

Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el *urgenciólogo*

CORAL SUERO MÉNDEZ^{1,2}

¹Urgencias, Hospital Carlos Haya, Málaga, España. ²Grupo de Arritmias SEMES, España.

CORRESPONDENCIA:

Coral Suero Méndez
Servicio de Urgencias
Hospital Carlos Haya
Avda. Carlos Haya, s/n
29010 Málaga, España
E-mail: coralsuero@gmail.com

FECHA DE RECEPCIÓN:

2-6-2012

FECHA DE ACEPTACIÓN:

15-11-2012

CONFLICTO DE INTERESES:

Coral Suero Méndez ha recibido honorarios de Boehringer Ingelheim por una ponencia en reunión científica; de Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb por labores de asesoría, y financiación de Bayer para un estudio científico.

La aparición en el mercado farmacéutico de nuevos productos anticoagulantes, como alternativa a los fármacos antivitamina K tradicionales, plantean al *urgenciólogo* múltiples preguntas, la mayoría relacionadas con el manejo de estos fármacos. Si a esto añadimos el incremento en el número de pacientes candidatos a dicho tratamiento en la indicación de trombopprofilaxis de la fibrilación auricular, en aplicación de las directrices marcadas por las guías clínicas, tanto en Canadá o Estados Unidos como en Europa y, más concretamente, las establecidas por el nuevo consenso entre la Sección de Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y la Sección de Arritmias de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), resulta recomendable plantear un proceso de formación de los *urgenciólogos* en el conocimiento de estos nuevos anticoagulantes orales. En España se encuentran comercializados actualmente dos de estos productos con indicación de prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular y factores de riesgo para ictus: el dabigatran y el rivaroxaban. El presente documento trata de dar algunas respuestas a las preguntas que pudiera plantearse el *urgenciólogo* durante el empleo de estos nuevos fármacos, tanto en el inicio del tratamiento como en el manejo de sus posibles complicaciones. [Emergencias 2013;25:123-136]

Palabras clave: Nuevos anticoagulantes orales. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban. Fibrilación auricular. Trombopprofilaxis.

Introducción

Tras más de sesenta años de hegemonía de los fármacos antivitamina K (AVK) como tratamiento anticoagulante, están apareciendo en el mercado farmacéutico nuevos productos que ofrecen una alternativa para la profilaxis primaria de procesos tromboembólicos derivados de las cirugías de cadera y rodilla y de otras enfermedades cardíacas, como la fibrilación auricular (FA). Además, alguno de estos fármacos dispone de la indicación de tratamiento definitivo de procesos tromboembólicos establecidos como la trombosis venosa profunda (TVP) y de prevención secundaria de recurrencias embólicas (TVP o embolismo pulmonar) después de episodio agudo de TVP.

En consonancia con las nuevas directrices marcadas por las guías clínicas publicadas en Europa^{1,2}, en Canadá^{3,4}, en Estados Unidos^{5,6} y en Espa-

ña, con el consenso de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias y la Sociedad Española de Cardiología (SEMES-SEC)⁷, la anticoagulación oral constituye la opción terapéutica recomendada en los pacientes con resultado en escalas de estratificación de CHADS₂ \geq 2 y la opción preferente en aquéllos con puntuación de 1 en los que aplicada la escala CHA₂DS₂-VASc, el resultado es 1 o inferior a 1. Este tratamiento debe mantenerse a largo plazo, siempre que el beneficio en la prevención del ictus y la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia, según la escala HAS-BLED (Tabla 1).

Este incremento en el número de pacientes con FA candidatos a profilaxis tromboembólica, en aplicación de las directrices basadas en los estudios de riesgo de ictus en estos pacientes⁸⁻¹⁰, han acelerado la necesidad de encontrar alternativas eficaces a los tradicionales fármacos AVK –ace-

Tabla 1. Escalas CHADS₂, CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED

Característica	Puntuación
Escala de estratificación del riesgo embólico CHADS₂	
C (<i>cardiac failure</i>): insuficiencia cardiaca	1
H (<i>hypertension</i>): hipertensión arterial	1
A (<i>age</i>): edad ≥ 75 años	1
D (<i>diabetes</i>): diabetes mellitus	1
S (<i>stroke</i>): ictus o AIT previos	2
Escala de estratificación del riesgo embólico CHA₂DS₂-VASc	
C (<i>cardiac failure</i>): insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular izquierda	1
H (<i>hypertension</i>): hipertensión arterial	1
A (<i>age</i>): edad ≥ 75 años	2
D (<i>diabetes</i>): diabetes mellitus	1
S (<i>stroke</i>): ictus o AIT previo	2
V (<i>vascular</i>): enfermedad arterial: infarto de miocardio, arteriopatía periférica o placa aórtica complicada	1
A (<i>age</i>): edad ≥ 65 años	1
Sc (<i>sex category</i>): sexo femenino	1
Escala de estratificación del riesgo hemorrágico HAS-BLED	
H: hipertensión arterial	1
A: alteración de la función hepática y/o renal (un punto cada una)	1 o 2
S (<i>stroke</i>): ictus o AIT	1
B (<i>bleeding</i>): antecedentes de sangrado	1
L: INR lábil	1
E: Edad avanzada (> 65 años)	1
D (<i>drugs</i>): fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

AIT: accidente isquémico transitorio; INR: índice internacional normalizado.

nocumarol, producto mayoritario en España, y warfarina– basados en la búsqueda del anticoagulante ideal.

Como resultado de esta búsqueda, se han obtenido nuevos medicamentos que cumplen algunos de los requisitos que se le exigen a un fármaco “ideal” (Tabla 2). Estos fármacos mejoran algunos de los aspectos de la terapia con AVK y deben ser considerados como una alternativa y no como una terapia sustitutiva del tratamiento clásico, y muchos de ellos se hallan en distintas fases de desarrollo de sus ensayos clínicos (Figura 1).

El ximelagatran, inhibidor directo de la trombina, fue el primer anticoagulante oral disponible desde la introducción de la warfarina y fue aprobado en 2003 para la prevención de tromboembolismo venoso tras reemplazos totales de cadera o rodilla. Sin embargo, su desarrollo clínico fue interrumpido y el fármaco retirado del mercado por su hepatotoxicidad¹¹.

En la actualidad, los nuevos fármacos anticoagulantes disponibles en el mercado nacional con la indicación de prevención primaria de episodios de ictus, y embolismo sistémico en pacientes con FA no valvular con uno o más factores de riesgo para ictus, son el dabigatran y el rivaroxaban que representan, respectivamente, a dos de los principales grupos terapéuticos: los inhibidores de la trombina y los inhibidores del factor Xa, respectivamente.

Tabla 2. Características del anticoagulante ideal

- Administración oral.
- Dosis única.
- Inicio de acción rápido.
- Semivida corta que permita controlar rápido una posible hemorragia.
- Amplia ventana terapéutica.
- Respuesta predecible con dosis fijas.
- No monitorización.
- Ausencia de interacción con alimentos o fármacos.
- Posibilidad de medir su efecto en situaciones especiales.
- Baja incidencia de episodios.
- Antídoto específico seguro.
- Relación coste beneficio adecuada.

Otros inhibidores directos del factor Xa son apixaban¹², actualmente aprobado por la agencia reguladora europea y pendiente de precio de comercialización en España, y edoxaban, con un ensayo clínico en fase III del que probablemente se presenten resultados durante el año 2013¹³.

La aparición de estos nuevos anticoagulantes orales plantea al *urgenciólogo* múltiples preguntas relacionadas con su manejo, a las que trataremos de dar algunas respuestas a través de este documento.

Dabigatran

Dabigatran¹⁴ (Tabla 3) es un inhibidor directo de la trombina, factor clave en la cascada de la coagulación, que se administra a dosis fijas por vía oral y que no requiere monitorización.

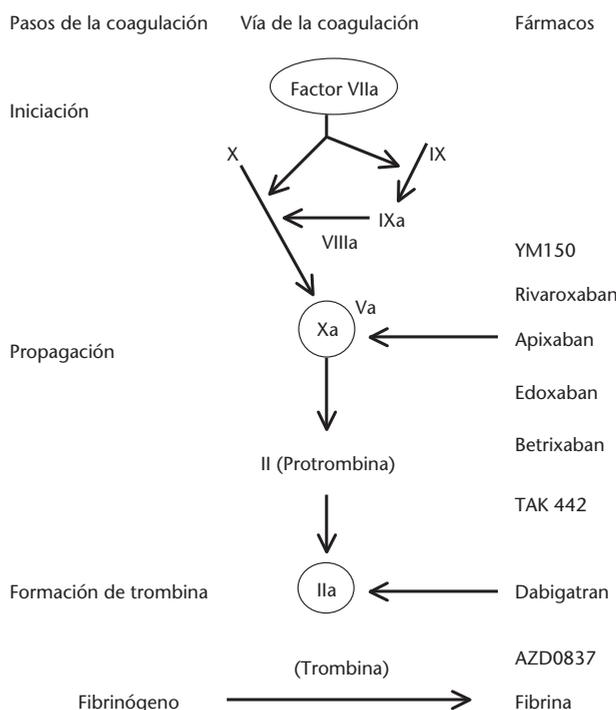


Figura 1. Nuevos anticoagulantes orales en estudio.

Tabla 3. Características principales de acenocumarol, dabigatran, rivaroxaban y apixaban

Propiedades	Acenocumarol	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Mecanismo de acción	Inhibidor de la síntesis de factores II, VII, IX y X y proteínas C y S	Inhibidor oral directo de la trombina (factor IIa)	Inhibidor oral directo del factor Xa	Inhibidor oral directo del factor Xa
Profármaco	No	Sí (dabigatran etexilato)	No	No
Nombre comercial	Sintrom®	Pradaxa®	Xarelto®	Eliquis®
Dosis	Variable según monitorización por INR: 1-8 mg/día	150 mg/12 h 110 mg/12 h si > 80 años o tratamiento con verapamilo asociado	20 mg/24 h No ajuste de dosis por peso o edad	5 mg/12 h 2,5 mg/12 h si > 80 años o < 60 kg
Insuficiencia renal	Variable según monitorización por INR	110 mg /12 h Contraindicado en ACr < 30 ml/min	15 mg/24 h Contraindicado en ACr < 15 ml/min	2,5 mg/12 h Contraindicado en ACr < 15 ml/min
Insuficiencia hepática	Requiere ajuste de dosis. Evitar salvo indicación muy justificada.	Contraindicado en insuficiencia hepática grave	Contraindicado en insuficiencia hepática grave	Contraindicado en insuficiencia hepática grave
Biodisponibilidad	95%	3-7%	80-90%	50-60%
Concentración máxima	1-9 horas	2 horas	3 horas	2 horas
Vida media	37 (20-60)	14-17	5-13	9-14
Eliminación	Renal (92%)	Renal (80%) Heces (20%)	Renal (66%) Heces (34%)	Renal (25%) Biliar (75%)
Sustrato de CYP450	Sí	No	Sí	Sí
Sustrato de Glicoproteína-gp	No	Sí	Sí	Sí
Interacciones farmacológicas	Múltiples interacciones con fármacos	Contraindicados: dronedarona, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina, tacrolimus. Precaución con rifampicina, fenitoína, carbamacepina y hierba de San Juan	Contraindicados: antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH. Precaución con rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y hierba de San Juan	Contraindicados: antimicóticos azólicos, inhibidores de la proteasa del VIH. Precaución con rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y hierba de San Juan
Tests de coagulación alterados	TP (INR)	TTPa, TT y TCE TP (efecto mínimo)	TP y test de actividad anti-Xa cromogénico (Technochrom®)	TP, TT y test de actividad anti-Xa cromogénico (Rothacrom®)
Antídoto	Sí (Vitamina K)	No	No	No
Efectos adversos	Hemorragias menores, equimosis, hematuria, diarrea, náuseas, pérdida de apetito o calambres abdominales	Dispepsia y sangrados gastrointestinales y genitourinarios	Náuseas, anemia y sangrados menores (epistaxis y hematuria)	Náuseas, anemia y sangrados menores
Estudios		Estudio RE-LY: multicéntrico, aleatorizado, abierto, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 Connolly SJ, et al. NEJM. 2009;361:1139-51	Estudio ROCKET-AF: multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 Patel MR, et al. NEJM. 2011;365:883-91	Estudio ARISTOTLE: aleatorizado, doble ciego, comparativo frente a dosis ajustadas de warfarina para un INR ajustado entre 2-3 Granger CB, et al. NEJM. 2011;365:981-992

INR: índice internacional normalizado; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; TT: tiempo de trombina; ACr: aclaramiento de creatinina; TCE: tiempo de coagulación con ecarina.

La dosis de 150 mg cada 12 horas ha demostrado en el estudio RE-LY¹⁵ ser más eficaz que la warfarina en la prevención primaria del ictus y del embolismo sistémico asociado a FA, sin un aumento en la tasa de complicaciones hemorrágicas potencialmente mortales. A dosis de 110 mg cada 12 horas, su eficacia es similar a la de warfarina en la prevención

de eventos isquémicos, pero con un menor riesgo hemorrágico. Por su perfil de mayor efectividad (150 mg/12 horas) y mayor seguridad (110 mg/12 horas) constituye una opción de tratamiento preferente en la mayoría de los pacientes^{2,4,6,7}.

Dabigatran etexilato¹⁶ es un profármaco que se absorbe por vía oral, y en el tubo digestivo es con-

vertido por las esterasas intestinales rápidamente en su forma activa, dabigatran, inhibidor directo y reversible de la trombina. Esta conversión finaliza en el hígado, donde no es metabolizado a través del sistema del citocromo P450, y es excretado por el sistema biliar en un 20%. El restante 80% de dabigatran es excretado por vía renal.

El pico de máxima concentración de dabigatran se alcanza dos horas después de su administración con una vida media de 8 horas después de la primera dosis y de 14-17 horas después de varias dosis y su biodisponibilidad es baja (7-8%), siendo también baja su unión a proteínas plasmáticas (35%), lo que hace al fármaco ser potencialmente dializable.

Existe una relación directa entre la inhibición de la trombina y la concentración plasmática de dabigatran. El efecto máximo sobre la coagulación coincide con su concentración plasmática máxima.

Rivaroxaban

El rivaroxaban¹⁷ (Tabla 3) es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral y dosis-dependiente. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, que inhibe tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Rivaroxaban no inhibe la trombina (factor II activado) de forma directa y no se han demostrado efectos sobre las plaquetas.

El rivaroxaban tiene una eficacia similar a los dicumarínicos para la prevención de eventos isquémicos, con una incidencia equiparable de hemorragias graves, pero con una marcada reducción de las tasas de hemorragia intracraneal y hemorragia mortal, según datos del estudio ROCKET-AF¹⁸.

El rivaroxaban tiene el pico de máxima concentración entre 2-4 horas después de su administración oral, con una vida media de entre 5 y 13 horas y una biodisponibilidad oral elevada que alcanza el 80%. Se metaboliza principalmente por vía hepática y su metabolización es mediada por el citocromo P450. La eliminación del rivaroxaban metabolizado (2/3) se realiza en un 50% por vía renal y la otra mitad por vía fecal; el 1/3 restante es eliminado inalterado por vía renal.

Apixaban

Apixaban (Tabla 3) es un inhibidor directo del factor Xa, altamente selectivo y reversible. Actualmente está aprobado por las agencias reguladoras europea y americana y pendiente del precio de co-

mercialización en España. Su eficacia en pacientes con FA no valvular para la reducción de ictus y embolia sistémica con un menor riesgo hemorrágico ha sido demostrada con la publicación de los resultados de dos ensayos clínicos (el estudio AVERROES¹⁹ y el estudio ARISTOTLE¹²).

La dosis recomendada para esta indicación en dichos estudios es de 5 mg cada 12 horas y aunque no es necesario un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, se recomienda la reducción a 2,5 mg cada 12 horas si la creatinina es $\geq 1,33$ mg/dl y también en pacientes con una edad igual o superior a 80 años o con peso corporal bajo (igual o inferior a 60 kg). La biodisponibilidad de apixaban es aproximadamente del 50%, con una semivida de 12 horas. Se absorbe rápidamente en el estómago y en el intestino delgado y alcanza concentraciones máximas 3 a 4 horas después de la ingesta oral. Su metabolización se realiza en el hígado a través del citocromo P450 y se elimina por vía renal en un 25%. No se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min o en los que tienen insuficiencia hepática grave y debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child Pugh A o B).

24 preguntas frecuentes

Pregunta 1: ¿Cuál es su indicación en fibrilación auricular?

DABIGATRAN: Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos (mayores de 18 años) con FA no valvular (quedan, por tanto, excluidas prótesis mecánicas y valvulopatías significativas como la estenosis mitral), con uno o más de los siguientes factores de riesgo: ictus, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica previos; fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 40%; insuficiencia cardíaca sintomática \geq clase 2 de *New York Health Association* (NYHA); edad \geq 75 años; y edad \geq 65 años asociada a diabetes mellitus, enfermedad coronaria o hipertensión.

RIVAROXABAN: Durante el año 2012, la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA) ha aprobado su indicación en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos (mayores de 18 años) con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo, como: insuficiencia cardíaca congestiva; hipertensión; edad igual o superior a 75 años.; diabetes mellitus; e ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Pregunta 2: ¿Cuál es la dosis diaria recomendada?

DABIGATRAN: La dosis recomendada de dabigatran es 150 mg cada 12 horas. En mayores de 80 años y pacientes en tratamiento con verapamilo, la dosis recomendada es la de 110 mg cada 12 horas, por el mayor riesgo de hemorragia en esta población. En los pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico grave, debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal grave, puede asociarse con inhibidores de la bomba de protones (IBP) como pantoprazol u omeprazol. En pacientes con riesgo hemorrágico elevado y riesgo embólico intermedio, tras cuidadosa decisión individual, también se recomienda la dosis de 110 mg cada 12 horas. Dado su rápido comienzo de acción, no es necesario plantear terapia puente con heparina como en los AVK.

RIVAROXABAN: La dosis recomendada de rivaroxaban es de 20 mg una vez al día, dosis máxima recomendada. No se requiere ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada ni en relación con el sexo o el peso corporal del paciente (< 50 kg y > 120 kg).

Pregunta 3: ¿Se pueden emplear en pacientes con insuficiencia renal?

DABIGATRAN: Dado que el dabigatran se elimina por vía renal, la función renal debe ser evaluada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con edad avanzada (superior a 75 años) o en pacientes con insuficiencia renal, debe evaluarse la función renal como mínimo una vez al año^{20,21}. Si existe insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 50-80 ml/min) no es necesario ajustar la dosis; si existe insuficiencia renal moderada (ACr de 30 a 50 ml/min) la dosis recomendada de dabigatran es también de 150 mg cada 12 horas, sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis a 110 mg cada 12 horas; y si hay insuficiencia renal grave (ACr inferior a 30 ml/min) el tratamiento con dabigatran está contraindicado. Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal en las situaciones clínicas en las cuales se sospeche su deterioro (deshidratación, hipovolemia, fármacos nefrotóxicos) y en los pacientes con insuficiencia renal moderada se recomienda evaluarla cada 2-3 meses.

RIVAROXABAN: Como medida de precaución, se recomienda la monitorización de la función re-

nal al inicio del tratamiento y al menos una vez al año. Si existe insuficiencia renal leve (ACr de 50 a 80 ml/min): no se requiere ajuste de dosis; si existe insuficiencia renal moderada (ACr de 30 a 50 ml/min) o grave (ACr < 30 ml/min) se recomienda la dosis de 15 mg una vez al día; y si hay insuficiencia renal grave: no se recomienda en pacientes con ACr < 15 ml/min.

Pregunta 4: ¿Cómo actuar ante un olvido de dosis o en caso de vómito?

DABIGATRAN: Se puede tomar una dosis olvidada de dabigatran hasta 6 horas antes de la próxima dosis programada. A partir de 6 horas antes de la próxima dosis programada, se debe omitir la dosis olvidada. No se debe tomar dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas. En caso de vómito, si se produce antes de las 6 horas y se observa el comprimido en el vómito, actuar según pauta de olvido de dosis. Si existen dudas, esperar 12 horas de la ingesta de dosis previa para administrar una nueva dosis.

RIVAROXABAN: Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente el comprimido de rivaroxaban y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. No debe duplicarse la dosis en el mismo día para compensar una dosis olvidada. Si el paciente vomita antes de las 4 horas de haber tomado el comprimido y se observa el comprimido en el vomito, hay que administrar otro comprimido al paciente. Si hay duda, esperar 24 horas desde la última administración de rivaroxaban para administrar el siguiente comprimido. Se debe intensificar la educación del paciente y concienciarle de la importancia de un correcto cumplimiento del tratamiento. Debido a la vida media corta de dabigatran y rivaroxaban, la omisión de una o varias dosis puede implicar una insuficiente anticoagulación de forma más precoz que con la omisión de una dosis de fármacos AVK.

Pregunta 5: ¿Se pueden administrar a través de sonda nasogástrica (SNG)?

DABIGATRAN: Las cápsulas de dabigatran no se deben triturar ni abrir para su administración por SNG debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar si se retira la cubierta entérica al aumentar su biodisponibilidad.

RIVAROXABAN: El comprimido de rivaroxaban puede triturarse para facilitar su deglución a través de SNG.

Pregunta 6: ¿Tienen interacciones con alimentos?

DABIGATRAN: No existen interacciones con alimentos. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y con o sin alimentos, e indicar a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar. Se recomienda la administración con alimentos para evitar síntomas dispépticos.

RIVAROXABAN: No existen interacciones con alimentos, y es recomendable su administración conjunta.

Pregunta 7: ¿Tienen interacciones farmacológicas?

DABIGATRAN: Aunque presenta interacciones, no es necesario ajustar la dosis para el uso concomitante con amiodarona o quinidina y tampoco con fármacos como atorvastatina, digoxina y diclofenaco u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en tratamiento no crónico¹⁴. Sin embargo, se debe monitorizar estrechamente la aparición de hemorragias y en el caso de pacientes con alto riesgo hemorrágico, valorar la reducción de dosis a 110 mg cada 12 horas. En pacientes que toman verapamilo, se debe reducir la dosis de dabigatran a 110 mg cada 12 horas y pueden administrarse juntos los dos fármacos aunque su administración con al menos 2 horas de diferencia, evita la interacción significativa. Dabigatran está contraindicado si se administra dronedarona, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus sistémicos, por el aumento significativo del riesgo hemorrágico. El ketoconazol por vía tópica no está contraindicado. Puede reducirse el efecto anticoagulante de dabigatran en el uso concomitante con carbamacepina o fenitoína, y no se recomienda la administración con rifampicina o hierba de San Juan. La heparina no fraccionada puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

RIVAROXABAN: No se recomienda en pacientes que reciben tratamiento sistémico con antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posiconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir), por aumentar el riesgo hemorrágico. Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debe evitarse su administración concomitante. No se reco-

mienda tampoco su administración con carbamacepina, fenobarbital o fenitoína, ni rifampicina o hierba de San Juan, pues su efecto anticoagulante puede estar disminuido. Puede administrarse en pacientes que reciben tratamiento con claritromicina, eritromicina y fluconazol pues el aumento del riesgo hemorrágico con estos fármacos no se considera clínicamente relevante. Tampoco existen interacciones significativas con midazolam, digoxina o atorvastatina. También puede administrarse con tratamiento profiláctico adecuado en pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (inhibidores de la bomba de protones –IBP–, antiácidos o ranitidina).

Pregunta 8: ¿Cuáles son los principales efectos adversos?

DABIGATRAN: El acontecimiento adverso más frecuente es la dispepsia. Los síntomas de dispepsia son a menudo leves y pasajeros, y no obligan a suspender el tratamiento. Para controlar este síntoma se recomienda administrar dabigatran con un vaso de agua entero y con comida o bien asociado a un IBP. Los episodios de sangrado gastrointestinal grave son más frecuentes con la dosis de 150 mg y con mayor riesgo en las personas de edad avanzada. Ello es debido a su baja biodisponibilidad y activación por las esterasas en el tracto digestivo que origina altas concentraciones de dabigatran activo en colon. Los pacientes ancianos presentan mayor riesgo debido a la mayor prevalencia de patología diverticular y angiodisplasia. No presenta toxicidad hepática, aunque no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática (elevación de las enzimas hepáticas mayor de 2 veces) por ausencia de experiencia en esta subpoblación.

RIVAROXABAN: El efecto secundario más frecuente detectado en los análisis de farmacovigilancia derivados de los estudios RECORD²²⁻²⁴ es la aparición de náuseas, y de forma poco frecuente artralgias, edemas, erupción cutánea, prurito, mareo, malestar general o astenia, todos de carácter leve. Los episodios hemorrágicos en mucosas y la anemia son las reacciones adversas más frecuentes. Los episodios hemorrágicos corresponden sobre todo a epistaxis, hemorragia gingival, gastrointestinal o genitourinaria. Cualquier disminución inexplicada de la hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado. No hay datos de hepatotoxicidad con rivaroxaban.

Pregunta 9: ¿En qué casos están contraindicados?

DABIGATRAN:

- Hipersensibilidad al principio activo o sus excipientes (colorante amarillo anaranjado E-110).
- Insuficiencia renal grave (ACr < 30 ml/min).
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia.
- Alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Insuficiencia o enfermedad hepática grave.
- Tratamiento con dronedarona, ketoconazol, itraconazol, ciclosporina y tacrolimus.
- Embarazo y lactancia.

RIVAROXABAN:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes (lactosa monohidrato).
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los cirróticos con Child Pugh B y C.
- Embarazo y lactancia.

Pregunta 10: ¿Se requiere monitorización estricta de dabigatran/rivaroxaban?

A diferencia de los anticoagulantes orales AVK, en la práctica clínica no se requiere la monitorización de los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con estos fármacos, debido a su farmacocinética predecible. Al paciente se le debe explicar detenidamente las características del tratamiento, haciendo hincapié en la importancia de una buena adherencia. Se puede considerar la monitorización en pacientes con: complicaciones trombóticas o hemorrágicas durante el tratamiento, necesidad de reversión del efecto anticoagulante ante cirugía urgente o un procedimiento invasivo, pacientes con insuficiencia renal/hepática y riesgo de hemorragia, pacientes con pesos extremos y riesgo de hemorragia, sospecha de interacción medicamentosa con otros fármacos, y dudas sobre la correcta adherencia de un paciente al tratamiento.

Pregunta 11: ¿Cómo se cambia de AVK a dabigatran/rivaroxaban²⁵?

DABIGATRAN: Los AVK deben suspenderse y se puede administrar dabigatran etexilato tan pronto como el INR sea inferior a 2.

RIVAROXABAN: Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con ri-

varoxaban cuando el valor del índice internacional normalizado (*International Normalized ratio*, INR) sea igual o inferior a 3.

Como regla general podemos atender a las siguientes recomendaciones: si el INR es igual o inferior a 2, se puede hacer el cambio de forma automática, y empezar ese mismo día con el nuevo fármaco; si el INR se encuentra entre 2 y 3, comenzar el tratamiento con rivaroxaban, al día siguiente de la finalización del AVK y esperar 48 horas para el inicio de dabigatran; y si el INR es inferior a 3, se suspende el AVK y se debe monitorizar el INR cada 24-48 horas y comenzar el tratamiento cuando el INR sea inferior a 2 o 3 dependiendo de si el nuevo fármaco es dabigatran o rivaroxaban.

Pregunta 12: ¿Cómo se cambia de dabigatran/rivaroxaban a AVK?

DABIGATRAN: Se debe ajustar el tiempo de acción del AVK en función del ACr. Si el ACr \geq 50 ml/min, iniciar AVK 3 días (warfarina) o 2 días (acenocumarol) antes de suspender dabigatran; y si el ACr \geq 30 y \leq 50 ml/min, iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatran (warfarina) o 1 día (acenocumarol).

RIVAROXABAN: Los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el índice internacional normalizado (INR) sea igual o superior a 2. Durante los dos primeros días del período de cambio, se utilizará la dosis inicial estándar de AVK en función de los resultados del INR. El INR debe determinarse a partir de las 24 horas de la toma del rivaroxaban y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxaban, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis.

Pregunta 13: ¿Cómo se cambia de dabigatran/rivaroxaban a un anticoagulante parenteral?

DABIGATRAN: Se recomienda esperar 12 horas después de la última dosis.

RIVAROXABAN: La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxaban.

Pregunta 14: ¿Cómo se cambia de anticoagulantes parenterales a dabigatran/rivaroxaban?

Se debe iniciar el tratamiento con dabigatran/ri-

varoxaban 2 horas antes del horario previsto para administrar la siguiente dosis programada del anticoagulante parenteral. En caso de tratamientos continuos como la heparina no fraccionada (HNF), se debe iniciar en el momento de la suspensión de la infusión.

Pregunta 15: ¿Se puede calcular el riesgo hemorrágico de un paciente en tratamiento con dabigatran/rivaroxaban?

DABIGATRAN: El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es un test ampliamente disponible y proporciona una indicación aproximada de la intensidad de la anticoagulación con dabigatran, no cuantitativa, pero sí cualitativa²⁶. Puede ser útil para ayudar a determinar un exceso de actividad anticoagulante. Así un TTPa superior a 80 segundos, antes de la administración de la siguiente dosis, está asociado con un riesgo más elevado de hemorragia, y un TTPa inferior a 30 segundos indica ausencia de actividad anticoagulante.

El tiempo de protrombina (TP) no debe utilizarse para medir el efecto anticoagulante de dabigatran por su escasa sensibilidad. Sólo se ha calibrado y validado para cumarinas y no puede utilizarse para ningún otro anticoagulante. Suelen obtenerse valores excesivamente altos del INR (hasta 2-4 veces más elevados) con los dispositivos para diagnóstico inmediato²⁷.

El tiempo de trombina (TT) representa también la actividad de los inhibidores directos de la trombina y un valor normal indica que no hay efecto anticoagulante. El tiempo de coagulación con ecarina (TCE) proporciona una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina. Así, un TCE 2-3 veces superior, en comparación con niveles normales antes de la siguiente dosis, se asocia a un mayor riesgo de hemorragia. No se encuentra disponible en la mayoría de los centros. Ambas pruebas, TCE y TT, muestran diferencias importantes entre laboratorios debido a la ausencia de estandarización²⁸.

De forma más específica, el ensayo del inhibidor de la trombina Hemoclot® (TTd), prueba del tiempo de trombina diluida calibrado específicamente para dabigatran²⁹, es el test que identifica a los pacientes con mayor riesgo hemorrágico de forma más precisa, sensible y robusta. Mide la concentración de dabigatran y existe una relación lineal directa entre ésta y el tiempo de coagulación: si es superior a 200 ng/ml de concentración plasmática de dabigatran (60 segundos) antes de la siguiente dosis a administrar o 12 horas tras la ingesta del último comprimido (valle), se asocia a

un mayor riesgo de sangrado; si es inferior a 48 ng/ml (valor normal del TTd) indica que no hay un efecto anticoagulante clínicamente relevante de dabigatran. Se realiza de forma no rutinaria, sólo ante sangrado grave o cirugía urgente y sólo está disponible actualmente en algunos laboratorio con fines de investigación.

En situaciones de emergencia, el TTPa y el TT son los métodos más eficaces para determinar la presencia o ausencia del efecto anticoagulante en los pacientes tratados con dabigatran.

RIVAROXABAN: El TP³⁰ es dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas, si bien existen grandes diferencias entre las tromboplastinas que se utilizan en los autoanalizadores de los laboratorios. No resulta útil para la medición de concentraciones bajas de rivaroxaban, su utilidad es mayor para detectar niveles pico que para niveles valle del fármaco. Dado que el cálculo del INR³¹ convencional empleando el índice de sensibilidad de cada tromboplastina (ISI) aumenta la variabilidad, el INR no es un parámetro adecuado para la monitorización del tratamiento. Actualmente, se trabaja en desarrollar la estandarización de un ISI específico, diferente al utilizado para los AVK, de forma que se pudiera calcular un INR que minimizara la variabilidad entre tromboplastinas.

El TTPa también se prolonga de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomienda para la evaluación del efecto del rivaroxaban, ya que se requieren grandes incrementos en la concentración plasmática del fármaco para observar pequeñas prolongaciones del TTPa (escasa sensibilidad).

Los test de medición de la actividad anti-factor Xa mediante métodos cromogénicos^{32,33} parecen ofrecer más sensibilidad y precisión que el TP³⁴ y, por definición, debería ser los de elección. Existen algunos tests comercializados en España, sin embargo, actualmente, no se dispone de un patrón para la calibración por lo que se debe seguir trabajando en su estandarización.

De forma global, es fundamental considerar el tiempo transcurrido desde la última dosis del fármaco para la interpretación de los resultados y a la espera de nuevos resultados de los test en estudio, el TCE para dabigatran y el TP para rivaroxaban son los que deben ser recomendados con un grado de evidencia C³⁵.

Pregunta 16: ¿Y si el paciente acude a urgencias por sangrado?

DABIGATRAN: No existe antídoto específico para dabigatran, pero la abstención de una o dos

dosis puede ser suficiente para restaurar una coagulación adecuada, pues dada su vida media corta, sus efectos hemorrágicos desaparecen en 6 horas. En primer lugar lo más importante es establecer la gravedad de la hemorragia: leve, moderada y grave (riesgo vital), y su localización. Se considera hemorragia moderada la reducción de hemoglobina (Hb) superior a 20 g/l, transfusión superior a 2 UI de concentrado de hematíes, hemorragia en un área u órgano crítico. Por otro lado, se consideraría la hemorragia grave la hemorragia intracraneal, la reducción de Hb superior a 50 g/l, transfusión de más de 4 UI de concentrado de hematíes, hipotensión que requiere agentes inotrópico, y la hemorragia que requiere cirugía de urgencia.

La conducta a seguir será similar a la de sangrados en pacientes en tratamiento con dicumarínicos excepto la administración de vitamina K. Así, las recomendaciones según el grado de hemorragia^{2,35} serán:

- Hemorragia leve. La reducción de dosis o la supresión de dosis siguiente por su vida media corta puede ser suficiente. Valorar suspender el tratamiento a largo plazo. En caso de epíxtasis o gingivorragias, que suelen ser muy molestas para el paciente, son especialmente útiles los antifibrinolíticos tópicos³⁶.

- Hemorragia moderada: Suprimir la siguiente dosis y poner en marcha las medidas clásicas de control hemorrágico: tratamiento sintomático, compresión mecánica, ácido tranexámico 15-30 mg/kg + infusión continua 1 mg/kg/h, intervención quirúrgica, reposición de volumen y soporte hemodinámico, transfusión de hemoderivados (plaquetas si hay trombocitopenia o uso de aspirina o clopidogrel), carbón activado por vía oral (si la ingestión de dabigatran se ha producido en menos de 2 horas antes), y forzar la diuresis dado que la eliminación se realiza principalmente por vía renal.

- Hemorragia grave: Se recomienda en primer lugar la administración de complejo protrombínico (CP) 15-50 UI/kg, antes que plasma fresco congelado (PFC) 10-20 ml/kg, para la reversión del efecto anticoagulante en la hemorragia grave o hemorragia intracraneal. Se debe considerar el uso de concentrado de complejo protrombínico (CCP), aunque sólo Feiba® (CCP activado que contiene factores no activados I, IX, X, y el factor VII activado) en dosis bajas y en un pequeño estudio³⁷ ha mostrado efectividad para la reversión de dabigatran (y es efectivo también para rivaroxaban), y facilitar la generación de trombina. Este CP sólo se halla disponible para su empleo en centros de hemofilia y su coste es

muy elevado³⁸. Como alternativas, se pueden usar el factor VII recombinante activado (r-FVIIa), en uso compasivo y teniendo en cuenta el riesgo de trombosis arterial, y la hemoperfusión con filtro de carbón activado (no se dispone de experiencia clínica suficiente) o bien la hemodiálisis. Estas recomendaciones se basan solamente en datos limitados de estudios en voluntarios sanos, ya que no existe experiencia amplia en pacientes más allá de los datos obtenidos del RE-LY¹⁵. Si es necesario mantener anticoagulación, se deberá administrar heparina de bajo peso molecular.

RIVAROXABAN: Teniendo en cuenta que rivaroxaban tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas, se puede calcular que a partir de las 6 horas comienzan a disminuir los efectos hemorrágicos.

- Hemorragia leve: se deberá retrasar la siguiente dosis de rivaroxaban o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente.

- Hemorragia moderada grave: se debe aplicar el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica, ácido tranexámico, 15-30 mg/kg + infusión continua 1 mg/kg/h, hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico con transfusión de hemoderivados (concentrado de hematíes o PFC, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas o bien plaquetas).

- Hemorragia incontrolable o con riesgo vital: administración de un agente procoagulante para revertir el efecto, como el CCP, en concreto Cofact® (CCP no activado con factores II, VII, IX y X) que normaliza los test de coagulación para rivaroxaban, sin respuesta para dabigatran³⁹ y en dosis de 50 UI/kg, CCPa o r-FVIIa.

Rivaroxaban no es dializable, debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas. El sulfato de protamina y la vitamina K no son efectivos y no hay experiencia con antifibrinolíticos (ácido tranexámico, ácido aminocaproico).

Pregunta 17: ¿Cómo retirar dabigatran/ rivaroxaban antes de una cirugía programada?

DABIGATRAN: Si la función renal es superior a 80 ml/min (semivida 13 horas), se debe retirar 24 horas antes (2 dosis) si la cirugía es estándar y 2 días antes si es alto el riesgo de sangrado o cirugía mayor. Si la función renal está entre 50 y 80 ml/min (semivida 15 horas), se debe retirar 1-2 días antes si la cirugía es estándar y 2-3 días antes si alto riesgo de sangrado o cirugía mayor. Si la

función renal está entre 30 y 50 ml/min (semivida 18 horas), se debe retirar 2-3 días antes (> 48 horas) si la cirugía es estándar y 4 días antes si es alto el riesgo de sangrado o cirugía mayor. Se entiende por cirugía mayor la cirugía cardiaca, la neurocirugía, la cirugía abdominal o la cirugía de un órgano crucial.

El corto periodo de suspensión previo a la cirugía no requiere, en principio, terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular. En el postoperatorio, debe reiniciarse el tratamiento con dabigatran tan pronto como se consiga la hemostasia completa.

En procedimientos de bajo riesgo de hemorragia, como la endoscopia diagnóstica, el cateterismo cardiaco, cirugía ortopédica menor, es suficiente con suspender un día el tratamiento, y puede ser suficiente suspender sólo la dosis de la noche. En extracciones de pieza dental única o biopsias no se debe suspender y se debe tomar el nuevo anticoagulante oral después (mayor riesgo trombótico que hemorrágico)³⁶.

En cirugía urgente, intentar demorar al menos 12 horas la intervención después de la última dosis. Si la cirugía no se puede retrasar, valorar el riesgo hemorrágico frente a la urgencia de la intervención y evaluar la actividad anticoagulante mediante un test de laboratorio, bien sea Hemo-clot®, o si no es posible, mediante el TT o el TTPa y si la actividad anticoagulante es baja, puede realizarse la intervención con bajo riesgo. En caso de que sea alta, plantear el tratamiento perioperatorio con CP activado o factor VII.

RIVAROXABAN: Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de rivaroxaban al menos 24 horas antes de la intervención. En aquellas cirugías con un potencial riesgo de hemorragia elevado (por ejemplo, cirugía arterial) o en órganos de especial sensibilidad a la hemorragia (sistema nervioso central), y siempre según criterio clínico, puede ser aconsejable interrumpir la administración de rivaroxaban 48 horas antes de la cirugía. Se debe reiniciar el tratamiento lo más precozmente posible tras la intervención, siempre que la situación clínica lo permita (ausencia de complicaciones perioperatorias, adecuada ingesta oral) y que exista hemostasia adecuada. Un rango de 6-24 horas es suficientemente razonable y seguro. Si la intervención no puede retrasarse, se debe evaluar el riesgo hemorrágico frente a la urgencia de la intervención e intentar retrasarla hasta que hayan transcurrido al menos 12 horas de la última dosis de rivaroxaban.

En caso de cirugía emergente, se puede plantear de forma individualizada el tratamiento perioperatorio con CP o con factor VII activado, aunque la experiencia clínica es muy limitada⁴⁰.

Pregunta 18: ¿Se puede realizar una punción lumbar?

DABIGATRAN: Dado el riesgo de hemorragia intradural es recomendable una espera de al menos 12 horas desde la última toma del fármaco o realizar un test de laboratorio antes de realizar una punción lumbar⁴¹. Tras punción lumbar o retirada de catéter epi/intradural, conviene esperar un intervalo de al menos 6 horas antes de la administración de la primera dosis de dabigatran, y es recomendable esperar de 12-24 horas.

RIVAROXABAN: Cuando se realiza una punción lumbar en los pacientes tratados con rivaroxaban, existe el riesgo de presentar un hematoma epidural o medular, que puede causar parálisis a largo plazo. Se debe vigilar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de trastorno neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de las extremidades inferiores, o disfunción intestinal o vesical). Si se observan deficiencias neurológicas, son necesarios el diagnóstico y tratamiento urgentes. Si se produce una punción lumbar traumática, la administración del rivaroxaban deberá retrasarse 24 horas.

Pregunta 19: ¿Se puede realizar una endoscopia?

La pauta a seguir antes de realizar una endoscopia con dabigatran/rivaroxaban (manipulación, biopsia, esclerosis, polipectomía, etc.) es similar a la expuesta para las intervenciones quirúrgicas menores, salvo en el caso de hemorragia digestiva grave, en cuyo caso se recomienda la realización de endoscopia urgente.

Pregunta 20: ¿Puede realizarse cardioversión eléctrica?

DABIGATRAN: Dabigatran es una alternativa viable a los dicumarínicos para la prevención del ictus en la cardioversión electiva. No es necesario, por tanto, cambiar el tratamiento con dabigatran en caso de programarse una cardioversión eléctrica, su empleo está recomendado según las guías Chest del 2012⁴², la actualización de la guía de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) 2012² y el Consenso de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES)-SEC⁷ como

alternativa a la pauta de anticoagulación tradicional con dicumarínicos, al proporcionar una correcta protección sin necesidad de controles del INR. La pauta de tratamiento coincide con la pauta tradicional de 3 semanas previas a la cardioversión y un mínimo de 4 semanas posteriores o bien en tratamiento crónico si riesgo embólico elevado, y siempre se debe asegurar un correcto cumplimiento del tratamiento anticoagulante pericardioversión. En caso de tomar 110 mg/12 h, quizás sea prudente aumentar la dosis durante unos días a 150 mg/12 h.

RIVAROXABAN: En el estudio ROCKET-AF¹⁸ un número escaso de pacientes se sometió a cardioversión eléctrica, pues la cardioversión programada era criterio de exclusión, de ahí que la utilidad de rivaroxaban para la prevención del ictus y embolismo sistémico tras la cardioversión es desconocida en el momento actual.

Pregunta 21: ¿Cómo actuar en caso de sobredosis?

DABIGATRAN: No existe ningún antídoto específico para dabigatran aunque se encuentra en fase de desarrollo un anticuerpo monoclonal específico que en estudios de fase I alcanza la reversión completa de su efecto anticoagulante⁴³. Ante la sospecha de sobredosis (accidental o voluntaria) con dabigatran, debe determinarse el tiempo transcurrido desde la ingesta, la existencia de sangrado y la actividad anticoagulante mediante un test de laboratorio. En los casos leves y con ingesta reciente, el carbón activado puede reducir la absorción del fármaco, siempre administrado en las dos primeras horas tras la sobredosis. También es importante potenciar la diuresis debido a su eliminación principal por vía renal. Dabigatran es un fármaco potencialmente dializable por su baja unión a proteínas, aunque la experiencia clínica que demuestre la utilidad de esta actuación es limitada⁴⁴.

RIVAROXABAN: No existe un antídoto específico, aunque se encuentra en fase de desarrollo un anticuerpo monoclonal. Se puede considerar el uso de carbón activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxaban, hasta ocho horas después de la ingesta, pero esta recomendación no está basada en la evidencia⁴⁵. Se puede actuar según las siguientes recomendaciones:

- Si existe actividad excesiva y un alto riesgo de hemorragia o hemorragia franca, actuar como en el caso de hemorragia (carbón activado, hemostasia local, CP).

- En caso de no existir hemorragia y con un tiempo prolongado tras la ingesta: se debe adoptar una actitud expectante y mantener al paciente en observación durante 24 horas con estrecha vigilancia clínica hasta la eliminación del fármaco.

- En casos leves y con ingesta reciente puede ser suficiente la administración de carbón activado por vía oral y la observación clínica durante 12-24 horas.

Debido a su limitada absorción a dosis igual o superior a 50 mg, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media, lo que podría tener un cierto efecto protector.

Pregunta 21: ¿Se puede asociar a antiagregantes tipo ácido acetilsalicílico (AAS) o clopidogrel?

DABIGATRAN: Si es necesaria su administración conjunta, se empleará la dosis reducida de dabigatran (110 mg cada 12 horas) pues siempre se incrementa el riesgo hemorrágico.

RIVAROXABAN: Debe tenerse precaución en el empleo concomitante con AINE, AAS, inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos, pues se incrementa el riesgo hemorrágico pero se pueden asociar estos fármacos sin reducción de dosis.

Pregunta 22: ¿Cómo actuar en caso de síndrome coronario agudo (SCA)?

DABIGATRAN: Los pacientes en tratamiento con dabigatran pueden presentar un SCA o necesitar una intervención coronaria. El tratamiento doble (es decir, AAS o clopidogrel más anticoagulante oral) o triple (doble antiagregación plaquetaria más anticoagulante oral) se asocia a un aumento de las complicaciones hemorrágicas mayores, bien sea con anticoagulación con fármacos AVK o con los nuevos anticoagulantes orales^{46,47} aunque también presenta algunos beneficios como la reducción de mortalidad y eventos cardiacos mayores. Según las recomendaciones de expertos⁴⁸⁻⁵⁰ en estos pacientes es recomendable un periodo inicial de triple terapia a corto plazo (AAS + clopidogrel + anticoagulación oral) que puede ser variable seguido de la combinación de anticoagulación oral desde 1 a 6 meses y terapia antiplaquetaria con un solo fármaco durante un año, pudiendo posteriormente suspender la terapia antiplaquetaria y continuar con tratamiento anticoagulante crónico sin AAS hemorrágico, en el caso de los pacientes estables. Sin embargo, exis-

ten escasos datos sobre el empleo de doble antiagregación asociada a dabigatran y se limitan al empleo de clopidogrel en el estudio RE-LY⁵¹, lo que limita su indicación. Dado que existe un pequeño incremento en el número de eventos isquémicos en los pacientes del estudio RELY en tratamiento con dabigatran, ante un episodio coronario y con vistas al tratamiento a largo plazo, se debe considerar el cambio a fármacos AVK o bien, rivaroxaban o apixaban, aunque la evidencia para dicha recomendación es aún escasa^{52,53}. Hay unanimidad respecto a que se debe evitar el uso de stents farmacoactivos o limitarlo estrictamente a situaciones clínicas y anatómicas concretas. Su empleo comporta muchos problemas en los pacientes ya que alarga la duración de la triple terapia asociando unas tasas de hemorragias mayores de hasta un 7% anual.

RIVAROXABAN: Aunque han sido publicados datos sobre el beneficio de la dosis baja de rivaroxaban (5-10 mg) en el SCA^{54,55}, no existen aún datos relacionados con la dosis utilizada para la prevención en FA (20 mg)⁵⁶.

Pregunta 23: ¿Cómo actuar en caso de ictus?

DABIGATRAN: En el caso de ictus isquémico, se permitiría la administración de AAS y/o clopidogrel, o AAS y/o dipiridamol de liberación prolongada, de acuerdo con la práctica clínica habitual, siempre con monitorización estricta por el incremento del riesgo hemorrágico y con una limitada experiencia en los estudios. Si el paciente en tratamiento con dabigatran tiene un TTPa alargado, se debe asumir que el paciente está correctamente anticoagulado y por tanto, no se debe administrar fibrinólisis, y se debe optar por el tratamiento endovascular. No se debe combinar dabigatran con fibrinolíticos, ya que no existen datos que apoyen este uso a menos que el paciente no estuviera correctamente anticoagulado⁵⁷. Se puede considerar el uso de medicamentos fibrinolíticos si el paciente presenta un TTd, TCE o TTPa que no exceda el límite superior de la normalidad, de acuerdo con el intervalo de referencia local. En el caso de ictus hemorrágico, consultar con un experto en coagulación y considerar el uso de CCPa o r-FVIIa, siempre en evaluación conjunta con el neurocirujano⁵⁸.

RIVAROXABAN: Ante una clínica de ictus isquémico, en primer lugar nos debemos asegurar de que el paciente no ha olvidado o dejado el tratamiento con rivaroxaban. En caso de abandono del tratamiento más allá de 24 horas, se puede consi-

derar el tratamiento con trombolisis intravenosa si cumple los criterios para la misma. Si el paciente hubiese tomado rivaroxaban en las últimas 24 horas, se debería optar por el tratamiento endovascular mecánico, ya que actualmente no existe información sobre el uso de fibrinolítico intravenoso en pacientes con rivaroxaban².

El reinicio de la terapia anticoagulante tras el infarto cerebral debe retrasarse hasta que el riesgo de transformación hemorrágica del infarto sea inferior al de un nuevo episodio embólico. Existe poca definición en las diferentes guías de práctica clínica por la gran variedad de factores que influyen en esta decisión. En general, el comienzo es inmediato tras el proceso diagnóstico de ictus transitorios, a los 5-7 días en infartos cerebrales de gravedad leve o moderada sin transformación hemorrágica y hasta 2-3 semanas en el caso de ictus más graves o con transformación hemorrágica⁵⁷. Dada la mayor reducción en el número de eventos isquémicos asociados a la dosis de 150 mg de dabigatran, se recomienda reiniciar la terapia anticoagulante crónica con este fármaco si el ictus isquémico se produce durante el tratamiento con rivaroxaban².

En caso de ictus hemorrágico se debe suspender rivaroxaban y se administrará un agente procoagulante específico, como el CCP. En el momento actual, existe una limitada experiencia clínica con el uso de estos productos en pacientes en tratamiento con rivaroxaban^{38,58}.

Pregunta 24: ¿Se puede emplear dabigatran/rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas?

En el momento actual el tratamiento con dabigatran/rivaroxaban en pacientes con prótesis valvulares cardíacas está contraindicado, pues no se ha confirmado su eficacia y seguridad en este tipo de pacientes, aunque existen publicaciones en esta línea⁵⁹⁻⁶¹. Recientemente se ha dado a conocer el diseño del estudio RE-ALIGN⁶², el primero que se realiza de forma específica para evaluar el anticoagulante oral dabigatran como alternativa terapéutica para su uso en pacientes portadores de prótesis valvular mecánica.

Bibliografía

- 1 Camm AJ, Kirchhof P, Lip G, Schotten U, Savelieva I, Sernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31:2369-29.
- 2 Camm AJ, Lip G, De Caterina R, Savelieva J, Atar D, Hohnlosen SH, et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.

- 3 Cairns JA, Connolly S, McMurry S, Stephenson M, Talaj U. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic embolization in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol.* 2011;27:74-90.
- 4 Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, Dorian P, Gillis AM, McMurry MS, et al. 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.
- 5 Wann LS, Curtis AB, January CT, Elleborg KA, Lowe JE, Estes NA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011;123:104-23.
- 6 Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, Estes NA, Ezekovitz MD, Jackman WM, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on dabigatran): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:1330-7.
- 7 Martín A, Fernández I, Coll-Vinent B, Tercedor Sánchez C, Del Arco Galán C. Manejo de los pacientes con fibrilación auricular en los servicios de urgencias hospitalarios (actualización 2012). Documento de Consenso del Grupo de Arritmias Cardiacas de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) y de la Sección de Electrofisiología y Arritmias de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Emergencias.* 2012;24:300-24.
- 8 Lip GY, Nieuwlaat 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;137:263-72.
- 9 Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
- 10 Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost.* 2008;99:295-304.
- 11 De Caterina R, Husted S, Wallentin L. Anticoagulants in heart disease: current status and perspectives. *Eur Heart J.* 2007;28:880-913.
- 12 Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopro RD, Hylek EM, Hame M, et al for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
- 13 Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, Crugnale SE, Bocanegra T, Mercuri M, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the effective anticoagulation with factor Xa next generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in myocardial infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-41.
- 14 Pradaxa R. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. (Consultado 1 Agosto 2011). Disponible en: www.ema.europa.eu
- 15 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
- 16 Wartak SA, Bartholomew JR. Dabigatran: will it change clinical practice? *Cleveland Clinic J Med.* 2011;78:657-64.
- 17 Xarelto R. Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. (Consultado 10 Enero 2012). Disponible en: www.ema.europa.eu
- 18 ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J.* 2010;159:340-7.e1
- 19 Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;364:806-17.
- 20 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Dabigatran (Pradaxa®) y riesgo de hemorragia: Nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal. (Consultado 27 Octubre 2011). Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NIMUH_21-2011.pdf
- 21 European Medicines Agency updates on safety of Pradaxa. EMA/CHMP/903767/2011. (Consultado 18 Noviembre 2011). Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC5_00117818.pdf
- 22 Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Hass S, Huisman MV, Kakkar AK, et al; RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-75.
- 23 Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, Eriksson BI, Mouret P, Muntz J, et al; RECORD2 Investigators. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372:31-9.
- 24 Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al; RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-86.
- 25 Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood.* 2012;119:3016-23.
- 26 Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 2010;103:1116-27.
- 27 Huisman MV, Lip GY, Diener HC, Brueckmann M, Van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Haemost.* 2012;107:838-47.
- 28 Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain C, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost.* 2012;107:985-97.
- 29 HemoclotR thrombin inhibitor assay (Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, Francia). (Consultado 10 Mayo 2012). Disponible en: www.hyphen-biomed.com
- 30 Harenberg J, Erdle S, Marx S, Krämer R. Determination of rivaroxaban in human plasma samples. *Semin Thromb Hemost.* 2012;38:178-84.
- 31 Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost.* 2011;9:226-8.
- 32 Harenberg J, Krämer R, Giese C, Marx S, Weiss C, Weinling M. Determination of rivaroxaban by different factor Xa specific chromogenic substrate assays: reduction of interassay variability. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32:267-71.
- 33 Samama MM, Amiral J, Guinet C. An optimised, rapid chromogenic assay, specific for measuring direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban) in plasma. *Thromb Haemost.* 2010;104:1078-9.
- 34 Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost.* 2011;105:735-6.
- 35 Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Pareteti 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;106:868-76.
- 36 Escolar G, García J, Lopez F, Roldán V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia; 2012.
- 37 Marlu R, Hodaj E, Paris A, Albadalejo P, Cracowski JK, Peanod G. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban. A randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost.* 2012;108:217-24.
- 38 García JA, Quintana M, Enrique R. Conceptos básicos y errores comunes sobre la coagulación y el manejo de la anticoagulación en el paciente con traumatismo. *Emergencias.* 2012;24:134-42.
- 39 Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller MR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. A randomized placebo controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-79.
- 40 Levy JH, Key NS, Azran MS. New oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology.* 2010;113:726-45.
- 41 Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: management strategies. *Anaesthesia.* 2007;62:1154-60.
- 42 You JJ. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. *Chest.* 2012;141(Suppl e):S31S-e575S.
- 43 Van Ryn J, Litzemberger T, Watermanet A. Dabigatran anticoagulant activity is safely neutralized by an antibody selective to dabigatran in vitro and in vivo models. Poster presented at 60th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology Congress at New Orleans. *JACC.* 2011;57:E1130.
- 44 Cotton BA, McCarthy JJ, Holcomb JB. Acutely injured patients on dabigatran. *N Engl J Med.* 2011;365:2039-40.
- 45 Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:593-603.
- 46 Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2011;123:2363-72.

- 47 Ruiz-Nodar JM, Marín F, Roldán V. Should we recommend oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary artery stenting with a high HAS-BLED bleeding risk score? *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5:459-66.
- 48 Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnsen H, Airaksinen JK, Cuisset T, et al. Consensus Document of European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting. *Eur Heart J.* 2010;31:1311-8.
- 49 Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost.* 2011;106:569-71.
- 50 Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost.* 2011;106:572-84.
- 51 Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Yany S, Xavier D, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med.* 2010;363:1875-6.
- 52 Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation.* 2012;125:669-76.
- 53 Uchino K, Hernández AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2012;172:397-402.
- 54 Gibson CM, Mega JL, Burton P, Goto S, Vecheug F, Bode C, et al. Rationale and design of the Anti-Xa therapy to lower cardiovascular events in addition to standard therapy in subjects with acute coronary syndrome-thrombolysis in myocardial infarction 51 (ATLAS-ACS 2 TIMI 51) trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of rivaroxaban in subjects with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;161:815-21.
- 55 Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JB, Bhatt DL, Bode C, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2012;366:9-19.
- 56 De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in Atrial fibrillation and Acute Coronary Syndromes. ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in heart disease position paper. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:1413-25.
- 57 Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I. Guía para el manejo del infarto cerebral agudo. *Neurología.* 2011;294:21.
- 58 Quintana M, Borobia A, Pérez S, Rodríguez C, García JA. Estudio de coste-efectividad del empleo de concentrado de complejo protrombínico en urgencias para evitar las complicaciones de la sobredosificación de anticoagulantes. *Emergencias.* 2012;24:113-120.
- 59 Maegdefessel L, Linde T, Krapiec F, Halnilton K, Steinseifer U, Van Ryn J, et al. In vitro comparison of dabigatran, unfractionated heparin, and low-molecular-weight heparin in preventing thrombus formation on mechanical heart valves. *Thromb Res.* 2010;126:e196-200.
- 60 McKellar SH, Abel S, Camp CL, Suri RM, Ereth MH, Schaff HV. Effectiveness of dabigatran etexilate for thromboprophylaxis of mechanical heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1410-6.
- 61 Kaeberich A, Reindl I, Raaz U, Maeyde Jessel L, Vogt A, Lind T, et al. Comparison of unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, low-dose and high-dose rivaroxaban in preventing thrombus formation on mechanical heart valves: results of an in vitro study. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;32:417-25.
- 62 Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, Friedman J, Granger CB, Harter S, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN). *Am Heart J.* 2012;163:931-7.

New oral anticoagulants in atrial fibrillation: questions and answers for the emergency physician

Suero Méndez C

The new anticoagulants that have entered the market as alternatives to traditional vitamin K antagonists raise a number of questions for the emergency physician. Most questions concern the management of these new drugs. Emergency physicians are presently in need of updated training in this area, given the increased number of patients with atrial fibrillation who are candidates for thromboprophylaxis under new clinical guidelines in Canada, the United States, and Europe as well as the recent consensus statement issued by the arrhythmia interest section of the Spanish Society of Cardiology (SEC) and the Spanish Society of Emergency Medicine (SEMES). Two of the new drugs—dabigatran and rivaroxaban—are currently available in Spain for treating thromboembolic events in patients with atrial fibrillation who are at risk for stroke. In this paper we will answer some of the questions emergency physicians might pose as they use the new anticoagulants, addressing issues related to the initiation of treatment and the management of possible complications. [*Emergencias* 2013;25:123-136]

Keywords: New oral anticoagulants. Dabigatran. Rivaroxaban. Apixaban. Atrial fibrillation. Thromboprophylaxis.