

**GUÍA SOBRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA
(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA/SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y
HEMOSTASIA)**

Gines Escolar Albaladejo¹, Javier García Frade², M^a Fernanda Lopez Fernandez³, Vanessa Roldán Schilling⁴. Hospital Clinic Barcelona¹, Hospital Universitario Río Hortega Valladolid², Complejo Hospitalario Universitario A Coruña³, Hospital General Universitario Morales Meseguer Murcia⁴.

ÍNDICE

Introducción2
Métodos2
Farmacología y farmacodinamia de los anticoagulantes orales de acción directa: dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban	
1. Dabigatran3
2. Rivaroxaban6
3. Apixaban9
4. Edoxaban11
Indicaciones y posología17
1. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo de rodilla, programadas17
2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular19
Aspectos generales19
Dabigatran20
Rivaroxaban21
Apixaban21
Edoxaban22
Cardioversión22
3.Tratamiento de la trombosis venosa profunda24
Contraindicaciones26
Interacciones de significado clínico27
Elección de anticoagulantes29
Efecto sobre las pruebas de coagulación30
Monitorización, cuando y como hacer el control32
Actuación en las complicaciones hemorrágicas40
Reversión ante cirugía42
Cambio de AVK a otros anticoagulantes y viceversa44
Cumplimiento del tratamiento47
Anticoagulantes orales en desarrollo48
Unidades de tratamiento antitrombótico49
Controversias sobre los nuevos anticoagulantes50
Bibliografía54

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral con fármacos anti-vitamina K (AVK) presenta limitaciones tales como variabilidad en la respuesta, necesidad de controles frecuentes y tener numerosas interacciones con otros medicamentos.

En los últimos años se están desarrollando de forma intensiva nuevos anticoagulantes (1-3) con mecanismos de acción más específicos, más eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, menores efectos secundarios y que puedan ser administrados por vía oral. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del FIIa (trombina) o del FXa.

La lista de los nuevos anticoagulantes orales actualmente denominados anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) es muy numerosa (4), su amplia variedad de indicaciones terapéuticas, diferentes dosis e interacciones hacen que su aplicación en la práctica clínica sea compleja. Esta guía, que representa a la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y a la Sociedad Española de Hemostasia y Trombosis (SETH), se ha centrado en aquellos ACODs que hoy día tienen indicaciones aprobadas en nuestro país o están aprobados por otras agencias y pendientes de evaluación por EMA.

MÉTODOS

Los autores de esta guía han sido seleccionados por ambas sociedades con el fin de facilitar actuaciones en la práctica clínica y unificar criterios, en base a la evidencia científica disponible. Pretende también, intentar dar respuesta a aquellas situaciones todavía no bien definidas por las características del diseño de los estudios publicados que han sentado las bases para su aprobación por la EMA y la Agencia Española del Medicamento.

Las recomendaciones y sugerencias de esta Guía se basan en los estudios aleatorizados disponibles, en publicaciones en las que se analizan diferentes subgrupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos, en las fichas técnicas de los diferentes productos, revisiones sistemáticas, opiniones de expertos, en publicaciones aparecidas en los últimos años y en documentos elaborados por diferentes estamentos.

Se destacan las recomendaciones grado A basadas en estudios aleatorizados, revisiones sistemáticas o en documentos de las agencias reguladoras de medicamentos. En algunos apartados al carecer de estudios diseñados capaces de resolver algunas de las cuestiones que se plantean, las sugerencias que se hacen son el resultado de consenso entre los participantes en la elaboración de esta Guía y por tanto deberán ser actualizadas a medida de que se dispongan de nuevos estudios y resultados objetivos.

FARMACOLOGÍA Y FARMACODINAMIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA: DABIGATRAN, RIVAROXABAN, APIXABAN Y EDOXABAN.

1. DABIGATRAN

FARMACOLOGÍA

- Dabigatran (BIBR-953; PM 471) y su pro-fármaco dabigatran etexilato (BIBR-1048; PM 723) son moléculas inhibitoras diseñadas a partir de la estructura del complejo formado por la trombina bovina con un péptido inhibidor específico. Dabigatran inhibe de forma selectiva a la trombina humana con una afinidad muy elevada (K_i : 4,5 nM) e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina (IC_{50}): 10 nM) (5).
- En estudios *in vitro* dabigatran prolonga en forma dosis dependiente el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de ecarina (TE) a concentraciones que varían ligeramente entre diferentes especies. Los efectos anticoagulantes tras administración oral se manifiestan en las primeras horas y se mantienen durante 3-8 horas. Dabigatran añadido *in vitro* a concentraciones entre 0,1 y 4,6 μ M a plasma de distintas especies demostró una actividad anticoagulante manifiesta prolongando e incluso doblando el TTPA, el TP y el TE. En estudios *in vitro* en plasma humano dabigatran dobla el TTPA, el TP y el TE a concentraciones de 0,23, 0,83 y 0,18 μ M, respectivamente.
- Dabigatran *in vitro* inhibe la generación de trombina medida por el potencial endógeno de generación de trombina en plasma humano pobre en plaquetas con una CI_{50} = 0.56 μ M (5).
- En estudios *in vivo*, dabigatran prolongó el TTPA en forma dosis dependiente tras administración i.v. en ratas, (0,3, 1 y 3 mg/kg) y monos rhesus (0,15, 0,3 y 0,6 mg/kg). Observándose los efectos máximos entre los 30 y los 120 min. que seguían a la administración y manteniéndose los efectos en las pruebas de coagulación en las 8 horas siguientes (5). La administración oral de dosis únicas entre 10 y 400 mg de dabigatran alteraron de una forma significativa las pruebas de coagulación rutinarias con una clara relación dosis efecto.
- La actividad antitrombótica de dabigatran se ha demostrado en varios modelos animales de trombosis. En un modelo en conejos, dabigatran etexilato redujo la formación de trombos en forma dosis dependiente con una DE_{50} de 4,65 mg/kg, consiguiéndose la máxima inhibición dentro de la primera hora tras la administración (6). En un modelo de trombosis en la vena cava en conejos anestesiados la DE_{50} para dabigatran fue de 194 nM (7).

- Dabigatran inhibe de forma selectiva a la trombina humana con una afinidad muy elevada e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina.
- Dabigatran añadido *in vitro* a concentraciones entre 0,1 y 4,6 μ M en plasma de distintas especies demostró una actividad anticoagulante manifiesta prolongando e incluso doblando el TTPA, el TP y el TE.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- Tras administración oral de dosis únicas entre 10-400 mg o múltiples desde 50 a 400 mg, tres veces al día durante 6 días se pudieron observar efectos sobre TTPA, TP, tiempo de trombina (TT) y TE, que seguían en paralelo a los niveles determinados en plasma (4, 7,8).
- El perfil farmacocinético del dabigatran ha sido estudiado en voluntarios sanos y en pacientes incluidos en ensayos clínicos. Stangier et al. (7,8) examinaron la absorción, distribución y eliminación de dosis únicas de dabigatran a dosis comprendidas entre 10 y 400 mg en sujetos sanos. Las concentraciones máximas (C_{max}) en plasma se observaron a las 2 horas de su administración ($t_{max}= 2$ h). La vida media de eliminación estimada fue de 7-9 horas. La mayor parte del dabigatran administrado (80% de la dosis administrada) se elimina sin transformar por la orina. La C_{max} alcanzada con una dosis única de 150 mg no se altera de forma importante por la ingesta de comida ($C_{max}=111$ ng/mL en ayunas y 106 ng/mL tras alimentación), pero la t_{max} tras la ingesta de alimentación se retrasa de 2 a 4 horas. Las prolongaciones en TP, TTPA, y TE se correlacionaron siempre con la evolución de los niveles de dabigatran en plasma.
- Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica, las C_{max} se alcanzaron entre 2 y 3 horas, con C_{max} de 184 ng/ml tras 150 mg/12 horas y de 183 ng/ml tras 220 mg/día (9). La semivida de eliminación oscila entre 14 y 17 horas y no sigue un patrón dosis dependiente. Las concentraciones máximas en plasma coinciden con las actividades máximas sobre el TTPA y el TE.

Tras la administración de una dosis única de 10 a 400 mg de dabigatran a voluntarios sanos y a pacientes incluidos en ensayos clínicos

- La concentración máxima en plasma se observa a las 2 horas de su administración.
- La vida media de eliminación estimada es de 7-9 horas.
- La mayor parte del dabigatran administrado (80% de la dosis administrada) se elimina sin transformar por la orina.
- Las prolongaciones en TP, TTPA, y TE se correlacionaron siempre con la evolución de los niveles de dabigatran en plasma.
- Las concentraciones máximas no se alteran de forma importante por la ingesta de comida, pero el pico máximo de acción se retrasa de 2 a 4 horas.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- La concentración máxima se alcanza a las 2 - 3 horas.
- La semivida de eliminación oscila entre 14 y 17 horas y no sigue un patrón dosis dependiente.
- Las concentraciones máximas en plasma coinciden con las actividades máximas sobre el TTPA y del TE.

- Se estudió el perfil farmacocinética / farmacodinámica de dabigatran en poblaciones especiales. La biodisponibilidad de dabigatran no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada. En estudios adicionales en pacientes sanos de edad avanzada (65-87 años de edad) que recibían dabigatran 150 mg/12h, las características farmacocinéticas y farmacodinámicas estaban dentro de los valores previstos en poblaciones

sanas, pero la biodisponibilidad de dabigatran aumentó de 1,7 a 2 veces en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco en pacientes con alteraciones en el aclaramiento de creatinina. Se observó que la eliminación de dabigatran se enlentecía en pacientes con aclaramiento de creatinina <50 ml/min. Estos datos sugieren que se debe tener precaución en la administración de dabigatran en pacientes con insuficiencia renal y que ante la duda se explore la integridad de la función renal.

- La biodisponibilidad de dabigatran no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada.
- La biodisponibilidad de dabigatran aumentó de 1,7 a 2 veces en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco.
- Se recomienda explorar la integridad de la función renal en pacientes de edad avanzada y tener precaución en la administración de dabigatran en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES

- Dabigatran no inhibe las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C9-Arg, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del CYP *in vitro* (4). No se observaron alteraciones en la farmacocinética o farmacodinamia de dabigatran etexilato en sujetos sanos cuando se coadministró con diclofenaco (inhibidor de CYP2C9), pantoprazol (inhibidor de CYP2C19) o atorvastatina (inhibidor de CYP3A4). Dabigatran etexilato tiene una afinidad moderada por la glucoproteína P (gp-P), mientras que esta afinidad desaparece para dabigatran, la molécula activa. No se han observado interacciones cuando se coadministró con atorvastatina o digoxina, sustratos de la gp-P.
- El ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatran. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (10). Dabigatran debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con fármacos que favorecen el sangrado: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

Dabigatran no inhibe las isoenzimas del CYP *in vitro* ni tiene una afinidad por la glucoproteína P (gp-P)

- No se han observado interacciones cuando se coadministró con: diclofenaco, pantoprazol, atorvastatina o digoxina.
- El ketoconazol por vía sistémica, la ciclosporina, el itraconazol, el tacrolimus y dronedarona están contraindicados en pacientes tratados con dabigatran.
- Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

2. RIVAROXABAN

FARMACOLOGÍA

- Rivaroxaban (BAY 59-7939; PM 435) es un inhibidor potente y selectivo del FXa con una K_i 0,4 nM. A diferencia de dabigatran etexilato, rivaroxaban actúa directamente sin precisar una biotransformación a partir del profármaco para poder desarrollar su actividad anticoagulante. La acción inhibitoria de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina (11).
- La acción farmacológica de rivaroxaban ha sido descrita en detalle por Perzborn et al. (12). Concentraciones de rivaroxaban entre 0,30-0,49 μM añadidas *in vitro* al plasma de rata son capaces de duplicar el TP. La capacidad de rivaroxaban para inhibir el FXa es superior en el plasma de conejo (IC_{50} 21 nM) que en el de rata (IC_{50} 290 nM). Concentraciones de rivaroxaban de 0,23 y 0,69 μM añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.
- La inhibición del FXa ejercida por rivaroxaban reduce la generación de trombina. En estudios *in vitro* rivaroxaban inhibe la generación de trombina en plasma pobre en plaquetas con una concentración inhibitoria IC_{50} para el pico máximo de trombina de 163 nM (13).
- Rivaroxaban se mostró eficaz en un modelo de trombosis venosa *in vivo* en la rata con una DE_{50} de 0,1 mg kg^{-1} i.v. La acción antitrombótica del rivaroxaban fue evidente en un modelo de derivación arteriovenosa en ratas en el que se apreció un efecto dosis dependiente con una DE_{50} de 1 mg/kg i.v y de 5 mg/kg p.o. (14). Rivaroxaban se mostró también eficaz en un modelo de derivación arteriovenosa en conejos con ED_{50} de 0,6 mg/kg . Los parámetros de la coagulación (TP, TTPA y HepTest) se prolongaban en relación con las dosis. La administración de rivaroxaban no parece alterar de forma significativa los tiempos de sangrado a las dosis eficaces utilizadas en los estudios anteriores.

- Rivaroxaban es un inhibidor potente y selectivo del FXa.
- La acción inhibitoria de rivaroxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina.
- Concentraciones de rivaroxaban de 0,23 y 0,69 μM añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

- El perfil farmacocinético de rivaroxaban en individuos sanos se investigó en 108 adultos de edades comprendidas entre 19 y 45 años (15). Tras la administración única de comprimidos de 5 a 80 mg, la concentración máxima (C_{max}) en plasma se produjo en las dos horas que seguían a la administración con una t_{max} de 112 min para 5 mg, y de 120 min para 80 mg. Las C_{max} alcanzadas en este estudio oscilaron entre 72 $\mu\text{g/L}$ tras la administración de 5 mg y de 316 $\mu\text{g/L}$ con 80 mg. Los incrementos en C_{max}

tras la administración de rivaroxaban a partir de dosis superiores a 10 mg y las áreas bajo la curva no siguen una progresión proporcional a la dosis.

- El perfil farmacocinético de rivaroxaban por vía oral tras múltiples dosis se estudió también a varios regímenes: 5 mg una, dos o tres veces al día; y 10 mg, 20 mg, o 30 mg b.i.d. durante 7 días en varones sanos de edades comprendidas entre 20 y 45 años. Se alcanzaron niveles estables de rivaroxaban en plasma tras 7 días de tratamiento (16). Las concentraciones máximas en plasma se alcanzaban entre 3 y 4 horas (t_{max}) de la administración de rivaroxaban coincidiendo con la máxima inhibición de la actividad del FXa. Las concentraciones máximas alcanzadas (C_{max}) fueron de 85, 123, 158, y 318 $\mu\text{g/L}$ para las dosis de 5 mg b.i.d., 5 mg t.i.d., 10 mg b.i.d. y 20 mg b.i.d. respectivamente. La $t_{1/2}$ para el rivaroxaban en los primeros días fue de 3,7–5,8 h prolongándose en el día 7 hasta las 5,8–9,2 h. Rivaroxaban se elimina en un 33% en forma activa y un 33% en forma inactiva por el riñón y el resto, en forma inalterada, por vía digestiva (17).

Tras la administración de una única dosis de 5 a 80 mg de rivaroxaban a voluntarios sanos

- La concentración máxima en plasma se produjo a las 2 horas de su administración.
- Los incrementos en la concentración máxima y las áreas bajo la curva, a partir de dosis superiores a 10 mg, no siguen una progresión proporcional a la dosis.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- Las concentraciones máximas en plasma se alcanzaban entre 3 y 4 horas, coincidiendo con la máxima inhibición de la actividad del FXa.
- La vida media de eliminación estimada en los primeros días fue de 3,7–5,8 h, prolongándose en el día 7 hasta las 5,8–9,2 h.
- Se elimina en un 33% en forma activa y un 33% en forma inactiva por el riñón y el resto, en forma inalterada, por vía digestiva.

- La influencia del peso muy bajo o excesivo sobre los parámetros farmacocinéticos se evaluó tras la administración de dosis de rivaroxaban de 10 mg en voluntarios de pesos distribuidos en grupos (≤ 50 , 70-80, y >120 kg): Las C_{max} alcanzadas fueron un 24% superiores en el grupo de pesos ≤ 50 , mientras que las observadas en voluntarios de >120 kg, fueron similares a las de los individuos de peso normal. No se detectaron diferencias entre los perfiles farmacocinéticos en hombres, mujeres o personas de edad avanzada. El perfil farmacocinético de rivaroxaban no se ve afectado en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), aunque si se afecta en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). Debido a su eliminación renal, rivaroxaban debe de administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

- La concentración máxima alcanzadas en sujetos con pesos ≤ 50 son un 24% superiores, mientras que las observadas en voluntarios de >120 kg, fueron similares a las de los individuos de peso normal.
- No se detectaron diferencias entre los perfiles farmacocinéticos en hombres, mujeres o personas de edad avanzada.
- El perfil farmacocinético de rivaroxaban no se ve afectado en pacientes con insuficiencia hepática moderada.
- Debe de administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal.

INTERACCIONES

- Rivaroxaban se metaboliza a través de los citocromos CYP3A4, CYP2J2 y también por otros mecanismos independientes de CYP. No se han observado interacciones entre rivaroxaban y midazolam, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio, omeprazol, digoxina o atorvastatina. La coadministración de rivaroxaban con antiácidos o ranitidina no modifica las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban (18).
- Rivaroxaban es también un sustrato para la gp-P. La administración conjunta de rivaroxaban con otros fármacos inhibidores potentes de CYP3A4 con moderada acción sobre gp-P como claritromicina o fluconazol, no tiene un impacto farmacodinámico o clínico significativo. La administración conjunta de rivaroxaban con inhibidores potentes de CYP3A4 y de la gp-P incrementan el efecto de rivaroxaban por lo que están contraindicados los tratamientos con ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir. La coadministración de rivaroxaban con inductores potentes de CYP3A4 y gp-P puede reducir sus niveles y eficacia clínica. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (19).
- Debe tenerse precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos.

- Rivaroxaban se metaboliza a través de los citocromos CYP. Es también un sustrato para la gp-P.
- No se han observado interacciones con: midazolam, ranitidina, hidróxido de aluminio o magnesio, omeprazol, digoxina, atorvastatina, antiácidos o ranitidina.
 - La administración conjunta con claritromicina o fluconazol, no tiene un impacto farmacodinámico o clínico significativo.
 - La administración conjunta con rifampicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol o ritonavir esta contraindicada.
 - Debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico u otros inhibidores de la agregación plaquetaria.

3.- APIXABAN

FARMACOLOGÍA

- Apixaban (BMS 562247; PM 460) es un inhibidor directo y reversible del factor Xa que se une directamente al lugar activo del factor Xa con una elevadísima afinidad ($K_i = 0,08 \text{ nM}$) ejerciendo por este mecanismo sus efectos anticoagulante y antitrombótico (20). Apixaban ejerce directamente su acción sin requerir una biotransformación previa y no necesita la presencia de antitrombina para manifestar su acción anticoagulante.
- La potencia anticoagulante *in vitro* del apixaban se ha demostrado en plasma de rata, conejo, perro y humanos siendo capaz de modificar TP, TTPA, TT y Hep-test (21). La capacidad de apixaban para inhibir el FXa o modificar las pruebas de coagulación es variable entre las distintas especies. Las concentraciones requeridas para duplicar TP y el TTPA en la rata son de 7,9 y 20 μM .
- Concentraciones de 3,6 o 7,4 μM en plasma humano *in vitro*, son capaces de duplicar el TP y el TTPA. Apixaban inhibe la generación de trombina en plasma humano con un efecto dosis dependiente entre 5nM hasta 400nM con una IC_{50} de 70-100 nM (22).
- La acción antitrombótica de apixaban se ha demostrado en distintos modelos animales. En la rata, apixaban inhibe la formación de trombos en territorios arteriales y venosos con DE_{50} de 0,72 o 1,55 mg/kg/h., respectivamente. Apixaban ha mostrado su eficacia antitrombótica en modelos de derivación arteriovenosa en conejos (22). En un modelo de trombosis inducida en la vena cava de conejo, dosis de 65 nM fueron eficaces para reducir en 50% el tamaño de los trombos, sin prolongar de una forma evidente los tiempos de sangrado (23). La actividad inhibidora de la formación de trombos en estos modelos, coincide con la alteración en las pruebas de coagulación: TTPA, TT y tiempo de protrombina modificado (TPm).

- Apixaban es un inhibidor potente y selectivo del FXa.
- La acción inhibidora de apixaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina.
- Concentraciones de apixaban de 3,6 o 7,4 μM añadidas *in vitro* prolongan al doble el TP y el TTPA respectivamente.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- Tras la administración oral en adultos sanos, aproximadamente 50-66% de apixaban se absorbe en el estómago e intestino delgado y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) se alcanza en aproximadamente entre 1 y 3 horas (23). Después de la administración de una dosis única de 5 mg se alcanza una C_{max} de 100 ng/ml (24). El 87% del apixaban administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma. Las elevaciones en niveles plasmáticos de apixaban se corresponden con prolongaciones en el TTPA y TPm.

- Tras la administración de dosis múltiples, las concentraciones de apixaban aumentan ligeramente, especialmente cuando se repiten las dosis cada 12 horas con un factor de de acumulación de 1,3 a 1,9 (25). La C_{max} para la dosis de 5 mg/12 horas se incrementa ligeramente respecto a la misma dosis en administración única. Apixaban alcanza la concentración en estado de equilibrio después de ~3 días, con una vida media final aproximada de 9-14 horas. La eliminación implica múltiples mecanismos incluido el metabolismo así como la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar. El aclaramiento renal es responsable de ~27% del aclaramiento total. La ingesta de alimentos no afectan C_{max} o el área bajo la curva de apixaban.

Tras la administración de una única dosis de 5 mg de apixaban a voluntarios sanos:

- La concentración máxima en plasma se alcanza entre 1 y 3 horas de su administración.
- El 87% de del apixaban administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma.
- Las elevaciones en niveles plasmáticos de apixaban se corresponden con prolongaciones en el TTPA y TP modificado.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- La concentración de apixaban aumentan ligeramente cuando se repiten las dosis cada 12 horas con un factor de de acumulación de 1,3 a 1,9.
- Las concentraciones máximas en plasma se incrementan ligeramente respecto a la misma dosis en administración única.
- Apixaban alcanza la concentración en estado de equilibrio después de ~3 días.
- La eliminación implica múltiples mecanismos incluido el metabolismo así como la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar.
- El aclaramiento renal es responsable de ~27% del aclaramiento total.
- La ingesta de alimentos no afectan la concentración máxima o el área bajo la curva.

- La ingesta de alimentos con contenido elevados en grasas o calorías no produce ningún efecto sobre la eficacia de apixaban (26). La C_{max} no se afecta por la insuficiencia renal leve o moderada. No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, sin embargo, debido a la falta de evidencia clínica, apixaban no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min. o en los que tienen insuficiencia hepática grave. Apixaban debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

- La concentración máxima de apixaban no se afecta por la insuficiencia renal leve o moderada.
- No es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.
- No se recomienda en los que tienen insuficiencia hepática grave.
- Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

INTERACCIONES

- Apixaban es oxidado a través de mecanismos dependientes de CYP3A4 con contribuciones de menor importancia de las isoenzimas CYP1A2 y CYP2J2. El potencial de apixaban para inhibir o inducir CYP o generar metabolitos activos es mínima. Apixaban es un sustrato pero no un inhibidor o inductor de la gp-P (26).
- No se recomienda la administración de apixaban en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la gp-P, tal como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol; o ritonavir. La administración concomitante de apixaban con inductores potentes del CYP3A4 y de la gp-P puede causar una reducción de casi un 50% en la exposición a apixaban. Para información detallada ver apartado Interacciones de significado clínico y ficha técnica (27).
- Apixaban no parece causar interacciones con la administración de digoxina, pero debe administrarse con precaución en grupos de pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo ácido acetilsalicílico. No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos.

- Apixaban es oxidado a través de los citocromos CYP. Es también un sustrato pero no un inhibidor o inductor de la gp-P.
- No se recomienda la administración conjunta con ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o ritonavir.
- No se observan interacciones con la digoxina.
- Debe administrarse con precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico.
- No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos.

4.- EDOXABAN

FARMACOLOGÍA

- Edoxaban (DU-176b; PM 738) es un inhibidor directo y selectivo del FXa con una K_i de 0.561 nM. La acción antitrombótica de edoxaban es independiente de los niveles de antitrombina (28,29). Edoxaban no requiere ser metabolizado para ejercer su acción anticoagulante (Tabla 1).
- Edoxaban añadido al plasma humano prolonga el TP y el TTPA con una relación dependiente de la dosis. Concentraciones equivalentes a 0.256 y 0.508 μ M prolongan al doble los valores del TP y el TTPA. La acción anticoagulante de edoxaban sobre la prolongación del TP fueron similares en plasma humano, de monos o en conejos (28). Se requieren concentraciones mucho más elevadas de edoxaban para prolongar el TT confirmando que edoxaban no posee una acción antitrombina directa.

- La acción inhibidora de edoxaban sobre el factor FXa produce una reducción en la cantidad total de trombina generada en plasma humano. Estudios comparativos demuestran que la acción inhibidora de edoxaban sobre la generación de trombina es superior a la de fondaparinux (30).
- Edoxaban ha demostrado su eficacia antitrombótica en distintos modelos de trombosis arterial y venosa. Edoxaban inhibió significativamente la formación de trombos en modelos de estasis venosa en ratas y conejos. A dosis de 2.5 mg/kg edoxaban disminuyó significativamente la formación de trombos venosos en la rata (28). Edoxaban mostró su acción antitrombótica en un modelo de coagulación intravascular diseminada inducida por factor tisular en la rata. Los márgenes de seguridad entre las dosis antitrombóticas y aquellas que inducen una prolongación de tiempo de sangrado fueron más amplios que los de la heparina no fraccionada, dalteparina, lepirudina y warfarina (31). La acción antitrombótica de edoxaban se relacionaba con las modificaciones en el TP o en las actividades anti-FXa en el plasma de los animales de experimentación.

- Edoxaban es un inhibidor potente y selectivo del FXa.
- La acción inhibidora de edoxaban sobre el FXa es independiente de la presencia de antitrombina.
- Concentraciones de edoxaban entre 0.256 a 0.508 μM añadidas *in vitro* prolongan el TP y el TTPA en diversas especies animales.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

- La eficacia, seguridad y el perfil farmacocinético y farmacodinámico de edoxaban se exploró en voluntarios sanos (32). El perfil farmacocinético de edoxaban se caracteriza por una rápida absorción y una eliminación bifásica con una eliminación terminal media ($t_{1/2}$) entre 5.8 y 10,7 horas con una biodisponibilidad de un 62%. Tras la administración de dosis únicas de edoxaban entre 10 y 150 mg, la concentración máxima C_{max} alcanzada entre 1 y 2 horas (t_{max}) era de 150 y 300 ng/ml con las dosis de 30 y 60 (32). El porcentaje de unión a proteínas del plasma oscilaba entre el 40% y el 59%. La recuperación de edoxaban en orina en las 48 horas postingesta varió entre el 34.7% y el 39.0% para todas las dosis ensayadas, con la mayoría del fármaco excretado en las 8 primeras horas.
- Los estudios de farmacocinética tras administración repetida de edoxaban mostraron un perfil similar a los estudios de administración única (32). La t_{max} para la administración de 60 mg (2 veces al día) fue de 2-3 horas con C_{max} de 266 ng/ml en el primer día y alcanzando 305 ng/ml tras 10 días de tratamiento continuado. No se observó acumulación sistémica tras dosis repetida de 90 o 120 mg/día mantenidos durante 10 días. La excreción urinaria de edoxaban se mantuvo constante a lo largo del tratamiento con 90 o 120 mg/día con valores que representan entre el 36% y el 45% de la dosis administrada. La biodisponibilidad de edoxaban en voluntarios sanos fue de 61,8% (33).
- Las concentraciones de edoxaban en plasma se correlacionaron con sus efectos sobre los parámetros de coagulación, con prolongaciones en el TP, TTPA y niveles de actividad anti-Xa dependientes de la dosis, con un aumento de 2 veces en el PT con la dosis de 60 mg oral única (28).

Edoxaban aumentó el INR hasta un máximo de 3,5, regresando a valores normales en las 24 a 36 horas después de la administración única. En el 8% de los participantes, edoxaban prolongó el tiempo de sangrado por encima de los 9,5 min. Los tiempos de sangrado regresaron a la normalidad en 12 horas en la mayoría de casos.

- Edoxaban se elimina a través de múltiples vías, con una proporción significativa del fármaco eliminada a través del riñón. Tras la administración de edoxaban marcado, la recuperación media fue del 97% del total de la dosis radiactiva administrada, con 62,2% eliminado en las heces, 35,4% en la orina. y una mínima proporción en forma de metabolito hidrolizado (34, 35). La ingesta de dietas ricas en grasa no modifica en forma significativa la farmacocinética en poblaciones japonesa o caucásica (36). La biodisponibilidad fue similar para los participantes japoneses o caucásicos con valores del AUC ligeramente superiores (7-9%) en los voluntarios caucásicos.

Tras la administración de una única dosis de edoxaban entre 10 y 150 mg de edoxaban a voluntarios sanos

- La concentración máxima en plasma se alcanza entre 1 y 2 horas.
- Entre el 40 y 59% del edoxaban administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma, recuperándose entre el 34 y el 39% del fármaco en la orina.
- Las elevaciones en niveles plasmáticos de edoxaban se corresponden con prolongaciones en el TTPA, TP y actividad anti Xa.

Tras la administración de dosis múltiples equivalentes a las utilizadas en la práctica clínica

- La concentración de edoxaban aumentan ligeramente cuando se repiten las dosis.
- No se observó acumulación sistémica tras dosis repetidas de 90 o 120 mg/día.
- La biodisponibilidad de edoxaban fue del 61.8%.
- Edoxaban se elimina el 62% por las heces y el 35.4% por el riñón.
- La ingesta de dietas ricas en grasas no modifica de forma significativa la farmacocinética.

INTERACCIONES

- Al igual que con otros ACODs que actúan como inhibidores directos del factor Xa, edoxaban puede interactuar con otros fármacos (inhibidores de citocromo P450 y de la glicoproteína-P). Edoxaban está parcialmente metabolizado por el citocromo P450 3A4. Los estudios en microsomas hepáticos humanos indican que edoxaban se metaboliza a través de CYP3A4 (37).
- Edoxaban es un sustrato para la gp-P que puede ser inhibida por varios fármacos utilizados en el tratamiento de patologías cardiovasculares (quinidina, verapamilo, atorvastatina, dronedarona, amiodarona o digoxina). Incrementando la exposición al fármaco (37). La coadministración de 60 mg de edoxaban con quinidina, verapamilo o dronedarona incrementó la exposición al anticoagulante. La administración de edoxaban con amiodarona disminuyó la concentración de edoxaban en

un 25.7 %. La coadministración con atorvastatina no modificó la exposición a edoxaban. Los parámetros farmacocinéticos de edoxaban pueden alterarse por la coadministración con digoxina produciendo incrementos en el AUC y C_{max} del 9.5% y del 15.6%, respectivamente (38). La administración de inhibidores potentes de la gp-P (amiodarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina o verapamilo) en pacientes con alteraciones moderadas de la función renal, pueden aumentar la exposición a edoxaban (39).

La administración conjunta de edoxaban con AINES o dosis bajas de ácido acetilsalicílico no tiene un efecto importante sobre la exposición a edoxaban, pero puede prolongar los tiempos de sangrado (40). La administración conjunta de edoxaban y dosis elevadas de ácido acetil salicílico puede incrementar la exposición sistémica a edoxaban.

- Edoxaban es metabolizado parcialmente a través del CYP3A4 y es también un substrato de la gp-P.
- No se recomienda la administración conjunta con digoxina, amiodarona, eritromicina, ketoconazol, quinidina y verapamilo dado que pueden alterar la exposición a edoxaban especialmente en pacientes con alteraciones moderadas de la función renal.
- La administración conjunta de edoxaban con AINES o dosis bajas de ácido acetilsalicílico puede incrementar la exposición sistémica a edoxaban.
- No se recomienda el uso concomitante de otros inhibidores de la agregación plaquetaria u otros agentes antitrombóticos.

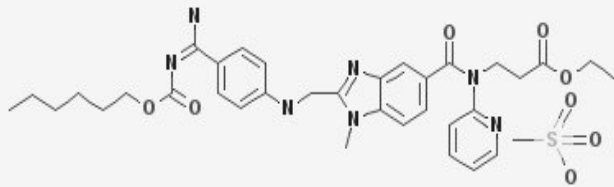
Tabla 1. Resumen comparativo de las características generales de los ACODs (4).

	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Referencia y Peso molecular	(Fármaco activo) BIBR-953; PM 471 (Profármaco: Etxilato) BIBR-1048; PM 723	BAY 59-7939; PM 435	BMS 562247; PM 460	DU-176b Edoxaban tosilate PM 738
Nombre comercial	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®	Lixiana® ,
Empresa	Boehringer Ingelheim	Bayer, Schering Pharma	Bristol Myers Squibb, Pfizer	Daiichi Sankyo
Mecanismo de acción	Factor IIa	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa; Ki 0.561 nM
Profármaco	Si	No	No	No
Pruebas de laboratorio Alteradas	TTPA, TP y TE	TP, TTPA y HepTest	TP, TTPA, TTm, Hep-test y , Rotachrom	PT, TTPA
Dosis utilizadas en clínica	110, 150 mg/12h	10, 20 mg/24 h	2.5, 5 mg/12 h	15, 30, 60 mg/ 24h
Inhibición de la Generación de trombina (IC ₅₀)	0.56 µM	163 µM	75-100 µM	0.84 µM
Farmacocinética T _{max}	1,25-3h	2-4h	1-3h	1-2 h
Farmacocinética C _{max} a dosis habituales	184 ng/ml	250 ng/ml	100 ng/ml	300 ng/ml 60 mg
Eliminación renal	80%	66% (forma activa 33%, inactiva 33%)	25%	35-40 %
Grupos de pacientes que requieren atención	^(a) Insuficiencia renal o hepática	^(a) Insuficiencia renal o hepática	^(a) Insuficiencia renal o hepática	^(a) Insuficiencia renal
Interferencia Citocromos	No	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4 y gp-P
Interacciones que pueden requerir ajustes de dosis	quinidina, amiodarona, verapamilo	rifampicina, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan	rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan	Quinidina, verapamilo, amiodarona, dronedarona eritromicina
Fármacos contraindicados	ketoconazol, ciclosporina, itraconazol, tacrolimus, dronedarona	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir	ketoconazol y similares

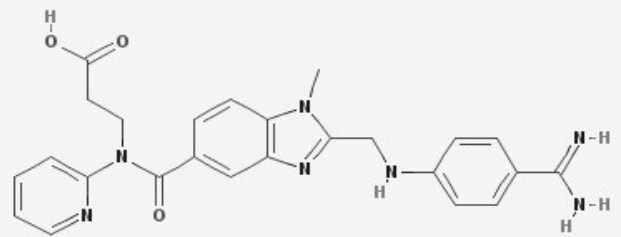
^(a) Dependiendo del grado de la afectación.

Figura 1.

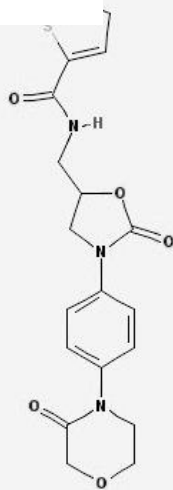
DABIGATRAN ETEXILATO



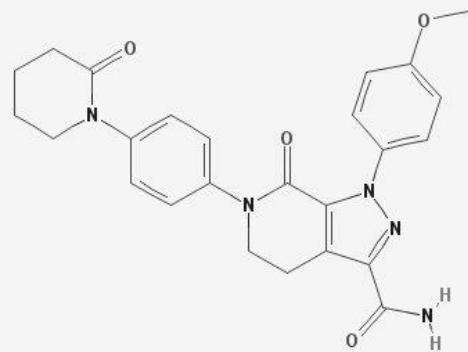
DABIGATRAN



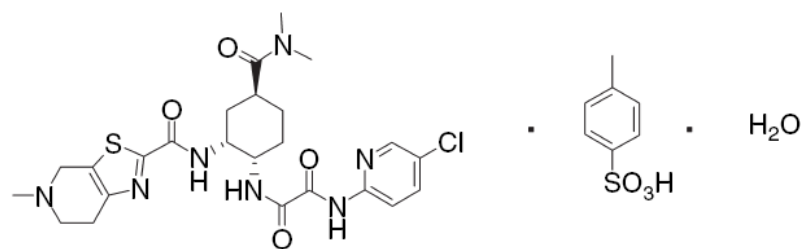
RIVAROXABAN



APIXABAN



EDOXABAN



INDICACIONES Y POSOLOGIA

Los ACODs están indicados en España para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, para la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV), para el tratamiento de la trombosis venosa profunda/tromboembolismo de pulmón y para la prevención secundaria tras un tromboembolismo venoso (estas dos últimas no financiadas por el Sistema Nacional de Salud). Por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está evaluando un cuarto fármaco, edoxaban.

Actualmente están comercializados tres ACODs: dabigatran etexilato (*Pradaxa®*), rivaroxaban (*Xarelto®*) y apixaban (*Eliquis®*) para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, y para la prevención del ictus en FANV. Asimismo, los tres fármacos tienen la indicación de tratamiento del tromboembolismo venoso y prevención secundaria del mismo, sin embargo dicha indicación no está financiada por el Sistema Nacional de Salud.

- Dabigatran Etexilato (*Pradaxa®*), Rivaroxaban (*Xarelto®*) y Apixaban (*Eliquis®*) están comercializados en nuestro país para la indicación de profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla.
- Dabigatran Etexilato (*Pradaxa®*), Rivaroxaban (*Xarelto®*) y Apixaban (*Eliquis®*) están autorizados para la prevención del ictus en FANV.
- Dabigatran Etexilato (*Pradaxa®*), Rivaroxaban (*Xarelto®*) y Apixaban (*Eliquis®*) están autorizados para el tratamiento del tromboembolismo venoso y la prevención secundaria del mismo, pero no están financiados por nuestro Sistema Nacional de Salud.

1. Prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas.

Según datos de una reciente revisión sistemática y metanálisis publicado en el *British Medical Journal*, rivaroxaban se asoció con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con enoxaparina (riesgo relativo, RR 0,48, intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,75, $p=0,001$), cosa que no sucede con dabigatran (RR 0,71, 0,23 – 2,12; $p=0,54$) ni apixaban (0,82, 0,41-1,64; $p=0,57$) (41).

Por contra, rivaroxaban se asoció con un incremento del sangrado clínicamente relevante (RR 1,25, 1,05 – 1,49; $p=0,01$) en comparación con enoxaparina, mientras que dabigatran mostró un riesgo similar a la enoxaparina (1,12, 0,94 – 1,35; $p=0,21$), tanto para la dosis de 220 mg como la de 150 mg. En cambio, en el caso de apixaban, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue significativamente menor al de la enoxaparina (0,82, 0,69 – 0,98; $p=0,03$). La tasa de sangrado mayor fue similar a la enoxaparina para los tres ACODs.

En pacientes sometido a artroplastia total de cadera y rodilla

- No se ha demostrado inferioridad del dabigatran sobre la enoxaparina siendo igual de eficaz y seguro que ésta.
- Rivaroxaban ha demostrado superioridad sobre la enoxaparina en cuanto a la eficacia, pero con una tasa de hemorragia clínicamente relevante ligeramente superior, aunque no de hemorragia mayor.
- Apixaban ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina con una tasa de hemorragia clínicamente relevante ligeramente inferior, sin diferencias en la hemorragia mayor.

DABIGATRAN: La dosis recomendada de dabigatran es de 220 mg una vez al día (2 cápsulas de 110). Si el tratamiento se inicia el mismo día de la cirugía (1-4 horas después) deberá hacerse con 110 mg, y ya al día siguiente los 220 mg. Si el tratamiento no se puede iniciar el mismo día de la cirugía, comenzaremos con 220 mg una vez al día (10).

Se debe reducir la dosis de dabigatran a 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) en caso de:

- Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), ya que dos tercios de la molécula se eliminan por vía renal. Por dicho motivo hay que evaluar la función renal antes de comenzar el tratamiento y ante cualquier situación en la que se sospeche que pudiera haber un deterioro de la misma (deshidratación, sepsis, determinadas medicaciones).
- Asociación con inhibidores potentes de la glicoproteína-P como son amiodarona, quinidina o verapamilo. Si el paciente tuviera una insuficiencia renal moderada y tiene que tomar verapamilo, la dosis se reducirá incluso a 75 mg diarios.
- Pacientes con edad avanzada con el punto de corte en 75 años. Hay que tener en cuenta que la función renal está estrechamente unida a la edad, con lo que en estos pacientes es muy importante el control de la misma.

RIVAROXABAN: la dosis recomendada es de 10 mg de rivaroxaban cada 24 horas (dosis única). El tratamiento se iniciará entre 6 y 10 horas tras la cirugía siempre que sea posible. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min (19).

APIXABAN: la dosis recomendada es de 2,5 mg cada 12 horas por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min. (27).

En las fichas técnicas de los tres fármacos se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en caso de cirugía de reemplazo de rodilla y 35 días

en caso de reemplazo de cadera. No obstante las recomendaciones según las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías.

2. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular.

Aspectos generales

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) (42), y recientemente las dos sociedades americanas (American Heart Association, AHA y American College of Cardiology, ACC) (43, 44) recomiendan aplicar la escala CHA₂DS₂-VASC a la hora de indicar anticoagulación oral en pacientes con FANV (ver Tabla 2) Así en los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo (incluyendo las mujeres) no se recomienda la anticoagulación y en pacientes con una puntuación de 1, pudiera indicarse antiagregación o anticoagulación, preferiblemente esta segunda, y está indicado anticoagular a todos los pacientes con una puntuación igual o mayor de 2. Sin embargo la novena conferencia del ACCP (*American College of Chest Physicians*) de 2012, recomienda seguir aplicando la escala CHADS₂ (Tabla 3), indicando tratamiento anticoagulante para un CHADS₂≥2, anticoagulación o antiagregación (preferiblemente anticoagulación) en caso de CHADS₂=1 (45) y no tratamiento antitrombótico en caso de CHADS₂=0 (Tabla 3). Suponemos que en la siguiente revisión, será sustituida por la escala CHA₂DS₂-VASC.

Además la Guía Europea para el manejo de la fibrilación auricular, incluye como novedad la escala HAS-BLED (Tabla 4) para la evaluación del riesgo hemorrágico, de tal forma que con una puntuación igual o superior a 3 indica que el paciente presenta un alto riesgo hemorrágico, lo cual si bien no contraindica la anticoagulación oral, si recomienda un control más exhaustivo sobre la anticoagulación de dicho paciente (42).

Los tres ACODs comercializados, dabigatran, rivaroxaban y apixaban tienen la autorización en España para la indicación de prevención de ictus en la FANV, (edoxaban está aún pendiente de aprobación por la EMA).

Tabla 2.- Escala de riesgo CHA₂DS₂-VASC

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca C ongestiva	1
H ipertensión	1
Edad ≥ 75 años (A ge)	2
D iabete	1
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (S troke)	2
Enfermedad V ascular (arteriopatía periférica, cardiopatía isquémica, placa aórtica)	1
Edad entre 65 y 74 años (A ge)	1
S exo femenino	1

Tabla 3. Escala de riesgo CHADS₂

Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardíaca Congestiva	1
Hipertensión	1
Edad ≥ 75 años (Age)	1
Diabetes	1
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (Stroke)	2

Tabla 4.- Escala HAS-BLED

Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión	1
Alteración función renal/hepática	1 (por cada uno)
Ictus/AIT/embolismo periférico previo (Stroke)	1
Antecedentes de sangrado (Bleeding)	1
INR Lábil	1
Edad ≥ 65 años	1
Alcohol o fármacos que interfieren en la hemostasia (Drugs)	1 (por cada uno)

DABIGATRAN: está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más de los siguientes factores de riesgo (10):

- Ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos
- Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA)
- Edad ≥ 75 años
- Edad ≥ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión

Indicación:

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más de los siguientes factores de riesgo.

- Ictus, ataque isquémico o embolia sistémica previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ Clase 2 escala New York Heart Association (NIYA)
- Edad ≥75 años
- Edad ≥65 años asociado a uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión

La dosis recomendada es de 150 mg cada 12 horas.

Se indica reducir la dosis a 110 mg/12 horas en caso de:

- Edad superior a 80 años. En pacientes con edades comprendidas entre los 75 y los 80 años se recomienda valorar reducir la dosis en función del riesgo hemorrágico

- En el caso de aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min, aunque no hay una clara indicación de reducir la dosis, se debe valorar reducirla en función del riesgo hemorrágico del paciente
- Tratamiento con verapamilo
- Pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

Posología habitual: 150 mg cada 12 horas.

Ajuste de dosis: 110 mg/12 horas

- Edad \geq 80 años.
- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min.).
- Edad 75-79 años, cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej: peso <50kg, AAS, AINEs, clopidogrel).
- Tratamiento con verapamilo.

RIVAROXABAN: está indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos (19).

Indicación:

Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más de los siguientes factores de riesgo.

- Ictus, ataque isquémico o embolia sistémica previos.
- Fracción de eyección ventricular izquierda <40%.
- Insuficiencia cardíaca sintomática \geq Clase 2 escala New York Heart Association (NIYA).
- Edad \geq 75 años.
- Edad \geq 65 años asociado a uno de los siguientes: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión.

La dosis recomendada es de 20 mg por vía oral una vez al día. Se debe reducir la dosis a 15 mg diarios cuando el aclaramiento de creatinina sea entre 30 y 50 ml/min (insuficiencia renal moderada). Aunque no se incluyeron pacientes con aclaramientos inferiores a 30 ml/min, no hay contraindicación para usar rivaroxaban en pacientes con aclaramiento entre 15 y 30, vigilando un posible riesgo hemorrágico (19).

Posología habitual: 20 mg cada 24 horas.

Ajuste de dosis: 15 mg/24 horas

- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min).
- Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min).

APIXABAN: está indicado para prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad \geq 75 años; hipertensión; diabetes mellitus; insuficiencia cardíaca sintomática (\geq Clase 2 escala NYHA).

La dosis recomendada es de 5 mg por vía oral cada 12 horas y se recomienda reducir la dosis a 2,5 mg cada 12 horas en pacientes con al menos dos de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl. Aunque los datos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 mL/min) son muy

limitados, no hay contraindicación para usar apixaban en estos pacientes con la dosis reducida. No se recomienda en caso de aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min. (27).

Posología habitual: 5 mg cada 12 horas.

Ajuste de dosis: 2.5 mg/12 horas

- Insuficiencia renal grave (ACr 15-29 mL/min).
- En caso de presencia de 2 de las siguientes características: edad \geq 80 años, peso corporal \leq 60 kg, o creatinina sérica \geq 1,5 mg/dl.

La dosis de 110mg /12h de dabigatran fue no inferior a warfarina en la prevención del ictus asociado a la fibrilación auricular aunque demostró una tasa del 20% inferior de sangrado mayor, mientras que la dosis de 150 mg/12 h fue superior a warfarina en la prevención del ictus con una tasa de sangrado mayor similar a ésta. Ambas dosis mostraron una tasa significativamente menor de sangrado intracraneal (46).

Rivaroxaban demostró no-inferioridad respecto a la warfarina en el análisis por intención de tratar, con una tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior (47).

Apixaban demostró superioridad frente a warfarina tanto en la reducción del ictus y embolismo sistémico como en la tasa de sangrado mayor (incluyendo hemorragia intracraneal) y mortalidad. A diferencia de dabigatran 150 y rivaroxaban, la tasa de sangrado digestivo fue similar a warfarina. (48)

EDOXABAN: se ha presentado a la EMA para la prevención del ictus en la FANV se ha ensayado con dos dosis 30 y 60 mg/24 horas. En el caso de la dosis de 60 mg la tasa de ictus fue 1,18% vs 1,50% con warfarina (RR 0,79, intervalo de confianza 0,63-0,99, $p < 0,001$ no inferioridad). La tasa de sangrado mayor para la dosis de 60 mg fue de 2,75% vs 3,43 de warfarina (RR 0,80, 0,71-0,91; $p < 0,001$). Presumiblemente la dosis aprobada será la de 60 mg cada 24 horas, debiéndose utilizar la dosis de 30 mg en caso de de aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min, peso inferior a 60 Kg o uso concomitante de inhibidores potentes de P-glicoproteína I (49).

Datos de eficacia y seguridad

Dabigatran

- Dosis de 110 mg/12 h no inferioridad frente a warfarina.
- Dosis de 150 mg/12 h superioridad frente a warfarina.
- Ambas dosis: tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior.

Rivaroxaban

- No-inferioridad respecto a la warfarina.
- Tasa de hemorragia mayor similar y de hemorragia intracraneal significativamente inferior.

Apixaban

- Superioridad respecto a warfarina.
- Tasa de hemorragia mayor inferior a warfarina incluyendo hemorragia intracraneal.

Cardioversión

El primer estudio evaluando la utilidad de los ACODs en la cardioversión fue un subanálisis de 1270 pacientes sometidos a la misma en el estudio RE-LY,

647, 672 y 664 con dabigatran 110mg, dabigatran 150mg y warfarina respectivamente. Un ecocardiograma transesofágico se realizó en 25,5%, 24,1% y 13,3% de las cardioversiones, de las cuales 1,8%, 1,2% y 1,1% fueron positivas para trombos en la aurícula. La frecuencia de ictus y embolismo sistémico a los 30 días fue de 0,8%, 0,3% y 0,6%, (D110 vs. warfarina $p=0,71$, D150 vs warfarina $p=0,40$), los resultados fueron similares en pacientes con y sin ecocardiografía transesofágica. Las hemorragias mayores fueron 1,7%, 0,6% y 0,6% (D110 vs. warfarina $p=0,06$, D150 vs. warfarina $p=0,99$). Los resultados demostraron que dabigatran es comparable a warfarina en pacientes anticoagulados que requieren cardioversión (50). Los pacientes pueden continuar con dabigatran si precisan cardioversión (10).

En un subestudio de ARISTOTLE en 540 pacientes con cardioversión, 265 con apixaban y 275 con warfarina y con un tiempo medio hasta la intervención de 243 ± 231 y 253 ± 248 días respectivamente. No se presentaron episodios de ictus o embolismo sistémico en los 30 días siguientes. Se produjo infarto de miocardio en 0,3% con apixaban y 0,2% con warfarina. Hemorragias mayores ocurrieron en 0,3% pacientes con apixaban y 0,2% con warfarina. La mortalidad fue de 0,6% con apixaban y 0,5% con warfarina. Los eventos cardiovasculares graves son infrecuentes y comparables para apixaban y warfarina (51). Los pacientes pueden continuar con apixaban si precisan cardioversión (27).

El Comité de medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea del Medicamento ha recomendado incluir en la versión vigente de la ficha técnica de rivaroxaban una nota adicional que señale que “El tratamiento con rivaroxaban se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión” (19). La aprobación se basa en un ensayo clínico prospectivo en pacientes con FA sometidos a cardioversión, incluyó 1.504 pacientes (con y sin tratamiento anticoagulante oral previo) con FANV programada para cardioversión, para comparar rivaroxaban con dosis ajustadas de AVK (aleatorización 2:1) en la prevención de acontecimientos cardiovasculares (52, 53). Se utilizaron dos estrategias: cardioversión guiada por ETE (de 1 a 5 días de pre-tratamiento anticoagulante) o cardioversión convencional (mínimo tres semanas de pre-tratamiento anticoagulante). El estudio X-VERT demostró una eficacia y seguridad comparables entre los grupos de tratamiento con rivaroxaban y con AVK en la cardioversión. La tasa de eventos de la variable principal de eficacia (compuesta por todos los ictus, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica fuera del SNC, infarto de miocardio y muerte cardiovascular) fue del 0,5% en el grupo de rivaroxaban y del 1,0% en el grupo de AVK (RR 0,50; IC 95%: 0,15 - 1,73; población ITT modificada). La tasas de eventos de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue del 0,6% en el grupo de rivaroxaban y del 0,8% en el grupo de AVK (RR 0,76; IC 95% 0,21-2,67; población de seguridad). Rivaroxaban permitió realizar las cardioversiones tras un periodo de tratamiento previo más corto que AVK (reduciendo el tiempo medio hasta la cardioversión de 34 a 25 días). En base a estos resultados, en el apartado 5.1. de la ficha técnica vigente de Xarelto® se especifica (19): “Pacientes sometidos a cardioversión: El tratamiento con Xarelto® se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión. Para una cardioversión

guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto® debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada”.

3. Tratamiento de la trombosis venosa y para la prevención secundaria tras una trombosis venosa profunda y/o embolia de pulmón

Actualmente los tres fármacos comercializados (dabigatran, rivaroxaban y apixaban) tienen la autorización para el tratamiento del tromboembolismo venoso y la prevención secundaria del mismo, sin embargo en nuestro país dicha indicación no está financiada.

DABIGATRAN: la dosis diaria recomendada de dabigatran es de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. La dosis de 110 mg /12 horas no se ha ensayado en este contexto clínico. La duración del tratamiento se establecerá en función de los factores de riesgo del paciente y tras la evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

RIVAROXABAN: se debe iniciar con 15 mg cada 12 horas durante las 3 primeras semanas, permitiendo obviar el periodo de tratamiento con heparina (no fracionada o de bajo peso molecular, HBPM), para posteriormente seguir con 20 mg una vez el día. La duración del tratamiento vendrá definida por la presencia de factores de riesgo transitorios, y siempre teniendo en cuenta el riesgo/beneficio del tratamiento. Para la prevención secundaria, se puede mantener el tratamiento con 20 mg diarios. La dosis de 15 mg al día no se incluyó en el ensayo, pero puede considerarse en caso de insuficiencia renal o riesgo elevado de sangrado.

APIXABAN: la dosis recomendada para el tratamiento del tromboembolismo venoso agudo es de 10 mg cada 12 horas por vía oral, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg cada 12 horas. La duración vendrá definida por la presencia de factores de riesgo transitorios o no.

Para la prevención secundaria una vez completado 6 meses de tratamiento, la dosis recomendada es de 2,5 mg cada 12 horas vía oral.

Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo (trombosis venosa profunda /embolia pulmón)

- Dabigatran: 150 mg /12 horas tras un periodo de al menos 5 días de tratamiento anticoagulante parenteral.
- Rivaroxaban: 15 mg/12 horas durante 21 días seguido de 20 mg/24 horas.
- Apixaban: 10 mg/12 horas durante 7 días seguido de 5 mg/12 horas.
- El rivaroxaban y apixaban se utilizan en monoterapia desde el inicio del tratamiento.

Prevención secundaria tromboembolismo venoso

- Dabigatran: 150 mg/12 horas.
- Rivaroxaban: 20 mg/24 horas.
- Apixaban 2.5 mg/12 horas.

Para ninguno de los tres fármacos, tenemos datos respecto a pacientes con trombofilia, especialmente en caso de síndrome antifosfolípido, tampoco hay datos suficientes en pacientes con cáncer.

DABIGATRAN: mostró no inferioridad en la variable de eficacia primaria (episodio de tromboembolismo venoso recurrente) comparado con warfarina en los ensayos RE-COVER y RE-COVER II (2,3 % vs 2,2 %; $p < 0,001$), sin diferencias en el sangrado mayor (1,2 % vs 1,7 %). En la fase de extensión, dabigatran fue superior a placebo en la reducción del riesgo de recurrencia (RRR 92, 0,4 % vs 5,6 %; $p < 0,001$), No hubo diferencias en el sangrado mayor, pero si en la combinación del sangrado mayor y el clínicamente significativo (54,55,56).

RIVAROXABAN: demostró no inferioridad respecto al binomio enoxaparina-warfarina en la variable de eficacia primaria (episodio de tromboembolismo venoso recurrente), con un RR de 0,68 (intervalo de confianza 95% 0,44-1,04, $p < 0,001$), sin diferencias en la tasa de sangrado. Durante el periodo de extensión (prolongación del tratamiento 6-12 meses a partir de los 3-6 meses de tratamiento estándar), rivaroxaban fue superior frente a placebo en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso (RR 0,18, 0,09-0,39, $p < 0,001$), y de nuevo sin diferencias en la tasa de sangrado mayor (57,58).

APIXABAN: también demostró no inferioridad frente a enoxaparina/warfarina en la reducción del tromboembolismo venoso recurrente (2,3 % vs 2,7 %; $p < 0,001$) junto con una reducción significativa del sangrado mayor y la suma de sangrado mayor y clínicamente relevante (0,6 % vs 1,8 %; RRR=67 %; $p < 0,001$; y 4,3 % vs 9,7 %; RRR=56 %; $p < 0,001$ respectivamente). En el ensayo AMPLIFY-EXT, ambas dosis de apixaban (2.5 mg y 5 mg cada 12 horas) redujeron el riesgo de recurrencia comparado con placebo sin incrementar el riesgo de sangrado mayor (59,60).

EDOXABAN: se ha presentado a la EMA para la indicación de tromboembolismo venoso. La dosis ensayada fue 60 mg cada 24 horas (30 en caso de aclaramiento de creatinina entre 30-50 mL/min o peso inferior a 60 Kg). Edoxaban fue no inferior a warfarina en la prevención de la recurrencia del tromboembolismo venoso (RR 0,89; intervalo de confianza 0,70-1,13; $p < 0,001$) y superior en la variable de seguridad (sangrado mayor, RR 0,81; intervalo de confianza 0,71-0,94; $p = 0,004$) (61).

Tabla 5. Indicaciones y posología de los ACODs Yeh CH, Hogg K, Weitz JI: Overview of the new oral anticoagulants. Opportunities and challenges. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2015 35: DOI:10.1161/ATVBAHA.115.303397 (62)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
FANV	150 mg/12h o 110 mg/12 h en pacientes >80años o Aclr=30-50 mL/min). (Aprobado en España)	20 mg/24h o 15 mg/24h si Aclr=35-50 ml/min. (Aprobado en España)	5 mg/12 ; 2,5 mg/12 h si existen 2 de los factores siguientes: edad >80 años,, peso <60 kg o creatinina >1,5 mg/dl. (Aprobado en España)	60 mg/24 h; 30 mg/24h si Aclr=15-50 ml/min.
ETV	150 mg/12 h (después de 5 días de tratamiento con heparina). (Aprobado UE, no en España)	15 mg/12 h x 21 días, luego 20mg/24 h. (Aprobado UE, no en España)	10 mg/12 h x 7 días, luego 5 mg/12 h. (Aprobado en UE, no en España)	60 mg/24 h (después de 5-10 días de heparina); 30 mg/24 h si Aclr=15-50 mL/min or si toman imhidores potentes de la Gp-P.
Profilaxis en artroplastia rodilla y cadera	220 mg/24 h, 150 mg/24 h en pacientes ≥ 75 años, Aclr=30-50 mL/min o tratamiento concomitante con verapamilo, amiodarona o quinidina. (Aprobado en España)	10 mg/24 h. (Aprobado en España)	2,5 mg/24 h. (Aprobado en España)	No licenciado en UE)

CONTRAINDICACIONES

De modo general, los ACODs comparten las mismas contraindicaciones relativas y precauciones que cualquier fármaco antitrombótico, las cuales se pueden resumir en aquellas situaciones donde el riesgo hemorrágico del paciente esté aumentado. Estarán contraindicados en pacientes con hemorragia activa o diátesis hemorrágica importante. Al margen de ello, la insuficiencia renal va a limitar su uso, especialmente en el caso del dabigatran, y la insuficiencia hepática, especialmente si lleva asociada una coagulopatía. Además no se ha ensayo ninguno de estos fármacos en población pediátrica y por supuesto en mujeres gestantes o durante el periodo de lactancia. Finalmente, como cualquier otro fármaco, si existe alergia, intolerancia o hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes (10, 19, 27).

Insuficiencia renal: ninguno de los fármacos se ensayó en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min). Para aclaramiento entre 30 y 50 ml/min hay que reducir la dosis con dabigatran y rivaroxaban y no es necesario reducir dosis con apixaban. Dabigatran está contraindicado en caso de aclaramiento inferior a 30 ml/min mientras que rivaroxaban y apixaban abren la puerta a pacientes con aclaramiento entre 15 y 30 ml/min.

Insuficiencia hepática: de forma específica rivaroxaban y apixaban están contraindicados en insuficiencia hepática asociada a coagulopatía y en pacientes cirróticos estadios B y C de Child. En el caso de dabigatran no se recomienda su uso.

Contraindicaciones a la anticoagulación

- Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro de cognición significativo, alcohólicos o trastornos psiquiátricos).
- Pacientes con caídas frecuentes.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o en el sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericardicos y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Enfermedades hepáticas graves.
- Alteraciones de la hemostasia (coagulación o fibrinólisis, función plaquetaria) hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

INTERACCIONES DE SIGNIFICADO CLÍNICO

En términos generales los ACODs apenas tienen interacciones ni farmacológicas ni con la dieta, sin embargo hay que tener en cuenta que los tres son sustrato de gp-P y que los fármacos anti-Xa además se metabolizan en parte por el citocromo P450 3A4, por lo que se pueden producir interacciones a ese nivel (10, 19, 27, 63).

1. Los inductores de gp-P (rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital o la hierba de San Juan) pueden disminuir la concentración plasmática de los ACODs y por tanto no se recomienda su uso.
2. Los inhibidores de la gp-P, por tanto, podrán aumentar la concentración plasmática de los ACODs por lo que deben ser administrados con precaución.
 - Están contraindicados el dabigatran, rivaroxaban y apixaban (sin datos con el edoxaban) en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol), porque además actúan a nivel del citocromo 3A4 lo cual afecta a los anti-Xa.

- Dabigatran también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus
 - Rivaroxaban y apixaban están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir)
 - En el caso de dabigatran, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona. La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxaban.
3. Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de los receptores de histamina (ranitidina y similares). Aunque dabigatran necesita un pH ácido para su absorción la administración conjunta con fármacos antiácidos no ha demostrado influencia sobre la farmacocinética/farmacodinamia de dabigatran, por lo que puede administrarse de forma conjunta. Tampoco hay problema con los anti-Xa.
4. Respecto a la administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, indudablemente incrementará el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs), aunque no se recomienda el uso de ACODs y doble antiagregación y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

- La rifampicina, carbamacepina o fenitoína pueden disminuir la concentración plasmática de los nuevos anticoagulantes y por tanto no se recomienda su uso.
- Están contraindicados los nuevos anticoagulantes en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol).
- Dabigatran también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona.
- Rivaroxaban y apixaban están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir).
- En el caso de dabigatran, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona.
- La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxaban.
- No se han detectado interacciones relevantes con los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y similares) o de los receptores de histamina (ranitidina y similares).
- La administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, incrementa el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes.

ELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES

Los ensayos clínicos de los ACODs frente a warfarina han demostrado que no sólo no son inferiores a ésta, incluso son superiores. Sin embargo aunque la Sociedad Europea de Cardiología en sus últimas guías ha otorgado la indicación a los ACODs para la prevención del ictus en la FANV, creemos que a la hora de elegir el fármaco anticoagulante hay que tener en cuenta una serie de consideraciones (64) que pasamos a detallar.

Que pacientes con FA no valvular deberían permanecer anticoagulados con dicumarínicos (65):

- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con riesgo de sangrado gastro-intestinal. En pacientes con dispepsia debe evitarse el cambio a dabigatran.
- Pacientes con insuficiencia renal severa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos.
 - En el caso de insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min), dabigatran no parece la opción más segura por su alta tasa de eliminación renal, especialmente en población anciana y con bajo peso. En este tipo de pacientes las opciones más seguras parecen ser los dicumarínicos o los inhibidores directos del factor Xa, actualmente rivaroxaban 15 mg/día o apixaban 2,5mg/12h.
- Pacientes que no deseen pasar a los ACODs.

- Pacientes con fibrilación auricular con afectación valvular, definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requieran o hayan sido sometidos a tratamiento específico como prótesis valvulares o valvuloplastias.
- Pacientes con un buen control del tratamiento anticoagulante.
- Pacientes con historia de dispepsia o riesgo de sangrado gastro intestinal en el caso del dabigatran.
- Pacientes con insuficiencia renal severa.
- Pacientes que no deseen pasar a los ACODs.

Qué pacientes deberían pasar de dicumarínicos a ACODs según las recomendaciones de la AEMPS

- Pacientes con un mal control terapéutico (tiempo en rango terapéutico por debajo de <65%)
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

Cambio de AVK a nuevos anticoagulantes orales

- Pacientes recibiendo AVK en los que no es posible mantener un control del INR dentro de rango (2-3) a pesar de buen cumplimiento terapéutico.
 - Cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico sea inferior al 65%, teniendo en cuenta para la valoración los últimos 6 meses de tratamiento y, excluyendo inicios y suspensiones por cirugías o procedimientos invasivos.
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes con alto riesgo trombótico, especialmente si han sufrido un episodio tromboembólico arterial grave durante el tratamiento con dicumarínicos.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Pacientes con ictus isquémicos que presentan criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal.

Qué pacientes deberían comenzar tratamiento anticoagulante con los ACODs:

- Pacientes con alto riesgo trombótico
- Pacientes con alto riesgo hemorrágico (ver consideraciones sobre hemorragia gastrointestinal del apartado anterior), especialmente con antecedentes de hemorragia intracraneal
- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico

Inicio con ACODs

- Pacientes con dificultad para acceder al control biológico.
- Pacientes con alto riesgo trombótico.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal.
- Pacientes con ictus isquémicos que presentan criterios clínicos de alto riesgo de hemorragia intracraneal.

EFFECTO SOBRE LAS PRUEBAS DE COAGULACIÓN

DABIGATRAN.

Prolonga tanto el TTPA como el TP, aunque sobre éste último el efecto es mínimo. Por otra parte, prolonga el TE (prueba específica de generación de trombina) de forma dosis-dependiente. TP y TTPA son insuficientes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas.

El TTPA es útil para valorar cualitativamente la acción anticoagulante, aunque es menos sensible para dosis elevadas. En el estudio RE-LY con dabigatran 150 mg cada 12h, se observó un pico con TTPA ~2 x control y valle a las 12h de 1.5 x control (9). Niveles >2,5 x control pueden indicar un exceso de

anticoagulación y el TTPA se vuelve incoagulable a altas concentraciones de dabigatran.

Como señala la ficha técnica (10), TT y TE son sensibles para evaluar el efecto anticoagulante de dabigatran. El efecto farmacodinámico de la concentración de dabigatran tras administración de 220mg se correlaciona con TT y TE (9). El TT es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma pero no sirve para monitorizar dosis. En cirugía de urgencia, cuando se necesita conocer si el paciente tiene una hemostasia aceptable, el TTPA es una opción conveniente, (el TT es una prueba muy sensible pero inespecífica que se puede prolongar durante muchos días y puede demorar muchas cirugías innecesariamente). A nuestro entender y es una opinión con poca experiencia, el TTPA se adapta mejor al riesgo hemorrágico real (niveles < 1.4 pueden ser idóneos), si el TT es normal es razonable asumir que los niveles de dabigatran son muy bajos y que el riesgo hemorrágico no está aumentado. El TE se prolonga de forma dosis dependiente y podría servir para distinguir niveles plasmáticos del fármaco.

En conclusión, TT y TTPA son los métodos más accesibles para valorar de forma cualitativa la presencia o ausencia de efecto anticoagulante, su normalidad hace improbable que dabigatran pueda contribuir a una hemorragia. El TE se considera el mejor método para valorar riesgo hemorrágico. Un test que ha demostrado una gran correlación con la concentración del fármaco es Hemoclot, un Tº trombina diluido en plasma control que utiliza calibradores de dabigatran liofilizado. Sin embargo, el coste de TE y Hemoclot limita su disponibilidad en los laboratorios de urgencias.

- Dabigatran prolonga TT, TTPA y TP, sobre este último el efecto es mínimo.
- TT y TTPA son útiles para valorar efecto anticoagulante, pero insuficientes para valorar concentraciones terapéuticas.
- El TE se prolonga de forma dosis dependiente. Puede servir para distinguir niveles plasmáticos del fármaco.

RIVAROXABAN.

En función de la dosis administrada, prolonga el TTPA y el TP, este último demuestra una relación lineal dosis-respuesta al rivaroxaban y se prolonga según el grado de inhibición del factor Xa. Se requieren curvas de calibración específicas (66,67). El INR no debe utilizarse para monitorizar los efectos de rivaroxaban, ya que solo se ha validado para dicumarínicos. Rivaroxaban también prolonga de forma dosis dependiente TTPA y Heptest (inhibición de Xa), mientras que no tiene efecto sobre el TT. Los métodos cromogénicos antiXa permiten una valoración cuantitativa, si bien no hay datos de valores umbrales respecto a la hemorragia o la trombosis. La determinación anti-Xa precisa utilizar calibradores específicos, aunque esta presente en muchos laboratorios generalmente no está disponible durante 24 horas.

- Rivaroxaban prolonga el TTPA de forma dosis dependiente.
- Prolonga el TP. La prolongación muestra una relación lineal dosis-respuesta al rivaroxaban, según el grado de inhibición del factor Xa.
- El INR no debe utilizarse para monitorizar los efectos de rivaroxaban.
- La inhibición del FXa se valora utilizando como calibrador el rivaroxaban, es un método adecuado pero costoso.

APIXABAN.

Prolonga el TTPA y TP de acuerdo con la concentración plasmática del producto, las alteraciones observadas son pequeñas y están sujetas a un alto grado de variabilidad por lo que no se recomiendan para valorar los efectos farmacodinámicos de apixaban. El TP es menos sensible a Apixaban que a Rivaroxaban y puede estar en límites normales en muchos pacientes con actividad anticoagulante de relevancia clínica.

Métodos que utilizan sustratos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa, utilizando calibradores específicos, podrían resultar útiles en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia, la actividad anti-Xa es directamente proporcional a la concentración plasmática de apixaban en un amplio intervalo de dosis del fármaco (66).

- Apixaban prolonga el TTPA y TP de acuerdo con la concentración plasmática del producto.
- Métodos cromogénicos de medición de actividad anti-Xa podrían resultar útiles en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia ya que la actividad anti-Xa es directamente proporcional a la concentración plasmática de apixaban.

- Las pruebas de coagulación básicas: TTPA, TP, TT, son útiles para valorar cualitativamente la acción anticoagulante. Sin embargo, son insuficientes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas.
- Métodos más específicos que están siendo introducidos recientemente para valorar el riesgo hemorrágico, tienen un elevado coste, son privativas para cada fármaco, plantean problemas de calibración y todavía no han sido validados.

EDOXABAN

Prolonga TTPA y TP de forma dosis dependiente, especialmente a concentraciones terapéuticas, sin embargo estos tests no tienen suficiente sensibilidad para medir sus niveles plasmáticos. La determinación de anti-Xa con un calibrador específico se considera el test más adecuado para valorar su concentración en plasma (66).

Influencia sobre otras pruebas de coagulación.

Los ACODs afectan a muchas pruebas coagulométricas, incluyendo las que valoran estados de hipercoagulabilidad como antitrombina, proteína C, proteína S, resistencia a PCa y anticoagulante lúpico. La dosificación de factores también puede afectarse, la determinación de fibrinógeno por el método de Clauss puede estar falsamente disminuida en presencia de dabigatran mientras que la determinación de FVIII puede disminuir en presencia de rivaroxaban.

MONITORIZACIÓN. CUANDO Y COMO HACER EL CONTROL

En los estudios clínicos efectuados con los ACODs en los que se valora, en pacientes con FANV, su eficacia y seguridad, no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante (46,47,48). La monitorización es innecesaria porque la variabilidad interindividual de los nuevos agentes es baja, su vida

media es corta y porque las interacciones con otras drogas son limitadas en base a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Para efectuar una adecuada monitorización de cualquier fármaco mediante pruebas de laboratorio se requieren las siguientes condiciones: una significativa variabilidad intra e interindividual de la droga, la disponibilidad de métodos diagnósticos validados, el establecimiento de rangos terapéuticos y la demostración clínica del valor terapéutico del control biológico.

Ninguna de las premisas anteriores se cumplen en el momento actual en relación a monitorización de estos fármacos: la variabilidad intra-interindividual es baja, su vida media corta y no se ha demostrado que exista relación entre las pruebas del laboratorio y las posibles complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas. Tampoco se ha demostrado que la modificación de la dosis o los intervalos entre ellas, basándose en resultados de parámetros de coagulación, aumente su eficacia y seguridad (68,69,70). Por todo ello creemos no es necesaria una monitorización generalizada y rutinaria del efecto anticoagulante en los pacientes.

Sin embargo, en determinadas situaciones puede ser interesante realizar una medida puntual del defecto farmacodinámico del paciente, donde la información de determinadas pruebas de hemostasia nos permita: a) conocer si el paciente toma el anticoagulante; b) facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas; c) planificar una intervención quirúrgica con seguridad; d) valorar otros posible efectos adversos, e) determinar si existen interacciones medicamentosas, f) si existe sospecha de sobredosificaciones o falta de adherencia.

- En los estudios clínicos efectuados con los ACODs en los que se valoras su eficacia y seguridad, no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante, por lo que carecemos de datos objetivos para efectuar recomendaciones claras.
- En líneas generales no es necesaria una monitorización rutinaria del efecto anticoagulante.
- No deben modificarse la dosis ni los intervalos entre las dosis en base a resultados analíticos de los parámetros de la coagulación.
- Puede ser de ayuda la monitorización para: a) conocer si el paciente toma el anticoagulante; b) facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas; c) planificar una intervención quirúrgica con seguridad; d) valorar otros posible efectos adversos, e) determinar si existen interacciones medicamentosas.

1.- Monitorización del efecto anticoagulante

Las opciones para medir el efecto farmacodinámico de los anticoagulantes incluyen tests globales de coagulación y métodos cuantitativos específicos. Los coagulómetros portátiles utilizados para la determinación del INR no deben utilizarse en pacientes recibiendo ACODs.

Los estudios globales de hemostasia son los métodos disponibles en la actualidad en la mayoría de los laboratorios. El TTPA permite determinar de

forma cualitativa la presencia de dabigatran y el TP la del rivaroxaban. Estos test no son idóneos para determinar cuantitativamente los niveles plasmáticos.

¿Cuándo se debe efectuar monitorización?

La vida media relativamente corta de los ACODs hace necesario definir el momento en que se efectúa la monitorización.

Cuando se interpreten los resultados de los estudios de coagulación en las situaciones especiales antes comentadas, es imprescindible conocer con exactitud cuando se realiza la extracción de sangre en relación a la última dosis administrada.

Debe considerarse también la farmacocinética de cada anticoagulante y su vida media y, el perfil clínico del paciente, especialmente de su función renal ya que, cuando se reduce el filtrado glomerular, se prolonga la vida media del anticoagulante y se favorece la bioacumulación del fármaco. Esto se traduce en una modificación de los parámetros de coagulación analizados.

El riesgo de sobredosificación en la insuficiencia renal es mayor en el caso de dabigatran y en menor medida del rivaroxaban. Por no eliminarse por vía renal el riesgo de acumulación cuando se utiliza el apixaban parece ser bajo (71,72).

Por lo tanto y de forma teórica, si deseamos conocer los niveles pico del anticoagulante la extracción debe hacerse a las 2-3 h de la toma del fármaco y si queremos conocer los niveles valle, la muestra debe obtenerse previamente a la siguiente dosis y determinar simultáneamente los niveles de creatinina y el filtrado glomerular.

La estabilización de los niveles del fármaco puede modificarse en los primeros días tras una intervención quirúrgica o durante enfermedades gastrointestinales.

Test de coagulación normales obtenidos a las 2-3 h de la toma del fármaco momento en el que se presupone la concentración máxima del fármaco (niveles pico) sugieren que el paciente no está tomando el anticoagulante. Tests de coagulación excesivamente prolongados previos a la siguiente dosis sugieren incremento del riesgo hemorrágico.

Tabla 6. Concentraciones máximas y valles, características de su eliminación y vidas media para cada uno de los 4 anticoagulantes (73,74)

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Pico plasmático	1,25- 2 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Niveles valle plasmáticos	12-24 h	16-24 h	12-24 h	12-24 h
Aclaramiento no renal/renal	20% / 80%	65% / 35%	73% / 27%	50% / 50%
Metabolismo hepático CYP3A4	No	Si (eliminación)	Si (eliminación)	Mínima (<4%)
Absorción con alimentos	No afecta	↑39% se recomienda	No afecta	↑6-22%
Absorción con H2B/PPI	↓12-30%	No afecta	No afecta	No afecta
Tolerancia GI	Dispepsia	No afecta	No afecta	No afecta
Vida media FGR	12-17 h	5-9 h 11-14 mayores	8-13 h	9-11 h

En conclusión, en el momento actual no se recomienda monitorización rutinaria del efecto anticoagulante y por lo tanto no existen recomendaciones sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma. Una posible opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.

- En el momento actual no se recomienda monitorización rutinaria del efecto anticoagulante y por lo tanto no existen recomendaciones sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma.
- Una posible opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.
- Si se realiza la monitorización la extracción debe hacerse a las 2-3 h de la toma del fármaco y si queremos conocer los niveles valle, la muestra debe obtenerse previamente a la siguiente dosis.
- Test de coagulación normales obtenidos a las 2-3 h de la toma del fármaco momento en el que se presupone la concentración máxima del fármaco (niveles pico) sugieren que el paciente no está tomando el anticoagulante.
- Test de coagulación excesivamente prolongados previos a la siguiente dosis sugieren incremento del riesgo hemorrágico.
- Paralelamente debe valorarse el ACr.

2.- Monitorización de posibles efectos adversos

Hasta la fecha los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los ACODs se basan en estudios clínicos en los que se incluyeron pacientes seleccionados, sin que existan estudios poscomercialización. Los efectos adversos son más frecuentes en poblaciones de pacientes no seleccionados debido a la edad, las comorbilidades, tales como el cáncer, insuficiencia renal y hepática, y las polimedificaciones. Por otro lado, desconocemos cual puede ser a largo plazo el efecto de la inhibición prolongada del FIIa y FXa sobre otras funciones no relacionadas con el efecto anticoagulante tales como, la función reguladora de la inflamación y la renovación celular. Por ello, en espera de nuevas evidencias y mientras va aumentando nuestros conocimientos sobre los nuevos preparados, es recomendable efectuar un seguimiento de estos pacientes y de los posibles efectos adversos que puedan surgir.

El seguimiento durante el primer mes de tratamiento es de suma importancia para detectar hepatotoxicidades, dispepsias o intolerancias al fármaco, sobre todo en el caso del dabigatran o para detectar fallos en la adherencia, dosificaciones incorrectas o interacciones medicamentosas.

También deben plantearse revisiones posteriores a los 3, 6 o 12 meses en base a la edad del paciente y sus comorbilidades o complicaciones. En todas las visitas debe valorarse el grado de comprensión del paciente sobre los beneficios y riesgos del anticoagulante, el grado de adherencia, complicaciones tromboembólicas o hemorragias, posibles intervenciones quirúrgicas, otros posibles efectos adversos y los cambios en las medicaciones concomitantes.

3.- Situaciones especiales: medida puntual del efecto anticoagulante

Existen circunstancias especiales en las cuales la medición de los efectos farmacodinámicos después de la administración terapéutica del anticoagulante, pueden ser necesarias con el fin de:

- a) Conocer si el paciente toma el anticoagulante.
- b) Si se precisa una rápida reversión del efecto por complicaciones hemorrágicas, cirugías urgentes o tratamientos que puedan incrementar el riesgo trombótico (por ejemplo agentes fibrinolíticos).
- c) En complicaciones tromboembólicas para conocer si se relaciona con incumplimientos del tratamientos o fallo terapéutico.
- d) Determinar el momento óptimo del paso de un anticoagulante a otro.
- e) Reversión para cirugías programadas.
- f) Valorar el riesgo de anticoagulación excesiva en casos de deterioro de la función renal o hepática.
- g) Valorar la dosificación en pacientes con pesos extremos.
- h) Valorar el efecto anticoagulante en intentos de suicidios o intoxicaciones involuntarias.
- i) Identificar posible interacciones medicamentosas (TABLA 7) (70,75).

Tabla 7.

Escenarios	
Trombosis (por ejemplo paciente con ACV inconsciente)	Valoración de efecto anticoagulante Seguridad ante una posible trombolisis
Complicación hemorrágica	Espontánea debido a una alteración tisular Asociada al anticoagulante Acumulación de la droga Sobredosis (accidental o deliberada)
Trauma severo o intervención quirúrgica	Asegurar una hemostasia suficiente durante la intervención o recuperación
Pacientes mayores	Riesgo de acumulación de la droga por descompensación de la función renal que incrementa el riesgo hemorrágico. Limitada evidencia
Deterioro progresivo de la insuficiencia renal	Metabolismo dependiente de la función renal y riesgo de acumulación
Deterioro de la función hepática	Incremento del riesgo hemorrágico
Pesos extremos(<50 Kg y >110 kg)	Datos clínicos escasos
Población pediátrica (<18 años)	No incluidos en ensayos clínicos
Algunas interacciones medicamentosas	Farmacocinética mediada por la glicoproteína P

En la valoración clínica preanalítica de pacientes con los anteriores escenarios debe valorarse el estado hemodinámico, la gravedad de la diátesis hemorrágica, su función renal o el tipo de intervención que se va a realizar. Es también de suma importancia conocer el tiempo transcurrido desde la última dosis antes de extraer la muestra de sangre, ante el impacto que puede tener este hecho en la valoración de los resultados.

- La medida puntual del efecto anticoagulante del fármaco en situaciones especiales puede:
 - Mejorar la seguridad y eficacia del producto.
 - Mejorar el cumplimiento del tratamiento.
 - Prevenir sobredosificaciones.
 - Orientarnos sobre la necesidad de tomar o no medidas urgentes en casos de hemorragias graves, intervenciones prioritarias u otras complicaciones.

- Se pueden considerar situaciones especiales:
 - Trombosis (por ejemplo paciente con ACV inconsciente).
 - Complicación hemorrágica.
 - Trauma severo o intervención quirúrgica
 - Pacientes mayores.
 - Deterioro progresivo de la insuficiencia renal.
 - Deterioro de la función hepática.
 - Pesos extremos(<50 Kg y >110 kg).
 - Población pediátrica (<18 años).
 - Algunas interacciones medicamentosas.

Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC):

En pacientes con FANV, la IRC se asocia con un incremento del riesgo tromboembólico y hemorrágico (76). Los AVK reducen significativamente el riesgo de ACV o tromboembolismo en estos pacientes pero, incrementan también significativamente el riesgo hemorrágico. Numerosos pacientes con IRC leve o moderada participaron en los estudios clínicos con los ACODs, sin embargo carecemos de información sobre pacientes con IRC avanzada (ACr <15 mL/min), por lo que la mayoría de las guías no se recomiendan los ACODs en estos pacientes.

Las propiedades farmacocinéticas tras la administración de una única dosis de 150 mg de dabigatran se modifican significativamente en pacientes con insuficiencia renal (IR) (42,45). En comparación con sujetos sanos, la concentración plasmática en relación al tiempo y determinada por el área bajo la curva (AUC de cero al infinito) se incrementa 1,5 veces en pacientes con aclaramientos de creatinina (ACr) comprendidos entre 50-80 ml/min., 3,2 veces en ACr entre 30 y 50 ml/min y 6,3 veces en casos de IRs graves (ACr <30 ml/min.). Además la eliminación media final en IRs graves, medida por la vida media del fármaco, se duplica (28 h vs. 14 h en sujetos control) (71,72,75,77). En el caso de Rivaroxaban se observan un incremento del AUC de 44%, 53% y 64% en las IRC leves, moderadas y graves respectivamente y para el Apixaban de 16%, 29% y 44% (8).

Tabla 8. Vidas medias y UAC de los ACODs en relación a la función renal

ACr	Dabigatran Vida media T1/2 AUC	Rivaroxaban Vida media T1/2 AUC	Apixaban Vida media AUC	Edoxaban Vida media T1/2
≥ 60 ml/min	14 h	~ 5-9 h	12 h	~ 9-11 h
51-60 ml/min	14 h AUC ↑1.5 veces	~8.5 h + 44%	+ 16%	~ 8,6 h
30-50 ml/min	18 h AUC ↑3.1 veces	~ 9h + 53%	+ 29%	~9,4 h
15-30 ml/min	28 h AUC ↑6.3 veces	~9,5h +64%	+ 44%	~16,9 h
≤ 15 ml/min	Sin datos	Sin datos	Sin datos	Sin datos

En pacientes con función renal reducida (30-50 ml/min) recibiendo inhibidores del FXa, la concentración plasmática determinada por el AUC cuando se utilizan dosis reducidas es similar a la observada con las dosis altas en sujetos normales, por lo que se recomiendan reducción de dosis. Rivaroxaban está aprobado, a dosis bajas (15 mg/día) para su uso en pacientes con IRC estadio IV (ACr 15-30 ml/min), aunque debería utilizarse con precaución en estos casos. Para el Apixaban también se recomienda reducción de dosis en pacientes con creatininas séricas ≥1,5 mg/dl en combinación con edad ≥80 años o peso ≤ 60 Kg o si existen interacciones medicamentosas (74,78).

Se ha observado una prolongación del TTPA y el TE proporcional al incremento de los parámetros farmacocinéticos, lo que sugiere que la exposición al dabigatran se incrementa en la IR y que la sobredosificación se relaciona con el grado de deterioro de la función renal. Por ello, en pacientes con IR moderada o >75 años se recomienda una reducción de la dosis de dabigatran. Es importante recordar que los niveles séricos de creatinina, sobre todo en personas mayores en los que existe una disminución de la masa muscular, pueden ser normales o estar levemente alterados, por lo que debe determinarse el aclaramiento de creatinina (ACr).

La FDA (pero no la EMA) ha aprobado, regímenes de dosis bajas, de 75 mg/12 h de dabigatran en pacientes con IRC grave (ACr 15-30 ml/min) basándose en simulaciones farmacocinéticas. Sin embargo, no existen datos disponibles sobre esta aproximación por lo que la mayoría de las guías no se recomienda su uso en estos pacientes.

Tabla 9. Se muestran las dosis recomendadas teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de los diferentes ACODs

ACr	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
≥50 ml/min	150 mg/ 12 h	20 mg/día	5 mg/12 h
30-49 ml/min	110 mg/12 h	15 mg/día	
<30 ml/min	No recomendado		
< 15 ml/min		No recomendado	No recomendado

En conclusión, todos los anticoagulantes (ACODs y AVK) incrementan el riesgo hemorrágico en pacientes con IRC. Los ACODs son una opción razonable en pacientes con IRC leve o moderada. Con dosis reducidas de rivaroxaban (15 mg/día) se ha observado un balance riesgo beneficio similar a los AVK en pacientes con IRC moderada (ACr 30-50 ml/min) (79). Con Apixaban la tasa de hemorragias mayores es significativamente menor que la observada con AVK (77, 80). Teniendo en cuenta el impacto de las posibles fluctuaciones de la función renal, el dabigatran que se elimina en un 80% por vía renal, no debería ser la primera opción en pacientes con IRC conocida especialmente en los estadios III y IV. Además no se ha objetivado superioridad de este anticoagulante frente a los AVK en pacientes con insuficiencia renal (75).

Seguimiento de los pacientes con IRC

Considerando los aspectos farmacocinéticos antes comentados se puede sugerir los siguientes criterios para la monitorización de la función renal: a) en sujetos con función renal normal <75 años no es necesario la monitorización, b) En la IR leve (ACR 50->60 mL/min) o >75 años: evaluación anual

periódica, c) en IR moderada (ACr 30-50 ml/min.), monitorización periódica cada 6 meses, d) IR grave (ACr <30 ml/min.) el dabigatran está contraindicado y, si el beneficio es mayor que el riesgo podrían usarse los anti-Xa (hasta 15mL/min) con monitorización periódica cada 3 meses e) debe valorarse la función renal en todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse, con el fin de disminuir o suspender el fármaco según los resultados observados.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda valorar la función renal: a) al inicio del tratamiento, b) al menos una vez al año en pacientes con IR o >75 años y, c) en todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda valorar la función renal:

- Al inicio del tratamiento.
- Al menos 1 vez al año en pacientes con IR o >75 años.
- En todas aquellas situaciones clínicas en las que se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse.

ACTUACIÓN EN LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS

Hoy por hoy, la experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACODs es escasa, y la información que manejamos procede de pequeños estudios en sujetos sanos o experimentación animal. Por otro lado, algunas sociedades científicas han emitido una serie de recomendaciones basadas en datos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los fármacos (81,82). En cualquier caso, actualmente las recomendaciones no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no disponemos de ninguna sustancia que neutralice la acción de estos fármacos. Por último decir que la corta vida media de estos fármacos, junto con una farmacocinética predecible, hace que en muchos casos la única maniobra necesaria sea suspender dicho fármaco. Además los ensayos han demostrado que la tasa de hemorragias mayores es menor (46,47,48).

- La experiencia disponible del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los nuevos anticoagulantes es escasa.
- No disponemos de antídotos específicos para neutralizar la acción de estos fármacos.
- En muchos casos la única maniobra necesaria sera suspender el fármaco.

En primer lugar lo más importante es establecer gravedad de la hemorragia: leve, moderada y severa (riesgo vital), y la localización de la misma.

- a. **Sangrado moderado:** Reducción de Hb \geq 20g/L. Transfusión de \geq 2u de CH. Hemorragia en área u órgano crítico.

- b. **Sangrado grave:** Hemorragia intracraneal. Reducción de Hb > 50g/L. Transfusión de > 4u. de CH. Hipotensión que requiere agentes inotrópicos. Hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

Es importante registrar la hora de la última dosis tomada, sobre todo de cara a la interpretación de las pruebas de coagulación.

Se debe solicitar una analítica general, especialmente de función renal.

HEMORRAGIA LEVE: bastará con retrasar o suspender temporalmente el fármaco. Si se puede hacer hemostasia local. En caso de epístaxis o gingivorragias, que suelen ser muy molestas para el paciente, son especialmente útiles los antifibrinolíticos tópicos.

HEMORRAGIA MODERADA. Se deberá notificar al hematólogo.

- Suspender el fármaco.
- Control hemodinámico del paciente.
- Si hace menos de dos horas de la ingesta del fármaco hacer un lavado con carbón activado. Esto se ha demostrado que es útil en caso de dabigatran, también se ha sugerido su administración con apixaban. No hay experiencia para el rivaroxaban, pero puede ser una opción útil.
- Localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica.
- Si hay compromiso hemodinámico administrar complejo protrombínico. El objetivo del complejo protrombínico (CCP) es contribuir a la generación de trombina mientras se produce la eliminación del fármaco.

Se ha sugerido que en caso de dabigatran sería más útil el factor VII recombinante activo o el concentrado del complejo protrombínico activado (CCPA), pero no hay ningún estudio que lo avale, además de que no hay la indicación para tal fin. Dado que estos productos tienen una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos su administración debería obviarse. Respecto al CCPA no existe experiencia fuera del ámbito de la hemofilia y las dosis recomendadas parecen muy elevadas. El FVIIa recombinante está contraindicado en pacientes anticoagulados.

HEMORRAGIA GRAVE. Proceder igual que en el sangrado moderado. Si la hemorragia es secundaria a dabigatran, puede dializarse al paciente durante 4 horas o hacer una hemofiltración con carbón activado. Esta opción no es válida para los fármacos anti-Xa.

1. Tratamiento de soporte: control hemodinámico, identificar origen del sangrado, tratamiento quirúrgico.
2. Suspender fármaco: gracias a su corta vida media puede ser la única medida necesaria.
3. Carbón activado. Solo es útil en las dos primeras horas tras la ingesta y, especialmente en el caso del dabigatran.
4. Hemodiálisis/hemoperfusión: sólo es válido para dabigatran.
5. Tratamiento hemostático en hemorragias graves con compromiso vital que no responden a las medidas previas:
 - Dabigatran: CCP. El uso de CCPA o FVIIa recombinante exige solicitud de consentimiento informado.
 - Rivaroxaban y Apixaban: CCP.

REVERSIÓN ANTE CIRUGÍA

En ausencia de riesgo hemorrágico importante y pudiendo realizarse hemostasia local, se puede practicar la intervención cuando la concentración sea mínima (≥ 12 h. o 24h. después de la última toma) y reanudar a las 6-8h. de la intervención.

Dos puntos a tener en cuenta son que la vida media de estos fármacos es mas corta que la de los dicumarínicos y que la aparición del efecto es a las dos horas, siempre que la absorción intestinal sea normal.

Los datos disponibles señalan que conociendo la función renal y el tipo de cirugía a la que nos enfrentamos se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico (Tabla 10) (73).

Tabla 10. Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico

PAUTAS PREOPERATORIAS		Dabigatran Pradaxa	Rivaroxaban Xarelto	Apixaban Eliquis
Filtrado glomerular (mL/min)		ULTIMA DOSIS		
Procedimientos invasivos de bajo/moderado riesgo de sangrado	≥ 80	24 h antes	24 h antes	24 h antes
	≥ 50 - <80	36 h antes		
	≥ 30 - <50	48 h antes		
	≥ 15 - <30		36 h antes	36 h antes
Procedimientos invasivos de alto riesgo de sangrado	≥ 80	48 h antes	48 h antes	48 h antes
	≥ 50 - <80	72 h antes		
	≥ 30 - <50	96 h antes		
	≥ 15 -<30		48 h antes	48 h antes

En el caso de dabigatran, su suspensión dos días antes debe ser suficiente para una hemostasia normal, este corto período no requiere terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM). En procedimientos de bajo riesgo de hemorragia como endoscopia diagnóstica, cateterismo cardiaco, cirugía ortopédica menor, es suficiente con suspender un día. En nuestra opinión, puede ser suficiente suspender solo la dosis de la noche y en extracciones de pieza dental única o biopsias no suspender y tomar el nuevo anticoagulante oral después (mayor riesgo trombótico que hemorrágico). En presencia de insuficiencia renal el período de interrupción debe ser mayor (según se indica en la Tabla 10).

La situación es similar en el caso de rivaroxaban, suspensión del tratamiento uno o dos días antes, prolongando en caso de insuficiencia renal. La administración conjunta de rivaroxaban y enoxaparina implica un moderado aumento de la actividad anti-FXa. El TP se prolonga un 38% cuando se administran conjuntamente. Estas modificaciones poco relevantes, sugieren que en el caso de rivaroxaban, la enoxaparina se podría administrar como terapia puente.

Apixaban se debe discontinuar al menos 24 horas antes de la cirugía electiva o procedimientos invasivos con un riesgo bajo de sangrado. Esto incluye intervenciones para las cuales se espera que cualquier sangrado producido sea mínimo, de localización no crítica o fácilmente controlable.

Si se requiere una intervención urgente, el procedimiento debe postponerse un mínimo de 1-2 vidas medias. Si esto no es posible existe un aumento del riesgo de hemorragia que debe sopesarse con la urgencia de la intervención. No deben utilizarse concentrados del complejo protrombínico o factor recombinante VIIa para la reversión profiláctica.

La anestesia epidural o espinal, ante el riesgo de hemorragia o hematoma, solo debe realizarse cuando exista un alto grado de certeza de ausencia de actividad anticoagulante. Es preciso adaptar los protocolos para la anestesia epidural en los pacientes sometidos a los ACODs. En casos urgentes se debe optar por la anestesia general.

Las fichas técnicas de los ACODs aprobados para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla, recomiendan un periodo de seguridad tras la retirada del catéter antes de reintroducir el fármaco. Estos tiempos son variables según el fármaco, por ejemplo en el caso de dabigatran deben transcurrir al menos 2 horas desde la retirada del catéter y la introducción del fármaco; en el caso de los anti-Xa los tiempos son algo mayores 5 horas para apixaban y 6 horas para rivaroxaban (10, 19, 27).

La reanudación del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes. En procedimientos con buena hemostasia se puede reanudar a las 4-6 horas de la cirugía. En situación de parálisis intestinal se recomienda terapia puente con heparina

(83). Si no se puede reanudar el tratamiento anticoagulante oral, debe realizarse profilaxis con HBPM.

- En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención y la función renal.
- Es fundamental conocer cuando se administró la última dosis, si es posible se recomienda esperar al menos 1-2 vidas medias.
- Solo en caso de hemorragia significativa se utilizará concentrado de complejo protrombínico.

CAMBIO DE AVK A OTROS ANTICOAGULANTES ORALES Y VICEVERSA (83)

DABIGATRAN

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a dabigatran

Efectuar INR:

- Si INR es ≤ 2 suspender AVK e iniciar dabigatran
- Si INR está comprendido entre 2 y 3, suspender AVK e iniciar dabigatran 48 h. después ó suspender AVK y iniciar dabigatran en cuanto el INR sea < 2
- Si INR > 3 , suspender AVK y repetir INR a las 24- 48 h. Iniciar dabigatran en cuanto el INR sea < 2

Cambio de dabigatran a AVK

El momento del inicio del AVK va a depender de la función renal del paciente

- Si ACr ≥ 50 ml/min., iniciar el acenocumarol 2 días antes de la suspensión de dabigatran. En el caso de warfarina iniciarlo 3 días antes.
- Si ACr 31-50 ml/min., iniciar el acenocumarol 1 día antes y la warfarina 2 días antes de la suspensión del dabigatran. Puede ser de interés efectuar un estudio de hemostasia antes del inicio del AVK para confirmar que no existan prolongaciones excesivas del TTPA.
- Si ACr < 30 ml/min., suspender el dabigatran, efectuar a las 24 h estudio de hemostasia y si el cociente del TTPA es < 2 iniciar el AVK

Cambio de heparina no fraccionada (HNF) a dabigatran

Iniciar dabigatran 0-2 h antes de la suspensión de la perfusión de heparina.

Cambio de dabigatran a HNF

El momento del inicio de la HNF va a depender de la función renal del paciente

- Si ACr ≥ 30 ml/min., posponer 12 h. el inicio de la HNF tras la suspensión del dabigatran
- Si ACr < 30 ml/min., demorar el inicio de la HNF 24 h

Cambio de HBPM a dabigatran.

- Datos limitados sobre el efecto aditivo del uso concomitante de ambos fármacos
- Iniciar dabigatran a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 h después si se utilizan dosis terapéuticas

Cambio de dabigatran a HBPM

El momento del inicio de la HBPM va a depender de la función renal del paciente

- Si ACr \geq 50 ml/min., Iniciar HBPM a las 12 h. de la última dosis
- Si ACr \geq 30 y $>$ 50 ml/min., posponer 24 h. el inicio de la HBPM tras la suspensión del dabigatran
- Si ACr $<$ 30 ml/min., demorar el inicio de la HBPM 48 h.

RIVAROXABAN

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxaban

Efectuar INR:

- En el caso de pacientes tratados para la prevención del ictus y de la embolia sistémica, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del INR sea \leq 3,0.
- En el caso de pacientes tratados por TVP y en la prevención de TVP recurrente y EP, deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con rivaroxaban cuando el valor del INR sea \leq 2,5.
- Al cambiar el tratamiento con AVK a rivaroxaban, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de rivaroxaban.
- El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxaban, por lo que no debe utilizarse

Cambio de rivaroxaban a AVK

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que rivaroxaban puede contribuir a un aumento del INR. En los pacientes que cambien de rivaroxaban a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea \geq 2,0.

Se ha observado un incremento de episodios trombóticos (ACV) tras la suspensión del rivaroxaban en el estudio clínico efectuado en pacientes con FA no valvular. Con el fin de garantizar una correcta anticoagulación durante la transición de rivaroxaban a AVK, cuando el rivaroxaban deba discontinuarse o suspenderse por cualquier motivo (cambio a AVK, hemorragias cirugías etc) debe considerarse la administración de otro anticoagulante (heparinas) hasta que el INR sea \geq 2,0.

No existen guías que nos indiquen cómo hacer la transición.

Según la ficha técnica durante los dos primeros días del periodo de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con rivaroxaban y AVK el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis.

El rivaroxaban prolonga el TP y el INR, por lo tanto la determinación del INR efectuada durante la co-administración de rivaroxaban con AVK no es útil para valorar la dosis apropiada de AVK.

Aunque el INR puede llevar a confusión debido a que ambos fármacos lo modifican, en la ficha técnica se sugiere administrar rivaroxaban simultáneamente con el AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. El INR puede determinarse a las 24 h de la última dosis de rivaroxaban, antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

- Si ACr ≥ 50 ml/min. a las 24-48 h se habrá eliminado el efecto del rivaroxaban y el INR indicará el efecto del AVK.
- Si ACr $\geq 30 < 50$ ml/min. a las 48 h se habrá eliminado el efecto del rivaroxaban y el INR indicará el efecto del AVK.
- Mantener solapamiento (heparina y AVK) hasta INR estable

Cambio de heparina no fraccionada (HNF) a rivaroxaban

En los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral administrado en perfusión continua, se debe iniciar rivaroxaban en el momento de suspender la perfusión de HNF

Cambio de rivaroxaban a HNF

Suspender rivaroxaban e iniciar HNF en el momento en que correspondería la siguiente dosis de rivaroxaban (a las 24 h. de la última dosis de rivaroxaban)

Cambio de HBPM a rivaroxaban.

En la ficha técnica se indica que: los pacientes que están recibiendo un anticoagulante con HBPM, deben iniciar el tratamiento con rivaroxaban de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración. Sin embargo, se ha observado un efecto aditivo anti-Xa con uso concomitante de ambos fármacos, por ello creemos debe considerarse en pacientes de alto riesgo hemorrágico, iniciar rivaroxaban a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM y 24 h después si se utilizan dosis terapéuticas.

Cambio de rivaroxaban a HBPM

Iniciar HBPM a las 24 horas de la última dosis de rivaroxaban.

APIXABAN

Cambio de antagonistas de la vitamina K (VKA) a apixaban

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con apixaban cuando el INR sea $< 2,0$.

Cambio de apixaban a antagonistas de la vitamina K (VKA)

Continuar la administración de apixaban al menos dos días tras comenzar AVK, tras dos días de administración simultánea de apixaban con AVK obtener un INR antes de la siguiente dosis de apixaban. Continuar la administración de apixabán y AVK hasta que el INR sea <2.

Cambio de heparina no fraccionada (HNF) a apixaban

En los pacientes que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral administrado en perfusión continua, se debe iniciar apixaban en el momento de suspender la perfusión de HNF.

Cambio de apixaban a HNF

Suspender apixaban e iniciar HNF en el momento en que correspondería la siguiente dosis de apixaban (a las 12 h. de la última dosis de apixaban).

Cambio de HBPM a apixaban.

Iniciar apixaban a las 12 horas de la última dosis profiláctica de HBPM

Cambio de apixaban a HBPM.

Iniciar HBPM a las 12 horas de la última dosis de apixaban.

CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Se conoce que en pacientes en diferentes tratamientos crónicos un 25-35% no lo siguen correctamente, el incumplimiento puede llegar hasta el 50%. Tanto en el estudio RE-LY(46) como en el ARISTOTLE (48) se evaluó el porcentaje de discontinuación, según los resultados de ambos estudios se puede esperar que un 20% de los pacientes no sean persistentes con el tratamiento.

La falta de necesidad de control sugiere una posible disminución del cumplimiento respecto a AVK, sin embargo una revisión de cohortes de pacientes con FANV que iniciaron anticoagulación ya con rivaroxaban o con warfarina demostró mayor persistencia con rivaroxaban (84). Los pacientes que sigan mal el tratamiento con AVK presumiblemente harán lo mismo con los ACODs. La corta vida media de dabigatran (12-17h), rivaroxaban (5-9h), apixaban (9-14h) y edoxaban (6-11h) hace preveer que el primer marcador de no seguir el tratamiento pueda ser la trombosis o el embolismo por lo que se requiere un cumplimiento estricto. Si la inestabilidad se debe a incumplimiento del tratamiento, es preferible seguir con warfarina o acenocumarol dado que su larga vida media de 40 horas es una ventaja en esta situación (83). Para prevenir la falta de adhesión al tratamiento es necesario informar detalladamente al paciente sobre el objetivo del tratamiento, mecanismo de acción del fármaco y las consecuencias del incumplimiento, aportar información por escrito con ficha técnica o resumen del producto y tarjetas de alerta al paciente. Tanto en el inicio como en el seguimiento es importante la formación del médico prescriptor y de enfermería.

Un aspecto a considerar es que las tabletas de dabigatran son higroscópicas, absorben la humedad del aire y no deben ser extraídas de su envase original.

- Se producen defectos en la adherencia en el 25-35% de los pacientes recibiendo tratamientos crónicos.
- El incumplimiento puede alcanzar el 50%.
- La ausencia de monitorización incrementa el riesgo de una mala adherencia.
- Debido a su vida media corta, los incumplimientos en la toma de los nuevos anticoagulantes, pueden traducirse en una complicación tromboembólica.
- En pacientes con mala adherencia es preferible utilizar AVK.

ANTICOAGULANTES ORALES Y ANTÍDOTOS EN DESARROLLO

Los anticoagulantes pueden actuar sobre la iniciación, propagación o formación de fibrina, se pueden dividir según su acción sea directa uniéndose a la enzima o indirecta uniéndose a cofactores plasmáticos. Los inhibidores directos del factor Xa son pequeñas moléculas que de forma reversible inhiben el factor Xa libre y el unido a plaquetas, esto les confiere una ventaja sobre los inhibidores indirectos. En la actualidad se están investigando nuevos inhibidores directos de Xa y trombina por vía oral. El gran número en desarrollo es un índice del interés suscitado por reemplazar a los dicumarínicos. Los inhibidores directos de la trombina inactivan tanto la trombina libre como la unida a fibrina. Al no unirse a proteínas plasmáticas no se afecta por las grandes cantidades de factor plaquetario 4 liberado en la proximidad del trombo rico en plaquetas y tienen una respuesta más predecible que los indirectos. La Tabla 11 modificada de Weitz et al. (45) presenta el estado de los estudios en desarrollo.

Tabla 11. Anticoagulantes orales en desarrollo.

Inhibidores directos de Xa

Fármaco	Fase
Edoxaban	3 En evaluación
Darexaban	2
Betrixaban	3
TAK-442	2
LY-517717	2
Eribaxaban	2

Inhibidores de trombina

Fármaco	Fase
AZDO837	2

En el momento actual el interés se centra en el desarrollo de antídotos. Un antídoto para dabigatran es idarucizumab (85), un fragmento Fab humanizado con alta afinidad que inhibe su actividad, revertiendo completamente su efecto en voluntarios sanos. Esta siendo evaluado en un estudio fase 3 en pacientes con dabigatran con hemorragia o que requieren cirugía urgente.

Para los inhibidores de Xa existen dos antídotos en desarrollo. Un FXa modificado recombinante (andexanet alfa, PRT064445, Portola), con capacidad de unirse a los inhibidores de Xa inhibiendo de forma inmediata (2-5 minutos) su efecto anticoagulante, carece de actividad enzimática y de los dominios de unión a membranas celulares (86). Actualmente esta siendo valorado en ensayos clínicos. Un segundo antídoto potencial es aripazina (PER977, Perosphere), una pequeña molécula que se une a los inhibidores de Xa y que según los estudios iniciales podría revertir también los efectos de dabigatran, fondaparinux y HBPM (87).

UNIDADES DE TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Las unidades de tratamiento anticoagulante se crearon en los sistemas sanitarios de diferentes países para el seguimiento y control del tratamiento anticoagulante y han desempeñado un papel fundamental en el éxito del tratamiento con AVK.

La aparición de nuevos agentes antitrombóticos va a plantear situaciones de incertidumbre para los médicos, en especial en situaciones de urgencia y es previsible que se acompañe de una falta de adherencia al tratamiento. Muchos aspectos del uso clínico de los ACODs no son bien conocidos y son necesarios estudios a más largo plazo y fuera de ensayo clínico.

Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparación ante cirugía y ante exploraciones invasivas. Dicho seguimiento debe realizarse por personal entrenado en el uso de tratamiento anticoagulante. Hay que informar a los pacientes de que en caso de traumatismo craneal deben acudir a urgencias. La necesidad de un registro que recoja los datos del paciente y el tratamiento así como una tarjeta identificando al paciente como anticoagulado y especificando el fármaco se hacen especialmente acuciantes cuando el paciente precise una actuación urgente (68).

Se recomienda valorar la función renal en todos los pacientes al inicio y durante el tratamiento si se sospecha un posible deterioro. No está bien determinado quien realizará estas actividades, si serán responsabilidad del prescriptor (cardiólogo, neurólogo, internista) o de los facultativos de atención primaria. El carácter multidisciplinar del tratamiento sitúa a las Unidades de tratamiento Antitrombótico como referencia.

La aplicación rutinaria de estos fármacos es previsible y aunque la evidencia es limitada para la toma de decisiones ante una hemorragia o un procedimiento invasivo, estos problemas van a ser planteados al hematólogo.

Las unidades de tratamiento anticoagulante son adecuadas para actuar en estas situaciones de urgencia, racionalizar el control biológico y potenciar los sistemas de educación a pacientes y personal sanitario. Se propone que las unidades de tratamiento anticoagulante se reconviertan en unidades de

trombosis y promuevan comités de trombosis con participación multidisciplinar en los centros hospitalarios y de atención primaria.

CONTROVERSIAS SOBRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCION DIRECTA

Es evidente que los ACODs presentan numerosas ventajas sobre los AVK. Las expectativas generadas por estos nuevos anticoagulantes son enormes. Es previsible que en los próximos años los anticoagulantes citados en esta guía cuenten con la aprobación en tres grandes indicaciones:

- La profilaxis del tromboembolismo en pacientes quirúrgicos tras artroplastia de cadera o prótesis de rodilla;
- Profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular;
- Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y prevención de su recurrencia.

Tras la aprobación de la indicación de profilaxis del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular no valvular se han desarrollado controversias para alguno de los ACODs citados. Se ha hecho evidente que no existe unanimidad de opiniones de expertos entre continentes (Japón, Estados Unidos y Europa), sociedades científicas, países de la UE o incluso entre comunidades autonómicas en nuestro propio país.

Es importante destacar que no existen estudios clínicos comparativos entre los ACODs. La presente guía no va a poder resolver las diferentes cuestiones que han generado y generarán la introducción de los ACODs. Sería precisa la aportación de un amplio grupo de expertos de distintas sociedades científicas, que dieran validez a las distintas recomendaciones. Si que nos ha parecido oportuno enumerar aquellos aspectos, algunos de ellos ya mencionados en el texto anterior, que creemos tienen una mayor relevancia o que generan más dudas en la aplicación clínica diaria:

- 1.- ¿Deben considerarse los ACODs como fármacos de primera o segunda línea en la profilaxis de accidentes tromboembólicos en pacientes con FANV? Las posiciones en este punto son variables. Recomendaciones en diferentes publicaciones (1, 2, 3, 88) favorecen una rápida introducción de los ACODs en esta indicación. En contra de estas opiniones, las autoridades regulatorias suecas se inclinan por el continuismo con los AVK, basados en la seguridad del elevado porcentaje de tiempo en rango terapéutico conseguido en las unidades de tratamiento anticoagulante de ese país. Opiniones de expertos de las autoridades escocesas está más de acuerdo con el posicionamiento sueco que con el del Reino Unido. La Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios ha establecido unos criterios y recomendaciones generales para el uso de ACODs en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV [2]. Guías o consensos elaborados por expertos en diferentes instituciones

evaluadoras en las distintas autonomías de nuestro país recomiendan en general que los anticoagulantes orales convencionales continúen siendo el tratamiento de primera línea y que los ACODs se utilicen en subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de sus características. Es probable que el coste elevado de los ACODs tenga un peso en las posiciones y recomendaciones de los distintos países y sociedades.

- 2.- Coste económico y farmacoeconomía. El coste por envase estándar de los ACODs multiplica por 40 el de un envase equivalente de los anticoagulantes orales clásicos. El inconveniente de estos últimos es el gasto adicional que requiere su control continuado, que en nuestro medio se estima entre 300 y 700€ /año. Estudios de farmacoeconomía originados en países anglosajones (89, 90, 91) sugieren beneficios coste/eficacia para los ACODs en ciertas poblaciones de pacientes. El beneficio económico de los ACODs respecto a los AVK podría establecerse en base a los costes derivados de las complicaciones, fallecimientos, hospitalizaciones, tratamientos de soporte y de las secuelas que de ellos se deriven como las incapacidades, reducción de la calidad de vida y necesidad de asistencia. Esta valoración es esencial para estimar de forma real el coste beneficio de los ACODs y parece lógico tener reservas sobre si los datos de los estudios disponibles puedan trasladarse entre países con sistemas y costes sanitarios muy diferentes.
- 3.- ¿Están los ACODs indicados en pacientes que hayan sangrado previamente con AVK? Un dato consistente de los ensayos clínicos con los distintos ACODs es su menor índice de complicaciones hemorrágicas graves en el territorio cerebrovascular. Recomendaciones en distintas guías y opiniones de sociedades apoyan que los pacientes que hayan tenido complicaciones hemorrágicas con los anticoagulantes clásicos, sean candidatos para el tratamiento con los ACODs. Por otra parte, la AEMPS solo lo apoya en caso de hemorragia intracraneal. Cuando se revisan los ensayos clínicos, los pacientes con antecedentes de hemorragia han sido excluidos en la mayoría de estudios. Se trata en este caso de la contradicción de la opinión aparentemente sensata y la falta de información de los ensayos clínicos sobre este subgrupo de pacientes.
- 4.- Manejo perioperatorio de pacientes anticoagulados (anestesia epidural /analgesia). Los ACODs afectan a los mecanismos de la hemostasia de una forma desigual. El hematoma y la hemorragia intradural, como consecuencia de protocolos de anestesia, tiene consecuencias devastadoras. Es preciso adaptar los protocolos para la anestesia/analgesia epidural o intradural en los pacientes sometidos a los ACODs. La experiencia adquirida en los últimos años con los ACODs debe facilitar la generación de protocolos de actuación para cada uno de los nuevos agentes en casos de cirugía programada. Es muy posible que en casos urgentes se deba optar por los procedimientos de anestesia general.
- 5.- Reversión de los ACODs en casos urgentes. Los pacientes anticoagulados requieren ocasionalmente la reversión de la acción

anticoagulante para llevar a cabo intervenciones o procedimientos de urgencia. Mientras que disponemos de diversas opciones (vitamina K, plasma fresco o complejos de protrombina) para revertir el efecto de los anticoagulantes AVK, las opciones para restaurar los mecanismos de la hemostasia en pacientes sometidos a los ACODs son más limitadas. Las fichas técnicas de los ACODs recomiendan el uso de complejos de protrombina no activados o activados para el manejo de casos extremos. Se están llevando a cabo ensayos clínicos en fase 3, con antídotos específicos para dabigatran (idaruzizumab) o para los anticoagulantes orales con acción anti-Xa (andexanet) que podrán solucionar el problema de la reversión urgente. En cualquier caso, no podemos olvidar que utilizamos durante varias décadas los AVK clásicos antes de aprobar la indicación de los complejos de protrombina para su reversión urgente.

- 6.- Adherencia al tratamiento. La vida media de eliminación para los ACODs oscila entre 9 y 12 horas, la persistencia de su acción antitrombótica es más corta que la de otros fármacos utilizados en la profilaxis de eventos tromboticos. Existía cierta inquietud en los efectos de la falta de adherencia al tratamiento con los ACODs y su eficacia real en poblaciones de pacientes fuera del control exhaustivo de los ensayos clínicos. La experiencia de los últimos años con los distintos anticoagulantes y estudios post autorización no parecen indicar que la falta de adherencia esperable con la mayoría de fármacos sea un problema relevante con los ACODs. Las unidades de tratamiento antitrombótico deben favorecer la información y educación de los pacientes para fomentar la adherencia al tratamiento.
- 7.- Seguimiento ocasional vs. monitorización. La ventaja inicial de los ACODs es evitar los controles periódicos necesarios para los AVK. Tras su introducción se está reconsiderando la necesidad de la determinación ocasional de los niveles o actividad del fármaco que permitiría el seguimiento del paciente, confirmar adherencia al tratamiento, detectar acumulaciones o interacciones, planificar procedimientos e incluso tranquilizar al paciente sobre la eficacia de su tratamiento. El seguimiento debería ser más frecuente en pacientes de edad o con funciones renales y/o hepáticas afectadas. No existe una idea clara de quién debe realizar ese seguimiento aunque las unidades de tratamiento antitrombótico aparecen como una gran opción.
- 8.- Papel de las unidades de tratamiento anticoagulante: Unidades de trombosis.

Los pacientes anticoagulados están afectados por otras patologías y tratamientos asociados, con cierta frecuencia presentan sintomatología hemorrágica de bajo grado que requiere consulta y ocasionalmente precisan interrupción del anticoagulante, terapias de transición y restauración del tratamiento anticoagulante. No está bien determinado quien realizará esas actividades y se sugiere que los Unidades de control de tratamiento de anticoagulante se reconviertan en Unidades de Trombosis.

9.- Necesidad de estudios post autorización en el paciente convencional (fuera de ensayo clínico). La importancia o insignificancia de las dudas y controversias planteadas anteriormente se resolverán en los próximos años. Es imprescindible que se prosigan estudios post-autorización que confirmen los resultados de los ensayos en la situación clínica real y revelen las limitaciones de los estudios en la práctica real para poderlas corregir.

Los AVK han sido utilizados durante más de 50 años con sus reconocidos inconvenientes, pero con una eficacia clínica indiscutible. Los ACODs deben representar un avance sobre los clásicos, pero continúa siendo necesaria cierta precaución para que su introducción en la clínica sea lo eficaz que los ensayos anticipan. La evolución de las indicaciones y progresos con los ACODs en los próximos años permitirán tener una perspectiva más clara sobre alguna de las controversias ahora planteadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:265S-286S.
2. Weitz JI, Bates SM: New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005; 3:1843-1853.
3. Bauer KA: New Anticoagulants. *Hematology* 2006: 450-456.
4. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin.Pharmacokinet* 2009; 48:1-22.
5. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. In-vitro profile and ex-vivo anticoagulant activity of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate. *Thromb.Haemost* 2007; 98:155-162.
6. Wiene W, Stassen JM, Priepke H, Ries UJ, Huel N. Antithrombotic and anticoagulant effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran, and its oral prodrug, dabigatran etexilate, in a rabbit model of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1237-1242.
7. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W: The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2007; 64:292-303.
8. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stahle H, Rathgen K, Svard R: Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J.Clin.Pharmacol* 2005; 45:555-563.
9. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wiene W, Feuring M, Clemens A. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-1127.
10. Ficha técnica Dabigatran (Pradaxa). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
11. Hoppensteadt D, Neville B, Cunanan J, Maddeni J, Perzborn E, Misselwitz F, Fareed J. Comparison of the anticoagulant properties of BAY 59-7939 - an oral, direct factor Xa inhibitor - with fondaparinux and enoxaparin. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (Suppl 1):1120 (A).
12. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer KH, Straub A. In vitro and in vivo studies of the novel

- antithrombotic agent BAY 59-7939--an oral, direct Factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2005; 3:514-521.
13. Perzborn E, Harwart M: Inhibition of thrombin generation in human plasma by rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost* 2009; 7 (Suppl 2):PP-MO-184 (A).
 14. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, Lampe T, Pernerstorfer J, Pohlmann J, Roehrig S, Schlemmer K H, Straub A. Biochemical and pharmacologic properties of BAY 59-7939, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2004; 22 (Suppl. 2):PO079. (A).
 15. Kubitzka D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:412-421.
 16. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939-an oral, direct Factor Xa inhibitor-after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:873-880.
 17. Weinz C, Schwarz T, Pleiss U, Schmeer K, Kubitzka D, Mueck W, Gondol D, Aitken H. Metabolism and distribution of [14C] BAY 59-7939 - an oral, direct Factor Xa inhibitor - in rat, dog and human. *Drug Metabol Rev.* 2004; 36 (Suppl 1):A196 (A).
 18. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of Food, an Antacid, and the H2 Antagonist Ranitidine on the Absorption of BAY 59-7939 (Rivaroxaban), an Oral, Direct Factor Xa Inhibitor, in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol* 2006; 46:549-558.
 19. EMA. Ficha técnica Rivaroxaban (Xarelto). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
 20. Pinto DJ, Orwat MJ, Koch S, Rossi KA, Alexander RS, Smallwood A, Wong PC, Rendina AR, Luettgen JM, Knabb RM, He K, Xin B, Wexler RR, Lam PY. Discovery of 1-(4-methoxyphenyl)-7-oxo-6-(4-(2-oxopiperidin-1-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H -pyrazolo[3,4-c]pyridine-3-carboxamide (apixaban, BMS-562247), a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *J Med Chem* 2007; 50:5339-5356.
 21. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 31:478
 22. Luettgen JM, Wang Z, Seiffert DA, Rendina AR, Knabb RM, Ogletree ML. Inhibition of measured thrombin generation in human plasma by apixaban: a predictive mathematical model based on experimentally

- determined rate constants. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-T-633 (A).
23. Wong PC, Crain EJ, Watson CA, Xin B. Favorable therapeutic index of the direct factor Xa inhibitors, apixaban and rivaroxaban, compared with the thrombin inhibitor dabigatran in rabbits. *J Thromb Haemost* 2009; 7:1313-1320.
 24. Frost CE, Yu Z, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: single-dose safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-M-665 (A).
 25. Frost CE, Yu Z, Moore K, Nepal S, Barrett Y, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. Apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor: multiple-dose safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in healthy subjects. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (Suppl):P-M-664 (A).
 26. Prom R, Spinler SA. The role of apixaban for venous and arterial thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 2011; 45(10):1262-1283.
 27. EMA. Ficha técnica Apixaban (Eliquis). http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
 28. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, Morishima Y, Shibano T. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J. Thromb. Haemost.* 6:1542-1549, 2008.
 29. Fukuda T, Kamisato C, Honda Y, Matsushita T, Kojima T, Furugohri T, Morishima Y, Shibano T. Impact of antithrombin deficiency on efficacy of edoxaban and antithrombin-dependent anticoagulants, fondaparinux, enoxaparin, and heparin. *Thromb Res.* 131:540-546, 2013.
 30. Samama MM, Mendell J, Guinet C, Le FL, Kunitada S. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res.* 129:e77-e822012.
 31. Morishima Y, Honda Y, Kamisato C, Shibano T. Comparison of antithrombotic and hemorrhagic effects of edoxaban, a novel factor Xa inhibitor, with unfractionated heparin, dalteparin, lepirudin and warfarin in rats. *Thromb Res.* 132:234-239, 2013.
 32. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M, Masumoto H, Oguma T, Kojima M, Kunitada S. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J.Clin.Pharmacol.* 50:743-753, 2010.
 33. Matsushita N, Lee F, Sato T, Weiss D, Mendell J. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin.Pharmacol. Drug Develop.* 2:358-366, 2013.

34. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 40:2250-2255, 2012.
35. Masumoto H, Yoshigae Y, Watanabe K, Takakusa H, Okazaki O, Izumi T. In vitro metabolism of edoxaban and the enzymes involved in the oxidative metabolism of edoxaban. *American Association of Pharmaceutical Scientists PSWC:W43082010.*
36. Mendell J, Tachibana M, Shi M, Kunitada S. Effects of food on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, in healthy volunteers. *J.Clin.Pharmacol.* 51:687-694, 2011.
37. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, Zhang G, Shi M. Drug-Drug Interaction Studies of Cardiovascular Drugs Involving P-Glycoprotein, an Efflux Transporter, on the Pharmacokinetics of Edoxaban, an Oral Factor Xa Inhibitor. *Am.J Cardiovasc.Drugs* 13:331-342, 2013.
38. Mendell J, Noveck RJ, Shi M. Pharmacokinetics of the direct factor Xa inhibitor edoxaban and digoxin administered alone and in combination. *J Cardiovasc.Pharmacol.* 60:335-341, 2012.
39. Salazar DE, Mendell J, Kastrissios H, Green M, Carrothers TJ, Song S, Patel I, Bocanegra TS, Antman EM, Giugliano RP, Kunitada S, Dornseif B, Shi M, Tachibana M, Zhou S, Rohatagi S. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb. Haemost.* 107:925-936, 2012.
40. Mendell J, Lee F, Chen S, Worland V, Shi M, Samama MM. The effects of the antiplatelet agents, aspirin and naproxen, on pharmacokinetics and pharmacodynamics of the anticoagulant edoxaban, a direct factor xa inhibitor. *J Cardiovasc.Pharmacol.* 62:212-221, 2013.
41. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons. *Brit Med J* 2012; 344:e3675. doi: 10.1136/bmj.e3675
42. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. ESC Committee for Practice Guidelines(CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2012; 33:2719-2747.
43. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014
44. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Dec 2;64(21):e1-76.

45. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e120S-151S.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51. Erratum in: *N Engl J Med* 2010; 363:1877.
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
48. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldles M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-992.
49. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, Waldo AL, Ezekowitz MD, Weitz JI, Špinar J, Ruzyllo W, Ruda M, Koretsune Y, Betcher J, Shi M, Grip LT, Patel SP, Patel I, Hanyok JJ, Mercuri M, Antman EM; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013 Nov 28;369(22):2093-104.
50. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens T, Flaker G, Brugada J, Kamensky G, Parekh A, Reilly PA; Yusuf S, Connolly SJ. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation . An analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation* 2011; 123: 131-136.
51. Flaker G, Lopes RD, Al-Khalib SM, Hermosillo AG, Hohnloser SM, Tinga B, Zhu J, Mohan P, Garcia D, Bartunek J, Vinersanu D, Husted S, Harjola VP, Rosenqvist M, Alexander JH, Granger CB. Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation. Insights from the ARISTOTLE trial (Apixaban for reduction in stroke and

- other thromboembolic events in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(11): 1082-1087.
52. Ezekowitz MD, Cappato R, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca MI, Vardas PE, Kirchhof P, Hohnloser SH, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M. Rationale and design of the eXplore the efficacy and safety of once-daily oral rivaroxaban for the prevention of cardiovascular events in patients with nonvalvular atrial fibrillation scheduled for cardioversion trial: A comparison of oral rivaroxaban once daily with dose-adjusted vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation undergoing elective cardioversion. *Am Heart J*. 2014; 167(5):646-52.
53. Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, Camm AJ, Ma CS, Le Heuzey JY, Talajic M, Scanavacca M, Vardas PE, Kirchhof P, Hemmrich M, Lanius V, Meng IL, Wildgoose P, van Eickels M, Hohnloser SH; X-VerT Investigators. Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2014; 35(47):3346-55.
54. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–2352. 54.
55. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–772.
56. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvamme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ; RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709–718.
57. The EINSTEIN Investigators. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–2510. 58.
58. The EINSTEIN-PE Investigators. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong

- S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–1297.
59. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
60. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; PLIFY-EXT Investigators.. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
61. Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwacho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10;369(15):1406-15.
62. Yeh CH, Hogg K, Weitz JI: Overview of the new oral anticoagulants. Opportunities and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015 35: DOI:10.1161/ATVBAHA.115.303397
63. Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: Resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost* 2012; 107:838-847.
64. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Moia M, Palareti G, Poli D, Testa S, 33. Tiraferri E, Tositto A, Tripodi A, Siragusa S, Manotti C. Phase III studies on novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: a look beyond the excellent results. *J Thromb Haemost* 2012; 10:1979-1987.
65. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 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. 23 de diciembre, 2013. [tp://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf):
66. 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; 104:1263-1271.
67. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815-825.
68. Salmela B, Joutsu-Korhonen L, Armstrong E, Lassila R. Active online assessment of patients using new oral anticoagulants: bleeding risk,

- compliance and coagulation analysis. *Sem Thromb Hemost* 2012; 38:23-30.
69. Favaro EJ, Lippi G. Laboratory testing and/or monitoring of the new oral anticoagulants/antithrombotics: for and against?. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49:755-767.
70. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, Poli D, Testa S, Tiraferri E, Tosetto A, Tripodi A, Manotti C. 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; 106:868-876.
71. Harder S. Renal Profiles of anticoagulants. <http://jcp.sagepub.com/content/early/2011/05/24/0091270011409231>
72. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamic of oral dabigatran etexilate. *Clin Pharmacol* 2010; 49:259-268.
73. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Olgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-651
74. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, Pinto D, Chen S, Bonacorsi S, Wong PC, Zhang D. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 2009; 37:74-81
75. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S. Risk of bleeding with two doses of dabigatran compared with warfarine in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123:2363-2372.
76. Olesen JB, Lip GYH, Kamper AL, Hammel K, Kober L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625-35)
77. Healey JS, Eikelboom J, Wallentin L, et al. *Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin: an analysis from the RE-LY study.* ACC 59 th Annual Scientific Session. Poster Contributions Georgia World Congress Center March 14, 2010.

78. Yong IA, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to Dabigatran, Rivaroxaban and Apixaban. *Canadian J Cardiol* 2013;29:S24-S33.
79. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, Becker REc, Halperin JL, Nessel CC et al. Prevention of stroke and systemic embolization with rivaroxaban compared with ewarfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94.
- Holnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, AmerenaJ, Hanna M et al. Efficacy of apixabán when compared with warfarina in relation to renal function in patients with atrial fibrillation; insights from ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
80. Olnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander JH, AmerenaJ, Hanna M et al. Efficacy of apixabán when compared with warfarina in relation to renal function in patients with atrial fibrillation; insights from ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30.
81. Management of Dabigatran in Adults - UNC Health Care Guideline - www.unchealthcare.org
82. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropolous AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1):S141-145.
83. Schulman S, Crowther MA. How I anticoagulate in 2012, new and old anticoagulant agents, and when and how to switch. *Blood* 2012; 119:3016-3023.
84. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW, Coleman CI, Pilon D, Olson WH et al. Real world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med res Opin* 2014; 30: 1317-25
85. 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.
86. Lu G, De Guzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, LeeG et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19: 446-51.
87. Dolgin E. Antidotes edge closer to reversing effects of new blood thinners. *Nat Med* 2013; 19: 251.
88. Dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation. NICE technological appraisal guidance 249. March 2012.

89. Pink J, Lane S, Pirmohamed M, Hughes DA. Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ* 2011; 343:d6333 doi: 10.1136/bmj.d6333.
90. Sorensen SJ, Kansal AR, Connolly S, Peng S, Linnehan J, Bradley-Kennedy C, Plumb JM. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective doi:10.1160/TH11-02-0089 *Thromb Haemost* 2011; 105(5); 908-919.
91. Shimoli V, Gage SBF. Cost-Effectiveness of Dabigatran for Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *Circulation* 2011, 123:2562-2570.