

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE  
ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA  
EN FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR  
Versión 1.0/022018**

**Grupo de Trabajo de Anticoagulantes Orales de Acción  
Directa**

Aprobado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica  
Consejería de Salud - Región de Murcia  
16 de febrero de 2018

**Código: CRFT/DOC/ACOD\_FA/1.0/022018**

## **ÍNDICE**

**1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA.**

**2. ABREVIATURAS.**

**3. INTRODUCCIÓN.**

**4. LUGAR EN TERAPÉUTICA.**

**5. CRITERIOS DE INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.**

**6. VISADO DE INSPECCIÓN SANITARIA PREVIO A LA DISPENSACIÓN.**

**7. FARMACOVIGILANCIA.**

**8. RECOMENDACIONES.**

**ANEXO I: MANEJO DE HEMORRAGIAS Y COMPLICACIONES.**

**ANEXO II: INFORME DE VISADO.**

**ANEXO III: PROTOCOLO DE USO DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS COMO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN DE VENAS PULMONARES**

**ANEXO IV: GUÍA DE EDUCACIÓN AL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON ANTICOAGULANTES**

## **1. INTEGRANTES DEL GRUPO DE TRABAJO DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA.**

---

Según lo establecido en el artículo 3.2 de la Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social por la que se crean y se establece la composición, organización y funcionamiento del Comité Regional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica [en adelante, la Comisión (CRFT)], dicha Comisión tiene entre sus funciones:

- a) Acordar los criterios y procedimientos comunes de evaluación de medicamentos, principalmente en cuanto a calidad, seguridad y eficiencia, para su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de las instituciones sanitarias y establecer una política común de medicamentos.
- b) Coordinar la selección de medicamentos a incluir en las diferentes guías farmacoterapéuticas del Servicio Murciano de Salud, en especial, las referidas a aquellas patologías que necesitan tratamientos transversales entre los distintos niveles asistenciales y/o las distintas áreas de salud.
- c) Definir los procesos o patologías sobre los que es necesario, por su impacto sanitario, social y/o económico, aplicar criterios comunes de utilización de medicamentos o protocolos farmacoterapéuticos de carácter regional y coordinar su elaboración. Mediante estos acuerdos se podrán establecer las recomendaciones sobre el lugar en la terapéutica en condiciones de práctica clínica habitual, las condiciones de uso del medicamento, los criterios de seguimiento y respuesta terapéutica, éxito clínico y eficiencia de los tratamientos.
- d) Coordinar, junto con los órganos competentes de la Consejería y del Servicio Murciano de Salud, las actuaciones de las Comisiones de Farmacia o de Uso Racional del Medicamento de Área, y las que oportunamente se establezcan, que deriven de las decisiones que se adopten, dirigidas a realizar el seguimiento en el SMS y garantizar el cumplimiento de los criterios de uso y/ o protocolos que se establezcan.
- e) Proponer las medidas adecuadas a fin de que los registros electrónicos de datos clínicos y administrativos permitan realizar el seguimiento de los tratamientos y monitorizar y evaluar los resultados en salud.

- f) Velar por el uso seguro del medicamento, promoviendo entre otras acciones, los sistemas integrados de apoyo a la prescripción y administración en la historia clínica electrónica.
- g) La autorización de la prescripción de medicamentos para su utilización en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, conforme al artículo 87.5 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- h) Seguimiento de los diferentes procedimientos de aplicación del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales para dar una respuesta homogénea en el Servicio Murciano de Salud.
- i) Coordinar la labor de los distintos grupos de trabajo que se creen con objeto de llevar a cabo las funciones de la Comisión.
- j) Promover la realización y divulgación entre los profesionales sanitarios de información científica y la aportación terapéutica de los nuevos medicamentos.
- k) Conocer cuantas actividades o programas relacionados con el medicamento se realicen en el ámbito de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia.
- l) Cualesquiera otras que, en aras a una utilización racional de los medicamentos, le encomiende el Consejero competente en materia de sanidad.
- m) Realizar un informe anual con las actuaciones realizadas.

De acuerdo con el artículo 5.1 de la mencionada Orden de 26 de Julio de 2012 de la Consejería de Sanidad y Política Social, se podrá acordar la creación de grupos de trabajo para el estudio de temas concretos.

El Grupo de Trabajo de Anticoagulantes Orales de Acción Directa (GTACOD) se constituyó con el fin de llevar a cabo un análisis de situación del uso de estos medicamentos en la Región de Murcia, así como de elaborar un documento de consenso sobre las características, indicaciones y uso de estos fármacos.

Para que esto pueda llevarse a cabo es necesaria la existencia de un grupo de trabajo multidisciplinar, bien coordinado, y que utilice como herramienta de trabajo un protocolo común que unifique los criterios de diagnóstico y tratamiento y que esté

basado en la evidencia científica presente en el momento de su desarrollo, además de que permita su adaptación a los avances científicos a medida que se vayan produciendo y a las necesidades específicas de cada paciente en particular.

Este documento se ha elaborado con el fin de consensuar la práctica en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular con ACOD, y se actualizará de forma periódica, adaptándose a los nuevos avances. En su elaboración han participado farmacéuticos y médicos de las distintas especialidades involucrados en el manejo de los ACODs, de las distintas Áreas de Salud, así como personal de la Dirección General Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano (Consejería de Salud) y del Servicio Murciano de Salud (SMS).

### **Presidente de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

#### **Dña. M<sup>a</sup> Teresa Martínez Ros**

Directora General de Planificación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud.

### **Vicepresidentes de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica**

---

#### **D. Roque Martínez Escandell**

Director General de Asistencia Sanitaria. Servicio Murciano de Salud. Región de Murcia.

#### **D. Casimiro Jiménez Guillén**

Subdirector General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud.

### **Coordinadoras del Grupo de Trabajo**

---

#### **Dña. María José Peñalver Jara**

Farmacéutica. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

#### **Dña. María Belén Sánchez Torrecillas**

Farmacéutica. Subdirección General de Farmacia e Investigación. Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano. Consejería de Salud (Murcia).

## **Miembros del Grupo de Trabajo (por orden alfabético)**

---

### **Dña. Ana Aranda García**

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Gestión Farmacéutica. Servicio Murciano de Salud.

### **Dña. Jesús Eduardo Carrasco Carrasco**

Médico. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. E.A.P Abarán.

### **Dña. Irene Marín Marín**

Médico. Especialista en Cardiología. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia)

### **D. Francisco Marín Ortuño**

Médico. Especialista en Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

### **Francisco J. Martínez Cánovas**

Farmacéutico. Secretario de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Servicio de Ordenación y Atención Farmacéutica. Consejería de Salud (Murcia).

### **Dña. María del Carmen Mira Sirvent**

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

### **Dña. Ana María Morales Ortiz**

Médico. Especialista en Neurología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

### **Dña. Isabel Morte García**

Farmacéutica. Servicio de inspección de prestaciones asistenciales. Subdirección General de Atención al Ciudadano, Ordenación e Inspección Sanitaria. Consejería de Salud.

### **D. Pascual Piñera Salmerón**

Médico. Especialista en Urgencias Hospitalarias. Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia)

### **D. José Pablo Puertas García-Sandoval**

Médico. Especialista en Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

### **Dña. Vanesa Roldán Schilling**

Médico. Especialista en Hematología y Hemoterapia. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

**Dña. M. Amelia de la Rubia Nieto**

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

**Dña. Mariana Tobaruela Soto**

Farmacéutica. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

**D. Juan Bautista Vidal Bugallo**

Médico. Especialista en Medicina Interna. Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).

**D. José Ginés Villanueva Sánchez**

Médico. Especialista en Cardiología. Hospital General Universitario Morales Meseguer (Murcia).

## **2. ABREVIATURAS.**

---

- **ACOD:** Anticoagulante oral de acción directa.
- **AEMPS:** Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- **AVK:** Antagonistas de la vitamina K.
- **FA:** Fibrilación auricular.
- **FANV:** Fibrilación auricular no valvular.
- **HIC:** Hemorragia intracraneal
- **IPT:** Informe de posicionamiento terapéutico.
- **TAO:** Terapia anticoagulante oral
- **TEV:** Tromboembolismo venoso

### **3. INTRODUCCIÓN.**

---

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca crónica más frecuente, afectando a un 1-2% de la población. Su prevalencia se incrementa con la edad, de modo que se estima que la padece un 8,5% de la población mayor de 60 años. Además, representa un problema de salud pública debido a las complicaciones embólicas, que alcanzan una incidencia de 2 a 7 veces mayor que en la población sin FA. Los antiagregantes y los anticoagulantes, especialmente estos últimos, se utilizan para prevenir de forma eficaz estas complicaciones. Se define la FA no valvular (FANV) como aquella que no se asocia a estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia).

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) [acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®)] han sido durante décadas la única opción disponible para la terapia anticoagulante oral (TAO) en la prevención de las complicaciones tromboembólicas de la FA. En pacientes con FANV, los AVK reducen el riesgo de ictus en un 64% en comparación con placebo [18] y, asociados a una monitorización adecuada, presentan una relación beneficio/riesgo favorable, considerándose coste-efectivos [19].

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), dabigatrán (Pradaxa®), rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®), fueron inicialmente aprobados por las agencias reguladoras europeas para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Con posterioridad, estos medicamentos, y también edoxabán (Lixiana®), comercializado más recientemente, han sido autorizados para la prevención de complicaciones tromboembólicas en pacientes con FANV y en otras indicaciones (ej.: tratamiento del TEV y síndrome coronario agudo).

Los ACODs amplían las opciones terapéuticas en la prevención de la enfermedad tromboembólica: en noviembre de 2011, se aprobó la nueva indicación de prevención de ictus en FANV para dabigatrán (1), en julio de 2012 para rivaroxabán (2), en septiembre de 2012 para apixabán (3), y por último, en junio de 2015, para edoxabán. Estos medicamentos no requieren controles periódicos de la coagulación y suponen por tanto un cambio en los procesos asistenciales basados en la determinación del INR del paciente anticoagulado por FANV.

Además de todos los aspectos anteriores es importante tener en cuenta el impacto presupuestario de la utilización de los ACODs, en sustitución de los AVK, lo que aconseja disponer de un análisis que identifique los grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos.

En relación con la utilización de estos fármacos se considera necesario establecer recomendaciones de uso, identificando aquellos pacientes en los que las ventajas de uso sean mayores y asegurando que el incremento del número de pacientes tratados se produzca de una forma prudente y acompañada con el incremento del conocimiento científico sobre estos medicamentos, de manera que se alcance una estrategia racional para su uso en las indicaciones autorizadas.

A la vista de todo lo anterior, y en el ámbito de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia, a iniciativa de la Dirección General de Planificación, Ordenación Sanitaria y Farmacéutica e Investigación y del Servicio Murciano de Salud, se publicó en 2012 el documento *“Recomendaciones de utilización de los nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular en el marco del Servicio Murciano de Salud”*, basado en la revisión del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la AEMPS, publicado el 24 de septiembre de 2012; recientemente, tras la nueva evidencia proveniente de la nueva autorización de comercialización de edoxabán y la experiencia de uso adquirida en los últimos años la AEMPS publicó un nuevo IPT, en noviembre de 2016, lo que ha llevado a la elaboración del presente documento de consenso, que establece las directrices para su prescripción, visado de inspección sanitaria, administración en hospitalización en urgencias hospitalarias y dispensación en oficinas de farmacia.

**Anticoagulantes orales de acción directa con indicación en FANV.**

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
<b>Indicación</b>	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad $\geq$ 75 años; insuficiencia cardíaca ( $\geq$ Clase II escala New York Heart Association (NYHA)); diabetes mellitus; hipertensión.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, ictus o ataque isquémico transitorio previos, edad $\geq$ 75 años hipertensión, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca congestiva.	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad $\geq$ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
<b>Posología habitual</b>	150 mg BID	20 mg OD	5 mg BID	60 mg OD
<b>Ajuste de dosis</b>	110 mg BID en: - Edad $\geq$ 80 años. - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: peso < 50 kg, AAS, ADNE, clopidogrel, etc.) - Tratamiento con verapamil.	15 mg OD en: - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min). - Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).	2,5 mg BID en: Pacientes con al menos 2 de los 3 siguientes criterios: - Edad $\geq$ 80 años. - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl (133 micromol/l) - Pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)	30 mg OD en: Pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal $\leq$ 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol
<b>Contra-indicaciones</b>	- Alergia al principio activo o excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110). - Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia dabigatrán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central. - Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia. - Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, y dronedarona. - Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.	- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia rivaroxabán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central. - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C. - Embarazo y lactancia.	- Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia apixabán, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central.	- Alergia al principio activo o excipientes. - Hemorragia activa clínicamente significativa. - Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor.* - Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. - Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante oral o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central permeable. - Hipertensión grave no controlada. - Embarazo y lactancia.
<b>Precauciones especiales</b>	Evaluar la función renal en todos los pacientes: - Antes de iniciar el tratamiento: a fin de excluir pacientes con insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min). - Durante el tratamiento: cuando se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos). - Adicionalmente, en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada y en pacientes > 75 años. - Como mínimo una vez al año o más frecuentemente si hay sospecha de deterioro renal (ej.: hipovolemia, deshidratación, medicaciones nefrotóxicas). - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST $\geq$ 2xLSN o bilirrubina total $\geq$ 1,5xLSN. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.	- No recomendado en ACr < 15 ml/min ni en insuficiencia hepática severa. - Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento. Uso con precaución en pacientes con ALT/AST $\geq$ 2xLSN o bilirrubina total $\geq$ 1,5xLSN. - Se debe vigilar el aclaramiento de creatinina al comienzo del tratamiento en todos los pacientes y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. - Utilizar en pacientes con FANV y un aCr elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de trombosis y hemorragia, debido a tendencia a menor eficacia comparado con un AVK bien controlado. - Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado.

**Tabla 1. Condiciones de autorización en la prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).** ACr = aclaramiento de creatinina; BID = dos veces al día (cada 12 horas); OD = una vez al día; \*Lesiones o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracranial reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes. *NOTA: la ficha técnica de los medicamentos puede haber variado desde la publicación de este documento. La ficha técnica actualizada que contiene los últimos cambios incorporados se encuentra disponible en la página web de la AEMPS.*

No existen estudios que comparen directamente los nuevos anticoagulantes entre sí y existen notables diferencias metodológicas entre los estudios que los comparan con AVK (grado de enmascaramiento, edad y riesgo basal de la población, calidad del control del INR entre otras) lo que dificulta la posibilidad de hacer comparaciones indirectas adecuadas entre ellos. Tanto dabigatrán, rivaroxabán, apixabán como edoxabán presentan un perfil beneficio/riesgo favorable para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FANV y al menos un factor de riesgo adicional de complicaciones tromboembólicas. Cualquiera de los cuatro son alternativas terapéuticas válidas en esta indicación.

Respecto a la seguridad, y en el marco de garantizar la eficacia del fármaco, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante, ya que dada su menor duración de la acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas que con los AVK. El sangrado es una complicación esperada en este tipo de medicamentos, especialmente en la población anciana, un riesgo que no es del todo mitigado con la reducción de la dosis. El riesgo de sangrado se ve aumentado por una baja función renal y el bajo peso (<60 kg), dos características propias de muchos ancianos. La insuficiencia renal se da en más del 50% de los pacientes con FA por encima de 80 años (35). Se recomienda que dicho seguimiento se efectúe por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante. Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los ACOD. Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos [4, 6, 8, 10], así como las guías de práctica clínica disponibles (ver ANEXO I) [30].

#### 4. LUGAR EN TERAPÉUTICA.

El presente documento de consenso se basa en la identificación de aquellos pacientes en los que la sustitución de AVK por ACOD implica un mayor valor añadido.

En cualquier caso, y antes de empezar a analizar las situaciones concretas, en general, se debe valorar el riesgo de hemorragia en el paciente candidato a TAO, utilizando la escala *HAS-BLED* (23), indicando una puntuación de 3 o más puntos un alto riesgo de sangrado.

Por otra parte, y antes de empezar a analizar las situaciones concretas, en general, se recomienda la terapia anticoagulante oral en pacientes con FANV y riesgo embólico, medido utilizando la escala *CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc*  $\geq 2$  (22), siendo el tratamiento de elección los antagonistas de la vitamina K hasta alcanzar un INR estable en un rango de 2-3.

<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc *</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntos</b>
<i>C</i> ("Congestive heart failure")	Insuficiencia cardíaca	1
<i>H</i> ("Hypertension")	Hipertensión arterial	1
<i>A</i> ("Age")	Edad $\geq 75$ años, puntuación doble	2
<i>D</i> ("Diabetes")	Historia de diabetes mellitus	1
<i>S<sub>2</sub></i> ("Stroke")	Historia de ictus/AIT, puntuación doble	2
<i>V</i>	Enfermedad vascular (EAP, IM)	1
<i>A</i>	Edad 65-74 años	1
<i>Sc</i>	Sexo femenino	1
<b>Puntuación máx</b>		<b>9</b>
<b>HAS-BLED†</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntos</b>
<i>H</i> ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	1
<i>A</i> ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200$ $\mu$ mol/L ( $\geq 2,3$ mg/dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB $> 2$ veces el límite superior normal, AST/ALT $> 3$ veces el límite superior normal, etc.).	1 o 2
<i>S</i> ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
<i>B</i> ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
<i>L</i> ("Labile INR")	INR inestable/ alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
<i>E</i> ("Elderly")	Edad $\geq 65$ años	1
<i>D</i> ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/ o ingesta de $\geq 8$ bebidas alcohólicas a la semana	1 o 2
<b>Puntuación máx</b>		<b>9</b>

**Tabla 2. Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico.** \*Lip *et al.*, 2010. †Adaptado de Pisters *et al.*, 2010. AAS = ácido acetilsalicílico; AST/ALT = aspartato-transferasa/ alanino-transferasa; AIT = ataque isquémico transitorio; BRB = bilirrubina; EAP = enfermedad arterial periférica; IM = infarto de miocardio.

Teniendo en cuenta que la evidencia que tenemos a día de hoy de dos de los factores de riesgo añadidos por dicha escala (sexo femenino y enfermedad vascular) no es tan

consistente como la existente con el resto de factores de la misma, se deberá valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo de iniciar la TAO en particular en pacientes con una puntuación de 2 obtenida por la combinación de sexo femenino y enfermedad vascular como únicos factores de riesgo tromboembólico.

#### **4.1. Situaciones en las que los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS**

- **Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.** En estos pacientes no se recomienda cambiar a los nuevos anticoagulantes, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique (punto 4.2).
- **Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la anticoagulación.** En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con nuevos anticoagulantes (punto 4.2).
- **Fibrilación auricular con afectación valvular**, definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Los AVK son de elección.

#### **4.2. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los anticoagulantes orales de acción directa pueden presentar un mayor beneficio en comparación con los AVK y se justifica su elección en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver punto 4.3).**

- **Pacientes con alergia o hipersensibilidad** demostrada a cumarínicos, **reacciones adversas graves** (hemorragias graves) asociadas al tratamiento con antagonistas de la vitamina K o con **contraindicación específica** al uso de acenocumarol o warfarina.
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)** (excepto durante fase aguda), se debe realizar una valoración individualizada de cada paciente entre las opciones terapéuticas.
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC**, definido como la combinación de HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [29] y/o microsangrados corticales múltiples [30,31].
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.** Entre otras opciones terapéuticas, los ACOD podrían representar una alternativa en estos pacientes.

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que **no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico**. Se considerará que el control de INR es inadecuado [28] cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65%, calculado por el método de Rosendaal [32]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 2 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas u otros procedimientos invasivos, manipulaciones dentales, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional**, con justificación previa.
- **En pacientes con FANV sometidos a cardioversión eléctrica inminente o ablación, será de elección un antagonista de la vitamina K. No obstante, se podrá tener en cuenta el riesgo tromboembólico del paciente, y la duración de la anticoagulación, de modo que en pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$  o que requieran anticoagulación crónica, será de elección el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y en pacientes con  $CHA_2DS_2-VASc$  0-1 y que una vez realizada la cardioversión o ablación no requieren anticoagulación crónica**, será de elección un ACODs de forma transitoria pre y postintervención. La prescripción deberá realizarse por un facultativo especialista. La duración del tratamiento no deberá de exceder los 90 días, debiéndose indicar en el informe la fecha prevista para la realización de la cardioversión o ablación. (En el caso de ablación para aquellos pacientes que no cumplan indicación de ficha técnica de ACOD, se seguirá las recomendaciones de uso del anexo III).

En el caso de que tras la realización del procedimiento el paciente deba continuar con un tratamiento anticoagulante crónico, la elección del tratamiento se realizará siguiendo las instrucciones generales recogidas en este documento de consenso.

#### **4.3. Situaciones generales en las que la TAO (ya sea con AVK o nuevos anticoagulantes) está contraindicada o ésta es inconveniente.**

Algunas de estas circunstancias pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiéndose valorar cuidadosa e individualmente los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación (p.ej.: utilización de heparinas para anticoagulación durante el embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK están contraindicados):

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Por ejemplo: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a 50.000/mm<sup>3</sup>; aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

#### **5. CRITERIOS DE INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FANV.**

---

Antes de iniciar el tratamiento se deberán valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada. Asimismo, es muy importante evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer de forma relevante la eficacia del tratamiento antitrombótico. La decisión de iniciar tratamiento con los ACODs debe tomarse tras informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del nuevo anticoagulante (véase *Guía para el paciente en tratamiento con terapia anticoagulante*) en comparación con los AVK. Para los pacientes en tratamiento con AVK, se deben

considerar los riesgos y beneficios potenciales de cambiar a ACOD teniendo en cuenta su nivel de control de INR.

En todos los supuestos en los que la TAO esté indicada, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones programadas, ajustes de dosis por cambio en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.). Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los ACOD no es justificación para relajar el seguimiento clínico, de hecho, dada su menor duración de la acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas que con los AVK. Se recomienda que dicho seguimiento se efectúe por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante. Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los ACODs. Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos, así como las guías de práctica clínica disponibles [34]. Según las recomendaciones de la ficha técnica las cápsulas de dabigatrán no deben ser almacenadas fuera del envase original, con el objetivo de preservarlas de la humedad, ya que esto puede afectar a la actividad del fármaco. Por lo que, en caso de ser necesario introducirlas en pastilleros, deberá de hacerse con el propio blíster recortado.

En cualquier caso, se deberán contemplar las siguientes recomendaciones:

- Antes de iniciar tratamiento:

Se debe confirmar que el/la paciente tiene capacidad para comprender el riesgo y el beneficio de la anticoagulación o tiene atención familiar o social que lo comprenda.

El/la paciente debe tener un historial previo de cumplimiento terapéutico que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.

Existe la posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles necesarios.

Antes de iniciar el tratamiento ha de evaluarse la función renal y hepática en todos los pacientes. En caso de insuficiencia renal se debe ajustar la dosis y no se

debe utilizar en enfermos con insuficiencia renal grave o hepática, según recomendación de cada uno de los medicamentos.

- Una vez comenzado el tratamiento, se debe realizar el seguimiento del paciente:
  - Primera visita: un mes tras del inicio del tratamiento.
  - Visitas posteriores: cada tres meses.
- Durante el tratamiento, se recomienda un seguimiento clínico de:

OBJETO DE SEGUIMIENTO	FRECUENCIA	
Cumplimiento	Cada visita	Confirmar el correcto cumplimiento por el paciente. Informar sobre las ayudas al cumplimiento.
Eventos Tromboembólicos	Cada visita	
Sangrado	Cada visita	
Efectos adversos	Cada visita	
Medicación concomitante	Cada visita	Evaluar posibles interacciones. Considerar medicamentos sin receta.
Controles analíticos	Anuales  Cada 6 meses  Cada 3 meses Indicación	Hemoglobina, función renal y hepática  Función renal si: CICr=30-60 ml/min, Edad > 75 años o fragilidad Peso <60 kg  Función renal si: CICr=15-30 ml/min Función renal y hepática si ocurre algún evento que pueda interferir.

Durante el tratamiento debe evaluarse la función renal y hepática al menos una vez al año y más frecuentemente en determinadas situaciones clínicas o cuando se sospeche que la función renal pudiera deteriorarse.

- ❖ Todas las áreas de salud establecerán, en el marco de las comisiones de farmacia y terapéutica, protocolos de inicio del tratamiento con ACOD y seguimiento clínico adaptados al presente documento, incluyendo el ámbito hospitalario. Cada Área de Salud determinará las unidades y/o profesionales responsables del seguimiento del paciente en cada caso.
- ❖ Las prescripciones realizadas al alta de los episodios de hospitalización y de las urgencias hospitalarias se ajustarán estrictamente a los criterios de

utilización y recomendaciones previas al inicio del tratamiento contenidos en el presente documento.

#### **CRITERIOS PARA EL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA**

Para iniciar tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes, el paciente debe cumplir **TODOS** los criterios siguientes:

- Presencia de fibrilación auricular NO valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
- Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación.
- Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan en las secciones 4.2.1 o 4.2.2.
- Ausencia de contraindicaciones específicas para los nuevos anticoagulantes (referencias 4 y 6)
- Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda
- Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita intuir de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento.
- Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal)

## **6. VISADO DE INSPECCIÓN SANITARIA PREVIO A LA DISPENSACIÓN.**

---

Los ACODs están sujetos a prescripción con receta médica, son objeto de aportación reducida (cíceros) y sujetos a visado de inspección (ver Anexo).

La indicación y primera prescripción de los ACOD en los centros sanitarios del Servicio Murciano de Salud deberá realizarse por un facultativo especialista implicado en el proceso asistencial, incluyendo los especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria.

Para la autorización mediante visado de inspección sanitaria de la prescripción de los medicamentos objeto de este documento, por parte de la Inspección de Servicios Sanitarios se deberá verificar la adecuada cumplimentación de todos los apartados que figuran en el modelo de visado.

## **7. FARMACOVIGILANCIA.**

---

La Consejería de Salud, a través de la Dirección General de Planificación, Investigación, Farmacia y Atención al Ciudadano, titular del Centro Autónomo de

Farmacovigilancia de la Región de Murcia, considera de especial relevancia e interés la notificación de las sospechas de reacciones adversas vinculadas con los medicamentos objeto de este documento, teniendo en cuenta que se consideran reacciones adversas la falta de eficacia del tratamiento, por ejemplo ictus, así como la aparición de hemorragias u otros eventos relacionados con las terapias anticoagulantes.

Se recuerda la obligación de los profesionales sanitarios de comunicar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos. La notificación puede efectuarse mediante cualquiera de los procedimientos siguientes:

1. On line: a través del formulario electrónico al que se puede acceder en el siguiente enlace [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)
2. Correo postal: utilizando la tarjeta amarilla del Centro de Farmacovigilancia.
3. En las herramientas corporativas de gestión de historia clínica.

## **8. RECOMENDACIONES.**

---

En aquellos casos en que resulte necesario el acceso a los datos de INR de las últimas determinaciones se utilizará como motor de búsqueda obligatorio el CIP Regional.

Se recomienda registrar en la historia clínica el valor de la escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (sexo femenino, edad < 60 años, historia médica [≥ 2 comorbilidades], tratamiento [fármacos que interaccionan con acenocumarol, uso de tabaco [valor doble], raza [valor doble]).

Establecer protocolos de coordinación en cada área de salud que englobe a toda la TAO, tanto de prescriptores como hematólogos, incluyendo los circuitos de entrega de información a los pacientes.

Disponer electrónicamente de los formularios de visado.

Los pacientes con alto riesgo hemorrágico (Has-Bleed > 3) deberán ser seguidos por especialistas en hematología.

Se recomienda registrar los eventos tromboembólicos y/o hemorrágicos acontecidos durante el tratamiento con TAO.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010; 31: 2369-429.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011; 42: 227-76.
3. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 616-24.
4. Pradaxa® Ficha Técnica.
5. CHMP assessment report. Pradaxa® procedure No. EMEA/H/C/000829/X/13/G. Doc. Ref.: EMA/CHMP/203468/2011. London, 23 August 2011.
6. Xarelto® Ficha Técnica.
7. CHMP assessment report. Xarelto® procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Doc. Ref: EMA/42547/2012. London, 20 January 2012.
8. Eliquis® Ficha Técnica.
9. Gómez D, Paladio N, Almazán C; Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya, Dabigatrán etexilat en la profilaxi de l'accident vascular cerebral i de l'embolisme sistèmic en fibril·lació auricular no valvular. Noviembre 2011.
10. Baquero Barroso MJ, Álvarez-Cienfuegos A, Candela Marroquín E; Oficina de Evaluación de Medicamentos. Servicio Extremeño de Salud. Dabigatrán [en fibrilación auricular no valvular]. Hoja de Evaluación de Nuevos Medicamentos. 2011;(2).
11. Grupo de Trabajo; Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Nuevos anticoagulantes para la prevención del ictus en la fibrilación auricular no valvular: Recomendaciones de la Comunidad de Madrid. Diciembre 2011.

12. SACYL. Dabigatrán: pros y contras.
13. Servicio de Uso Racional del Medicamento. Dirección General de Farmacia. Servicio Canario de Salud. Indicación revisada del Dabigatrán (Pradaxa®). Diciembre 2011.
14. Galindo Rueda MM. Dabigatrán. Fibrilación auricular no valvular. Hoja de evaluación de medicamentos. Octubre 2011, Vol. XII (2).
15. Resolución 291/2012, de 10 de febrero, del Director Gerente del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea, por la que se aprueban instrucciones para la utilización de Dabigatrán (PRADAXA®) en el Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea.
16. Osakidetza. Dabigatrán (Pradaxa) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. INFAC. Vol. 20(1). 2012.
17. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Informe de evaluación de dabigatrán (DCI). Marzo 2012.
18. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 857-67.
19. Navarro JL, César JM, Fernández MA, et al. Tratamiento anticoagulante oral. Estudio coste/beneficio. *Rev Adm Sanit.* 2008; 6: 525-42.
20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1139-51.
21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 883-91.
22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365: 981-92.
23. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364: 806-17.

24. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285: 2864-70.
25. You JJ, Singer DE, Howard PA, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2 Suppl): e531S-75S.
26. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al; Canadian Cardiovascular Society Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012; 28: 125-36.
27. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010; 137: 263–72.
28. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093-100.
29. Smith EE, Rosand J, Knudsen KA, et al. Leukoaraiosis is associated with warfarin-related hemorrhage following ischemic stroke. *Neurology*. 2002; 59: 193-7.
30. Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2009; 72: 171-6.
31. Orken DN, Kenangil G, Uysal E, et al. Cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment. *Stroke*. 2009; 40: 3638-40.
32. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69: 236-9.
33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Dabigatrán (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. Octubre 2011.

34. Cushman M, Lim W, Zakai NA. 2011 Clinical Practice Guide on Anticoagulant Dosing and Management of Anticoagulant-Associated Bleeding Complications in Adults. American Society of Hematology. 2011. Disponible en:
35. Hervás-Angulo A, Cabasés-Hita JM, Forcén-Alonso T. Costes del ictus desde la perspectiva social. Enfoque de incidencia retrospectiva con seguimiento a tres años. Rev neurol 2006; 43: 518-525.
36. Beguiristain JM, Mar J, Aráosla A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. Rev neurol 2005; 40: 406-411.
37. Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A, Petersen S, Rayner M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J. 2006 Jul; 27 (13): 1610-9.
38. Navarrete-Navarro P, Hart WM, Lopez-Bastida J, Christensen MC. The societal costs of intracerebral hemorrhage in Spain. Eur J Neurol. 2007 May; 14 (5): 556-62.
39. Shimoli V and Gage BF. Cost-effectiveness of Dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. Circulation 2011; 123:2562-2570.
40. Gonzalez-Juanatey, JR, Alvarez-Sabin, J., Lobos JM et al. Análisis coste-efectividad de dabigatran para la prevención del ictus y embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular en España. Rev Esp Cardiol. 2012; 65(10): 901-910.

**ANEXO I: MANEJO DE HEMORRAGIAS Y COMPLICACIONES** (Fuente IPT-ACODs, 2016).

La experiencia del manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD es escasa. Las recomendaciones generales no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a un fármaco antitrombótico, ya que no disponemos de ningún antídoto específico que neutralice la acción de los ACOD, salvo el idarucizumab (antídoto específico de dabigatrán).

<b>Pradaxa (dabigatrán)</b>	<b>Xarelto (rivaroxabán)</b>	<b>Eliquis (apixabán)</b>	<b>Lixiana (edoxabán)</b>
Antídoto específico disponible (idarucizumab)	No antídoto específico disponible	No antídoto específico disponible	No antídoto específico disponible
Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento	Discontinuación del tratamiento
Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: mediante hemostasia quirúrgica y reemplazo del volumen sanguíneo).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: mediante compresión mecánica, intervenciones quirúrgicas, reemplazo hídrico y apoyo hemodinámico, y transfusión de hemoderivados o componentes hemáticos).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: hemostasia quirúrgica y/o transfusión de plasma fresco).	Investigación/tratamiento del origen del sangrado y medidas generales (e.j.: compresión mecánica, hemostasia quirúrgica, reposición de líquidos, soporte hemodinámico, y transfusión de hemoderivados o plaquetas).
Dado que el dabigatrán se elimina principalmente por vía renal, debe mantenerse una diuresis adecuada.	Puede considerarse el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.	La administración de carbón activado tras la ingestión de apixabán entre 2 y 6 h redujo la exposición al fármaco entre un 50% y 27%, respectivamente, y la vida media disminuyó a 5,3 h y 4,9 h, respectivamente.	Se puede considerar la administración temprana de carbón activado en caso de sobredosis por edoxabán para reducir la absorción.

Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
<p>Si el sangrado amenaza la vida del paciente, no puede controlarse con las medidas anteriores e idaricizumab no está disponible, se puede considerar el uso de concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA), Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de la coagulación II, IX y X. Hay cierta evidencia experimental que apoya el papel de estos agentes en revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán, pero los datos sobre su utilidad en términos clínicos y también sobre el posible riesgo de un tromboembolismo de rebote son muy limitados.</p>	<p>Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante. No obstante, no hay experiencia clínica con el uso de factor VIIa y rivaroxabán.</p>	<p>Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante. No obstante, no hay experiencia clínica con el uso de factor VIIa y apixabán.</p>	<p>Si el sangrado amenaza la vida del paciente y no puede controlarse con las medidas anteriores, la administración de un concentrado de complejo de protrombina (CCP) de 4 factores a 50 UI/kg ha demostrado revertir los efectos de Lixiana 30 minutos después de finalizar la perfusión. Se puede considerar la administración de factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, hay una experiencia clínica limitada con el uso de este producto en pacientes que reciben edoxabán.</p>
<p>Se debe considerar la administración de concentrados de plaquetas en caso de trombocitopenia o cuando se hayan utilizado medicamentos antiagregantes de acción prolongada.</p>	<p>No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni la experiencia con hemostáticos sistémicos (por ejemplo, desmopresina, aprotinina, ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en las personas que reciben rivaroxabán.</p>	<p>-</p>	<p>No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de edoxabán.</p> <p>No hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico) en pacientes tratados con edoxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) en pacientes tratados con edoxabán.</p>

Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Dado que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable.	Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que el rivaroxabán sea dializable.	La hemodiálisis disminuyó el AUC de apixaban en un 14% en sujetos con enfermedad renal terminal (ERT), cuando se administró por vía oral una dosis única de 5 mg de apixaban. Por tanto, es poco probable que la hemodiálisis sea una medida efectiva para manejar la sobredosis de apixaban.	Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que edoxabán sea dializable.

Tabla II.1. Fuente: Fichas técnicas autorizadas (sección 4.9) de Pradaxa, Xarelto, Eliquis y Lixiana.

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DE LOS ACOD

1. Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.
2. Discontinuación del anticoagulante.
3. Tratamiento de soporte: carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/ endoscópica si procede.
4. Administración de antídotos específicos: solo disponible en la actualidad para dabigatrán (idarucizumab).
5. Hemodiálisis/ hemoperfusión: sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.
6. Administración de procoagulantes: sólo en casos de amenaza para la vida, ya que pueden asociarse a trombosis
  - Dabigatrán (en caso de no disponibilidad de idarucizumab): Concentrados del complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA) o complejo protrombínico.
  - Rivaroxabán, apixabán y edoxabán: complejo protrombínico.

## MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD.

Reversión antes de la cirugía. El efecto de los ACOD es de más corta duración que el de los dicumarínicos y aparece a partir de las 2 horas de su administración oral, siempre que la absorción intestinal no esté alterada. Los datos disponibles señalan

que se puede establecer un período de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico, teniendo en cuenta la función renal del paciente y el tipo de cirugía (Tabla II-2). Solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará el complejo de protrombina activado o el factor VIIa, ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.

CICr	Vida media (h.)	Tiempo dosis previa. Riesgo bajo/moderado de sangrado <sup>b</sup>	Tiempo dosis previa. Riesgo alto de sangrado
<b>Pradaxa (dabigatrán) *</b>			
≥80 ml/min.	14	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	14	36 horas antes	72 horas antes
≥30- <50 ml/min.	18	48 horas antes	96 horas antes
≥15- <30 ml/min. (contraindicado)	28		
<b>Xarelto (rivaroxabán)</b>			
≥80 ml/min.	5-9	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	9,5	36 horas antes	48 horas antes
<b>Eliquis (apixabán)</b>			
≥80 ml/min.	5-9	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	9,5	36 horas antes	48 horas antes
<b>Lixiana (edoxabán)</b>			
≥80 ml/min.	9-11	24 horas antes	48 horas antes
≥50- <80 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥30- <50 ml/min.	9	24 horas antes	48 horas antes
≥15- <30 ml/min.	17	36 horas antes	48 horas antes

Tabla II-2. Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico. CICr = aclaramiento de creatinina. a. Para interrupciones del tratamiento inferiores a las 48 horas no es preciso instaurar terapia puente con heparina. b. En situaciones de muy bajo riesgo puede ser suficiente suspender la dosis de la noche anterior y reanudar el tratamiento inmediatamente después del procedimiento. Fuente: Guía práctica para el uso de los anticoagulantes antagonistas no-Vitamina K en pacientes con FANV de la EHRA de agosto de 2015 [29] y fichas técnicas autorizadas de Pradaxa, Xarelto, Eliquis y Lixiana.

### Elección del tipo de anestesia.

En situaciones quirúrgicas de urgencia sólo podría contemplarse la opción de anestesia epidural o espinal cuando exista un alto grado de certeza de ausencia de actividad anticoagulante. En los casos de cirugía programada, para la práctica de anestesia locorregional se deberán respetar los siguientes intervalos de tiempo (Tabla II-3).

### Reintroducción de la anticoagulación a largo plazo tras cirugía.

En un paciente en tratamiento a largo plazo con ACOD (por ejemplo: fibrilación auricular no valvular) que ha sido intervenido quirúrgicamente, la reanudación del tratamiento con el anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, supuesto que se haya establecido una adecuada hemostasia. En procedimientos con buena hemostasia, se puede reanudar el tratamiento a las 4-6 horas de la cirugía. En el caso de cirugía abdominal mayor o urológica se debe esperar a que no haya hemorragia activa por los drenajes.

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Tiempo entre inserción o retirada del catéter y (siguiente) dosis del anticoagulante*	≥ 2 horas	≥ 6 horas (24 horas en caso de punción traumática)	≥ 5 horas	≥ 2 horas†
Tiempo entre última dosis del anticoagulante e inserción o retirada del catéter	No especificado en la ficha técnica. Al menos 2 vidas medias* (≥ 26 horas)	≥ 18 horas	20-30 horas	≥ 12 horas†

Tabla II-3. Intervalos de tiempo a tener en cuenta cuando se utiliza la anestesia espinal con los anticoagulantes orales de acción directa. Fuentes: Fichas Técnicas autorizadas de Pradaxa, Xarelto y Eliquis; \*Rosencher *et al.* 2007. a. Si existe una punción traumática, la siguiente/ primera dosis del anticoagulante se debe retrasar 24 horas. †Savaysa® (edoxaban) product information (FDA).

### RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS ACOD.

1. En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención, así como la función renal.
2. Es fundamental conocer cuándo se administró la última dosis.
3. En cirugía programada, se recomienda esperar al menos 24 h en caso de riesgo hemorrágico bajo y al menos 48 h en caso de riesgo hemorrágico moderado-alto.
4. En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 12 h tras la última dosis si es posible, y se deberá optar habitualmente por anestesia general.
5. Solo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará la administración de un antídoto específico (idarucizumab en el caso de dabigatrán) o concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa (cuando no haya antídoto específico; ej.: inhibidores del FXa), ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.
6. En caso de anestesia espinal concomitante, se deberán respetar unos tiempos mínimos entre inserción/retirada del catéter y dosis del anticoagulante.

7. La reanudación del tratamiento con el nuevo anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, siempre que se haya establecido una adecuada hemostasia.

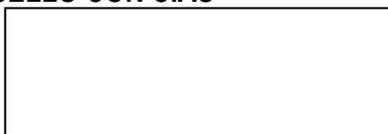
## Informe para Prescripción y Visado de DABIGATRÁN, RIVAROXABÁN, APIXABÁN Y EDOXABÁN en prevención del ictus y embolia sistémica en FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR.

FILIACIÓN DEL PACIENTE	
Nombre y apellidos	
N.º Afiliación SS	
Fecha nacimiento (edad)*	_____ (____)
TRATAMIENTO	
<input type="checkbox"/> DABIGATRÁN 150 mg 1 cáps/12 h durante _____	<input type="checkbox"/> RIVAROXABÁN 20 mg 1 comp/día durante _____
<input type="checkbox"/> DABIGATRÁN 110 mg 1 cáps/12 h durante _____	<input type="checkbox"/> RIVAROXABÁN 15 mg 1 comp/día durante _____
<input type="checkbox"/> APIXABÁN 5 mg 1 comp/12 h durante _____	<input type="checkbox"/> APIXABÁN 2.5 mg 1 comp/12 h durante _____
<input type="checkbox"/> EDOXABÁN 60 mg 1 comp/24h durante _____	<input type="checkbox"/> EDOXABÁN 30 mg 1 comp/24h durante _____
INDICACIÓN	
<input type="checkbox"/> PREVENCIÓN ICTUS Y EMBOLIA SISTÉMICA EN PACIENTES ADULTOS CON FANV, CON 1 O MÁS FACTORES DE RIESGO	
<b>Factores de riesgo (<math>\geq 1</math>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ictus, ataque isquémico transitorio previos.</li> <li><input type="checkbox"/> Insuficiencia cardiaca sintomática mayor/igual Clase 2 escala New York Heart Association (NYHA).</li> <li><input type="checkbox"/> Edad <math>\geq 75</math> años.</li> <li><input type="checkbox"/> Diabetes mellitus.</li> <li><input type="checkbox"/> Hipertensión.</li> </ul>	
<b>Valoración del riesgo tromboembólico:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <math>CHA_2DS_2-VASc \geq 2</math> [valorar cuidadosamente si <math>CHA_2DS_2-VASc=2</math> por suma de <i>sexo femenino</i> (1) y <i>enf. vascular</i> (1)]</li> <li><input type="checkbox"/> <math>CHA_2DS_2-VASc</math> 0-1 <u>cardioversión/ablación</u> en FANV. Fecha prevista: _____ (Máx. tratamiento 90 días)</li> <li><input type="checkbox"/> <math>CHA_2DS_2-VASc \geq 1</math> (Individualizar).</li> </ul>	
<b>Criterios de inclusión (marcar al menos 1 <input type="checkbox"/>):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con antagonistas de la vitamina K o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina. Especificar: _____ (aportar informe)</li> <li><input type="checkbox"/> Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) en los que los beneficios de la anticoagulación superen el riesgo hemorrágico.</li> <li><input type="checkbox"/> Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.</li> <li><input type="checkbox"/> Tratamiento con AVK y episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.</li> <li><input type="checkbox"/> Tratamiento con AVK e imposibilidad de INR en rango (2-3) (&lt;65% de controles en rango durante 3 meses); TRT (Indicar valor): _____</li> <li><input type="checkbox"/> Imposibilidad de acceso al control de INR convencional. Justificación _____ (imposibilidad de un seguimiento de INR en centros sanitario, no disponer de enlace o cuidados de hospitalización domiciliaria)</li> </ul>	
<b>Tratamiento previo con AVK:</b> _____ (especificar medicamento, posología y duración del tratamiento)	
INFORMACIÓN CLÍNICA	
Fecha analítica: _____	<b>Peso:</b> _____ Kg DABIGATRÁN: <50kg, estrecha monitorización clínica. APIXABÁN / EDOXABÁN: $\leq 60$ kg, ajuste de dosis.
Creatinina sérica _____ mg/dl Aclaramiento de Creatinina _____ ml/min	DABIGATRÁN: Contraindicado <30ml/min, IR grave RIVAROXABÁN: No recomendado <15 ml/min. Precaución 16-49 ml/min, dosis reducida. APIXABÁN: No recomendado <15 ml/min. Precaución 16-29 ml/min, dosis reducida /Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l) posible ajuste de dosis. EDOXABÁN: No recomendado < 15 ml/min. 16-50 ml/min (IR moderada o grave) ajuste dosis.
Niveles GOT: _____ Niveles GPT: _____	RIVAROXABÁN DABIGATRÁN: Pacientes con enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT>2LSN): No se recomienda su uso. APIXABÁN / EDOXABÁN: No se recomienda en insuficiencia hepática grave. Emplear con precaución con enzimas hepáticas elevadas (GOT/GPT>2LSN) o bilirrubina total $\geq 1,5$ LSN.
<b>Evaluar la función renal</b> antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento <u>mínimo una vez al año</u> y en aquellas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría estar disminuida o deteriorada. <b>Evaluar la función hepática</b> al <u>inicio del tratamiento</u> , además para Edoxabán se evaluará periódicamente en pacientes tratados durante más de un año.	

<b>SITUACIONES QUE REQUIEREN AJUSTE DE DOSIS.</b>			
<b>DABIGATRÁN 110 mg/12 h</b>	<b>RIVAROXABÁN 15 MG/24 h</b>	<b>APIXABÁN 2,5 MG/12 h</b>	<b>EDOxabÁN 30 mg/24 h</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad ≥ 80 años.</li> <li>- Tratamiento con verapamilo.</li> <li>- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min) y/o edad 75-79 años cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: peso &lt; 50 kg, AAS, AINE, clopidogrel, medicación concomitante con inhibidores de gp-P como amiodarona, quinidina, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-49 ml/min).</li> <li>- Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min).</li> <li>- Pacientes con FANV y con al menos 2 de las siguientes características:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad ≥ 80 años.</li> <li>- Peso Corporal ≤ 60 kg</li> <li>- Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min)</li> <li>- Pacientes con peso corporal ≤ 60 kg.</li> <li>- Pacientes con uso concomitante de los siguientes inhibidores de la proteína P (P-gp): ciclosporina, drodenarona, eritromicina o ketoconazol.</li> </ul>
<b>CONTRAINDICACIONES (revise que el paciente NO las presenta)</b>			
<b>Contraindicaciones generales al tratamiento con ACO (ya sea con AVK o con ACOD)</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente poco colaborador y que no esté bajo supervisión. – Embarazo</li> <li>- Cirugía reciente o prevista en el sistema nervioso central. – Enfermedades hepáticas o renales graves.</li> <li>- Hipertensión arterial grave y/o no controlada – Hemorragia aguda en las 2 últimas semanas.</li> <li>- Alergia al principio activo o excipientes. - Alteración de hemostasia hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> </ul>			
<b>Contraindicaciones específicas de los ACODs</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia a principio activo o excipientes (Dabi: colorante amarillo anaranjado E110, Rivaroxabán / Apixabán: lactosa monohidrato)</li> <li>- Hemorragia activa clínicamente significativo</li> <li>- Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia</li> <li>- Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto cambio de terapia anticoagulante oral, o cuando se administren HNF para mantenimiento la permeabilidad de catéter arterial o venoso central.</li> </ul>			
<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxabán</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal grave (ACr &lt; 30 ml/min)</li> <li>- Insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia.</li> <li>- Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol y drodenarona.</li> <li>- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.</li> <li>- Embarazo o lactancia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.</li> <li>- Hipertensión grave no controlada</li> <li>- Embarazo o lactancia.</li> </ul>
<b>PRECAUCIONES/INTERACCIÓN RELEVANTES</b>			
<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxabán</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Precaución con medicamentos afectan la hemostasia: AAS, AINES, antiagregantes.</li> </ul>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores potentes de la gp-P.</li> <li>- Inductores de la gp-P.</li> <li>- Inhibidores de la proteasa VIH (ritonavir) (no se recomienda).</li> <li>- Estrecha vigilancia con claritromicina en IR.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inhibidores potentes del CYP3A4 y P-gp: antimicóticos azólicos sistémicos, inhibidores proteasa de VIH (ritonavir).</li> <li>- Precaución en IRI e inhibidores potentes CYP3A4.</li> <li>- Precaución con inductores potentes del CYP3A4.</li> <li>- Drodenarona (evitar con Rivaroxabán)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medicamentos que aumenten el vaciado gástrico y la motilidad intestinal puede reducir su absorción.</li> <li>- Precaución con Inductores gp-P</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicar al paciente que no deben sacar la cápsula del blíster hasta el momento de la toma por aumento del riesgo de hemorragia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Debe tomarse con alimentos.</li> <li>- Puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana <u>inmediatamente</u> antes de su uso y administrarse por vía oral.</li> <li>- Contiene Lactosa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contiene lactosa. No tomar en caso de intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa.</li> </ul>	

**INDICACIÓN NO FINANCIADA POR EL SNS:** Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), prevención de las recurrencias de la TVP y de EP en adultos.

**SELLO CON CIAS**



..... de ..... de 201.....

**Firma del facultativo**

### ANEXO III

<b>Código:</b>		<b>RECOMENDACIÓN DE USO DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS COMO TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN PACIENTES SOMETIDOS A ABLACIÓN DE VENAS PULMONARES</b>
<b>Fecha:</b>	<b>01/2018</b>	
<b>Elaborado por:</b>	<b>GTMB_ACOD</b>	
<b>Aprobado por:</b>	<b>CRFT</b>	

### Índice

---

1. Patología.....
2. Objetivo.....
3. Justificación.....
4. Criterios de inclusión de pacientes.....
5. Tratamiento farmacológico.....
6. Seguimiento clínico.....
7. Bibliografía.....

## 1. Patología

---

Fibrilación auricular no valvular y tratamiento anticoagulante en relación con el procedimiento de ablación de venas pulmonares.

## 2. Objetivo

---

Establecer un protocolo de utilización de los fármacos anticoagulantes orales directos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) en pacientes previamente no anticoagulados que vayan a ser sometidos a un procedimiento de ablación de venas pulmonares como tratamiento de la fibrilación auricular.

## 3. Justificación y alternativas terapéuticas

---

Desde la introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular (FANV) para prevenir sus complicaciones embólicas, han aparecido diversos artículos referentes a su utilización en pacientes sometidos a ablación de venas pulmonares. Las publicaciones disponibles (en su mayoría estudios observacionales, varios ensayos aleatorizados, y algunos metaanálisis que incluyen algunos de los estudios anteriores) analizan el uso de estos fármacos frente a la utilización de antagonistas de la vitamina K (AVK). Los distintos estudios publicados, que engloban la totalidad de los ACOD disponibles en la actualidad (dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban) llegan a unas conclusiones similares al resto de estudios disponibles que analizan los ACOD en la FANV en general, y que podrían resumirse en que: 1) son fármacos seguros para su uso tras la ablación de la FANV, 2) el índice de complicaciones embólicas y/o hemorrágicas no es diferente del que presentan los fármacos AVK clásicamente empleados y 3) en algunos estudios podrían ser incluso más seguros que los AVK por presentar una menor incidencia de complicaciones (si bien dichos estudios incluyen un número limitado de pacientes o bien se trata de metaanálisis de diferentes estudios).

Existe el consenso en la actualidad de mantener el tratamiento anticoagulante al menos durante 2 meses después del procedimiento de ablación de venas pulmonares. Tras dicho período, se aconseja mantener o no dicho tratamiento en función del riesgo embólico del paciente, para lo cual solemos recurrir a la escala CHADS-VaSC según

la cual, pacientes con score 0 no precisarían anticoagulación oral crónica por bajo riesgo cardioembólico y pacientes con score mayor o igual que 2 sí lo precisarían, recomendándose individualizar la decisión en paciente con score 1.

Dado que el procedimiento de ablación de venas pulmonares puede realizarse a paciente previamente anticoagulados o no (en función de su perfil de riesgo), lo habitual es que los pacientes ya anticoagulados mantengan su tratamiento previo tras el procedimiento. Los pacientes previamente no anticoagulados (por tratarse de pacientes de bajo riesgo embólico), deben no obstante mantener un tratamiento anticoagulante en los primeros dos meses tras la ablación. En estos pacientes de bajo riesgo embólico los ACOD ofrecen varias ventajas sobre los AVK, entre las que podríamos destacar:

- Inicio rápido de la anticoagulación tras la ablación.
- Efecto anticoagulante homogéneo y estable desde su inicio.
- No precisan controles de coagulación durante el tiempo que dura el tratamiento.
- No precisan tratamiento puente con heparina subcutánea.

El periodo de tiempo posterior a la ablación se considera que es de alto riesgo embólico. Las características de los ACOD los convierten en unos fármacos ideales por las características previamente enumeradas. Su uso en un período de tiempo limitado (2 meses) evita muchas de las complicaciones de los AVK, principalmente la necesidad de un tratamiento puente con heparina que a veces debe prolongarse en el tiempo más de lo deseado y las fluctuaciones del INR asociadas al tratamiento con AVK, que principalmente ocurren al empezar a utilizar el fármaco.

Por todo ello, proponemos la utilización de ACOD tras el procedimiento de ablación de venas pulmonares en aquellos pacientes que precisen un tiempo corto de anticoagulación según su perfil de riesgo embólico.

#### 4. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

---

Los pacientes incluidos en este protocolo son paciente con fibrilación auricular no valvular sin factor de riesgo (ictus/ataque isquémico transitorio previos, insuficiencia cardíaca sintomática mayor/igual Clase 2 escala NYHA, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus y/o hipertensión), no anticoagulados previamente y con bajo riesgo tromboembólico, que van a ser sometidos a un procedimiento de ablación de venas pulmonares y requieren durante un tiempo limitado de anticoagulación (2 meses).

Quedan excluidos los pacientes previamente anticoagulados (con fármacos antivitaminas K o ACOD) que continuarán tras el procedimiento de ablación con el tratamiento que tomaban previamente. Así como aquellos pacientes no anticoagulados previamente que por criterios de riesgo embólico precisen anticoagulación oral indefinida, para los cuales se seguirán las recomendaciones del “Documento de consenso sobre anticoagulantes orales de acción directa en fibrilación auricular no valvular”.

#### 5. Tratamiento farmacológico: dosis, pauta de tratamiento, duración

---

A. Dabigatran (Pradaxa): 150 mg/12 horas. Tres meses. Ajuste de dosis (110 mg/12 horas) según recomendación general de uso del fármaco.

B. Rivaroxaban (Xarelto): 20 mg/24 horas. Tres meses. Ajuste de dosis (15 mg/24 horas) según recomendación general de uso del fármaco.

C. Apixaban (Eliquis): 5 mg/12 horas. Tres meses. Ajuste de dosis (2.5 mg/12 horas) según recomendación general de uso del fármaco.

D. Edoxaban (Lixiana): 60 mg/24 horas. Tres meses. Ajuste de dosis (30 mg/24 horas) según recomendación general de uso del fármaco.

Aunque la duración habitual del tratamiento se establece en 2 meses, se propone un mes más de tratamiento para contar con un margen razonable en la práctica clínica.

#### 6. Seguimiento clínico

---

El seguimiento clínico de estos pacientes es el habitual en el grupo de pacientes sometidos a un procedimiento de ablación de venas pulmonares y a la vez tratados con un fármaco anticoagulante oral directo, incluyendo monitorización periódica de función renal para adecuar la posología del fármaco.

#### 7. Bibliografía

---

1. Steffel J, Ruff CT, Hamershock RA, Murphy SA, Senior R, Roy D, Lanz HJ, Mercuri MF, Antman EM, Giugliano RP. First experience with edoxaban and atrial fibrillation ablation. Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Int J Cardiol.* 2017; 244: 192-5.

2. Vlachos K, Efremidis M, Bazoukis G, Letsas KP, Saplaouras A, Georgopoulos S, Karamichalakis N, Rokiza A, Sakellaropoulou A, Kolokathis AM, Efremidis T, Asvestas D, Sideris A. Safety and efficacy of DOACs vs acenocoumarol in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2017; 40: 847-52.
3. Nishizaki K, Itoh T, Kimura M, Tsushima Y, Shoji Y, Kinjo T, Ishida Y, Sasaki K, Horiuchi D, Sasaki S, Tomita H, Okumura K. Safety and efficacy of contemporary catheter ablation for atrial fibrillation patients with a history of cardioembolic stroke in the era of direct oral anticoagulants. *J Cardiol.* 2017; 70: 86-91.
4. Okishige K, Nakamura T, Aoyagi H, Kawaguchi N, Yamashita M, Kurabayashi M, Suzuki H, Asano M, Shimura T, Yamauchi Y, Sasano T, Hirao K. Comparative study of hemorrhagic and ischemic complications among anticoagulants in patients undergoing cryoballoon ablation for atrial fibrillation. *J Cardiol.* 2017; 69: 11-5.
5. Wu S, Yang YM, Zhu J, Wan HB, Wang J, Zhang H, Shao XH. Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants Compared With Uninterrupted Vitamin K Antagonists in Patients Undergoing Catheter Ablation for Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:926 – 934.
6. Kawabata M, Sasaki T, Maeda S, Shirai Y, Yamauchi Y, Nitta J, Goya M, Hirao K. Rivaroxaban for periprocedural anticoagulation therapy in Japanese patients undergoing catheter ablation of paroxysmal non-valvular atrial fibrillation. *Int Heart J.* 2016; 57: 712-6.
7. Blandino A, Bianchi F, Biondi-Zoccai G, Grossi S, Conte MR, Rametta F, Gaita F. Apixaban for periprocedural anticoagulation during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 1691 patients. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016; 46: 225-36.
8. Di Biase L, Lakkireddy D, Trivedi C, Deneke T, Martinek M, Mohanty S, Mohanty P, Prakash S, Bai R, Reddy M, Gianni C, Horton R, Bailey S, Sigmund E, Derndorfer M, Schade A, Mueller P, Szoelloes A, Sanchez J, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Gallinghouse GJ, Hongo RH, Beheiry S, Purerfellner H, Burkhardt JD, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted periprocedural apixaban administration in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Results from a multicenter study. *Heart Rhythm* 2015;12:1162 – 1168.
9. Kaess BM, Ammar S, Reents T, Dillier R, Lennerz C, Semmler V, Grebmer C, Bourier F, Buiatti A, Kolb C, Deisenhofer I, Hessling G. Comparison of safety of left atrial catheter ablation procedures for atrial arrhythmias under continuous anticoagulation with apixaban versus phenprocoumon. *Am J Cardiol* 2015;115: 47–51.
10. Cappato R, Marchlinski FE, Hohnloser SH, Naccarelli GV, Xiang J, Wilber DJ, Ma CS, Hess S, Wells DS, Juang G, Vijgen J, Hugl BJ, Balasubramaniam R, De Chillou C, Davies DW, Fields LE, Natale A, VENTURE-AF Investigators. Uninterrupted rivaroxaban vs uninterrupted vitamin K antagonists for catheter ablation in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2015;36:1805– 1811.
11. Santarpia G, De Rosa S, Polimeni A, Giampa S, Micieli M, Curcio A, Indolfi C. Efficacy and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants versus Vitamin K

Antagonist OralAnticoagulants in Patients Undergoing Radiofrequency Catheter Ablation of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. PLoS One 2015;10:e0126512.

12. Lu D, Zhang Q, Liu Q, Wang K, Wang S, Shan Q. Bleeding risks with novel oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and network meta-analysis. J Interv Card Electrophysiol. 2015; 44: 105-11.

13. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, Vallakati A, Mansour MC, Santangeli P, Gangireddy S, Swarup V, Chalhoub F, Atkins D, Bommana S, Verma A, Sanchez JE, Burkhardt JD, Barrett CD, Baheiry S, Ruskin J, Reddy V, Natale A. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. J Am Coll Cardiol 2014;63:982–988.

14. Providencia R, Marijon E, Albenque JP, Combes S, Combes N, Jourda F, Hireche H, Morais J, Boveda S. Rivaroxaban and dabigatran in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. Europace 2014;16:1137 – 1144.

15. Stepanyan G, Badhwar N, Lee RJ, Marcus GM, Lee BK, Tseng ZH, Vedantham V, Olgin J, Scheinman M, Gerstenfeld EP. Safety of new oral anticoagulants for patients undergoing atrial fibrillation ablation. J Interv Card Electrophysiol 2014;40: 33–38.

16. Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P, Mohanty P, Sanchez JE, Horton R, et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: Results from the role of coumadin in preventing thromboembolism in atrial fibrillation (AF) patients undergoing catheter ablation (COMPARE) randomized trial. Circulation 2014; 129: 2638 – 2644.

17. Dillier R, Ammar S, Hessling G, Kaess B, Pavaci H, Buiatti A, et al. Safety of continuous periprocedural rivaroxaban for patients undergoing left atrial catheter ablation procedures. Circ Arrhythm Electrophysiol 2014; 7: 576 – 582.

18. Garton AB, Dudzinski J, Kowey PR. Oral anticoagulant use around the time of atrial fibrillation ablation: a review of the current evidence of individual oral anticoagulant use for periprocedural atrial fibrillation ablation thromboembolic prophylaxis. J Cardiovasc Electrophysiol. 2014; 25: 1411-8.

19. Aryal MR, Ukaigwe A, Pandit A, Karmacharya P, Pradhan R, Mainali NR, Pathak R, Jalota L, Bhandari Y, Donato A. Meta-analysis of efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin or dabigatran in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2014; 114: 577-82.

20. Hohnloser SH, Camm AJ. Safety and efficacy of dabigatran etexilate during catheter ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis of the literature. Europace 2013; 15:1407 – 1411.

21. Piccini JP, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Outcomes following cardioversion and atrial fibrillation ablation in patients treated with rivaroxaban and warfarin in the ROCKET AF Trial. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1998–2006.

22. Kim JS, She F, Jongnarangsin K, et al. Dabigatran vs warfarin for radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10:483–9.
23. Bassiouny M, Saliba W, Rickard J, et al. Use of dabigatran for periprocedural anticoagulation in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013;6:460–6.
24. Eitel C, Koch J, Sommer P, et al. Novel oral anticoagulants in a real-world cohort of patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15:1587–93.
25. Kaiser DW, Streur MM, Nagarakanti R, Whalen SP, Ellis CR. Continuous warfarin versus periprocedural dabigatran to reduce stroke and systemic embolism in patients undergoing catheter ablation for atrial fibrillation or left atrial flutter. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 37: 241 – 247.
26. Maddox W, Kay GN, Yamada T, Osorio J, Doppalapudi H, Plumb VJ, Gunter A, McElderry HT. Dabigatran versus warfarin therapy for uninterrupted oral anticoagulation during atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013; 24: 861-5.
27. Nin T, Sairaku A, Yoshida Y, Kamiya H, Tatematsu Y, Nanasato M, Inden Y, Hirayama H, Murohara T. A randomized controlled trial of dabigatran versus warfarin for periablation anticoagulation in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2013; 36: 172-9.
28. Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L, et al. Feasibility and safety of dabigatran versus warfarin for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1168–74.
29. Winkle RA, Mead RH, Engel G, et al. The use of dabigatran immediately after atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23:264–8.
30. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen SA, et al. 2012 HRS/EHRA/ ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace* 2012; 14: 528 – 606.
31. Snipelisky D, Kauffman C, Prussak K, Johns G, Venkatachalam K, Kusumoto F. A comparison of bleeding complications post-ablation between warfarin and dabigatran. *J Interv Card Electrophysiol*. 2012; 35: 29-33.