

GUÍA CLÍNICA DE CONSENSO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN CASTILLA Y LEÓN



socalemFYC



SOCIEDAD
CASTELLANO-LEONESA DE
Cardiología



Sociedad de
Neurología
Castilla y León

GUÍA CLÍNICA DE CONSENSO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN CASTILLA Y LEÓN

Sociedad Castellano y Leonesa
de Medicina de Familia y Comu-
nitaria (socalemFYC)

Sociedad Española de Médicos
de Atención Primaria (SEMER-
GEN-Castilla y León)

Sociedad Española de Médicos
Generales y de Familia (SEMG-
Castilla y León)

Sociedad Española de Medici-
na de Urgencias y Emergencias
(SEMES-Castilla y León)

Sociedad Castellano y Leonesa
de Hematología y Hemoterapia
(SCLHH)

Sociedad Castellano y Leonesa
de Cardiología (SOCALEC)

Sociedad Castellano y Leonesa
de Neurología (SONCyL)

Sociedad Castellano-Leonesa-
Cántabra de Medicina Interna
(SOCALMI)

Septiembre 2014

GUÍA CLÍNICA DE CONSENSO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN CASTILLA Y LEÓN

Esta Guía de Consenso está elaborada por el Grupo de Trabajo constituido por representantes de todas las Sociedades Científicas participantes.

Su realización ha contado con el soporte de Bayer, no habiendo influido en la elaboración ni los contenidos de la Guía.

Coordinación

Ángel Carlos Matía Cubillo (socalemFYC)

Autores (orden alfabético por apellido):

Ángel Díaz Rodríguez (SEMERGEN-CyL)

Luis Javier García Frade (SCLHH)

Sonia Herrero Velazquez (SONCyL)

Luis Manuel López Ballesteros (SEMG-CyL)

Ángel Carlos Matía Cubillo (socalemFYC)

Demetrio Sánchez Fuentes (SOCALMI)

Susana Sánchez Ramón (SEMES-CyL)

José Luis Santos Iglesias (SOCALEC)

Conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflicto de intereses respecto a la elaboración del presente manuscrito, realizado expresamente por encargo de sus respectivas sociedades científicas.

Introducción

La realización de esta “Guía de Bolsillo” ha sido consensuada entre las principales Sociedades Científicas del ámbito Hospitalario y de Atención Primaria, que intervienen en el manejo de la anticoagulación oral.

La finalidad de la Guía es que sirva de ayuda a la hora de tomar decisiones en la práctica clínica con los pacientes con tratamiento anticoagulante oral, realidad cada vez más frecuente por los avances diagnósticos y el progresivo envejecimiento de la población, evitando en lo posible la variabilidad en su abordaje.

Aunque se ha sido especialmente meticuloso con las revisiones y correcciones de todo el material que aparece en esta Guía, podrían existir erratas, motivo por el cual los autores y editores no se hacen responsables de las consecuencias que pudieran derivarse de estas, también se debe tener en cuenta que todos los aspectos farmacoterapéuticos están en continua revisión conforme aparecen nuevos estudios y evidencias, por lo que las indicaciones, contraindicaciones, posología, efectos secundarios o interacciones podrían ser modificadas en el futuro.

Se ha procedido a realizar una revisión de forma sistematizada, de las principales evidencias científicas actualizadas y publicadas, prioritariamente en las fuentes de datos secundarias, y en segundo lugar accediendo a las fuentes primarias bibliográficas y fichas técnicas de los medicamentos.

Para clasificar la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones, se ha utilizado el sistema SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

Nivel de evidencia	Tipo de estudio
1++	Meta-análisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o Estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.
Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o Una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+ directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o Extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o Extrapolación de estudios calificados como 2+.

INDICE

Indicaciones	15
Contraindicaciones	23
Mecanismo de acción y farmacocinética	27
Interacciones	31
Efectos secundarios	39
Inicio del tratamiento	43
Control y seguimiento	47
Manejo de complicaciones	51
Situaciones especiales	55
Criterios de Interconsulta	63

1

Indicaciones

1.1. Anticoagulantes orales antivitamina K (AVK)

El más utilizado en nuestro medio es acenocumarol, aunque en la mayoría de países europeos es warfarina.

1.1.1. Fibrilación auricular (FA)

Es la arritmia crónica más frecuente, duplica el riesgo de muerte e incrementa el riesgo tromboembólico más de 5 veces, siendo la indicación más frecuente de anticoagulación oral. La prevención en la FA del tromboembolismo, es la medida que más impacto tiene en la reducción de la morbi-mortalidad asociada (**A1++**). La evaluación inicial de tratar se basa en el cálculo del riesgo tromboembólico mediante la escala CHADS₂, más sencilla, o con la nueva escala CHA₂DS₂-VAS_c que aumenta el valor predictivo, las Guías de la Sociedad Europea y Española de Cardiología establecen que esta escala es mejor para identificar a los pacientes de riesgo "verdaderamente bajo", y el cálculo del riesgo de hemorragia con la escala HAS-BLED (alto riesgo de sangrado con ≥ 3 puntos).

CHADS ₂		
C (Congestive heart failure)	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H (Hypertension)	Historia de hipertensión arterial	1
A (Age)	Edad ≥ 75 años	1
D (Diabetes)	Historia de diabetes mellitus	1
S2 (Stroke)	Historia de ictus/AIT	2
Puntuación máxima		6

Abordaje del riesgo tromboembólico	
CHADS ₂ = 0	No tratar o AAS preferible no tratar
CHADS ₂ = 1	TAO o AAS preferible TAO
CHADS ₂ ≥ 2	TAO

CHA ₂ DS ₂ -VAS _c		
C (Congestive heart failure)	Historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva	1
H (Hypertension)	Historia de hipertensión arterial	1
A (Age)	Edad ≥ 75 años	2
D (Diabetes)	Historia de diabetes mellitus	1
S2 (Stroke)	Historia de ictus/AIT	2
Vascular disease	Enfermedad vascular	1
Age 65-74	Edad 65-74 años	1
Sex female	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9

HAS-BLED		
H (Hypertension)	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	1
A (Abnormal kidney and/or liver function)	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 $\mu\text{mol/L}$ ($\geq 2,3$ 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 ó 2
S (Stroke)	Historia previa de ictus	1
B (Bleeding)	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
L (Labile INR)	INR inestable (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
E (Elderly)	Edad ≥ 65 años	1
D (Drugs and/or alcohol)	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/o ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 ó 2
Puntuación máxima		9
Alto riesgo de sangrado con ≥ 3 puntos		

Abordaje del riesgo tromboembólico	
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c = 0$	No tratar o AAS preferible no tratar
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c = 1$ (Excepto ser mujer)	TAO o AAS preferible TAO
$\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VAS}_c \geq 2$	TAO

TAO = tratamiento anticoagulante oral

En los nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular con indicación de anticoagulación tras valorar el beneficio/riesgo con estas escalas, aunque los nuevos anticoagulantes orales suponen una alternativa eficaz y segura en la prevención de un primer ictus, en el momento

actual, en base a los datos disponibles y teniendo en cuenta la corta experiencia desde su implantación en la práctica clínica, diferentes Sociedades Científicas y Guías de Práctica Clínica, recomiendan iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales anti vitamina K (AVK) salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa, coincidiendo con las recomendaciones del Ministerio de Sanidad. Sin embargo ya existen algunas propuestas que consideran su indicación como de primera elección en la prevención primaria para la mayoría de los pacientes con FA no valvular (Guías de la Sociedad Europea y Española de Cardiología) o en el caso de que ya hayan tenido un ictus o AIT para la prevención secundaria de las recurrencias de nuevos ictus (Sociedad Española de Neurología).

Los pacientes con FA asociada a valvulopatía mitral, aórtica, prolapso mitral o bioprótesis valvular, tienen indicación de anticoagulación oral salvo contraindicación para ello (**C2+**).

1.1.2. Valvulopatías

En los siguientes casos tienen indicación de anticoagulación oral salvo contraindicación para ello (**B2+**).

- Valvulopatía mitral con embolismo sistémico previo, o hipertrofia de aurícula izquierda (HAI) > 55 mm en ecocardiograma.
- Prolapso de la válvula mitral con AIT a pesar de tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS) o embolismo sistémico documentado.
- Valvulopatía aórtica con embolismo sistémico previo.
- Bioprótesis valvulares con embolismo sistémico previo, trombos en AI o AI > 55 mm
- Prótesis valvulares mecánicas.

1.1.3. Cardiopatía isquémica

En pacientes con IAM y riesgo elevado embolígeno: IAM anterior extenso, disfunción severa del VI ($FE < 35\%$), insuficiencia cardíaca, historia de embolismo sistémico o embolismo pulmonar, trombosis parietal demostrada en el ecocardiograma bidimensional o fibrilación auricular.

Se debe revisar si existe indicación definitiva a los 3-6 meses.

1.1.4. Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y del tromboembolismo pulmonar (TEP)

Prevención 1ª postquirúrgica y 2ª de TVP, proximal o distal y del TEP.

Se debe revisar a los 3-6 meses si existe indicación definitiva.

1.1.5. Miocardiopatía dilatada

Asociada a una fracción de eyección (FE) $< 30\%$ (D2+).

1.2. Nuevos anticoagulantes orales selectivos de acción directa (NACOS)

1.2.1. Fibrilación auricular (FA) no valvular

Tienen la indicación los tres disponibles en la actualidad, dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

Tras valorar la indicación de anticoagular con una escala de cálculo del riesgo tromboembólico ($CHADS_2$ o CHA_2DS_2 -VAS₂), según las recomendaciones del Ministerio de Sanidad se considera el uso de los nuevos anticoagulantes orales (A1++) en:

- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación al uso de acenocumarol o warfarina.

- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (excepto durante la fase aguda).
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de hemorragia intracraneal, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.
- 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.

1.2.2. Prevención primaria del tromboembolismo venoso en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera

Tienen la indicación los tres disponibles en la actualidad, dabigatran, rivaroxaban y apixaban.

1.2.3. Tratamiento de la TVP y del TEP, y prevención secundaria de la TVP y del TEP

Tienen la indicación los tres disponibles en la actualidad, dabigatran, rivaroxaban y apixaban, aunque no está financiada actualmente.

1.2.4. Síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados

Solo tiene la indicación rivaroxaban, en asociación con antiagregantes.

12

Contraindicaciones

2.1. AVK: 4-Hidroxycumarinas: acenocumarol, warfarina

Se ha de valorar siempre el riesgo individual de hemorragia del paciente frente al beneficio de la terapia.

Para la estimación del riesgo de sangrado con dicumarínicos se utiliza la Clasificación HAS-BLED, siendo la puntuación máxima 9 puntos, una puntuación ≥ 3 indica riesgo elevado de sangrado con dicumarínicos.

a) Absolutas:

- Alergia al medicamento.
- Aneurisma cerebral.
- Primer trimestre del embarazo.
- Falta de cooperación del paciente e imposibilidad para cumplir el tratamiento.
- Hemorragia activa.
- HTA severa no controlada (TA>180/100).

b) Relativas:

- Alteración de la hemostasia.
- Cirugía mayor reciente.
- Derrame pericárdico.
- Endocarditis bacteriana.
- Insuficiencia renal o hepática grave.
- Úlcus activo.

2.2. Anticoagulantes orales de acción directa: dabigatran, rivaroxaban, apixaban

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Alteración de la hemostasia.
- Embarazo y lactancia.

- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Prótesis valvulares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min con Dabigatran y ACr < 15 ml/min con Rivaroxaban y apixaban).
- Tratamiento con ketoconazol, itraconazol o voriconazol por vía sistémica. Dabigatran con ciclosporina, tacrolimus y dronedarona. Rivaroxaban y apixaban con inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir.

3

Mecanismo de acción y farmacocinética

3.1. AVK: 4-Hidroxycumarinas: acenocumarol, warfarina

Actúan inhibiendo la acción de la vitamina K, impidiendo que intervenga en el hígado a nivel de la gammacarboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores de coagulación II, VII, IX, X, proteína C y S, sintetizándose proteínas carentes en residuos de ácido carboxiglutámico, y por tanto incapaces de participar en el proceso de la coagulación.

Aunque con características farmacodinámicas similares existen diferencias farmacocinéticas significativas. Así el **acenocumarol** alcanza la concentración plasmática máxima entre 1-3 horas de su ingesta, con una vida media de 8-11 horas; sin embargo su efecto anticoagulante no se obtiene hasta las 36-72 horas ya que es necesario que se vayan consumiendo los factores mencionados (VII-6h, IX-24h, X-40h, II-60h). La **warfarina** alcanza la concentración plasmática máxima entre 1-9 horas de su ingesta, con una vida media de 31-48 h; aunque su efecto anticoagulante no se obtiene hasta las 48-120 horas.

Estos anticoagulantes se caracterizan además por tener un estrecho margen terapéutico y por la variabilidad individual de la dosis-respuesta influenciada por factores genéticos, así como por consumo de alcohol, ciertos alimentos, otros medicamentos o por procesos intercurrentes como infecciones.

3.2. Inhibidores selectivos de la trombina o factor II_a: dabigatran

Actúan inhibiendo directamente la trombina o factor II_a de forma competitiva y reversible.

Tras la administración oral el perfil farmacocinético de dabigatran en plasma se caracteriza por un incremento rápido de las concentraciones plasmáticas, alcanzándose la concentración máxima entre las 0,5 y 2 horas posteriores a la administración. Presenta una baja unión a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (35%). Su vida

media es de aproximadamente 12-14 horas, no dependiendo de la dosis.

El dabigatran inhibe la trombina y la agregación plaquetaria inducida por trombina. Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de la coagulación, su inhibición impide la formación de trombos.

3.3. Inhibidores selectivos del factor X_a: rivaroxaban, apixaban

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor X_a, altamente selectivo.

Se alcanza la concentración máxima entre las 2 y 4 horas posteriores a su administración. La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, alrededor del 95%. Después de la administración por vía oral la vida media oscila entre 7 y 11 horas.

La inhibición del factor X_a interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo la formación de trombos. No tiene efecto sobre las plaquetas, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Apixaban es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor X_a.

Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas 3 a 4 horas después de su ingesta. La unión a proteínas plasmáticas es de casi el 90%. Tras su administración por vía oral la vida media es de aproximadamente 12 horas.

Al inhibir el factor X_a, apixaban previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. No tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

14

Interacciones

Aunque todo tratamiento puede implicar un riesgo de interacción, solo un número limitado de ellas es significativo desde el punto de vista clínico.

Hay que tener presente que existe una amplia cantidad de principios activos que van apareciendo en el mercado, y que pueden tener interacciones con los anticoagulantes orales aunque no se hayan descrito aún.

Las heparinas, trombolíticos y antiagregantes plaquetarios potencian la actividad y pueden alterar la hemostasia y por tanto aumentar el riesgo de hemorragia. Todos los anticoagulantes orales interactúan entre sí y potencian su efecto, por lo que a la hora de manejarlos y hacer cambios se debe tener en cuenta la duración de su efecto. Para todas las interacciones que se describen en las siguientes tablas con los tratamientos anticoagulantes orales de uso habitual, se ha considerado una función renal normal. **En el caso de existir una insuficiencia renal se pueden ver modificadas las concentraciones y efectos de algunos de los anticoagulantes orales.**

En las **TABLAS 1 y 2** se describen las interacciones descritas específicamente con acenocumarol, que en nuestro ámbito es el anticoagulante oral más utilizado, existen casos aislados de pacientes en los que se ha descrito interacción con algunos otros principios activos pudiendo influir factores individuales. La mayor parte de la literatura científica recoge las interacciones descritas con warfarina, que es el anticoagulante más utilizado sobre todo en el mundo anglosajón, y que aún con similitudes, en muchos casos difieren de las descritas con acenocumarol.

En las **TABLAS 3 y 4** se describen las interacciones descritas específicamente con dabigatran, **TABLAS 5 y 6** con rivaroxaban, y **TABLAS 7 y 8** con apixaban; aunque para todas ellas, en varios casos los datos que existen sobre su posible interacción con otros tratamientos están basados en el mecanismo de

acción, en ensayos clínicos de fase I y II o estudios in vitro. De muchos tratamientos no se dispone de datos en la actualidad sobre su posible interacción con los nuevos tratamientos anti-coagulantes orales.

***Tabla 1.** Sustancias con interacción clínicamente significativa con acenocumarol.*

Sustancias que potencian el efecto de acenocumarol	Sustancias que inhiben el efecto de acenocumarol
AAS	Barbitúricos
AINES: fenilbutazona, piroxicam.	Colestiramina
Alcohol (ingesta aguda)	Estrógenos
Amiodarona	Rifampicina
Capecitabina	Ritonavir
Celecoxib	Vitamina K
Ciclosporina	
Clopidogrel	
Cotrimoxazol	
Esomeprazol	
Fibratos	
Fluconazol	
Fluvoxamina	
Ketoconazol	
Lactulosa	
Lansoprazol	
L-tiroxina	
Metilprednisolona	
Miconazol	
Oximetolona	
Pentoxifilina	

Sulfamidas	
Tamoxifeno	
Ticlopidina	
Tramadol	
Venlafaxina	

Tabla 2. Sustancias con interacción sin repercusión clínica habitualmente con acenocumarol.

Sustancias que potencian el efecto de acenocumarol	Sustancias que inhiben el efecto de acenocumarol
Ácido clavulánico	Carbamazepina
Aminoglucósidos	Espironolactona
Antidepresivos tricíclicos	Ginseng
Cefalosporinas	Glucosamina
Fluvastatina	
Flurbiprofeno	
Indometacina	
Lovastatina	
Macrólidos	
Metronidazol	
Omeprazol	
Quinolonas	
Simvastatina	
Tetraciclinas	
Vitaminas A y E	

Tabla 3. Sustancias con interacción clínicamente significativa con dabigatran.

Sustancias que potencian el efecto de dabigatran	Sustancias que inhiben el efecto de dabigatran
AAS	Carbamazepina
AINES	Dexametasona
Amiodarona	Doxorubicina
Ciclosporina	Estrógenos
Claritromicina	Fenitoina
Clopidogrel	Fenobarbital
Dronedarona	Hierba de San Juan
Inhibidores de proteasa	Prazosina
Itraconazol	Primidona
Ketoconazol	Rifampicina
Quinidina	Vinblastina
Tacrolimus	
Trombolíticos	
Verapamilo	

Tabla 4. Sustancias con interacción sin repercusión clínica habitualmente con dabigatran.

Sustancias que potencian el efecto de dabigatran	Sustancias que inhiben el efecto de dabigatran
Quinidina	Atorvastatina
	Hidróxido de Aluminio
	Hidróxido de Magnesio
	Magaldrato
	Pantoprazol

Tabla 5. Sustancias con interacción clínicamente significativa con rivaroxaban.

Sustancias que potencian el efecto de rivaroxaban	Sustancias que inhiben el efecto de rivaroxaban
AAS	Carbamazepina
Ácido Fusídico	Dexametasona
AINES	Estrógenos
Claritromicina	Fenitoina
Clopidogrel	Fenobarbital
Cloranfenicol	Mitotano
Eritromicina	Nafazolina
Inhibidores de proteasa	Nevirapina
Itraconazol	Oxcarbazepina
Ketoconazol	Primidona
Nicardipino	Rifabutina
Posaconazol	Hierba de San Juan
Telitromicina	
Trombolíticos	
Voriconazol	

Tabla 6. Sustancias con interacción sin repercusión clínica habitualmente con rivaroxaban.

Sustancias que potencian el efecto de rivaroxaban	Sustancias que inhiben el efecto de rivaroxaban
Azitromicina	
Diltiazem	
Verapamilo	

Tabla 7. Sustancias con interacción clínicamente significativa con apixaban.

Sustancias que potencian el efecto de apixaban	Sustancias que inhiben el efecto de apixaban
AAS	Carbamazepina
Ácido Fusídico	Dexametasona
AINES	Estrógenos
Claritromicina	Fenitoina
Clopidogrel	Fenobarbital
Cloranfenicol	Mitotano
Inhibidores de proteasa	Nafazolina
Itraconazol	Nevirapina
Ketoconazol	Oxcarbazepina
Nicardipino	Primidona
Posaconazol	Rifabutina
Telitromicina	Rifampicina
Trombolíticos	Hierba de San Juan
Voriconazol	

Tabla 8. Sustancias con interacción sin repercusión clínica habitualmente con apixaban.

Sustancias que potencian el efecto de apixaban	Sustancias que inhiben el efecto de apixaban
Azitromicina	

15

Efectos secundarios

5.1. AVK: 4-Hidroxycumarinas

5.1.1. Frecuentes (<10%)

- Hemorragia, sobre todo en los primeros meses de tratamiento.

Para valorar el riesgo hemorrágico están disponibles varias escalas, la más utilizada es la escala HAS-BLED.

Según su gravedad determinan el abordaje y control del tratamiento:

a) Poco significativas:

- Hemorragia subconjuntival.
- Epistaxis.
- Gingivorragia.
- Equimosis.
- Metrorragia.

b) Obligan a control temprano:

- Las anteriores cuando sean recidivantes.
- Hematuria.

c) Derivación a Urgencias Hospitalarias:

- Las anteriores cuando sean incoercibles.
- Hemoptisis.
- Hematemesis.
- Melenas.
- Cefalea brusca.
- Disnea brusca.
- Abdomen agudo.

5.1.2. Raras (<1 %):

- Reacciones alérgicas.
- Hiporexia.
- Náuseas y vómitos.
- Alopecia reversible.
- Vasculitis.
- Hepatotoxicidad.
- Necrosis cutánea hemorrágica en pacientes con déficit de proteína C o S.

5.2. Anticoagulantes orales de acción directa

5.2.1. Frecuentes (<10%):

- Síntomas gastrointestinales.
 - Aumento de transaminasas.
 - Anemia.
 - Epistaxis.
 - Hemorragia gastrointestinal.
 - Mareos e hipotensión.
 - Prurito.
 - Fiebre.
 - Astenia.
 - Edema periférico.
 - Anemia.
 - Hemorragia.
- dabigatran y rivaroxaban**
- rivaroxaban**
- apixaban**

5.2.2. Poco frecuentes (<1%):

- Hipersensibilidad.
 - Hemorragia intracraneal.
 - Hemoptisis.
 - Hemartrosis.
 - Hematuria.
- dabigatran y rivaroxaban**

- Prurito.
 - Trombocitopenia.
 - Exantema.
 - Hemorragia rectal.
 - Úlcera gastrointestinal.
 - Gastroesofagitis.
- } **dabigatran**
- Trombocitemia.
 - Sequedad de boca.
 - Insuficiencia renal.
- } **rivaroxaban**
- Trombocitopenia.
 - Hipotensión.
 - Hemorragia intracraneal.
 - Hemorragia intraabdominal.
 - Hemorragia vaginal.
- } **apixaban**

5.2.3. Raras (<1 ‰):

- Urticaria.
 - Ictericia.
 - Hipersensibilidad.
 - Hemoptisis.
- } **dabigatran**
- } **rivaroxaban**
- } **apixaban**

Algunos de los nuevos anticoagulantes orales son medicamentos sujetos a seguimiento adicional, reflejado en un triángulo negro. Identifican medicamentos que requieren un seguimiento posautorización de su seguridad debido a limitaciones en su experiencia de uso, como el caso de rivaroxaban, o por considerarse nueva sustancia activa como apixaban. La consideración de medicamento sometido a seguimiento adicional no significa que el medicamento sea menos seguro que otros.

16

Inicio del
tratamiento

El inicio del tratamiento anticoagulante oral debe ser individualizado y coordinado con los servicios de Hematología. Se debe realizar una valoración inicial de los antecedentes personales, tratamiento crónico (con especial atención a la utilización de antiagregantes, AINEs y posibles interacciones) y realizar una analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con perfil hepático y renal. Tras esto se debe realizar una entrevista con el paciente para que tome una decisión informada.

6.1. AVK: 4-Hidroxicumarinas

Con AVK se recomienda iniciar con una única toma fuera de las comidas de 2-3 mg diarios de acenocumarol (**D4**), utilizando siempre de inicio la presentación de 4 mg, a la misma hora, preferiblemente por la tarde o noche, lo que permite si es necesario el cambio de dosis.

Las dosis más bajas de 2 mg/día se pueden utilizar en personas mayores, insuficiencia hepática severa, enfermedad concomitante grave o desnutrición.

El ajuste siempre se hace en función de la dosis total semanal (DTS).

Se debe pautar una Heparina de Bajo Peso Molecular (HPBM) profiláctica en pacientes con alto riesgo tromboembólico hasta que se alcancen niveles terapéuticos.

Se citará al paciente para el primer control del INR al 3º día del inicio del tratamiento. Los siguientes controles se recomiendan cada una o dos semanas, espaciándolos según los resultados, hasta conseguir el INR adecuado.

6.2. Anticoagulantes orales de acción directa.

6.2.1. Prevención 1ª del tromboembolismo venoso tras artroplastia de rodilla o cadera

La posología de **dabigatran** es de 220 mg una vez al día, en 2 cápsulas de 110 mg vo. El tratamiento debe iniciarse dentro de las 1-4 horas posteriores a la realización de la cirugía con una única cápsula y debe continuarse posteriormente con 2 cápsulas una vez al día durante 10 días en rodilla o durante 28-35 días en cadera. En pacientes > 75 años la dosis recomendada es 150 mg una vez al día, tomados en 2 cápsulas de 75 mg.

La dosis recomendada es de 10 mg de **rivaroxaban**, tomado una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, y debe continuarse durante 10 días en rodilla o durante 28-35 días en total.

La dosis recomendada de **apixaban** es de 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica.

6.2.2. Fibrilación auricular no valvular

La dosis recomendada de **dabigatran** es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. Los pacientes ≥80 años o con riesgo de hemorragia alto o que toman verapamilo, deben tratarse con una dosis diaria de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día, debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

La dosis recomendada de **rivaroxaban** es de 20 mg una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada para esta indicación.

La dosis recomendada de **apixaban** es de 5 mg dos veces al día. Se utilizará una dosis de 2,5 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr 15-29 ml/min) o cuando presenten al menos dos de las siguientes características: edad $\geq$ 80 años, peso corporal $\leq$ 60 kg o creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dl.

6.2.3. Tratamiento de la TVP y del TEP y prevención secundaria de la TVP y del TEP

La dosis recomendada de **dabigatran** es de 150 mg dos veces al día, después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días; para la prevención secundaria de la TVP y del TEP se utiliza una dosis de 110 mg dos veces al día.

La dosis recomendada de **rivaroxaban** para el tratamiento inicial de la TVP aguda o del TEP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de la TVP recurrente y del TEP. Deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día, si el riesgo de sangrado es alto.

La dosis recomendada de **apixaban** para el tratamiento inicial de la TVP aguda y del TEP es de 10 mg dos veces al día, durante los primeros 7 días, seguida de 5 mg dos veces al día como mínimo 3 meses; para la prevención secundaria de la TVP y del TEP, se debe haber completado 6 meses de tratamiento previo y se utiliza una dosis de 2,5 mg dos veces al día.

6.2.4. Síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardiacos elevados

Solo tiene la indicación **rivaroxaban**, con una dosis de 2,5 mg dos veces al día, en combinación con AAS, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina.

17

Control y seguimiento

7.1. AVK: 4-Hidroxicumarinas

La prueba de laboratorio utilizada como control del tratamiento es el tiempo de protrombina (TP), prueba que ha sido estandarizada como INR o “Cociente Normalizado Internacional”, permitiendo comparar los resultados obtenidos por diferentes laboratorios con distintos reactivos.

La medición del INR actualmente se realiza en sangre capilar mediante coagulómetros portátiles automáticos (Coaguheck o Prottime) que miden el TP y nos facilitan de forma inmediata el valor del INR.

El rango óptimo de INR para la mayoría de las indicaciones está entre 2-3, en el caso de las prótesis valvulares cardíacas mecánicas el rango es 2,5-3,5. Se debe tener presente que los valores de INR >8 no se pueden medir con los coagulómetros y es preciso la extracción de sangre venosa si se quiere determinar.

Cuando el INR está fuera del rango terapéutico establecido, en primer lugar se debe preguntar al paciente por las posibles causas, y después ajustar a la situación.

Con un INR <1,7 el riesgo tromboembólico aumenta de forma significativa y con un INR >4 el riesgo hemorrágico.

El ajuste del INR se realiza mediante la Dosis Total Semanal (DTS), que es la cantidad de medicamento en mg que toma la persona a lo largo de la semana. En el caso de acenocumarol aunque habitualmente se utiliza la presentación de 4 mg, si la DTS es ≤6 mg se recomienda usar la presentación de 1 mg.

Los cambios en la dosificación no se reflejarán en el tiempo de protrombina e INR hasta pasadas al menos 36 horas.

En los pacientes estables el periodo entre los controles puede oscilar entre las 4-5 semanas (B2+).

Tabla orientativa de ajuste de la Dosis Total Semanal (DTS) según INR siempre que no exista un sangrado significativo	
INR<1,8	Aumentar la DTS un 10%, subiendo la dosis el primer día y control en 1-2 semanas.
INR 1,8-1,9	Igual DTS, y control en 2 semanas
INR 3,1-3,4	Igual DTS, y control en 2 semanas
INR 3,5-4,9	No tomar la dosis el primer día o reducir la DTS un 10% y control en 1-2 semanas.
INR 5-8	Suspender acenocumarol 1 o 2 días, y realizar un control en 2-5 días; ajustar la dosis cuando el INR esté en rango. Si existe riesgo hemorrágico (sangrado significativo previo con INR en rango o HAS-BLED ≥3) no tomar 1 día y dar vitamina K 1-2 mg vo y control en 1-2 días
INR >8	Suspender acenocumarol, dar vitamina K 2 mg vo y control en 24-48 horas; ajustar la dosis cuando el INR esté en rango. Si presenta complicaciones hemorrágicas graves enviar al Servicio de Urgencias del Hospital.

7.2. Anticoagulantes orales de acción directa

Dabigatran prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de trombina diluida (TTd) y el tiempo de ecarina.

Rivaroxaban y **apixaban** prolongan el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y el tiempo de protrombina (TP), también afectan la actividad anti-factor Xa.

Estas pruebas de coagulación básicas son útiles para valorar cualitativamente la acción anticoagulante pero son insuficien-

tes para establecer diferencias de concentraciones terapéuticas. La medición de la actividad anti-factor Xa podría ser útil en situaciones de sobredosis o cirugía de urgencia en el caso de rivaroxabán y apixabán.

En la práctica clínica, no es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento de forma rutinaria (**A1++**).

Puede ser de ayuda la monitorización para:

- Conocer si el paciente toma el anticoagulante.
- Facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.
- Planificar una intervención quirúrgica con seguridad.
- Determinar si existen interacciones medicamentosas.

En todos ellos se debe realizar un seguimiento periódico del proceso clínico, buscando signos de sangrado o anemia, valorando el cumplimiento y evaluando la función renal, de forma orientativa entre 3-6 meses.

8

Manejo de complicaciones

Existe un riesgo de hemorragia grave del 1-3% persona/año y de 0,2% de mortalidad, aunque el riesgo tromboembólico en los pacientes que tienen indicación de TAO es del 1-12% persona/año.

8.1. Hemorragias graves: que precisan ingreso hospitalario o transfusión.

El riesgo de hemorragia grave se relaciona con el grado de anti-coagulación así como con la preexistencia de factores de riesgo hemorrágico.

El riesgo hemorrágico utilizando AVK aumenta con un INR >4.

En caso de hemorragia grave por AVK, en Atención Primaria para su reversión solo está disponible la vitamina K1 o fitomenadiona, con dos presentaciones en ampollas, pediátrica (2 mg/ 0,2 ml) y adulto (10 mg/ 1 ml), pudiendo utilizarse a dosis de 5-10 mg vv lenta, aunque precisa de 6-24 horas para su efecto. En el Hospital se puede administrar concentrado del complejo protrombínico 25-50 U/kg vv o plasma fresco 10-30 ml/kg, junto con vitamina K 5- 10 mg vv lenta (**D4**), y repetir el INR a las 4-6h.

No existe antídoto para ninguno de los Inhibidores selectivos que actúan en la vía final común. Si la hemorragia no es grave puede ser suficiente con suspender el fármaco. En caso de hemorragia grave, lo primero es el control hemodinámico, si hace <2 horas de la ingesta del fármaco se puede realizar un lavado de estómago con carbón activado, con dabigatran sería posible dializar al paciente o hacer una hemofiltración con carbón activado, y si existe compromiso vital utilizar CCPa o FVIIa recombinante, con apixaban y rivaroxaban se puede utilizar el CCP.

8.2. Trombosis y/o tromboembolismos graves: que dejan secuelas o discapacidad.

Si a pesar del tratamiento anticoagulante con rangos de INR adecuados y estables, se produjera embolismo sistémico, se debe utilizar uno de los nuevos Inhibidores selectivos que actúan en la vía final común. Como alternativas en prevención secundaria se puede añadir AAS o se aumentará el rango recomendado de INR a 2.5-3.5 de forma indefinida.

Se podría realizar fibrinólisis en la fase aguda de un ictus isquémico en pacientes con FA y AVK, si el INR $\leq 1,7$ (**D3**). La experiencia del tratamiento trombolítico en pacientes anticoagulados con los nuevos anticoagulantes, es muy limitada y la recomendación se debe realizar de forma individualizada, valorando el tiempo transcurrido desde la última dosis y los controles biológicos.

19

Situaciones especiales

9.1. Cambio de anticoagulante oral

9.1.1. Desde un AVK:

- A **dabigatran** cuando el INR <2 .
- A **rivaroxaban** cuando el INR ≤ 3 en prevención del ictus en FA y cuando el INR $\leq 2,5$ en tratamiento de la TVP y prevención secundaria de la TVP y del TEP.
- A **apixaban** cuando el INR <2 .

9.1.2. Desde un anticoagulante oral de acción directa:

- Con **dabigatran** se debe iniciar el dicumarínico 3 días antes de suspender, si el aclaramiento de creatinina es < 50 ml/min 2 días antes.
- Con **rivaroxaban** se debe iniciar el dicumarínico y mantener hasta que el INR ≥ 2 .
- Con **apixaban** se debe iniciar el dicumarínico y mantener hasta que el INR ≥ 2 .

9.2. Cambio con HBPM

9.2.1. Desde una HBPM:

- A AVK introducirlo 4-5 días antes de retirar la HBPM.
- A un anticoagulante oral de acción directa introducirlo 0-2 horas antes de retirar la HBPM.

9.2.2. Desde un anticoagulante oral:

- Introducir la HBPM 24 horas después de retirar un AVK.
- Introducir la HBPM a las 12-24 horas de la última dosis de dabigatran.
- Introducir la HBPM a las 24 horas de la última dosis de rivaroxaban.
- Introducir la HBPM a las 12 horas de la última dosis de apixaban.

9.3. Procedimientos dentales: extracciones, anestesia local, endodoncias, biopsias y cirugía menor oral

En los pacientes con AVK se debe realizar un control de INR en las 24 horas previas a un procedimiento dental invasivo; en los pacientes que tienen un buen control es aceptable en las 72 horas previas (**B2+**).

En los pacientes bien controlados no se debe modificar el anticoagulante oral en estos procedimientos dentales si el INR es <4 (**A1+**).

En los anticoagulantes orales de acción directa existen escasas evidencias disponibles en la actualidad para los procedimientos dentales, se sugiere (**D4**) retrasar el procedimiento lo más tarde posible desde la última dosis siempre que la función renal sea normal, y cuando existe alto riesgo hemorrágico suspender la última dosis previa a la intervención.

Con todos los anticoagulantes orales se puede minimizar el riesgo de sangrado con enjuagues con ácido tranexámico al 5% cada 6 horas durante 2 días y los alveolos dentales se pueden rellenar con hemostáticos locales (celulosa oxidada o esponjas de colágeno) y ser suturados.

9.4. Cirugía menor dermatológica, cirugía de cataratas con anestesia tópica

En los pacientes bien controlados se recomienda no modificar el **AVK**.

En los **anticoagulantes orales de acción directa** se sugiere (**D4**) retrasar el procedimiento lo más tarde posible desde la última dosis siempre que la función renal sea normal, y cuando existe alto riesgo hemorrágico suspender la última dosis previa a la intervención.

9.5. Endoscopia digestiva

En el caso de **acenocumarol** se suspenderá 72 horas antes. En los pacientes de alto riesgo se sustituirá por HBPM a dosis terapéuticas y en los de bajo riesgo a dosis profilácticas. La última dosis se administrará 24 horas antes de la endoscopia. Se recomienda realizar un control de INR en las 24 horas previas, realizando la exploración si el $\text{INR} \leq 1,5$ (**C2+**). Tanto en el caso de que se realice solo la endoscopia como si se realiza algún procedimiento, se reanudará el AVK el 1º día después de la endoscopia, manteniendo la HBPM hasta el 3º día.

Los **anticoagulantes orales de acción directa** se deben suspender al menos 24 horas antes, en el caso de aclaramiento de creatinina $\leq 30\text{ml/min}$ al menos 2 días antes. Si no existe hemorragia se pueden reiniciar a las 24 horas de la cirugía. En el caso de existir alto riesgo hemorrágico se deben suspender al menos 48 horas antes, reintroduciéndolos a las 48 horas y si no es posible, utilizar HBPM a dosis profilácticas hasta que se puedan reintroducir.

9.6. Cirugía mayor programada

En el caso de **acenocumarol** se suspenderá 3 días antes. En los pacientes de alto riesgo se sustituirá por HBPM a dosis terapéuticas y en los de bajo riesgo a dosis profilácticas. La última dosis se administrará 24 horas antes de la cirugía. Se recomienda realizar un control de INR en las 24 horas previas realizando la intervención si el $\text{INR} \leq 1,5$ (**C2+**). El reinicio del AVK se debe posponer hasta que no exista riesgo hemorrágico significativo o hemorragia activa.

En base a las características farmacocinéticas de los **anticoagulantes orales de acción directa**, se sugiere (**D4**) suspen-

derlos al menos 24 horas antes en intervenciones con bajo riesgo de hemorragia y al menos 48 horas si el riesgo de hemorragia es alto, aumentando este tiempo si existe insuficiencia renal.

El reinicio del tratamiento dependerá del riesgo hemorrágico postoperatorio. En 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. Si la motilidad intestinal está disminuida y no tolera por vía oral se sugiere comenzar con HBPM.

9.7. Cirugía mayor urgente

En el caso de **acenocumarol** se debe administrar CCP o plasma fresco, junto con vitamina K1 5-10 mg vv.

Con **dabigatran** si es posible se debe retrasar la intervención hasta las 12 horas de la última dosis.

Con rivaroxaban se podría utilizar CCP.

9.8. Gestación y lactancia

Los **AVK** son teratógenos y están contraindicados durante el embarazo. Aunque pasan en pequeña cantidad a la leche materna, no contraindican la lactancia, pero la decisión de utilizarlos se debe individualizar.

Los **anticoagulantes orales de acción directa** están contraindicados en el embarazo y lactancia.

9.9. Anestesia neuroaxial

En el caso de **acenocumarol** se suspenderá 72 horas antes. En los pacientes de alto riesgo se sustituirá por HBPM a dosis terapéuticas y en los de bajo riesgo a dosis profilácticas. La última dosis se administrará 24 horas antes del procedimiento. Se recomienda realizar un control de INR en las 24 horas previas. Si no existe hemorragia se puede reiniciar el mismo día.

Se sugiere (**D4**) en el caso de **dabigatran** suspender 1-2 dosis y reiniciar el mismo día de la realización del procedimiento. En caso de punción traumática, suspender la siguiente dosis.

Con los **anticoagulantes orales de acción directa** la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación sugiere (**D4**) que para la realización de anestesia neuroaxial debe haber transcurrido un tiempo equivalente a 3 vidas medias desde la suspensión del fármaco.

9.10. Insuficiencia renal

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los **AVK** dificultan su manejo en los pacientes con insuficiencia renal crónica, aunque no están formalmente contraindicados.

Dabigatran está contraindicado con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. Si el ACr está entre 30-50 ml/min, tras la artroplastia de rodilla o cadera la dosis a utilizar es de 150 mg una vez al día tomados en 2 cápsulas de 75 mg, sin embargo en la prevención del ictus en FA, TVP o TEP se utiliza la dosis habitual. No es preciso ajustar dosis con ACr > 50 ml/min.

Rivaroxaban está contraindicado con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. Para la prevención del ictus y la embolia sistémica en

pacientes con FA no valvular, en pacientes con insuficiencia renal moderada (ACr 30-49 ml/min) o grave (ACr 15-29 ml/min), la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día; no es preciso ajustar dosis con ACr > 50 ml/min. En el resto de indicaciones, con insuficiencia renal grave (ACr 15-29 ml/min) deben usarse con precaución ya que las concentraciones plasmáticas aumentan de forma significativa; no siendo preciso ajustar dosis con ACr $\geq$ 30 ml/min.

Apixaban está contraindicado con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min. En pacientes con insuficiencia renal grave (ACr 15-29 ml/min), para la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con FA no valvular la dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día, en el resto de indicaciones deben usarse con precaución ya que las concentraciones plasmáticas aumentan de forma significativa. No es preciso ajustar dosis con ACr $\geq$ 30 ml/min.

10

Criterios de interconsulta

10.1 Criterios de derivación a Hematología de pacientes con indicación de TAO, al inicio del tratamiento y hasta estabilización o ya anticoagulados:

- INR variable sin causa conocida.
- Hemorragias menores repetidas y/o mayores en pacientes con anticoagulantes orales antivitamina K, con INR en rango.
- Episodios tromboembólicos arteriales en pacientes con anticoagulantes orales antivitamina K, con un buen control del INR.
- Contraindicaciones relativas para el TAO (gestación, trombocitopenia, hemofilia, enolismo, insuficiencia hepática o renal, crisis comiciales, quimioterapia).
- Situaciones especiales que precisen modificar el TAO (cirugía menor general, cirugía mayor programada, exploraciones invasivas...).
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.
- A criterio de su Médico de Familia o de cualquier otro especialista, que se plantee dudas sobre el manejo del paciente anticoagulado o susceptible de anticoagular.

10.2 Criterios de derivación a Cardiología, Hematología, Neurología o Medicina Interna de pacientes con indicación de TAO

- Pacientes con indicación de utilizar los nuevos anticoagulantes orales, en que su médico no esté autorizado para realizar el informe para el visado de inspección.

- Realización de pruebas diagnósticas que complementen el diagnóstico e indicación.

10.3 Criterios de derivación al especialista que indicó el tratamiento

- Reevaluación de la indicación y continuidad del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cea Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández Pérez C, Martí Canales JC, Llisterrí JL, 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 (6): 616-24.
2. Escolar Albadalejo G, García Frade J, López Fernández MF, Roldán Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales (Sociedad Española de Hematología/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). Diciembre 2012. Disponible en www.sehh.es (acceso 14-08-2013).
3. Camm AJ, Lip GY, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH et al. Actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la fibrilación auricular de 2010 Elaborada en colaboración con la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66 (1): 54.e1-54.e24.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Healthcare Improvement Scotland. Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. A guide for primary care. NHS Scotland. January 2014.
5. Abdel-Kader Martín L, Vega Coca MD, Márquez Peláez S, Navarro Caballero JA, Rodríguez López R, Romero Tabares A, et al. Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Sevilla. Sept. 2012.
6. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. 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. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Departamento de medicamentos de uso humano. 23 de diciembre de 2013.
7. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schünemann HJ and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2): 7S–47S.
8. Lip GY, Nieuwlaart R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. 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(2): 263-72.
9. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Executive Summary. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133 (6): 71S-109S.
10. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (7th Edition). *Chest*. 2004; 126 (3): 204S-233S.
11. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285 (22): 2864-70.
12. Martín Ruiz O, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (1): 29-35.
13. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaart 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 (5): 1093-100.
14. Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, Paterson JM, Helling C, Juurlink DN. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *CMAJ*. 2013; 185(2): E121-7.
15. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al; 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 (21): 2719-47.
16. 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 (12): 857-67.
17. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, Khatri P, Neyens R, Turakhia MP, Turan TN, Wood KA; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43 (12): 3442-53.
18. Kaatz S, Kouides PA, García DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 2012; 87(Suppl 1): S141-5.

19. Eikelboom J, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. 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 (21): 2363-72.
20. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012, new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood*. 2012; 119 (13):3016-23.
21. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al: Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010; 103 (6):1116-27.
22. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, et al. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban-an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010; 103 (4):815-25.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): 1139-51.
24. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10): 883-91.
25. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener H, Hart R, Golitsyn et al. for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364 (9): 806-17.
26. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD et al. ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010; 159(3): 331-9.
27. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365 (11): 981-92.
28. 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 (4): 259-68.
29. Salmela B, Joutsi-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 (1): 23-30.
30. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. 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 (5): 868-76.
31. Visser LE, Penning-van Beest FJ, Wilson JH, Vulto AG, Kasbergen AA, De Smet PA, et al. Overanticoagulation associated with combined use of lactulose and acenocoumarol or phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 57 (4): 522-4.
32. CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Interacciones del acenocoumarol con importancia clínica. *Bol Ter Andal*. 2004; 20 (1): 1-4.
33. Acenocoumarol. En MARTINDALE: Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 3ª edición española de la 35ª edición de la obra original en lengua inglesa Martindale: The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press de Londres. Barcelona. Pharma Editores, 2008; ps. 1337-8.
34. Stockley; Interacciones Farmacológicas. Disponible en <http://www.imedicinas.com>. (acceso 19-09-2011).
35. Teichert M, Van Noord Ch, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, De Smet PA, et al. Proton pump inhibitors and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *British Journal of Haematology*. 2011; 153 (3): 379-85.
36. Teichert M, Visser LE, Uitterlinden AG, Hofman A, Buhre PN, Straus S. Selective serotonin re-uptake inhibiting antidepressants and the risk of overanticoagulation during acenocoumarol maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72 (5): 798-805.
37. Ficha Técnica de Acenocoumarol. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.aemps.gob.es>. (Acceso 21-08-2012)
38. Ficha técnica de Dabigatran. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.aemps.gob.es>. (Acceso 10-09-2012)
39. Ficha técnica de Rivaroxaban. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.aemps.gob.es>. (Acceso 10-9-2012)
40. Ficha técnica de Apixaban. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en <http://www.aemps.gob.es>. (Acceso 14-4-2013)

41. UpToDate: Drug interactions. Lexi-Comp Online™ Interaction Lookup. Disponible en <http://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/crsql/interact/frameset.jsp> (Acceso 9-1-2014)
42. Base de datos del conocimiento sanitario. BotPlus 2.0. Interacciones. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid 2013.
43. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133 (6):299S-339S.
44. Matía Cubillo AC. ¿Hay que retirar el antiagregante o anticoagulante oral para ir al dentista? AMF 2009; 5 (8): 479-81.
45. Clayton D, Chad R, Sudeep S, Min L. Implications of Dabigatran, a Direct Thrombin Inhibitor, for Oral Surgery Practice. J Can Dent Assoc. 2013; 79: d74.
46. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. Circulation. 2011; 124 (14): 1573-9.
47. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. N Engl J Med. 2011; 365 (21): 2002-12.
48. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2014 May 1. [Epub ahead of print]
49. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 129: Antithrombotics: indications and management. Edinburgh: SIGN; 2012. Updated June 2013. Available from URL: <http://www.sign.ac.uk>
50. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. Blood. 2012; 120 (15): 2954-62.
51. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants inpatients with non-valvular atrial fibrillation. Europace. 2013; 15 (5): 625-51.
52. Masjuán J, Álvarez-Sabín J, Blanco M, de Felipe A, Gil-Núñez A, Gállego-Culleré J et al. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio. Rev Neurol. 2014; 59 (1): 25-36.
53. Lobos Bejarano JM, Polo García J, Vargas Ortega D. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. Aten Primaria. 2014; 46 (1): 1-3.

Con la colaboración:

