

**PROTOCOLO SOBRE LA UTILIZACIÓN DE LOS
ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS
(ACODs)**

**DABIGATRÁN (PRADAXA®), RIVAROXABÁN
(XARELTO®) Y APIXABÁN (ELIQUIS®)**

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Abril 2016



Protocolo sobre la utilización de los anticoagulantes orales directos
Título: (ACODs): dabigatrán (PRADAXA®), rivaroxabán (XARELTO®) y apixabán (ELIQUIS®)

Palabras clave:

Versión nº: 2

Servicios / Área	Autores	Visto bueno Coordinador	Destinatarios
Cardiología	Concepción Alonso Martín	---	Profesionales sanitarios de los servicios asistenciales involucrados en la utilización de los anticoagulantes orales directos (ACODs)
Urgencias	Olga Trejo Gutiérrez		
Anestesiología	Mar Felipe Correoso		
Neurología	Joan Martí Fàbregas		
Hemostasia y Trombosis	Juan A. Millón Caño José Mateo Arranz		
Neumología	Pedro A. Anton Albisu		
Medicina Interna	Jordi Casademont Pou		
Cirugía Vascular	Joan Fité Matamoros		
Farmacia	Anna Feliu Ribera		
Fecha: 01/02/2016			
Aprobado por: Dirección Asistencial (Dra. Gemma Craywinckel) Comisión de Farmacia y Terapéutica			


Fecha: 21/04/2016

Revisión: 3 años o antes, si existiera nueva evidencia científica suficientemente relevante.

Fecha de vigencia: Mayo 2019

 **FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA
DE L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
DIRECCIÓ ASSISTENCIAL**

Dra. Gemma Craywinckel
Direcció Assistencial


Dr. Alessandro Sionis
Direcció Mèdica

 **FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
Direcció Mèdica**



La presente actualización del “Protocolo sobre la utilización de dabigatrán (PRADAXA®) en la prevención del embolismo de origen cardiaco en pacientes con fibrilación auricular no valvular”, renombrado ahora como “Protocolo sobre la utilización de los anticoagulantes orales directos (ACODs): dabigatrán (PRADAXA®), rivaroxabán (XARELTO®) y apixabán (ELIQUIS®)” ha sido aprobado por los siguientes responsables involucrados del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Dr. Joan Cinca
S. Cardiología

Dr. Salvador Benito
S. Urgencias

Dra. M. Victòria Moral
S. Anestesiología

Dr. Jordi Fontcuberta
U. Hemostasia y Trombosis

Dr. Rafael Blesa
S. Neurología

Dr. Vicente Plaza
S. Pneumología

Dr. Jordi Casademont
S. Medicina Interna

Dr. José Roman Escudero
S. Cirugía Vascolar

Dra. M. Antònia Mangues
S. Farmacia



ÍNDICE

1. INDICACIONES APROBADAS	pág. 5
2. CONTRAINDICACIONES	pág. 5
3. CRITERIOS DE FINANCIACIÓN PÚBLICA	pág. 6
4. POSOLOGÍA	pág. 7
5. INTERACCIONES	pág. 9
6. EFECTOS ADVERSOS	pág. 10
7. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS	pág. 10
8. EFECTO SOBRE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO DE HEMOSTASIA	pág. 10
9. CIRUGÍA Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS	pág. 12
10. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA	pág. 13
11. INTOXICACIONES Y OTRAS SITUACIONES ESPECIALES	pág. 15
12. CAMBIO DE OTROS ANTICOAGULANTES A ACODs	pág. 15
13. OTRAS CONSIDERACIONES	pág. 16
14. ANEXO: IDARUCIZUMAB	pág. 17
15. BIBLIOGRAFÍA	pág. 18



1. INDICACIONES APROBADAS.

Todos los ACODs están aprobados para las siguientes indicaciones:

- A. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con **fibrilación auricular no valvular** (FANV) con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
 - a. Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos.
 - b. Insuficiencia cardíaca.
 - c. 75 años o más.
 - d. Hipertensión arterial.
 - e. Diabetes mellitus.
- B. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.
- C. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla.

2. CONTRAINDICACIONES.

Se contraindican los ACODs en las siguientes situaciones:

- A. Insuficiencia renal.
 - a. Dabigatrán: contraindicado con filtrado glomerular < 30 ml/min.
 - b. Rivaroxabán y apixabán: contraindicados con filtrado glomerular inferior a 15 ml/min. Entre 15 y 30 ml/min no se recomiendan dado que los pacientes con estas cifras se excluyeron de los ensayos clínicos.
- B. Prótesis valvulares y estenosis mitral moderada o severa (habitualmente reumática).
- C. Doble antiagregación o asociación con prasugrel o ticagrelor.
- D. Cáncer activo.
- E. Embarazo y lactancia.
- F. Hipersensibilidad al fármaco o excipientes.
- G. Tratamiento con otros anticoagulantes o fibrinolíticos.
- H. Insuficiencia hepática. No se recomienda con elevación de enzimas hepáticas > 2 veces el límite superior de normalidad.
- I. Uso concomitante con fármacos con potencial interacción (ver apartado 5. Interacciones)
- J. Otras situaciones de elevado riesgo hemorrágico en que se contraindique la anticoagulación en cualquier modalidad: diátesis hemorrágica, hipertensión arterial grave no controlada, hemorragia activa, etc.



3. CRITERIOS DE FINANCIACIÓN PÚBLICA.

Los criterios para que los ACODs se financien a través de la Seguridad Social son los que se detallan a continuación. **Fuera de estos supuestos, el paciente se deberá financiar el propio tratamiento.**

A. En FANV:

- a. Pacientes con hipersensibilidad conocida al uso de acenocumarol o warfarina.
- b. Pacientes con **antecedentes de hemorragia intracraneal** (excepto durante la fase aguda) o con criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- c. Pacientes con ictus isquémico que presente criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal: se define como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
- d. Pacientes **en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos graves** a pesar de un buen control de INR.
- e. Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que **no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico**. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) calculado mediante el método de Rosendaal sea inferior al 65% o cuando el porcentaje de valores de INR dentro del rango terapéutico sea inferior al 60%. El periodo de valoración es de al menos los 6 últimos meses, excluyendo las INRs del primer mes y los períodos de cambios (pautas puente HBPM / AVK, reinicios tras ingresos hospitalarios...).
- f. **Es importante descartar que estas INRs inestables no se deban a un mal cumplimiento terapéutico** por lo que es obligatorio interrogar al paciente al respecto.
- g. Imposibilidad de acceso al control de INR convencional. En nuestro medio se dispone de la posibilidad de realizar controles de INR domiciliarios desde los centros de atención primaria, por lo que este supuesto puede no considerarse criterio de financiación de los ACODs.
- h. Tratamiento anticoagulante de corta duración: p. ej. cardioversión eléctrica (CVE) programada en pacientes no anticoagulados con FA ≥ 48 horas o cuando se desconoce la duración de la FA. En estos casos se recomienda realizar tratamiento anticoagulante con el AOD durante las 3 semanas previas a la CVE y continuar durante un mínimo de 4 semanas después de la CVE. Si se considera necesario el tratamiento anticoagulante a largo plazo después de la CVE, no cumpliría criterios de financiación.

- #### B. Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.



- C. En tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos, los ACODs tienen indicación pero **NO SE FINANCIAN** en el momento de la elaboración de este protocolo.

4. POSOLOGÍA.

CONSEJOS GENERALES:

- Se aconseja tomar dabigatrán junto con el desayuno y con la cena. En pacientes con síntomas digestivos asociados a dabigatrán, puede evitarlos o mejorarlos.
- No abrir la cápsula de dabigatrán para tomar el contenido.
- Rivaroxabán deberá tomarse también con alimento por su menor absorción si se toma en ayunas.
- La absorción de apixabán no se afecta por la ingesta de alimentos.
- En pacientes alimentados a través de sonda nasogástrica y que solamente puedan recibir fármacos triturados, no se puede administrar dabigatrán. En estos casos se deberá administrar rivaroxabán o apixabán.
- Para valorar la función renal del paciente se aconseja calcular el filtrado glomerular mediante métodos que tengan en cuenta el sexo, la edad, la superficie corporal y la creatinina sérica del paciente (p. ej. método Cockcroft-Gault; ver en <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>). El filtrado glomerular que consta en las hojas de los análisis sanguíneos puede estar sobreestimado, sobretodo en mujeres, ancianos y en pacientes de bajo peso.

A. POSOLOGÍA DE DABIGATRÁN.

a. **Dabigatrán en FANV, tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (excluyendo los 5 primeros días, en los que se deberá administrar HBPM a dosis totales) y prevención de sus recurrencias:**

- * La dosis estándar es de 150mg/12h.
- * La dosis ajustada es de 110mg/12h. Se deberá administrar esta dosis en los siguientes supuestos:
 - FG entre 30 y 50 ml/min (por debajo de 30ml/min se contraindica dabigatrán).
 - ≥ 80 años.
 - Tratamiento con verapamilo.
 - Valorar en pacientes con elevado riesgo hemorrágico (antiagregación, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o intracraneal...).



b. Dabigatrán en prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla:

- * La dosis estándar es de 220 mg/24 horas (tras una primera dosis de 110 mg). Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Recomendamos uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis de profilaxis hasta entonces. Duración del tratamiento: 10-14 días en reemplazo de rodilla según ficha técnica aunque en la práctica se realiza 28-35 días; o 28-35 días en cirugía de reemplazo de cadera.
- * La dosis ajustada es de 150 mg/24 horas (tras una primera dosis de 75mg) en insuficiencia renal con FG entre 30 y 50 ml/min (contraindicado por debajo de 30ml/min), pacientes de ≥ 75 años y tratamiento concomitante con amiodarona, quinidina o verapamilo.

B. POSOLOGÍA DE RIVAROXABÁN.

a. Rivaroxabán en FANV:

- * La dosis estándar es de 20 mg/24 h.
- * La dosis ajustada es de 15 mg/24 h. Se deberá administrar esta dosis en los siguientes supuestos:
 - FG < 50ml/min. Contraindicado con FG < 15 ml/min. En la ficha técnica del fármaco está contemplado su uso con FG entre 15 y 30 ml/min pero la experiencia es escasa.
 - Valorar en pacientes de elevado riesgo hemorrágico (antiagregación, antecedentes de hemorragia gastrointestinal o intracraneal...).

b. Rivaroxabán en tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de sus recurrencias:

- * La dosis estándar es de 15 mg/12 h durante las 3 primeras semanas, seguido de 20 mg/24h para tratamiento continuado.
- * Puede valorarse ajustar a 15 mg/24 h para el tratamiento continuado en los mismos supuestos que en la indicación de FANV, aunque este supuesto no lo contempla la ficha técnica del fármaco.

c. Rivaroxabán en prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla:

- * 10 mg/día. Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Recomendamos uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis de profilaxis hasta entonces. Duración del tratamiento: en reemplazo de rodilla, 10-14 días por ficha técnica, aunque en la práctica se recomienda 28-35 días, o 28-35 días en reemplazo de cadera.

C. POSOLOGÍA DE APIXABÁN:

a. Apixabán en FANV:

- * La dosis estándar es de 5 mg/12 h.
- * La dosis ajustada es de 2,5 mg/12 h. Se deberá administrar esta dosis en los siguientes supuestos:



- FG 15-30 ml/min. Escasa experiencia, aunque es el ACOD que presenta mejor perfil farmacocinético en este caso y sería el de elección.
- Si se cumplen dos de los tres criterios siguientes: FG entre 30 y 50 ml/min o creat \geq 1,5 mg/dl, edad \geq 80 años y peso \leq 60 kg. Si solo cumple uno de estos criterios, se deberá administrar la dosis estándar (5 mg/12 h).

b. Apixabán en tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de sus recurrencias:

- * La dosis estándar es de 10 mg/12h los 7 primeros días, seguido de 5 mg/12h para el tratamiento continuado.
- * Puede ser aconsejable ajustar a 2,5 mg/12 h para el tratamiento continuado en los mismos supuestos que en FANV.

c. Apixabán en prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla:

- * 2,5 mg/12 h. Si la hemostasia no está asegurada, es necesario retrasar el inicio del tratamiento. Recomendamos el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis de profilaxis hasta entonces. Duración del tratamiento: 10-14 días en reemplazo de rodilla según ficha técnica, aunque se utiliza durante 28-35 días; o 28-35 días en cirugía de reemplazo de cadera.

5. INTERACCIONES.

Se contraindica el uso de los ACODs con los siguientes grupos de fármacos.

- * Dronedarona.
- * Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol.
- * Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. ritonavir).
- * Rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.
- * Ciclosporina, tacrolimús.
- * Se puede administrar verapamilo, pero con dabigatrán se deberá administrar la dosis ajustada (dabigatrán 110 mg/12 h). Con rivaroxabán y apixabán administrar con precaución ya que se desconocen datos de la potencial interacción.



6. EFECTOS ADVERSOS.

Los efectos adversos más frecuentes de los ACODs son los siguientes:

- * **Hemorragia.** Es el principal efecto adverso. En caso de hemorragia durante el tratamiento anticoagulante, el paciente debe ser estudiado con el fin de encontrar la lesión orgánica subyacente. Se desaconseja iniciar tratamiento anticoagulante en un paciente con una anemia ferropénica en que no se haya filiado la causa de la misma por el riesgo de agravar una hemorragia oculta preexistente.
- * **Trastornos gastrointestinales.** Son frecuentes con el dabigatrán (5-10%). Los síntomas gastrointestinales más frecuentes son dispepsia, pirosis y dolor epigástrico. También puede causar disgeusia, diarrea, estreñimiento y dolor cólico.
- * **Astenia y cuadros pseudogripales.** Son algo más frecuentes con rivaroxabán, pero teóricamente pueden aparecer con cualquier ACOD.
- * **Reacciones de hipersensibilidad.**

7. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Mecanismo de acción	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Pico de acción	2 horas	2-4 horas	3-4 horas
Excreción renal	80%	33%	25%
Vida media plasmática	14-17 horas	7-11 horas	8-15 horas

8. EFECTO SOBRE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO DE HEMOSTASIA.

No se precisa la realización de pruebas de laboratorio de hemostasia de rutina y, *a priori*, no deben servir para ajustar dosis de los ACODs. Sin embargo, en ciertas situaciones, pueden ser de ayuda.

A. Dabigatrán:

- * **APTT** (tiempo de tromboplastina parcial activado): la relación de la concentración de dabigatrán con el APTT es curvilínea, es decir, aumenta el APTT a medida que aumenta la concentración de dabigatrán pero cuando las concentraciones de dabigatrán son elevadas, la curva del APTT se aplana. Por tanto, el APTT es un mal indicador para valorar la sobredosis del fármaco, mientras que un APTT normal (ratio inferior a 1.2) podría indicar una hemostasia suficientemente competente como para realizar una intervención / procedimiento invasivo.
- * **TT** (tiempo de trombina): excesivamente sensible. No sirve para valorar efecto del fármaco.



- * ECT (tiempo de ecarina –*ecarin clotting time*–): buena correlación con la concentración del fármaco. No disponible en nuestro centro.
- * **TT diluida** (tiempo de trombina diluida; Hemoclot®): buena correlación con la concentración del fármaco. Es el test de elección. No disponible para realizar de manera urgente.

B. Rivaroxabán:

- * **TP (tiempo de protrombina):** el TP se alarga con el rivaroxabán de manera variable según la tromboplastina utilizada. El sistema de INR usado para los fármacos antivitaminas K no sirve para monitorizar el efecto del rivaroxabán.
- * **Anti-Xa:** buena correlación con la concentración del fármaco. Es el test de elección. No disponible de manera urgente.

D. Apixabán:

- * **TP:** muy poco sensible; puede ser normal incluso en el momento de la concentración máxima del fármaco.
- * **AntiXa:** buena correlación con la concentración del fármaco. Es el test de elección. No disponible de manera urgente.

Sensibilidad	TP	APTT	TT	ECT	TT diluida	Actividad antiXa
Dabigatrán	0	++	++++	+	+	0
Rivaroxabán	+	0	0	0	0	+
Apixabán	0 / +	0	0	0	0	+

Utilidad para monitorización	TP	APTT	TT	ECT	TT diluida	Actividad antiXa
Dabigatrán	0	Utilidad limitada	0 (demasiado sensible)	Útil (no disponible)	Útil	0
Rivaroxabán	Utilidad limitada	0	0	0	0	Útil
Apixabán	Utilidad muy limitada (baja sensibilidad)	0	0	0	0	Útil



9. CIRUGÍA Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS.

Consideraciones previas:

- * Para valorar el efecto del ACOD se debe tener en cuenta la hora de la última toma y la función renal del paciente (la insuficiencia renal alarga la vida media de los ACODs). Las pruebas de laboratorio pueden orientar en cuanto al efecto del fármaco, pero no deben tomarse decisiones basadas únicamente en estas.
- * El concentrado de factores del complejo protrombínico (Prothromplex®) puede aumentar el riesgo tromboembólico del paciente, por lo que su uso deberá limitarse a los eventos hemorrágicos de riesgo vital. Desaconsejamos su uso generalizado como profilaxis ante procedimientos invasivos.
- * No se aconseja el uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas antes del procedimiento. Sin embargo, en procedimientos de elevado riesgo hemorrágico o con complicaciones hemorrágicas durante el mismo, se puede valorar su uso *a posteriori* hasta que la hemostasia esté restablecida y se pueda reiniciar el ACOD.

A. Cirugía electiva:

En la siguiente tabla adjuntamos las horas que deben pasar entre la última toma del fármaco y la intervención electiva según la función renal, el ACOD y el riesgo hemorrágico del procedimiento.

	Dabigatran		Apixaban		Rivaroxaban	
	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
CrCl \geq 80 mL/min	\geq 24	\geq 48	\geq 24	\geq 48	\geq 24	\geq 48
CrCl 50–80 mL/min	\geq 36	\geq 72	\geq 24	\geq 48	\geq 24	\geq 48
CrCl 30–50 mL/min ^b	\geq 48	\geq 96	\geq 24	\geq 48	\geq 24	\geq 48
CrCl 15–30 mL/min ^b	Sin indicación		\geq 36	\geq 48	\geq 36	\geq 48
CrCl <15 mL/min	Sin indicación		Sin indicación		Sin indicación	

Adaptado de *EHRA practical Guide for use of the new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary.*

B. Cirugía o procedimiento invasivo urgentes de elevado riesgo hemorrágico:

1. Precauciones prequirúrgicas:

- * Es importante averiguar el tiempo transcurrido desde la última toma del fármaco. Si ésta ha sucedido según lo contemplado en la tabla anterior (valorar función renal del paciente y riesgo hemorrágico del procedimiento) se puede realizar el procedimiento. Como mínimo, se debería intentar demorar el procedimiento unas 24 horas tras la última toma del ACOD.
- * Se aconseja que los procedimientos sean realizados por médicos con experiencia en el procedimiento a realizar.



- * En caso de dabigatrán **existe un agente reversor, idarucizumab (Praxbind®), que neutraliza de manera inmediata el dabigatrán circulante tras su administración. Está indicado en pacientes que tomen dabigatrán, con hemorragia aguda grave o de riesgo vital, o que precisen un procedimiento quirúrgico o invasivo en menos de 8 horas. Para administrarlo se precisa contactar la Unidad de Hemostasia o hematólogo de guardia (ampliado en apartado "13. Anexo: Idarucizumab")**

Si no se dispone de idarucizumab, para facilitar la eliminación de dabigatrán se puede realizar hemodiálisis, especialmente si hay un deterioro de la función renal y el APTT está alargado.

Se puede administrar carbón activado oral si han pasado menos de 2 horas desde la última dosis del fármaco.

- * Con rivaroxabán o apixabán no se aconseja administrar ningún componente hemostático de forma profiláctica antes del procedimiento.

2. Actuación en caso de hemorragia asociada a la intervención:

- * Se deberá vigilar estrechamente al paciente para detectar de manera precoz hemorragias secundarias al procedimiento.
- * Si durante el procedimiento hubiese algún sangrado grave o de difícil control, se aconseja seguir el esquema descrito en el siguiente apartado (10. Tratamiento de la hemorragia).

10. TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA.

Ante un evento hemorrágico, se deberán tener en cuenta la última toma del fármaco, la función renal del paciente, la gravedad del evento hemorrágico y el riesgo tromboembólico del paciente.

A. Hemorragia leve:

- * Medidas locales.
- * Valorar suspensión temporal del fármaco en función de la localización, duración de la hemorragia y riesgo tromboembólico del paciente.

B. Hemorragia moderada:

- * Medidas locales.
- * Suspensión temporal del fármaco.
- * Valorar ingreso y monitorización del paciente.

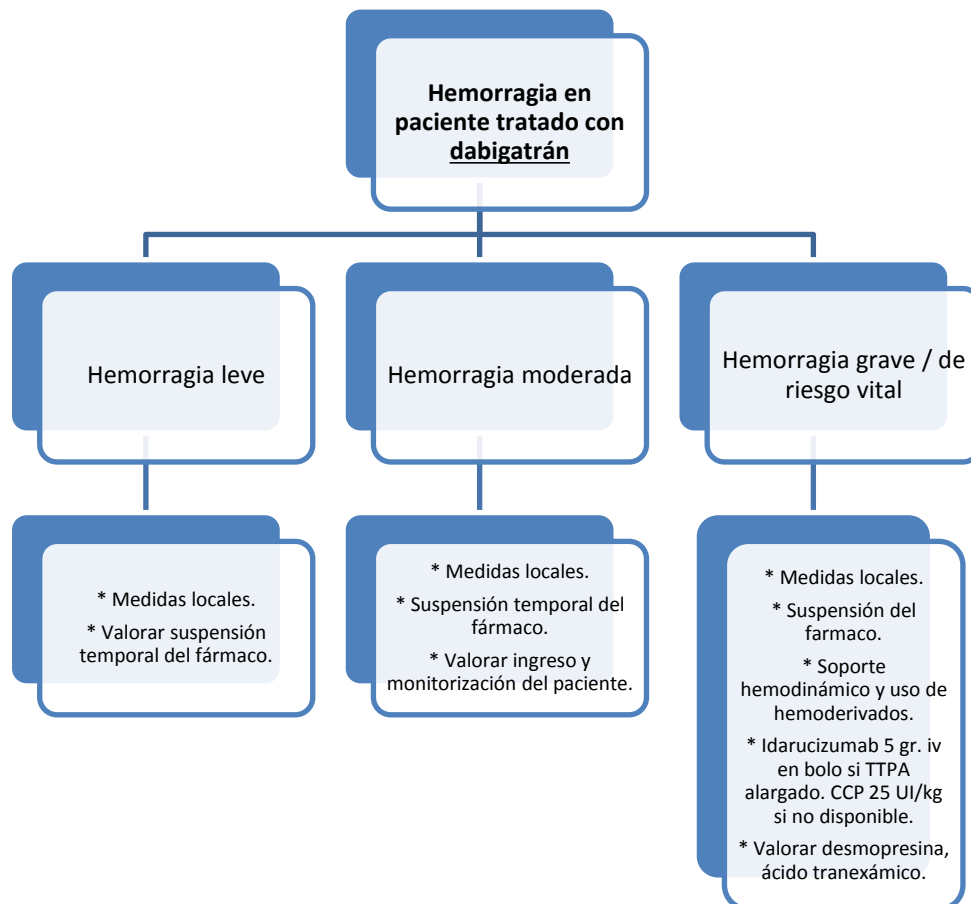
C. Hemorragia grave:

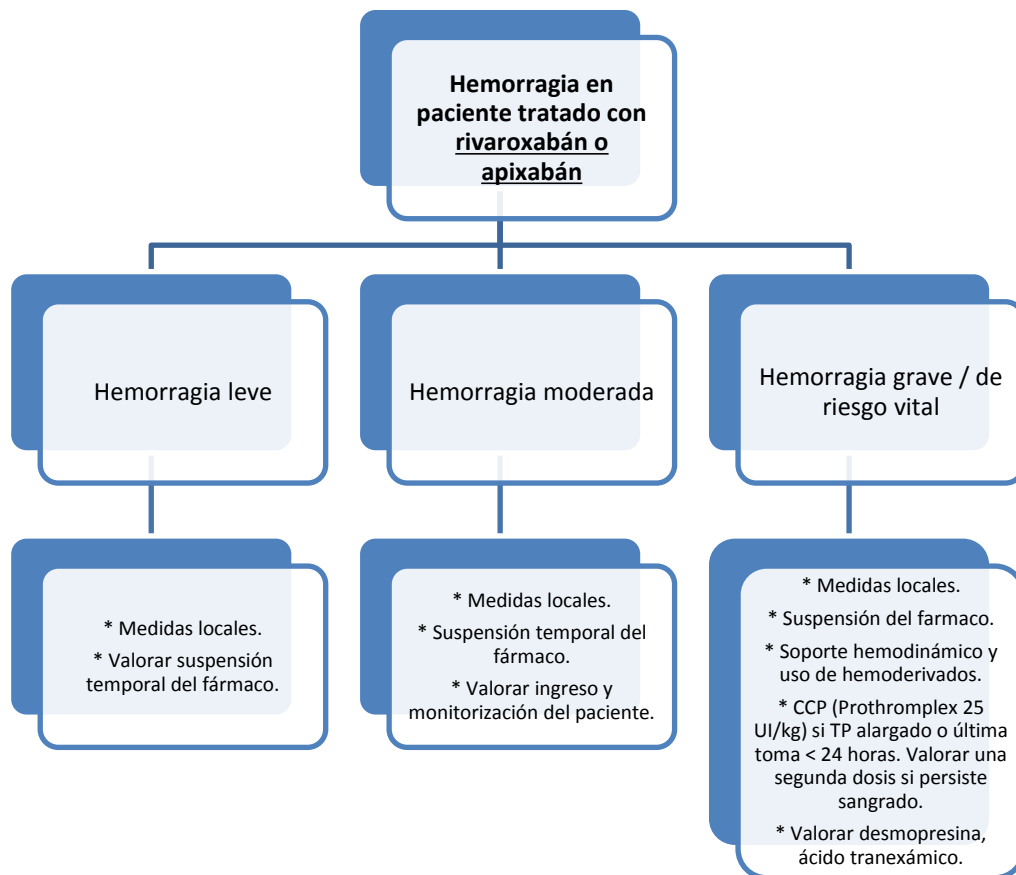
- * Medidas locales.
- * Suspensión del fármaco.
- * Soporte hemodinámico y uso de hemoderivados.



- * Otras terapias alternativas generales a considerar: desmopresina (especialmente si insuficiencia renal o cotratamiento con antiagregantes), ácido tranexámico.
- * En caso de dabigatrán:
 - Idarucizumab, 5 g. IV en bolo si APTT alargado o no da tiempo a disponer del resultado analítico (*ver criterios de uso en apartado "13. Anexo: Idarucizumab"*). Se puede repetir una segunda dosis de 5 g. si el APTT se mantiene alargado y persistiese sangrado o hubiese una recidiva del mismo.

En caso de no disponer de idarucizumab, administrar concentrado de factores del complejo protrombínico (Prothromplex®) 25 UI/kg. En caso de no respuesta a la primera dosis, administrar una segunda dosis de 25 UI/kg.
 - Si el TTPA es normal, puede valorarse no administrar idarucizumab ni realizar hemodiálisis (escaso efecto de dabigatrán).
- * En caso de rivaroxabán o apixabán:
 - Concentrado de factores del complejo protrombínico (Prothromplex®) 25 UI/kg si TP alargado o < 24 horas desde la última toma. En caso de no respuesta al tratamiento, administrar una segunda dosis de 25 UI/kg.
- * Una vez resuelto el evento hemorrágico, se deberá valorar reiniciar anticoagulación con el fin de prevenir problemas trombóticos debidos a enfermedad de base del paciente. Aconsejamos contactar con servicio de Hemostasia para valoración.





11. INTOXICACIONES Y OTRAS SITUACIONES ESPECIALES.

Las medidas que se describen a continuación son poco viables en pacientes con hemorragia aguda grave, por lo que no se aconseja su uso en dicha situación. Se podrían considerar en casos de intoxicaciones accidentales, intentos de autolisis o como manejo preoperatorio en escenarios muy concretos:

- A. Se puede usar carbón activado si la última toma del ACOD ha sido hace menos de 2 horas con el fin de limitar su absorción.
- B. Se puede considerar la hemodiálisis en pacientes que tomen **dabigatrán** con deterioro de la función renal y TTPA alargado en los que se quiera reducir su efecto.

12. CAMBIO DE OTROS ANTICOAGULANTES A ACODs.

- A. Cambio de AVK a ACOD:
 - Si INR \leq 2: iniciar el ACOD el mismo día.
 - Si INR 2-3: en caso de acenocumarol (Sintrom®), suspenderlo e iniciar el ACOD el día siguiente. En caso de warfarina (Aldocumar®), suspenderla e iniciar el ACOD en 48 horas.



- Si $INR \geq 3$: en caso de acenocumarol (Sintrom®), suspenderlo e iniciar el ACOD en 48 horas. En caso de warfarina (Aldocumar®), suspenderla y realizar nuevo control de INR en 48 horas.
- B. Cambio de heparina de bajo peso molecular (HBPM) a ACOD:
- Si HBPM a dosis totales o intermedias: iniciar el ACOD cuando corresponda la siguiente dosis de HBPM.
 - Si HBPM a dosis profilácticas: iniciar el ACOD 12 horas después de la última dosis de HBPM.
 - Si heparina sódica en perfusión continua: iniciar el ACOD 2 horas después de detener la bomba de infusión continua.
- C. Para cambiar de un ACOD a otro anticoagulante, aconsejamos consultar con la Unidad de Hemostasia y Trombosis.

13. OTRAS CONSIDERACIONES.

- A. **Prescripción:** Antes de prescribir un ACOD, recomendamos revisar las indicaciones aprobadas, las contraindicaciones y los criterios de financiación (apartados 1, 2 y 3). Si se prescribe sin seguir los criterios de financiación, el fármaco probablemente no se podrá incluir dentro de la lista de fármacos de larga duración del paciente desde atención primaria. Se deberá revisar la posología indicada en el paciente, teniendo en cuenta los criterios de dosis estándar y ajustada para cada fármaco (apartado 4). El mal ajuste de dosis aumenta el riesgo de complicaciones graves.
- B. **Educación:** Al paciente se le deberá informar sobre la forma de tomar el fármaco, los principales efectos adversos (hemorragia), la necesidad de avisar ante procedimientos electivos con riesgo hemorrágico, el riesgo del abandono del tratamiento, etc. Desde la enfermería de la Unidad de Hemostasia y Trombosis se realizan educaciones dirigidas al paciente anticoagulado con ACODs con hojas de registro de tomas, material didáctico, actuación ante hemorragias, etc.
- C. **Seguimiento:** Recomendamos realizar un control al mes de iniciar el fármaco con función renal, hemograma y visita médica para detectar posibles efectos adversos de aparición temprana. Aconsejamos realizar un control semestral con función renal, hemograma y visita médica de manera rutinaria. En aquellos pacientes menores de 80 años con función renal estable y sin complicaciones durante el primer año de tratamiento, se podrá valorar realizar control anual. En los pacientes con función renal en deterioro aconsejamos control trimestral para ajustar la dosis o retirar el fármaco según la evolución analítica y clínica del paciente.
- ** Aconsejamos remitir al paciente a la Unidad de Hemostasia y Trombosis para valorar la prescripción, ajustar la dosis, realizar la educación y el seguimiento del paciente en tratamiento con ACODs**.**



14. ANEXO: IDARUCIZUMAB.

- NOMBRE DEL PRODUCTO: Idarucizumab (Praxbind®).
- MECANISMO DE ACCIÓN: Se une de forma específica a dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. No revierte los efectos de otros anticoagulantes.
- PRESENTACIÓN: viales de 2,5 g / 50 ml; solución inyectable y para perfusión.
- DOSIS RECOMENDADA: 5 g (2 viales).
- ADMINISTRACIÓN: Se administra por vía intravenosa en dos perfusiones consecutivas de entre 5 y 10 minutos cada una (sin diluir, con una bomba de infusión o con un gotero) o en una inyección rápida (bolo). No es necesario el uso de filtros en línea.
- CRITERIOS DE USO: Se aconseja el uso de idarucizumab en aquellos pacientes en tratamiento con dabigatrán que:
 1. Presenten una hemorragia aguda grave / de riesgo vital y que tengan un APTT alargado (ratio superior a 1.2) o que no puedan esperar al resultado del estudio de hemostasia. Las hemorragias se catalogan como graves si:
 - Precisan uso de hemoderivados.
 - Se asocian a hipotensión severa.
 - Requieren cirugía de urgencia.
 - Afectan a órgano crítico (intraocular, espinal, intracraneal...)
 2. No presenten sangrado activo pero que precisen un procedimiento quirúrgico o invasivo en menos de 8 horas y que tengan un APTT alargado (ratio superior a 1.2). Siempre que sea posible, interrogar sobre la hora de toma de última dosis de dabigatrán (ver apartado 9B; página 10).
 3. Se puede considerar la administración de una segunda dosis de 5 g de idarucizumab si se mantiene un alargamiento del APTT con persistencia del sangrado, recurrencia del mismo o se precisase un nuevo procedimiento invasivo o quirúrgico urgente.
 - PRECAUCIONES ADICIONALES: En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa se debe tener precaución. Los viales contienen sorbitol como excipiente.
 - SEGURIDAD: Se han notificado síntomas leves de hipersensibilidad (pirexia, broncoespasmo, hiperventilación, erupción cutánea o prurito). Otros acontecimientos adversos notificados han sido hipopotasemia, delirio, estreñimiento y neumonía sin poderse establecer relación causal entre idarucizumab y estos. En caso de detectarse otros efectos adversos tras administración de idarucizumab, aconsejamos notificarlos.
 - Recordamos que, tras la administración de idarucizumab, el efecto anticoagulante de dabigatrán quedará revertido por lo que, una vez resuelto el problema hemorrágico, deberá valorarse reiniciar anticoagulación con el fin de prevenir problemas trombóticos debidos a enfermedad de base del paciente. Aconsejamos contactar con servicio de Hemostasia para valoración.



15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica completa de Dabigatrán (Pradaxa®):
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
2. Ficha técnica completa de Rivaroxabán (Xarelto®):
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
3. Ficha técnica completa de Apixabán (Eliquis®):
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
4. Ficha técnica completa de Idarucizumab (Praxbind®):
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf
5. Gómez D, Paladio N, Almazán C. Dabigatran etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Agència d'informació, avaluació i qualitat en salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2011.
http://aguas.gencat.cat/web/.content/minisite/aguas/publicacions/2011/pdf/dabigatran_a_vc_embolisme_aiaqs2011ca.pdf
6. Abdel-Kader L, Avendaño C, Calvo G, et al. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico. Diciembre 2013:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-oraes.pdf>
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 361: 1139-51.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 883-91.
9. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365: 981-92.
10. Escolar G, García J, López MF, et al. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/ Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2013.
<http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/GUIA-NAO-MODIFICADA-diciembre-2012-R.pdf>
11. Mani H. Interpretation of coagulation tests results under direct oral anticoagulants. Int Jnl Lab Hem. 2014; 36: 261-8.



12. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17: 1467-507.
13. Pernod G, Albadalejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) - March 2013. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2013; 106: 382-93.
14. Siegal DM, García DA, Crowther MA. How I treat target-specific oral anticoagulant-associated bleeding. *Blood*. 2014; 123: 1152-8.