentos llevados a cabo activando la generación de trombina en plasma recalcificado pobre en plaquetas con **(A)** fosfolípidos y factor tisular o **(B)** micelas fosfolípidicas. Apixabán 200 ng/ml (círculos abiertos) retrasó o redujo la cinética de regeneración de trombina en plasma. Los efectos de apixabán sobre la generación de trombina fueron muy evidentes cuando la activación de la vía extrínseca de coagulación fue iniciada por factor tisular **(A)** y más leve cuando la activación fue iniciada a través de la vía intrínseca de coagulación por fosfolípidos **(B)**<sup>9</sup>.

cíficos. Para dabigatrán se ha sintetizado una fracción de anticuerpo murino humanizado que tiene mayor afinidad con dabigatrán que la propia trombina. Además, este antídoto no se une a otros sustratos de la trombina y carece de actividad en tests de coagulación y agregación plaquetaria. Este antídoto demostró revertir rápidamente la actividad anticoagulante de dabigatrán in vivo en un modelo animal (rata) de anticoagulación<sup>7</sup>.

También se han diseñado antídotos para los inhibidores del FXa. Se ha diseñado un FXa recombinante modificado/truncado (r-FXa truncado). Este r-FXa truncado compite con el propio FXa del paciente en la unión con el inhibidor, revirtiendo su efecto anticoagulante<sup>8</sup>. Se han llevado a cabo una serie de estudios in vitro tanto con rivaroxabán, como con betrixabán y apixabán y se ha observado la eficacia de este antídoto.

Hay otros ensayos clínicos en fase de estudio con el FXa truncado. Por otra parte, hay una nueva molécula en fase de desarrollo (PER977) que —según los estudios iniciales— podría revertir tanto los efectos de los inhibidores del FXa de acción directa, como los efectos de dabigatrán, fondaparinux y de las heparinas de bajo peso molecular<sup>9</sup>.

## Bibliografía

1. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation*. 2012;126:2381-91.
2. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
3. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J*. 2013;34:2094-106.
4. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*. 2011;124:1573-9.

5. Escolar Albadalejo G, García Frade J, Lopez Fernandez MF, Roldan Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Disponible en: <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/1747-guia-sehh-seth-para-el-manejo-de-los-nuevos-anticoagulantes-orales.html>
6. Escolar G, Fernandez-Gallego V, Arellano-Rodrigo E, Roquer J, Reverter JC, et al. Reversal of Apixaban Induced Alterations in Hemostasis by Different Coagulation Factor Concentrates: Significance of Studies In Vitro with Circulating Human Blood. PLoS ONE. 2013;8:e78696. doi:10.1371/journal.pone.0078696.
7. Schiele F, Van Ryn J, Canada K, Newsome C, Sepulveda E, Park J, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. Blood. 2013;121:3554-62.
8. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med. 2013;19:446-51.
9. Dolgin E. Antidotes edge closer to reversing effects of new blood thinners. Nat Med. 2013;19:251.



# REUNIÓN 6

Moderador: P. Marco Vera

Ponentes: J.C. Reverter y V. Roldán Schilling

## Educación y adherencia al tratamiento del paciente en tratamiento con nuevos anticoagulantes orales

En esta reunión se aborda un aspecto fundamental para la optimización del tratamiento anticoagulante oral con los nuevos anticoagulantes orales de acción directa (NACOD). Tras las conclusiones de los estudio pivotaes en los que los pacientes de forma general no precisaban controles de laboratorio ni clínicos a lo largo de un tratamiento crónico con anticoagulantes, se plantea un problema de adherencia y fidelidad al tratamiento. Existen datos en la literatura que nos indican que en los tratamiento crónicos la falta de adherencia puede llegar hasta un 30%. Este dato es lo suficientemente preocupante para considerar que la educación y motivación en los tratamientos con los NACOD, es fundamental para conseguir evitar de forma eficaz los eventos trombóticos.

Por ello se han puesto en marcha algunos ensayos clínicos que pretenden evaluar el grado de adherencia y sus implicaciones clínicas. Es obvio además que un paciente no adherente a los antivitaminas K, tampoco será buen cumplidor con los NACOD. En esta reunión se incide en la importancia de la educación del paciente y la conveniencia que

en los hospitales haya unidades de anticoagulación donde se haga el control clínico de los pacientes con NACOD y en los casos necesarios el control del efecto anticoagulante y la valoración de la función renal.

## Educación y adherencia: presente

En los pacientes que padecen enfermedades crónicas, la magnitud de la falta de adherencia terapéutica se estima cercana al 50%. A causa de esta falta de adherencia, al menos en la mitad de estos pacientes, los beneficios potenciales de la terapia prescrita se ven mermados. Se entiende por adherencia el número total de días de toma de medicación de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el período de seguimiento. En cambio, la persistencia es el número de días de utilización continua de la medicación durante un período específico; y el período de gracia, el intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita para no ser considerado no persistente<sup>1</sup>.

En el ensayo llevado a cabo por Evans et al<sup>2</sup> se observó que un 50% de los pacientes no eran persistentes con el tratamiento durante el primer año, y un 19% tras acabar el primer envase del fármaco.

Hay varios métodos para valorar la adherencia de un paciente a un fármaco<sup>1</sup>. Asimismo, existen diferentes tests para valorar la adherencia de un paciente al fármaco: *a)* el test de Morisky-Green, que valora si el paciente adopta actitudes correctas en relación con la terapéutica, y *b)* el test de Haynes-Sackett, que pregunta al paciente si tiene dificultad para tomar su medicación<sup>1</sup>.

Tanto en el estudio RE-LY<sup>3</sup> como en el estudio ARISTOTLE<sup>4</sup> se evaluó el porcentaje de discontinuación en pacientes en tratamiento con dabigatrán frente a warfarina y en pacientes en tratamiento con apixabán frente a warfarina, respectivamente (tabla 6.1).

Según los resultados de discontinuación de ambos estudios, se puede esperar que un 20% de estos pacientes no sea persistente con el tra-

**TABLA 6.1. PORCENTAJES DE DISCONTINUACIÓN DEL TRATAMIENTO EN LOS ESTUDIOS RE-LY Y ARISTOTLE**

RE-LY	1 año	2 años
110 mg de dabigatrán	14,5%	20,7%,
150 mg de dabigatrán	15,5%	21,2%,
Warfarina	10,20%	16,6%
ARISTOTLE	Total	
Apixabán	21,7%	
Warfarina	23,7%	

ARISTOTLE: Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation; RE-LY: Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy.  
Adaptada de Conolly et al<sup>3</sup> y Granger et al<sup>4</sup>.

tamiento a lo largo del tiempo. En otro estudio publicado en 2011 por Schulman et al<sup>5</sup> se evaluó la adherencia de pacientes en tratamiento con el anticoagulante dabigatrán. Los autores concluyeron que la adherencia al tratamiento con dabigatrán fue generalmente buena, aunque un 12% de los pacientes tuvieron una mala adherencia (tabla 6.2).

Se han puesto en marcha diferentes ensayos clínicos para seguir estudiando la adherencia en los pacientes en tratamiento con anticoagulantes. Uno de ellos es el estudio de adherencia de dabigatrán<sup>6</sup>. En este estudio han realizado entrevistas a los pacientes y a los farmacéuticos desde las clínicas de anticoagulación. El objetivo final es elaborar un test y mejorar la adherencia con los fármacos orales actualmente comercializados. Asimismo, en el *Clinical Trials* anunciaron en 2013 un ensayo —AEGEAN (Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation)— que acabará en el año 2015, cuyo objetivo es evaluar la adherencia a apixabán durante un período de 2 años. En el estudio participarán unos 30 centros españoles<sup>6</sup>.

Con el objetivo de mejorar la adherencia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea del Medicamento

TABLA 6.2. ADHERENCIA A DABIGATRÁN

Característica	Adherencia < 80%	Adherencia > 80%	Valor de p
N (%)	12	91	
Edad, media (+DE), años	77,8 (,1)	75,2 (8,6)	0,32
Sexo femenino, n (%)	5 (42)	42 (46)	1,00
Puntuación CHADS <sub>2</sub> (+DE)	2,7 (1,8)	2,5 (1,3)	0,65
Prescripción de dabigatrán durante:			
< 1 año, n (%)	3 (25)	39 (43)	0,35
> 1 año, n (%)	9 (75)	52 (57)	
Con experiencia en estudio, n (%)	2 (17)	15 (16)	1,00
Warfarina previa o con experiencia en estudio, n (%)	6 (50)	62 (68)	0,33

CHADS<sub>2</sub>: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad, diabetes, ictus (doble); DE: desviación estándar. Adaptada de Schulman et al<sup>6</sup>.

aconsejan que el pack educacional para el médico debe contener: a) ficha técnica o resumen de las características del producto; b) guía de prescripción, y c) tarjetas de alerta al paciente. Además de entregar la tarjeta de alerta al paciente, se les debe aconsejar sobre<sup>7-9</sup>:

- Signos o síntomas de sangrado y cuándo es necesario solicitar la atención de un profesional sanitario.
- La importancia de la adherencia al tratamiento.
- La necesidad de llevar la tarjeta de alerta al paciente con ellos en todo momento.
- La necesidad de informar a los profesionales sanitarios de que están tomando uno de los NACOD si necesitan someterse a un procedimiento quirúrgico o invasivo.

En cualquier caso, los anticoagulantes (warfarina principalmente, y acenocumarol) están dentro de los 10 fármacos con más efectos adversos y con más errores de manejo de dichos efectos adversos (tabla 6.3)<sup>10</sup>.

**TABLA 6.3. LOS 10 FÁRMACOS CON MÁS EFECTOS ADVERSOS Y CON MÁS ERRORES DE MANEJO DE DICHS EFECTOS ADVERSOS EN LOS ESTADOS UNIDOS**

Los 10 fármacos con más efectos adversos en los servicios de Urgencias (SU)	Los 10 fármacos con más errores en su manejo
Insulina (8% de los acontecimientos adversos por fármacos en SU)	Insulina (4% de todos los errores de manejo de la medicación en 2005)
Anticoagulantes (6,2%)	Morfina (2,3%)
Amoxicilina (s) (4,3%)	Cloruro potásico (2,2%)
Aspirina (2,5%)	Albuterol (1,8%)
Trimetoprim/sulfametoxazol (2,2%)	Heparina (1,7%)
Hidrocodona/acetaminofeno (2,2%)	Vancomicina (1,6%)
Ibuprofeno (2,1%)	Cefazolina (1,6%)
Acetaminofeno (1,8%)	Acetaminofeno (1,6%)
Cefalexina (1,6%)	Warfarina (1,4%)
Penicilina (1,3%)	Furosemida (1,4%)

Adaptada de Lefkovitz y Zarowitz<sup>10</sup>.

## Educación y adherencia: futuro

Durante el uso de los NACO es necesario llevar a cabo un control estricto del paciente para evitar errores en la indicación y la posología, asegurar la adherencia y el correcto cumplimiento, así como un correcto manejo de las situaciones especiales.

Para prevenir la falta de adherencia al tratamiento con anticoagulantes es fundamental la educación del paciente. Es necesario informar al paciente sobre su patología y sus posibles consecuencias. Es especialmente importante para la prevención en pacientes oligoasintomáticos. También hay que darles información sobre el objetivo del tratamiento, el mecanismo de

acción del fármaco prescrito y las consecuencias de la falta de adherencia. Asimismo, el paciente debe participar en la toma de decisiones y mostrar sus preferencias a la hora de elegir tratamiento.

En este sentido es importante tener en cuenta:

1. Aspectos prácticos relacionados con la toma del fármaco:

- Relacionado con la ingesta.
- Toma de otras medicaciones.
- Posibles efectos secundarios. Hemorragia leve.
- Precauciones.

2. Aportar información por escrito.

3. Facilitar la adherencia.

- Calendarios, libretas.
- Papel enfermería: consulta anticoagulación.
- Telemedicina: página web, aplicaciones.

También es importante el seguimiento del paciente una vez iniciado el tratamiento anticoagulante. En algunos casos (p. ej., en pacientes con deterioro de la función renal) es necesaria la monitorización.

Tanto en la educación como en el seguimiento, es fundamental el papel de enfermería.

Además de la educación del paciente, también es importante la formación del prescriptor que incluya protocolos de actuación y organización de sesiones formativas con un carácter multidisciplinar.

## Bibliografía

1. Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Ávila L, Aylón R, Gangoso A, et al. Adherencia terapéutica: estrategias prácticas de mejora. Notas farmacoterapéuticas [Internet]. 2006;13:31-8. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/notas/NF-2006-8.pdf>
2. Evans CD, Eurich DT, Remillard AJ, Shevchuk YM, Blackburn D. First-fill medication discontinuations and nonadherence to antihypertensive therapy: an observational study. *Am J Hypertens.* 2012;25:195-203.

3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
4. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
5. Schulman S, Shortt B, Robinson M, Eikelboom JW. Adherence to anticoagulant treatment with dabigatran in a real-world setting. *J Thromb Haemost.* 2013;11:1295-9.
6. ClinicalTrials.gov. Dabigatran Adherence Study. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01578044?term=dabigatran+adherence+study&rank=1>
7. Ficha técnica de Xarelto (rivaroxabán). Julio 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
8. Ficha técnica de Pradaxa (dabigatrán). Junio 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
9. Ficha técnica de Eliquis (apixabán). Julio de 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf)
10. Lefkowitz A, Zarowitz B. Top 10 lists - medications associated with adverse events and medications involved with errors. *Geriatr Nurs.* 2007;28:276-9.



Este libro fue producido con la ayuda de:



Bristol-Myers Squibb



432ES15NP00951-01