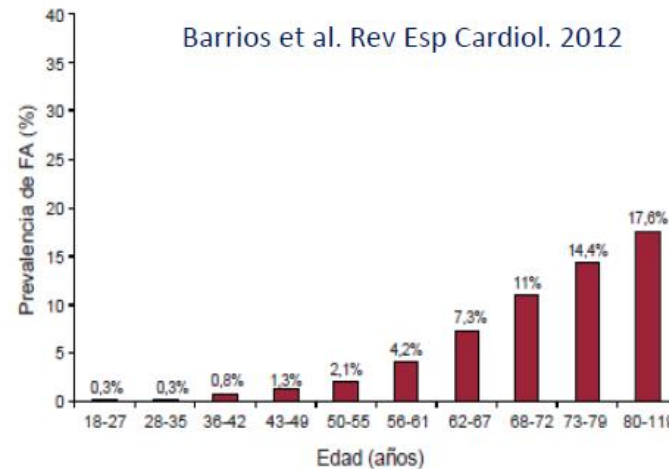


# Nuevos Anticoagulantes Orales en la FA

Dra. Ivanov  
Geriatría HSAA  
marzo 2016

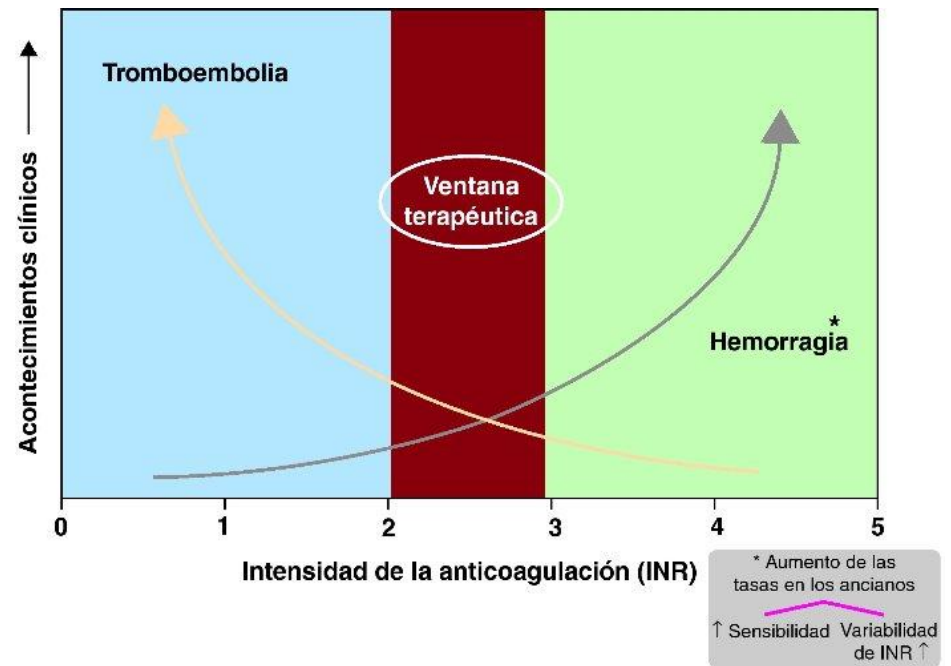
# Ictus Y Fibrilación Auricular

- LA FA afecta en promedio al 2% de la población
- El ictus es la complicación más devastadora de la FA <sup>(1)</sup>
- La incidencia de ictus en pacientes con FA oscila desde el 1-20% a los 12 meses y es en promedio del 5%.
- Aumenta 4-5 veces el riesgo de ictus
- Aproximadamente el 15% de todos los ictus están causados por FA
- Los ictus isquémicos asociados con la FA son más severos: mortalidad al mes del 25%



# Indicaciones y ventana

Indicaciones	Duración	INR
<b>Enfermedades de las cavidades cardiacas</b>		
Prevención primaria C. isquémica	No 1.ª elección	
IAM (IAM con extensas áreas discinéticas, IAM anterior, IAM con disfunción sistólica (FE < 35%), embolia previa o trombosis parietal)	3 meses	2-3
Miocardiopatía dilatada (Si fibrilación auricular o FE < 20%)	Indefinida	2-3
Fibrilación auricular no valvular	Indefinida	2-3
<b>TVP, TEP</b>		
Postoperatorio, inmovilización prolongada	3-6 mes	2-3
Idiopática	6-12 mes	2-3
Causas persistentes	Indefinida	2-3
Idiopática recurrente	Indefinida	2-3
<b>Patología valvular</b>		
Estenosis mitral (Si FA, aurícula izquierda >55 mm o embolia previa)	Indefinida	2-3
Prolapso valvular mitral (si embolia sistémica, FA o TIA de repetición)	Indefinida	2-3
Calcificación anillo mitral y regurgitación no reumática (si embolia sistém.y/o FA)	Indefinida	2-3
Prótesis biológicas (si embolia sistémica, trombo auricular y/o FA)	Indefinida	2,5-3,5
Prótesis valvulares mecánicas		



INR: *international normalized ratio*, tiempo de protombina del paciente en segundos/ tiempo de protombina estándar normal en segundos; TVP: *trombosis venosa profunda*; TEP *tromboembolia pulmonar*.

# Estratificación riesgo FA: CHADS2-Vasc

Enfoque basado en factores de riesgo expresado como un sistema de puntuación, con el acrónimo CHA2DS2-VASc

(Nota: la máxima puntuación es 9, ya que la edad puede contribuir con 0, 1 o 2 puntos)

Factor de riesgo		Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva/disfunción ventricular izquierda	CHADS2	1
Hipertensión		1
Edad $\geq$ 75 años		2
Diabetes mellitus		1
Accidente cerebrovascular/AIT/tromboembolia		2
Enfermedad vascular <sup>a</sup>		1
Edad 65-74 años		1
Categoría de sexo (es decir, sexo femenino)		1
Puntuación máxima		9

a.-Infarto de miocardio previo, enfermedad arterial periférica, placa aórtica

Annual Stroke Risk <sup>[12]</sup>		
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc Score	Stroke Risk %	95% CI
0	0	-
1	1.3	-
2	2.2	-
3	3.2	-
4	4.0	-
5	6.7	-
6	9.8	-
7	9.6	-
8	12.5	-
9	15.2	-

# Trombopprofilaxis en FA

**TABLA 9. Enfoque para la trombopprofilaxis en pacientes con FA**

Categoría de riesgo	Puntuación CHA2DS2-VASc	Tratamiento antitrombótico recomendado
1 factor de riesgo «mayor» o $\geq 2$ factores de riesgo «no mayores clínicamente relevantes»	$\geq 2$	ACO <sup>a</sup>
1 factor de riesgo «no mayor clínicamente relevante»	1	ACO <sup>a</sup> o 75-325 mg diarios de aspirina. Preferible: ACO mejor que aspirina
Sin factores de riesgo	0	75-325 mg diarios de aspirina o ningún tratamiento antitrombótico. Preferible: ningún tratamiento antitrombótico mejor que aspirina

ACO: anticoagulación oral, como AVK con intensidad ajustada a un intervalo INR 2-3 (objetivo, 2,5); AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años (doble), diabetes mellitus, accidente cerebrovascular (doble)-enfermedad vascular, edad 65-74 años y categoría de sexo (sexo femenino); FA: fibrilación auricular; INR: razón normalizada internacional.

## HAS-BLED score

Condition	Points
<b>H</b> - Hypertension	1
<b>A</b> - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2
<b>S</b> - Stroke	1
<b>B</b> - Bleeding	1
<b>L</b> - Labile INRs	1
<b>E</b> - Elderly (> 65 years)	1
<b>D</b> - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2

HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.70
5	12.5

Note: HAS-BLED has been validated for warfarin, but not for the new anticoagulants.

Pisters R et al. Chest 2010;138(5):1093-1100.

HAS-BLED entre 3-5 NO es una contraindicación para tto ACO

## 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation

### A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

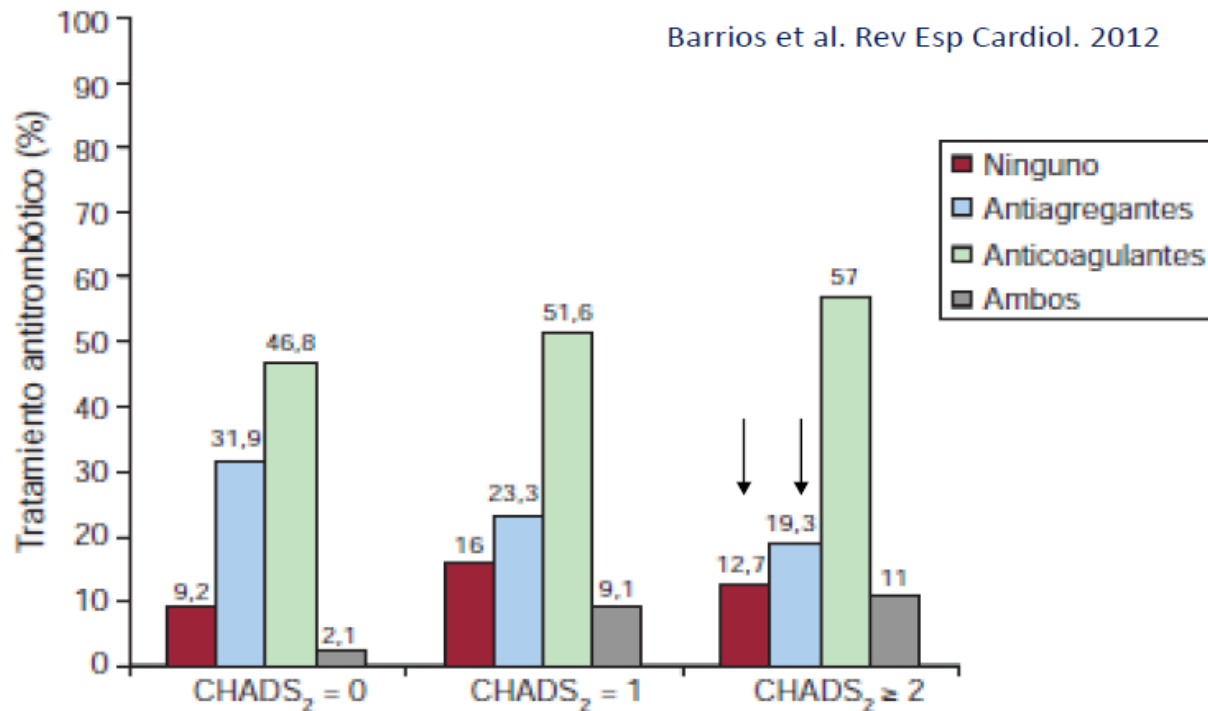
*Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons*

	CLASSIFICATION		
With prior stroke, TIA, or CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score $\geq 2$ , oral anticoagulants recommended. Options include:			
• Warfarin	I	A	(164-166)
• Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban	I	B	(170-172)
With warfarin, determine INR at least weekly during initiation and monthly when stable	I	A	(173-175)
Direct thrombin or factor Xa inhibitor recommended, if unable to maintain therapeutic INR	I	C	N/A
Re-evaluate the need for anticoagulation at periodic intervals	I	C	N/A
Bridging therapy with LMWH or UFH recommended with a mechanical heart valve if warfarin is interrupted. Bridging therapy should balance risks of stroke and bleeding	I	C	N/A
Without a mechanical heart valve, bridging therapy decisions should balance stroke and bleeding risks against the duration of time patient will not be anticoagulated	I	C	N/A
Evaluate renal function prior to initiation of direct thrombin or factor Xa inhibitors, and re-evaluate when clinically indicated and at least annually	I	B	(176-178)
For atrial flutter, antithrombotic therapy is recommended as for AF	I	C	N/A
With nonvalvular AF and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score of 0, it is reasonable to omit antithrombotic therapy	IIa	B	(176, 177)
With CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score $\geq 2$ and end-stage CKD (CrCl <15 mL/min) or on hemodialysis, it is reasonable to prescribe warfarin for oral anticoagulation	IIa	B	(178)
With nonvalvular AF and a CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score of 1, no antithrombotic therapy or treatment with an oral anticoagulant or aspirin may be considered	IIb	C	N/A
With moderate-to-severe CKD and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC scores of $\geq 2$ , reduced doses of direct thrombin or factor Xa inhibitors may be considered	IIb	C	N/A
For PCI,* BMS may be considered to minimize duration of DAPT	IIb	C	N/A
Following coronary revascularization in patients with CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score of $\geq 2$ , it may be reasonable to use clopidogrel concurrently with oral anticoagulants, but without aspirin	IIb	B	(179)
Direct thrombin, dabigatran, and factor Xa inhibitor, rivaroxaban, are not recommended with AF and end-stage CKD or on hemodialysis because of the lack of evidence from clinical trials regarding the balance of risks and benefits	III: No Benefit	C	(170-172, 180-182)
Direct thrombin inhibitor, dabigatran, should not be used with a mechanical heart valve	III: Harm	B	(183)

\*See the 2011 percutaneous coronary intervention guideline for type of stent and duration of dual antiplatelet therapy recommendations (13).

# ¿Están los pacientes correctamente anticoagulados?

Inclusión de 119.526 sujetos (edad,  $52,9 \pm 15,2$  años; el 40,9% varones)



Pacientes con FA asistidos en consultas de AP: Estudio Val-FAAP



# Tratamiento con AVK: Limitaciones



Ansell J, et al. Chest 2008;133:160S-98.

Umer Ushman MH, et al. J Interv Card Electrophysiol 2008;22:129-37.

Nutescu EA, et al. Cardiol Clin 2008;26:169-87.

# Desventajas de la heparina y AVK

- Administración parenteral
- Complicaciones hemorrágicas al producir trombocitopenia
- OP
- Alopecia, hipersensibilidad, Reacciones cutáneas.
- Complicaciones hemorrágicas alcanzan 20%
- TRT no supera 60-70%.
- Ef. teratógeno
- Inicio lento del efecto anticoagulante
- Variabilidad de respuesta interindividual e intraindividual a dosis concreta (polimorfismo genético cit.P450+ enz. vitK reductaza)
- Vmedia Sintrom 8-10hrs y alcanza ef.terapeutico a los 48-72hrs.
- Vmedia Warfarina 36-42hrs, inducción mas lenta y uniforme del efecto anticoagulante.

# ¿Qué se espera de los nuevos anticoagulantes orales?

- ◆ Pauta de dosificación simplificada
- ◆ Sin restricciones dietéticas
- ◆ Pocas interacciones con medicamentos
- ◆ Anticoagulación previsible y sin necesidad de control regular de la coagulación
- ◆ Administración a dosis fijas

Menos  
consultas /  
analíticas

Reducción de costes  
clínico / administrativos

Menor impacto en la  
vida cotidiana del  
paciente

Mejoría de  
calidad de vida

Mejora el  
cumplimiento

Mejoría en eficacia  
y seguridad

1. Raghaven N y cols., *Drugs Metab Dispos* 2009;37:74–81; 2. Shantsila E & Lip GY. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9:1020–1033; 3. Mueck W y cols., *Clin Pharmacokinet* 2008;47:203–216; 4. Mueck W y cols., *Thromb Haemost* 2008;100:453–461; 5. Mueck W y cols., *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007;45:335–344

Propiedad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Objetivo	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular	628	436	400
Biodisponibilidad	6	80	50
Frecuencia de administración	1-2 veces día	1 vez al día	2 veces día
Tiempo a concentración máxima	2	3	3
Vida media (horas)	12-17	7-11	9-14
% de unión a proteínas plasmáticas	35	95	87
% metabolización por CYP	No	32	15
P-gp	Si	Si	Si
% excreción renal	80	33 de forma inalterada	25
% excreción extrarrenal	20	34	75

Tomada de Weitz et al<sup>24</sup>.

-**Rivaroxaban y Apixaban** inhiben de manera reversible al **factor Xa**. Tienen farmacocinética lineal y no presentan interacciones, no necesitando monitorización.

-**Dabigatran** es un profármaco que se transforma en molécula activa uniéndose a la **trombina**. Su excreción es predominantemente renal lo que **CI** su uso en pac. con IR severa con **aclaramiento menor de 30mg/min**.

-Ambos grupos presentan un a vida media aprox. de 12hrs, efecto de inicio rápido, y al tener vida media corta **no es necesario simultanear con heparina a la hora de la reintroducción por IQ...**

- **Bajo riesgo de hemorragia (es la causa mas importante de descenso de uso de ACO)**

- Un margen terapéutico amplio que no requiera un estrecho seguimiento

- Forma de actuación predecible, biodisponibilidad y cinética

- Administración oral y con una posología simple

- **Pocas interacciones con fármacos y alimentos, lo cual permite al paciente una dieta mas flexible sin tantas limitaciones**

# Indicaciones de pasar de AVK a nuevos ACO en pacientes con NVFA

- > Pacientes en tto con AVK que han presentado **episodios hemorrágicos graves** a pesar de un buen control del INR (AEMPS)
- > Pacientes en tto con AVK que sufren **episodios tromboembólicos arteriales graves** a pesar del buen control INR (AEMPS)
- > Pacientes con ictus isquémico que presentan criterios clínicos y neuroimagen de alto riesgo de **HIC**
- > Pacientes con antecedentes de **HIC** en los cuales se valora que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
- > Pacientes en tto con AVK en los que es imposible mantener un control INR dentro del rango (2-3, tiempo en rango por debajo de 60%) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico (AEMPS)
- > Pacientes con imposibilidad de acceso al control rutinario INR
- > Pacientes con interferencias medicamentosas, con hipersensibilidad conocida a Acenocumarol o Warfarina.



## **INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO UT/V2/18122012**

# **Crterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación: 19 de diciembre de 2012

### **Crterios de elección de AVK**

- Pacientes en AVK con buen control
- ACxFA nueva con indicación de anticoagulación
- ACxFA con afectación valvular significativa que requiera tto.

### **Crterios de elección de ACOD**

- Hipersensibilidad a AVK
- Antecedentes de hemorragia craneal (HIC)
- Ictus previo y alto riesgo de HIC
- Embolia arterial grave y con INR normal.
- Hemorragias graves a pesar de buen control INR.
- Mal control del INR (TRT < 60%)

# Recomendaciones NACO (II)

## Dictamen

### QUALIFICACIÓ

- |   |  |
|---|--|
| A | El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària |
| B | El seu ús és adequat en situacions concretes           |
| C | Existeixen alternatives terapèutiques més adequades    |

constitueixen una alternativa adequada als AVK en pacients amb: -

- Hipersensibilitat o contraindicació específica als AVK;
- Pacients en els quals no és possible mantenir bon el control de l'INR malgrat un compliment correcte
- Pacients en els quals no es pot monitorar adequadament l'INR.

# Indicaciones Aprobadas NACO\*

Indicaciones	Rivaroxaban	Dabigatran	Apixaban
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular novalvular (FANV) con uno o más factores de riesgo	X	X	X
Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la Embolia Pulmonar (EP) y prevención de la TVP recurrente y de la EP después de una TVP aguda en pacientes adultos	X		X
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	X	X	X
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos después de un Síndrome Coronario Agudo (SCA) en pacientes adultos	X		

\* Según ficha técnica



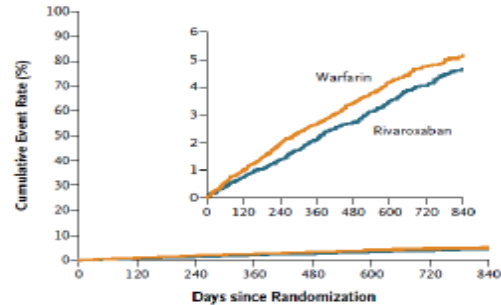
# Resultados de los ensayos en Fase III

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 9, 2011 VOL. 365 NO. 36

## Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation

### B Events in Intention-to-Treat Population



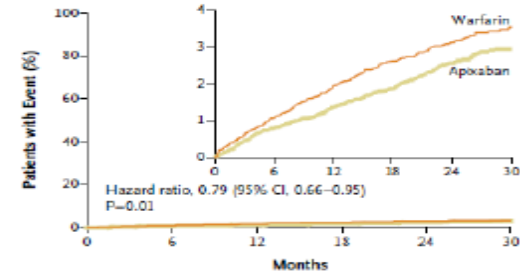
No. at Risk	0	120	240	360	480	600	720	840
Rivaroxaban	7081	6879	6683	6470	5264	4105	2951	1785
Warfarin	7090	6871	6656	6440	5225	4087	2944	1783

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 15, 2011 VOL. 365 NO. 37

## Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

### A Primary Outcome: Stroke or Systemic Embolism



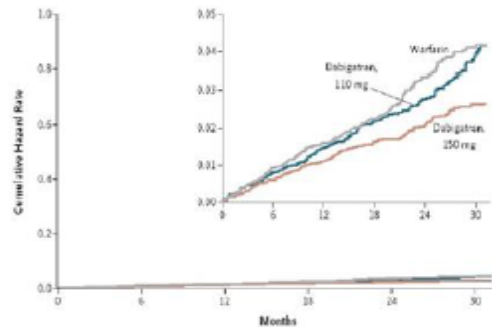
No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9120	8726	8440	8051	7464	1754
Warfarin	9081	8620	8301	7972	7403	1768

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 SEPTEMBER 17, 2009 VOL. 361 NO. 32

## Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

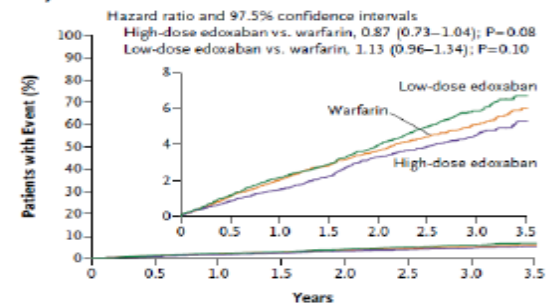


No. at Risk	0	6	12	18	24	30
Warfarin	6022	5862	5718	4593	2896	1922
Dabigatran, 110 mg	6015	5862	5710	4593	2940	1980
Dabigatran, 150 mg	6076	5919	5779	4612	3044	1428

ORIGINAL ARTICLE

## Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation

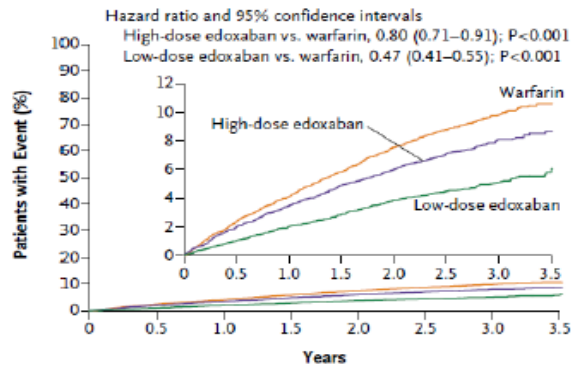
### A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Warfarin	7036	6798	6615	6406	6225	4593	2333	536
High-dose edoxaban	7035	6816	6650	6480	6283	4659	2401	551
Low-dose edoxaban	7034	6815	6631	6461	6277	4608	2358	534

# Subscore: Hemorragia grave

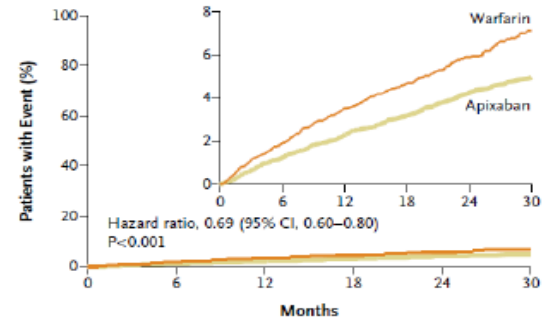
## B Major Bleeding



### No. at Risk

	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
Warfarin	7012	6116	5630	5278	4941	3446	1687	370
High-dose edoxaban	7012	6039	5594	5232	4910	3471	1706	345
Low-dose edoxaban	7002	6218	5791	5437	5110	3635	1793	386

## B Major Bleeding



### No. at Risk

	0	6	12	18	24	30
Apixaban	9088	8103	7564	5365	3048	1515
Warfarin	9052	7910	7335	5196	2956	1491

Table 3. Rates of Bleeding Events.\*

Variable	Rivaroxaban (N=7111)		Warfarin (N=7125)		Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	Events	Event Rate no./100 patient-yr	Events	Event Rate no./100 patient-yr		
	no. (%)		no. (%)			
Principal safety end point: major and nonmajor clinically relevant bleeding§	1475 (20.7)	14.9	1449 (20.3)	14.5	1.03 (0.96–1.11)	0.44
Major bleeding						
Any	395 (5.6)	3.6	386 (5.4)	3.4	1.04 (0.90–1.20)	0.58
Decrease in hemoglobin ≥2 g/dl	305 (4.3)	2.8	254 (3.6)	2.3	1.22 (1.03–1.44)	0.02
Transfusion	183 (2.6)	1.6	149 (2.1)	1.3	1.25 (1.01–1.55)	0.04
Critical bleeding¶	91 (1.3)	0.8	133 (1.9)	1.2	0.69 (0.53–0.91)	0.007
Fatal bleeding	27 (0.4)	0.2	55 (0.8)	0.5	0.50 (0.31–0.79)	0.003
Intracranial hemorrhage	55 (0.8)	0.5	84 (1.2)	0.7	0.67 (0.47–0.93)	0.02
Nonmajor clinically relevant bleeding	1185 (16.7)	11.8	1151 (16.2)	11.4	1.04 (0.96–1.13)	0.35

Los NACO demostraron presentar una tasa de hemorragias intracraneales, hemorragia grave y mortalidad asociada a hemorragia significativamente menor que warfarina.

# Aspectos prácticos de manejo de los NACO

# Cómo Dosificar los NACO?

## DOSIFICACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES PARA PACIENTES CON FA EN FUNCIÓN DEL GRADO DE INSUFICIENCIA RENAL

	Aclaramiento de Creatinina			
	>50 ml/min (IR leve)	50-30 ml/min (IR moderada)	29-15 ml/min (IR grave)	<15 ml/min
<b>Xarelto® (Rivaroxaban)<sup>1</sup></b>	20 mg x 1/día	15 mg x 1/día	15 mg x 1/día	No recomendado
<b>Apixaban<sup>45</sup></b>	5 mg (o 2,5 mg)* x 2/día	5 mg (o 2,5 mg)* x 2/día	2,5 mg x 2/día	No recomendado
<b>Dabigatran<sup>46</sup></b>	150 mg (o 110mg)** x 2/día	150 mg (o 110mg)** x 2/día	Contraindicado	Contraindicado

\*La dosis recomendada de apixaban es de 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. La dosis recomendada de apixaban es 2,5 mg administrados dos veces al día para pacientes con FA no valvular y al menos dos de las siguientes características: edad ≥80 años, peso corporal ≤60 kg, o creatinina sérica ≥1,5 mg/dl (133 micromoles/l).<sup>45</sup>

\*\*La dosis recomendada de dabigatran es de 300 mg administrados en 1 cápsula de 150 mg dos veces al día. El tratamiento debe continuarse a largo plazo.<sup>46</sup>  
Para los siguientes dos grupos, la dosis diaria recomendada de dabigatran es de 220 mg administrados en una cápsula de 110 mg dos veces al día:<sup>46</sup>

- Pacientes de 80 años de edad o mayores.
- Pacientes que reciben verapamilo de forma concomitante.

# Los NACO afectan a las pruebas de coagulación?

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
aPTT	↑↑	↑ (↑)	(↑)
Prothrombin time (PT)	↑	↑ to ↑↑	↑
INR	(↑)	↑ to ↑↑	↑
Thrombin time (TT)	↑↑↑↑	↔	(↑)
Ecarin clotting time (ECT)	↑↑↑↑	↔	↔
Anti-Xa activity	↔ to ↑	↑↑↑	↑↑↑
Peak-level test <sup>a</sup>	aPTT	Anti-Xa activity (PT, aPTT)	Anti-Xa activity (PT, aPTT)
Trough level test <sup>b</sup>	TT	Anti-Xa activity	Anti-Xa activity
Drug-specific test systems	Hemoclot <sup>®</sup>	Anti-Xa activity (calibrated)	Anti-Xa activity (calibrated)

<sup>a</sup> Global available tests which can register peak levels and are able to attest cumulation at time of peak level

<sup>b</sup> Global available tests which are sensitive enough to detect a therapeutic dose of DOAC within 12–24 h trough levels

Steiner t. Clin Res Cardiol. 2013 102:339-412

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

# Qué controles he de realizar?

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

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

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

## Interacciones que deben tenerse en cuenta

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

# Que hacer ante las complicaciones hemorrágicas

-> Rivaroxabán+ Apixaban: se deberá retrasar la siguiente administración o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Ambos tienen una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas. Rivaroxabán prolonga **el TTPA** de forma dosis dependiente.

-> Dabigatran: lo mismo. Para ver si el paciente tiene una hemostasia aceptable medir **TTPA+TP**.

## **NO TENEMOS ANTIDOTO (en desarrollo)**

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

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



**Ante sangrado moderado-grave : si toma de fármaco fue hace menos de 2 horas de la ingesta del fármaco** se puede hacer un lavado con carbón activado ( útil en caso de los 3 NACO)

Si hay **compromiso hemodinámico grave** se debe administrar **complejo protrombínico**. El objetivo del complejo protrombínico (CCP) es contribuir a la generación de trombina mientras se produce la eliminación del fármaco. Con este producto se ha observado corrección de la prolongación del TP en sujetos recibiendo **rivaroxabán+ apixaban**, pero no con dabigatrán.

En el caso de **dabigatrán** sería más útil el **factor VII recombinante activo** o el concentrado del **complejo protrombínico activado (CCPA)**, pero no hay ningún estudio que lo avale, además de que no hay la indicación para tal fin en el caso del factor VII recombinante ni tampoco para el CCPA. Dado que estos productos tienen una tasa no despreciable de eventos tromboembólicos su administración debería obviarse en hemorragias leves o moderadas.

## Practico:

=> Paso de Sintrom a NACOs: suspender x 3 días AVK y el 3º día se inicia NACO

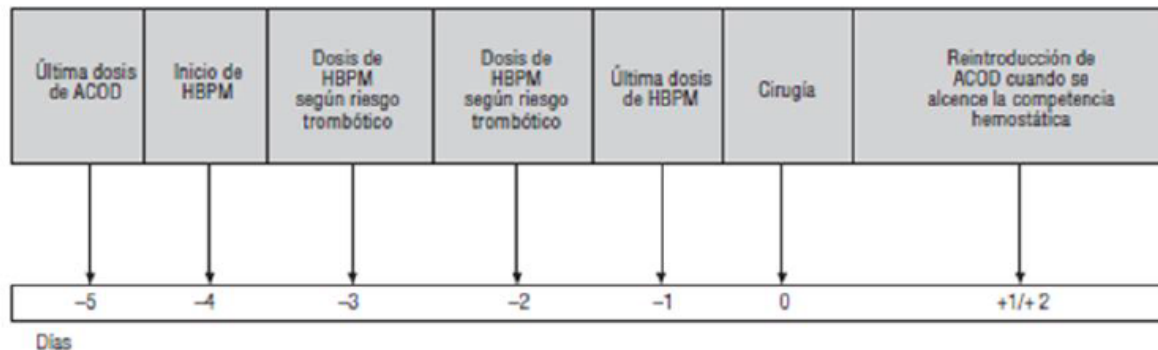
=> Paso de NACO a AVK: solapar x 2 días los dos ACO y el 3º día retirar NACO.

=> retirada NACO antes de procedim. odontológicos/ pruebas invasivas (colonoscopia...): con 24h.

=> retirada NACO antes de cirugía mayor con 24h es suficiente, algunos por precaución lo hacen con 48h antes.

# Mi paciente va a realizarse una intervención, como manejo la anticoagulación con un ACO?

- En procedimientos odontológicos
  - En extracción única no es preciso retirar dosis
  - En extracciones múltiples o implantes suspender la dosis previa al procedimiento
- En Pruebas invasivas (colonoscopia etc...)
  - Suspender 48h antes y considerar administrar heparina según estratificación de riesgo trombótico
- En Cirugía mayor :
  - Suspender 3-5 días antes y valorar administrar enoxaparina hasta 24h antes.



Gracias por su atención!!!