



Guía de uso de apixaban (Eliquis®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo

Autores (por orden alfabético): Karmele Arribalzaga Juaristi¹, Susana Asenjo Correa², Pilar Llamas Sillero³, Francis Oña Compán⁴, Ramón Rodríguez González⁵, Ana María Rodríguez Huerta⁶, Rosa Vidal Laso³

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Hospital Universitario Clínico San Carlos;

³Hospitales Universitarios Fundación Jiménez Díaz, Rey Juan Carlos y Hospital Infanta Elena;

⁴Hospital Universitario de Getafe; ⁵Hospital Universitario de Leganés; ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Enero 2015

INDICE

1. Introducción	3
2. Indicación	4
3. Contraindicaciones	4
4. Situaciones en las que no se recomienda la utilización de apixaban.....	4
5. Pacientes en los que se aconseja precaución en el uso de apixaban.....	5
6. Uso preferente de antagonistas de la vitamina K	6
7. Posología y forma de administración.....	6
8. Control de laboratorio.....	6
9. Manejo perioperatorio de los pacientes tratados con apixaban.....	8
10. Paso de apixaban a otros anticoagulantes y viceversa.....	12
11. Manejo de la hemorragia por apixaban.....	13
12. Manejo de la sobredosis de apixaban sin sangrado.....	17
13. Manejo del ictus y el embolismo sistémico en pacientes diagnosticados de FA no valvular que están en tratamiento con apixaban.....	17
14. Instrucciones de la Comunidad de Madrid sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular de riesgo.....	22
15. Recomendaciones del Ministerio de Sanidad sobre la elección del anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren tratamiento anticoagulante oral	24
Anexos	
Anexo 1: Diagrama de flujo: Uso de apixaban en FA.....	25
Anexo 2: Sistemas de puntuación. Escalas CHADS ₂ , CHAD ₂ S ₂ VASc y HAS-BLED.....	26
Anexo 3: Formulario para el visado de apixaban.....	27
Bibliografía.....	28

1. INTRODUCCIÓN

Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica (ETE), así como en el tratamiento de los eventos trombóticos agudos. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en inhibir el proceso de la coagulación, no significa que no tengan sus limitaciones.

Las investigaciones actuales en el campo de los antitrombóticos se han centrado en buscar el anticoagulante ideal que supere algunos de los inconvenientes de los disponibles actualmente. Así se ha desarrollado una nueva generación de fármacos de administración oral a dosis fija, que no precisan controles de laboratorio y que presentan escasa interacción con otros medicamentos y con alimentos.

Entre la nueva generación de fármacos contamos con el apixaban (Eliquis®), un inhibidor directo y reversible del factor Xa. Se administra por vía oral, con un inicio rápido de acción, proporcionando un efecto anticoagulante uniforme sin necesidad de controles de laboratorio.

Los estudios AVERROES y ARISTOTELES evaluaron la profilaxis de la ETE en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y alto riesgo de ictus, demostrando que apixaban tiene una eficacia y seguridad superiores a warfarina y Ácido Acetilsalicílico.

Aunque la eficacia en FA no valvular ha sido demostrada en diferentes estudios, existen una serie de cuestiones a tener en cuenta antes de indicar el tratamiento con estos nuevos anticoagulantes orales. Debido a que se emplean en pacientes de edad avanzada con numerosas comorbilidades y la mayoría polimedicados, es importante considerar las variaciones que otras patologías o fármacos pueden provocar sobre la farmacocinética y farmacodinámica de estos nuevos medicamentos.

Por eso, desde la AMHH se ha valorado la necesidad de realizar un documento consenso acerca del uso de apixaban en FA no valvular, tratando aspectos como el control y seguimiento de los pacientes, y la conducta a seguir ante los problemas hemorrágicos o la cirugía urgente o programada en los pacientes sometidos a este tratamiento.

Otras indicaciones del apixaban son la profilaxis de la ETE venosa en cirugía ortopédica de cadera y rodilla, el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y la recurrencia de la TVP y de la EP en pacientes adultos.

2. INDICACIÓN

Según la ficha técnica, el apixaban está indicado en la **prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular que presenten uno o más de los siguientes factores de riesgo:**

- Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT)
- Edad ≥ 75 años
- HTA
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia cardíaca sintomática ($\geq$ Clase 2 escala NYHA)

Los pacientes pueden continuar con apixaban mientras están siendo cardiovertidos.

3. CONTRAINDICACIONES

Según la ficha técnica las contraindicaciones del apixaban son:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante.
- Lesión o patología que suponga un riesgo significativo de sangrado mayor. Se incluye: úlcera gastrointestinal existente o reciente; neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado; daño cerebral o espinal reciente; cirugía cerebral, espinal u oftálmica recientes; hemorragia intracraneal reciente; sospecha o conocimiento de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares, o grandes anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales.
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante excepto en circunstancias específicas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando la heparina no fraccionada se administre para mantener permeable un catéter venoso o arterial.

4. SITUACIONES EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA UTILIZACIÓN DE APIXABAN

Existen situaciones en las que no se recomienda la utilización de apixaban, bien por falta de datos sobre su seguridad y eficacia, bien por aumento o reducción significativos de la exposición al fármaco o bien por incremento previsible del riesgo hemorrágico. Estas situaciones son:

- Pacientes con FA que tengan enfermedad valvular cardíaca (estenosis mitral moderada o severa) o prótesis valvulares que requieran anticoagulación.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con insuficiencia renal (IR) grave (aclaramiento de creatinina (ACr) < 15 ml/min).
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Incapacidad para el tratamiento por vía oral.

- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes combinados de la glicoproteína P (gp-P) y de CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o los inhibidores de la proteasa del HIV (ej. ritonavir...).
- Embarazo y lactancia
- Pacientes que reciben antiagregantes distintos de AAS como tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel), ticagrelor, antagonistas del receptor GpIIb/IIIa, dipiridamol; sulfpirazona, dextrano.
- Pacientes tratados con trombolíticos.
- Tratamiento concomitante con fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de apixaban como los inductores potentes de CYP3A4 y de la gp-P (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan).

5. PACIENTES EN LOS QUE SE ACONSEJA PRECAUCIÓN EN EL USO DE APIXABAN

• Pacientes con ACr entre 15 y 29 ml/min

Hay datos limitados que sugieren que los niveles plasmáticos de apixaban se incrementan significativamente en los pacientes con ACr < 25 ml/min. Estos pacientes no fueron incluidos en el ensayo clínico ARISTOTLE.

• Pacientes con riesgo hemorrágico elevado

Se aconseja precaución en pacientes con factores de riesgo hemorrágico (**Tabla 1**). Siempre que se utilice el fármaco en estos pacientes se recomienda una estrecha vigilancia de signos de hemorragia.

Tabla 1: Factores que pueden incrementar el riesgo hemorrágico en pacientes en tratamiento con apixaban.

Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos:

- Edad ≥80 años
- Peso ≤50 kg (posiblemente)

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de apixaban:

- Tratamiento concomitante con inhibidores combinados débiles-moderados de la gp-P y de CYP3A4 (amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, naproxeno).
- No se dispone aún de datos sobre dronaderona, cloranfenicol, azitromicina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol, ciclosporina, tacrolimus...)

Interacciones farmacodinámicas:

- AAS
- AINES
- Otros fármacos que alteren la hemostasia

Enfermedades o procesos con especial riesgo hemorrágico:

- Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos
- Insuficiencia hepática leve o moderada Child Pugh A o B
- Trombocitopenia o defectos funcionales plaquetarios
- Endocarditis bacteriana
- Antecedentes de hemorragia severa

- **Pacientes tratados con antiagregantes:**

Se aconseja precaución en pacientes antiagregados con AAS (siempre a dosis ≤ 100 mg/día).

6. USO PREFERENTE DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Se aconseja el uso preferente de antagonistas de la vitamina K (AVK):

- En pacientes con antecedente de mal cumplimiento de tratamientos.
- En pacientes con **buen control de INR** (tiempo en rango terapéutico o TTR $>60\%$). En estos pacientes es cuestionable el cambio a apixaban.

7. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la dosis de apixaban para esta indicación es:

- **5 mg/12 h/VO**
- **2,5 mg/12 h/VO**
 - Si ACr entre 15-29 ml/min
 - Si concurren al menos dos de las siguientes características:
 - Edad ≥ 80 años
 - Peso ≤ 60 kg
 - Creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl (133 micromoles/l)

Forma de administración:

- Los comprimidos de Eliquis® deben ingerirse con agua, con o sin alimentos.
- **Dosis olvidada:** se debe tomar el comprimido en cuanto se advierta el olvido teniendo en cuenta que NO deben tomarse dos comprimidos juntos para compensar una dosis olvidada.

8. CONTROL DE LABORATORIO

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) aventajan a los AVK en que no necesitan monitorización de laboratorio. No obstante, en caso de hemorragia o cirugía urgente, también a los pacientes tratados con ACOD se les solicitará un estudio de coagulación urgente, como es práctica habitual en otros pacientes. Además, en circunstancias específicas (pesos extremos, interacciones medicamentosas intensas...) podría ser útil cuantificar el nivel del fármaco.

Aunque existen pruebas que permiten conocer los niveles plasmáticos de estos fármacos, por el momento, son técnicas costosas y no disponibles ampliamente.

No existe todavía la suficiente experiencia que permita establecer una relación entre el grado de prolongación de las pruebas de laboratorio, o incluso entre la cantidad de apixaban en plasma, y la tendencia hemorrágica de un paciente. Desconocemos también el umbral de seguridad para abordar un procedimiento invasivo.

Apixaban es bien absorbido cuando se administra por vía oral alcanzando el pico máximo en sangre a las 3-4 horas de la toma. De la dosis administrada se metabolizan aproximadamente 2/3, fundamentalmente por vía hepática. Un 25% se excreta directamente por vía renal como principio activo. Apixaban tiene una vida media de 8 a 15 h. Los niveles plasmáticos del fármaco dependen fundamentalmente de la dosis, existiendo muy poca variación entre individuos.

Cabe destacar que, a las concentraciones plasmáticas obtenidas con dosis habituales de apixaban las pruebas de hemostasia rutinarias son muy poco sensibles, de tal forma que un TTPA normal o un TP normal no excluyen una concentración pico de apixaban y por lo tanto no pueden utilizarse para estimar la concentración de apixaban.

Tiempo de Protrombina (TP): En los pacientes que toman apixaban se observa una prolongación del TP dependiente de la concentración, sin embargo tiene efectos leves sobre este tiempo. El efecto de apixaban sobre el TP es menor al observado con rivaroxaban.

Aunque el TP es poco sensible a la presencia de apixaban, la respuesta varía mucho según la tromboplastina utilizada.

En resumen, a concentraciones terapéuticas la razón TP paciente/TP normal es menor de 1,2 con la mayoría de las tromboplastinas, por lo que no puede utilizarse para valorar el efecto de apixaban.

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPA): Apixaban tiene un efecto más débil sobre el TTPA que sobre el TP. Al igual que el TP, la prolongación del TTPA es efímera, además diferentes reactivos presentan sensibilidades distintas para las mismas concentraciones. Por lo tanto, la medición de TTPA tampoco es adecuada para valorar el efecto de apixaban.

Ensayos cromogénicos para evaluar la actividad anti-Xa (anti-FXa): La actividad anti-FXa presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de apixaban, alcanzando los valores máximos con las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco. La relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-FXa de apixaban es lineal en un amplio rango de dosis.

Varios estudios han demostrado la idoneidad de los ensayos cromogénicos anti-FXa para la determinación de los niveles plasmáticos de apixaban. Distintos ensayos cromogénicos anti-FXa comerciales han demostrado buena concordancia entre sí utilizando calibradores de apixaban disponibles en el mercado. Los datos de anti-FXa de los pacientes del estudio ARISTOTLE fueron obtenidos con el ensayo cromogénico Rotachrom Heparin calibrado con apixaban.

La **Tabla 2** muestra los valores de actividad anti-FXa de los pacientes participantes en el ensayo ARISTOTLE.

Tabla 2. Actividad anti-FXa pico y valle de apixaban en fase estacionaria (ensayo ARISTOTLE).

	Anti-FXa _{máx/pico} (UI/ml)	Anti-FXa _{min/valle} (UI/ml)
	Media (percentiles 5 y 95)	
Apixaban 5 mg/12h	2,55 (1,36-4,79)	1,54 (0,61-3,43)
Apixaban 2,5 mg/12h	1,84 (1,02-3,29)	1,18 (0,51-2,42)

9. MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON APIXABAN

Los pacientes tratados con apixaban que se deban someter a cirugía y/o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, **las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de apixaban.**

Es importante programar con anticipación las cirugías y/o procedimientos invasivos, pues no hay tratamiento disponible para revertir el apixaban.

9.1. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO NO URGENTE

Preoperatorio.-

- **El momento de la suspensión del apixaban depende fundamentalmente del riesgo hemorrágico de la intervención.** Los datos disponibles señalan que conociendo la función renal y el tipo de cirugía a la que nos enfrentamos, se puede establecer un periodo de tiempo de seguridad previo a la intervención, sin necesidad de control biológico.

Según el riesgo hemorrágico podemos clasificar cada procedimiento:

- **Procedimientos invasivos con mínimo riesgo hemorrágico.** A esta categoría pertenecen:
 - Extracción dental no complicada (1 molar o 1-2 dientes), endodoncias, limpieza bucal, frenulectomia, obturaciones (empastes)
 - Drenaje de abscesos en zonas poco vascularizadas, extirpación de lesiones cutáneas superficiales...

¿Cuándo interrumpir apixaban? No disponemos de información sobre el periodo de interrupción del apixaban, pero teniendo en cuenta su vida media, y el bajo riesgo hemorrágico, probablemente, no es necesario interrumpir el tratamiento con apixaban excepto la dosis que coincida con la prueba. El procedimiento se realizaría a partir de las 12 horas de la última dosis o a las 24 horas de la última dosis si se omite una toma.

En presencia de insuficiencia renal con un ACr < 30 ml/min el periodo de interrupción debe ser mayor (**Tabla 3**)

¿Cuándo reiniciar apixaban? La próxima dosis de apixaban debe retrasarse hasta que se haya asegurado la hemostasia. Alternativamente, se podría esperar para reanudar la ingesta de apixaban hasta 24 horas después de la intervención.

Procedimiento	Última dosis de apixaban	Reinicio de apixaban
Procedimientos invasivos con mínimo riesgo hemorrágico	≥ 12h (alternativamente ≥ 24h)	Hemostasia conseguida (alternativamente ≥ 24h)

En las extracciones dentales se debe realizar el mínimo trauma posible, y las heridas deben ser suturadas. Se realizarán enjuagues con Amchafibrin®.

➤ **Procedimientos invasivos con alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor, y procedimientos invasivos/cirugías de riesgo estándar de sangrado.**

En estos casos se suspenderá la anticoagulación con apixaban. El tratamiento con apixaban debe suspenderse al menos 48 horas antes de una cirugía o procedimiento invasivo con moderado o alto riesgo de sangrado, y al menos 24 horas antes de cirugía o procedimientos con bajo riesgo de hemorragia.

En presencia de insuficiencia renal el periodo de suspensión de apixaban antes de la cirugía debe ser mayor, según se indica en la **Tabla 3**.

Durante el corto periodo de suspensión de apixaban **no se requiere terapia puente con heparina o heparina de bajo peso molecular (HBPM)**. No obstante, se puede valorar el uso de terapia puente en los pacientes de alto riesgo tromboembólico (Ictus isquémico o AIT recientes (< 3 meses); CHADS₂ ≥ 5 ó CHAD₂S₂-VASc ≥ 6, ver ANEXO 2) cuando el periodo de suspensión supere las 48 h, según el caso (**ver apartado 10.1**).

Tabla 3. Pauta de suspensión de apixaban antes de cirugía y/o procedimientos invasivos.		
ACr (ml/min)	Última dosis de apixaban antes de una cirugía y/o procedimiento invasivo (*)	
	Bajo riesgo de hemorragia	Moderado y Alto riesgo de hemorragia o cirugía
> 50	≥ 24h antes (omitir 3 tomas)	≥ 48h antes (omitir 5 tomas)
30-50	≥ 48 h antes (omitir 5 tomas)	≥ 72-96 h antes (omitir 7-9 tomas)

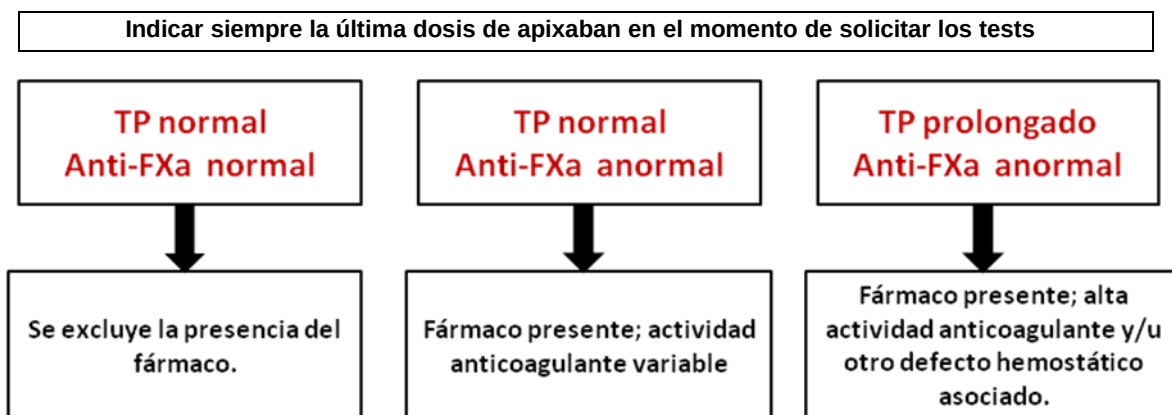
(*)El número de tomas omitidas incluye la toma que coincide con la cirugía o procedimiento.

- Siempre que el periodo de suspensión preoperatorio de apixaban se prolongue más de lo necesario se recomienda utilizar terapia puente con HBPM.

- Aunque se haya respetado el tiempo de suspensión de apixaban, **sugerimos realizar un estudio de coagulación antes de la cirugía y/o procedimiento invasivo. El apixaban prolonga muy poco el tiempo de protrombina (TP).** Si TP preoperatorio está prolongado sería recomendable la determinación de la actividad anti-FXa para diferenciar entre la presencia del fármaco u otra alteración hemostática. En intervenciones de alto riesgo hemorrágico, podría ser útil solicitar la actividad anti-FXa si se pretende asegurar la ausencia de niveles significativos de apixaban en sangre.

En la **figura 1** se representan las pruebas para valorar el efecto del apixaban.

Figura 1.- Pruebas para valorar el efecto anticoagulante del apixaban:



Postoperatorio.-

El momento adecuado para reiniciar apixaban post-cirugía vendrá determinado por el riesgo hemorrágico de la intervención, la urgencia de reiniciar la tromboprofilaxis y el estado hemostático del paciente (**Tabla 4**).

No existen evidencias ni guías clínicas en la literatura que demuestren que una determinada técnica tenga más riesgo hemorrágico que otra, sino que en cada hospital y por consenso de expertos se maneja una clasificación distinta.

- Pacientes post-quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado, y con una hemostasia satisfactoria y estable:
 - aunque no hay recogida experiencia, el apixaban podría reanudarse a su dosis habitual al día siguiente de la intervención.
- Pacientes post-quirúrgicos con moderado y alto riesgo de sangrado, o que persisten pérdidas sanguíneas por drenajes o herida quirúrgica:
 - debe retrasarse el reinicio de apixaban. Si la tromboprofilaxis se considera necesaria, se puede utilizar un anticoagulante alternativo reversible (anticoagulación puente). Se reiniciará el tratamiento con apixaban cuando se alcance una hemostasia completa (**ver apartado 10.1**).

- Se debe consensuar con los facultativos implicados el manejo de los pacientes en situación de mayor riesgo hemorrágico y/o trombótico.

Tabla 4. Reinicio del apixaban después de cirugía o procedimiento invasivo.

Procedimientos de bajo riesgo hemorrágico:

- Reiniciar apixaban a su dosis habitual al día siguiente de la intervención.

Procedimientos de moderado riesgo hemorrágico:

- HBPM a dosis profilácticas a las 8-12 horas después de la cirugía.
- Iniciar apixaban a las 48 h del procedimiento o cuando la hemostasia esté asegurada, con su pauta habitual, y suspender la HBPM.
- Comenzar con apixaban en el momento que iba a ser administrada la HBPM.

Procedimientos de alto riesgo hemorrágico:

- HBPM a dosis profilácticas a las 8-12 horas después de la cirugía.
- Iniciar apixaban a las 72 h del procedimiento o cuando la hemostasia esté asegurada, con su pauta habitual, y suspender la HBPM.
- Comenzar con apixaban en el momento que iba a ser administrada la HBPM.

NOTA: Si no se puede reiniciar apixaban, se valorará utilizar heparina a dosis terapéutica en pacientes con alto riesgo trombótico.

9.2. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO URGENTE

- **Si es necesaria una intervención urgente**, se debe interrumpir el tratamiento con apixaban, y conocer la hora de la última dosis ingerida. Lo ideal es retrasar la cirugía o procedimiento invasivo, siempre que sea posible, hasta que las pruebas de coagulación sean normales, si estaban alteradas, o hasta pasadas al menos 12 h desde la última dosis de apixaban.
- **Posponer los procedimientos menos urgentes puede ser una estrategia razonable para evitar el sangrado**, ya que no existe actualmente ningún antídoto, ni disponemos de ninguna medición cuantitativa del efecto anticoagulante del apixaban. Las estrategias para revertir el efecto anticoagulante son pobres, y dependiendo de la concentración de apixaban, la administración de concentrado de factores puede ser ineficaz.
- **No está recomendada de forma rutinaria la administración profiláctica de un producto hemostático como el Concentrado de Complejo Protrombínico**, a menos que sobrevenga una hemorragia grave relacionada con el uso de apixaban.
- **Se debe realizar un estudio de coagulación antes de una cirugía urgente.** Aunque el efecto de apixaban sobre el TP varía significativamente dependiendo de la tromboplastina utilizada, un TP prolongado podría indicar un exceso de anticoagulación por apixaban. En estos casos, la prueba más sensible para determinar el efecto de apixaban es la actividad anti-FXa, tanto la calibrada con apixaban (anti-FXa_[apixaban]) como la calibrada con HBPM (anti-FXa_[HBPM]). No se ha definido un umbral de seguridad de anti-FXa_[apixaban] ni de

anti-FXa_[HBPM] previo a cirugía. Muy probablemente, un anti-FXa_[HBPM] ≤ 0.5 UI/ml excluye un nivel significativo de apixaban en plasma.

- Si el estudio de coagulación evidencia actividad anticoagulante significativa, y no es posible retrasar la intervención, especialmente si es de alto riesgo hemorrágico, podría valorarse el uso de agentes hemostáticos como el concentrado de complejo protrombínico no activado (Prothromplex®, Beriplex®, Octaplex®) a dosis de 25 UI/kg o el factor VIIa recombinante (NovoSeven®) a dosis de 90 µg/Kg, administrados en bolo inmediatamente antes de la cirugía. Sugerimos, no obstante, que estos productos sólo se utilicen si se presenta hemorragia significativa durante la cirugía, y no preventivamente. Hay que subrayar que estas recomendaciones están basadas en datos no clínicos y en estudios en voluntarios sanos con resultados analíticos contradictorios.

9.3. ANESTESIA ESPINAL / ANESTESIA EPIDURAL / PUNCIÓN LUMBAR

Los procedimientos como la anestesia neuroaxial (anestesia epidural o espinal) o las punciones lumbares o epidurales, en los pacientes tratados con fármacos antitrombóticos, tienen un aumento del riesgo de sufrir hematoma espinal o epidural.

Estos procedimientos deben considerarse por tanto como de alto riesgo hemorrágico cuando se evalúan a los pacientes en tratamiento con apixaban que van a ser sometidos a cualquiera de estas maniobras, y debe suspenderse el fármaco con antelación suficiente.

Los intervalos de tiempo serán idénticos a los de la cirugía programada de alto riesgo, y cumpliéndose los mismos no debería existir un riesgo significativo de hematoma espinal o epidural. Deben transcurrir al menos 2 días sin tomar apixaban (omisión de 5 tomas) antes del procedimiento si la función renal es normal (ACr >50 ml/min). En caso de función renal alterada (ACr <50 ml/min) el intervalo de tiempo debe ser de 4 días (omisión de 9 tomas) **(ver Tabla 3)**.

Después de una punción lumbar no complicada, o tras la retirada de un catéter epidural permanente, deben transcurrir al menos 5 horas antes de la administración de apixaban, y la primera dosis se recomienda sea de 2,5 mg.

10. PASO DE APIXABAN A OTROS ANTICOAGULANTES Y VICEVERSA

10.1. PASO DE APIXABAN A ANTICOAGULANTES PARENTERALES Y VICEVERSA

- La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de apixaban.
- Se debe iniciar el tratamiento con apixaban en el momento en el que estuviera prevista la siguiente dosis de HBPM.

- Se debe iniciar el tratamiento con apixaban unas 2 horas después de suspender la heparina no fraccionada en perfusión continua

10.2. PASO DE APIXABAN A AVK Y VICEVERSA

- **Paso de apixaban a AVK:** se deben administrar ambos fármacos durante dos días. Después de dos días de coadministración debe medirse el INR (antes de la siguiente dosis de apixaban). Se puede suspender apixaban cuando el INR sea $>2,0$. Debe tenerse en cuenta que el apixaban puede elevar falsamente el INR, por lo que dicho parámetro puede no ser completamente fiable hasta suspender apixaban.
- **Paso de AVK a apixaban:** debe suspenderse el AVK y no iniciar apixaban hasta que el INR sea menor de 2,0.

11. MANEJO DE LA HEMORRAGIA POR APIXABAN

11.1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia es el principal efecto adverso de los anticoagulantes y se asocia a un aumento de la mortalidad.

La anticoagulación siempre conlleva riesgo de sangrado. Este riesgo puede verse incrementado en situaciones como la sobredosis, patologías o tratamientos concomitantes que aumentan la exposición al fármaco, alteraciones de la hemostasia o la realización urgente de un procedimiento invasivo/cirugía.

Por el momento, no se dispone de un antídoto frente a apixaban. Hay en marcha ensayos fase II con dos moléculas de síntesis cuyos resultados preliminares son prometedores. Andexanet alpha es un factor Xa truncado inactivo capaz de revertir *ex vivo* en humanos la actividad de los inhibidores directos e indirectos del factor Xa. Aripazina es una molécula pequeña que revierte la actividad anticoagulante de los inhibidores directos orales de trombina y factor Xa en modelos animales.

La vitamina K, la protamina o la transfusión de plasma no modifican el efecto anticoagulante del apixaban. Además, no existe justificación científica ni experiencia que permita recomendar el uso de hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) para revertir el efecto de apixaban. No hay experiencia con antifibrinolíticos en pacientes que reciben apixaban. Sin embargo, tanto la desmopresina como los antifibrinolíticos pueden emplearse como adyuvantes en el manejo de la hemorragia de los pacientes con apixaban.

El concentrado de complejo protrombínico no activado (CCP) (Prothromplex®, Beriplex®, Octaplex®) podría revertir el efecto anticoagulante *in vivo* de apixaban basándonos en estudios realizados con rivaroxabán en voluntarios sanos. Sin embargo, no se ha estudiado el efecto del CCP en pacientes con hemorragia en tratamiento con apixaban. Tampoco se ha probado el efecto del concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) (FEIBA®) ni del factor VIIa recombinante (rFVIIa) (NovoSeven®) en pacientes con apixaban y complicaciones hemorrágicas.

En ensayos *in vitro* con voluntarios sanos el rFVIIa ha demostrado mayor eficacia que el CCP en la corrección de las alteraciones inducidas por apixaban de los tiempos de coagulación y la tromboelastografía; sin embargo, el CCP y el CCPa fueron más eficaces que rFVIIa en la generación de trombina. En modelos animales de hemorragia inducida por apixaban, ni el rFVIIa ni el CCP redujeron la pérdida sanguínea aunque el rFVIIa acortó el tiempo de sangría y el TP.

La vida media del apixaban puede estar prolongada en el contexto de una insuficiencia renal grave imprevista lo que podría empeorar la hemorragia. Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, **apixaban no es dializable**.

11.2. CLASIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA

La actitud terapéutica ante un paciente que sangra depende de su estado hemodinámico, y del lugar y la intensidad de la hemorragia. Según esto, clasificamos la hemorragia en:

- **Hemorragia mayor potencialmente mortal:** hemorragia intracraneal sintomática, reducción de Hb ≥ 50 g/L, o transfusión de ≥ 4 unidades de sangre, hipotensión que requiere inotrópicos o sangrado que requiere intervención quirúrgica.
- **Hemorragia mayor moderada a severa:** reducción de la Hb ≥ 20 g/L, o transfusión de ≥ 2 unidades de sangre, o sangrado sintomático en un órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica).
- **Hemorragia menor o leve:** la que no cumple los criterios de hemorragia mayor: hemorragia petequial, cutánea, mucosa, retiniana sin afectación de la visión.

11.3. DETECCIÓN IN VITRO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL APIXABAN

- Las pruebas básicas de coagulación, **TP y TTPA, son insensibles al efecto de apixaban en plasma** con la mayoría de reactivos, incluso a niveles considerados supra-terapéuticos en muchos casos.
- Un alargamiento del TP y/o del TTPA en un paciente tratado con apixaban sugiere fuertemente niveles supra-terapéuticos del fármaco si no hay otras causas que justifiquen dicho alargamiento tales como el fracaso hepático, la coagulopatía de consumo, otros anticoagulantes, inhibidores circulantes o interferencias.
- La actividad anti-FXa calibrada con apixaban (anti-FXa_[apixaban]) es la única prueba clínica que cuantifica los niveles de apixaban en plasma. No obstante, la actividad anti-FXa calibrada con HBPM (anti-FXa_[HBPM]) es una prueba sensible para la detección de apixaban en plasma que proporciona información cualitativa de utilidad en situación urgente.

- En caso de hemorragia por apixaban, y teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda solicitar junto con el estudio básico de coagulación el anti-FXa_[apixaban], preferiblemente, o el anti-FXa_[HBPm] si están disponibles.
- Es importante **registrar la hora de la última toma de apixaban**. Este dato ayuda a interpretar las pruebas de coagulación sensibles al fármaco y a estimar el tiempo que resta para su eliminación.
- Si procede, deben repetirse las pruebas de coagulación en función de la evolución del paciente.

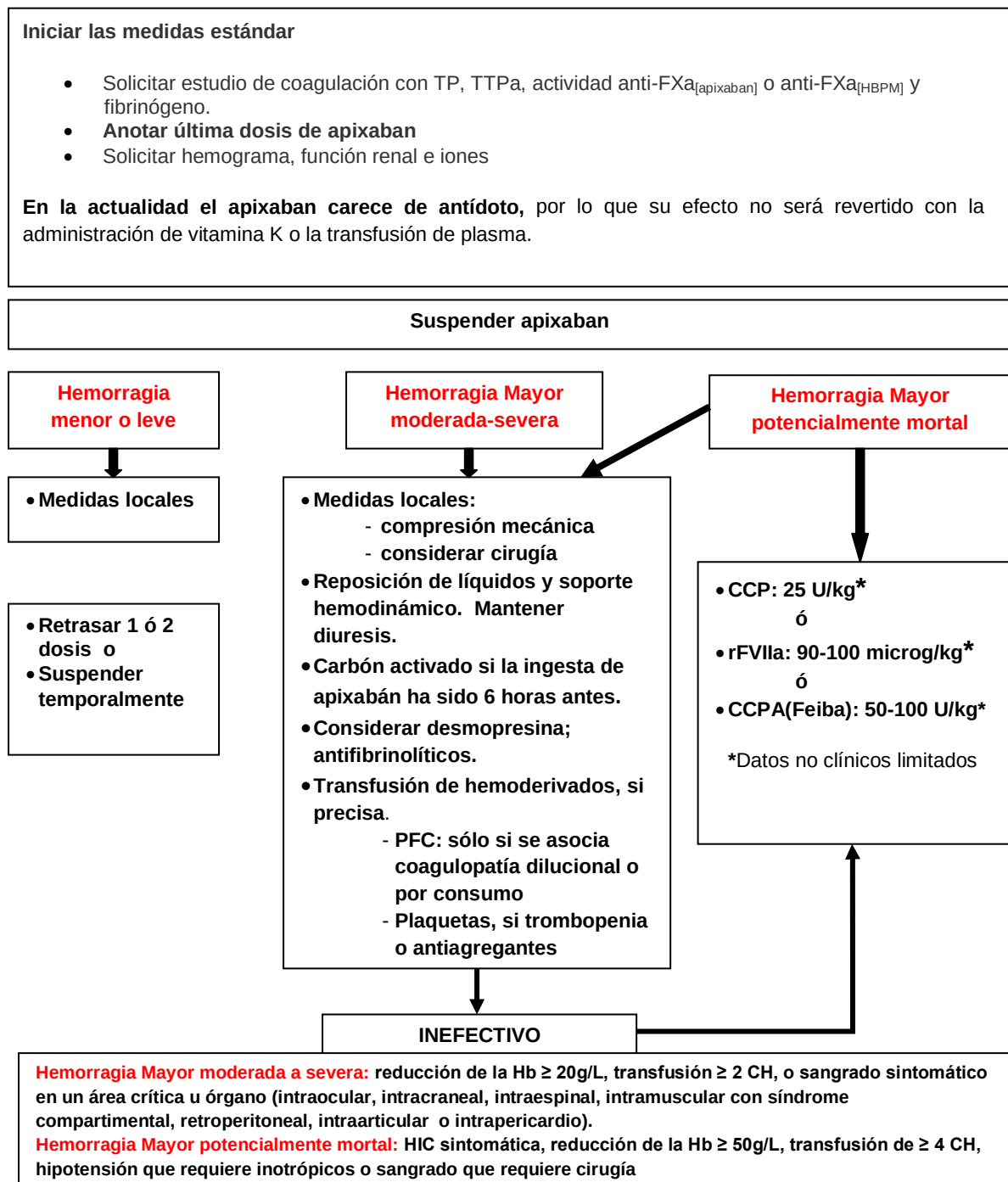
11.4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS POR APIXABAN

No se han publicado estudios clínicos sobre el tratamiento de la hemorragia por apixaban. Sin embargo, la mayoría de los expertos coincide en establecer las siguientes recomendaciones para el manejo de la hemorragia en los pacientes tratados con apixaban (**Figura 2**):

- **El tratamiento anticoagulante debe ser interrumpido y el origen del sangrado investigado.**
- En las **hemorragias menores o leves** puede ser suficiente aplicar medidas hemostáticas locales, suprimir una o dos dosis del anticoagulante o interrumpir temporalmente el tratamiento si se considera conveniente.
- En las **hemorragias mayores moderadas-severas**:
 - es fundamental instaurar un tratamiento sintomático adecuado mediante compresión mecánica, reposición de líquidos, soporte hemodinámico y transfusión de concentrados de hemáties o hemostasia quirúrgica, según necesidades.
 - mantener una diuresis adecuada favorece la eliminación renal del fármaco.
 - no se debe transfundir plasma salvo que se asocie una coagulopatía dilucional o por consumo, o insuficiencia hepática. La transfusión inapropiada puede retrasar otros tratamientos necesarios y producir una expectación “no razonable de eficacia”.
 - se debe considerar la transfusión de plaquetas en caso de trombopenia ($<70.000/\text{mm}^3$) o si el paciente sigue tratamiento con antiagregantes plaquetarios. En este último caso, puede valorarse el uso de desmopresina.
 - en hemorragias mucosas se debe considerar la administración de antifibrinolíticos: ácido tranexámico oral ó IV.
 - si la ingesta de apixaban ha sido en las seis últimas horas, la administración oral de una suspensión de carbón activado a dosis estándar (50 g) disminuirá eficazmente la absorción del fármaco.

- Si todas las medidas anteriores no controlan el sangrado se debe considerar como primera opción la administración de CCP. El CCPa o el rFVIIa podrían emplearse pero el riesgo de complicaciones trombóticas es superior. Las dosis que se sugieren son:
 - CCP (Beriplex®, Prothromplex®, Octaplex®): 25 U/Kg; se puede repetir la dosis a las 2-3h si es necesario.
 - rFVIIa (NovoSeven®): 90-100 µg/Kg; se puede repetir a las 2-3 horas si es necesario.
 - CCPA (FEIBA®): 50-100 U/Kg.
- En **hemorragias mayores potencialmente mortales**, se seguirán las pautas anteriormente descritas y se debe considerar la administración inmediata de concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante.

Figura 2. Manejo de la hemorragia en los pacientes en tratamiento con apixaban.



12. MANEJO DE LA SOBREDOSIS DE APIXABAN SIN SANGRADO

Las dosis de apixaban superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia. Esto puede ocurrir con una ingesta masiva intencionada o accidental del fármaco, o cuando concurren un fracaso renal agudo severo o interacciones medicamentosas intensas.

En caso de sospecha de sobredosis, las pruebas de coagulación pueden ayudar a determinar la intensidad de la misma y el posible riesgo hemorrágico (ver apartado 11.3).

En caso de sobredosis mantener una **vigilancia clínica estrecha** en busca de signos de sangrado, **especialmente si se combinan factores que aumentan el riesgo de hemorragia (ver Tabla 1)**.

Por el momento, no se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de apixaban, aunque hay dos moléculas en desarrollo.

Una suspensión de 50 g de carbono activado puede resultar eficaz para reducir la absorción en caso de que la ingesta masiva de apixaban se haya producido en las seis últimas horas.

Apixaban no es dializable.

13. MANEJO DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FA NO VALVULAR QUE ESTÁN EN TRATAMIENTO CON APIXABAN

No existen guías ni recomendaciones de consenso sobre el manejo del ictus o del embolismo sistémico en el seno de tratamiento con los anticoagulantes orales inhibidores directos del factor Xa. Basados en la escasa bibliografía disponible, a continuación se exponen una serie de conclusiones y sugerencias.

13.1. MANEJO DEL ICTUS ISQUÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON APIXABAN

El ictus es una complicación grave que puede darse en los pacientes en tratamiento anticoagulante por una fibrilación auricular. Es una situación asociada a una alta morbilidad que puede comprometer la vida del paciente, por lo que debe ser tratada de manera urgente en una unidad especializada.

En los pacientes con alta sospecha de ictus que estén en tratamiento con apixaban, se debe interrumpir la medicación anticoagulante cuanto antes. Se adoptarán medidas de soporte y se realizará una prueba de imagen – TC o RMN – lo antes posible para conocer si el ictus es isquémico o hemorrágico.

En estos pacientes, es muy importante conocer la intensidad de la anticoagulación en el momento del diagnóstico del ictus (**Figura 3**).

En el **ictus isquémico agudo** de menos de 4,5 horas de evolución, la reperusión con activador tisular del plasminógeno intravenoso (r-tPA i.v.) ha demostrado ser un tratamiento eficaz, aprobado por la FDA y la EMA con un nivel de recomendación y evidencia IA. En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante es controvertido el r-tPA i.v ya que pueden surgir complicaciones hemorrágicas fatales y de hecho la mayoría de las guías disponibles lo contemplan como una contraindicación. Por consenso internacional se contraindica esta terapia en pacientes en tratamiento previo con AVK con INR $\geq 1,7$.

El TP y el TTPA no son válidos para valorar el efecto de apixaban. Además, las pruebas sensibles al apixaban no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de urgencias, ni existe la suficiente experiencia para recomendar un umbral de seguridad previo a la reperusión con r-tPA, por lo que la mayoría de las guías contraindican esta terapia en los pacientes con apixaban. No obstante, bajo el criterio de personal experto, sopesando riesgo/beneficio y teniendo un rápido acceso a los datos clínicos (hora de la última dosis, riesgo hemorrágico, fármacos concomitantes) y a pruebas de laboratorio apropiadas se podría plantear la reperusión con r-tPA en algunos pacientes con apixaban.

Hay descrito un caso de un paciente con FANV diagnosticado de ictus isquémico agudo bajo tratamiento con apixaban 5 mg/12 h, que es sometido a reperusión con r-tPA i.v. 8,5 horas después de la última toma de apixaban y 4,5 horas después del inicio de los síntomas. El tratamiento fue eficaz y no se produjeron complicaciones hemorrágicas. El estudio de coagulación previo al r-tPA, que incluyó TP, TTPA y Fibrinógeno, fue normal así como la función renal.

Actitud terapéutica ante un paciente tratado con apixaban que presenta un ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución (Figura 3):

a) Pacientes candidatos a tratamiento de revascularización (perfil favorable y bajo riesgo hemorrágico)

- Antes de plantearse r-tPA i.v se considerará revascularización mediante procedimientos endovasculares. Esta tiene dos inconvenientes: no siempre está disponible y debe realizarse en ausencia de actividad anticoagulante. A día de hoy, no existe la posibilidad de revertir el efecto de apixaban y **se desaconseja** la administración de agentes hemostáticos – factor VIIa recombinante y concentrado de complejo protrombínico – dado su potencial trombogénico.
- Si no hay posibilidad de revascularización endovascular, **se podría plantear el tratamiento con r-tPA i.v, si se cumple lo siguiente:**
 - Que hayan transcurrido, al menos, 2 vidas media desde la última dosis de apixaban.
 - Estudio básico de coagulación que incluya actividad anti-Xa, normal.
 - Bajo riesgo hemorrágico (Escala HAS-BLED) (Anexo 2).
 - Ausencia de tratamiento concomitante con antiagregantes y/o fármacos que puedan interaccionar significativamente con gp-P o CYP3A4.

- Ausencia de otros criterios de exclusión para r-tPA i.v

b) Pacientes no candidatos a terapia de revascularización

En pacientes no candidatos a terapia de revascularización, una vez documentada mediante prueba de imagen la ausencia de hemorragia, se seguirá el protocolo de actuación de cada centro. Se iniciará antiagregación dentro de las primeras 48h del evento salvo contraindicación. Hasta que se reinicie el tratamiento anticoagulante se adoptarán medidas de trombopprofilaxis farmacológica o mecánica en función de la situación clínica.

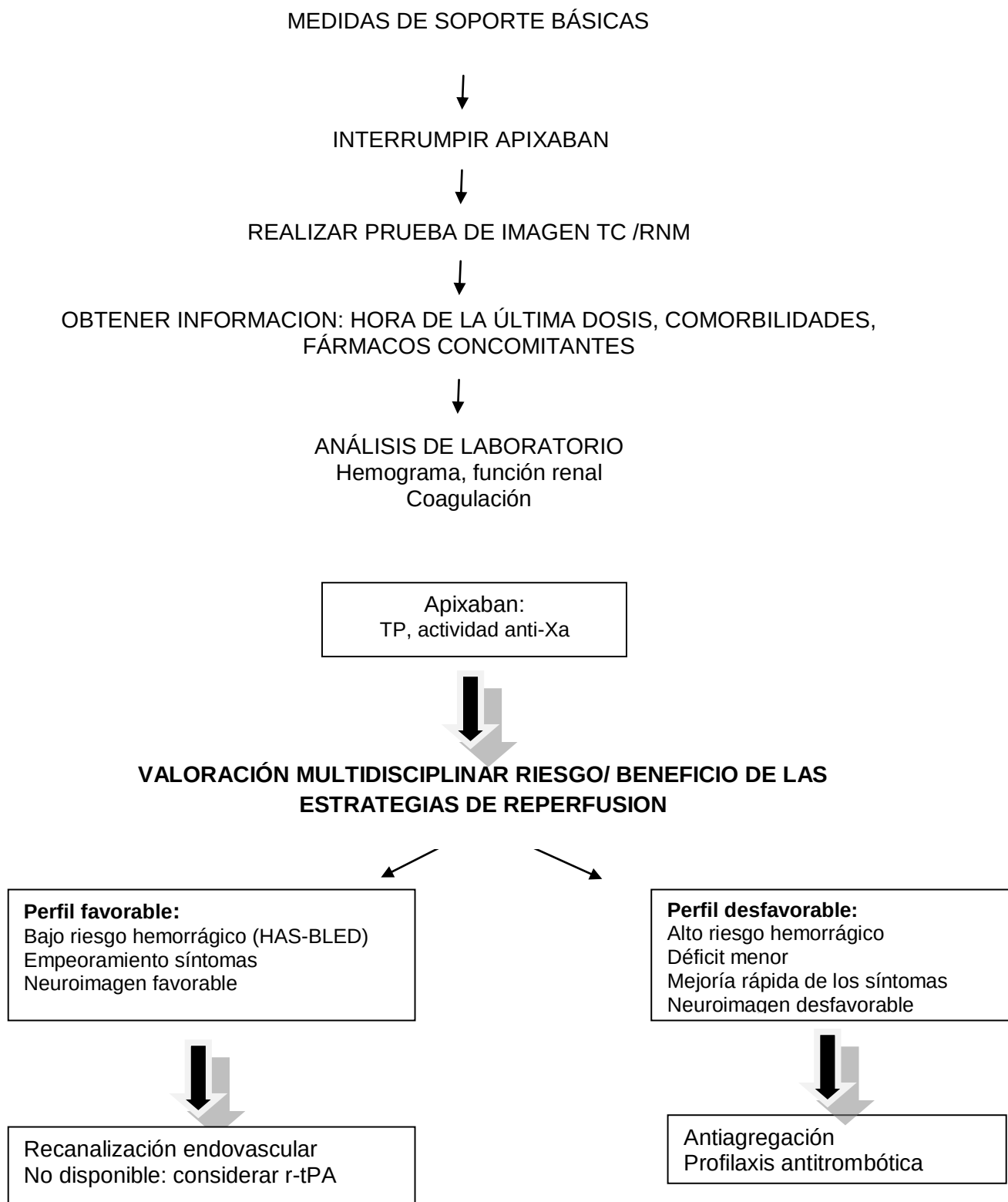
c) Reinicio de la anticoagulación oral

El momento para reintroducir el tratamiento anticoagulante oral es controvertido; dependerá de la gravedad del ictus, riesgo de recidiva y riesgo hemorrágico del paciente.

En el caso de ictus extenso existe consenso en esperar al menos dos semanas para reiniciar la anticoagulación oral. Aunque no todas las guías clínicas lo contemplan, en los casos de AIT, ictus pequeños e ictus moderados de origen cardioembólico con alto riesgo de recidiva, nos parece razonable reiniciar la anticoagulación después de 1, 3 y 6 días respectivamente, siempre que el estudio de coagulación y el recuento plaquetario sean normales y no haya indicios de transformación hemorrágica.

No existen recomendaciones sobre qué anticoagulante oral utilizar en un paciente que ha sufrido un ictus isquémico o AIT bajo tratamiento con apixaban con buen cumplimiento. Por el momento no se dispone de estudios que comparen directamente los distintos ACOD entre sí, por lo que, en esta situación, no podemos establecer recomendaciones sobre la pertinencia de cambiar a otros ACOD. Tal vez, si el paciente estaba con dosis reducida de apixaban se podría plantear la dosis de 5 mg cada 12 h.

Figura 3. Manejo del Ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución en pacientes en tratamiento con apixaban



13.2. MANEJO DEL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON APIXABAN

Cuando un paciente que está en tratamiento con apixaban presente sospecha clínica de embolia sistémica debe suspenderse el tratamiento anticoagulante y realizar una prueba de imagen con fines diagnósticos. Una vez documentada la embolia o si la sospecha clínica es muy alta, se valorará, en función de su localización, cirugía o tratamiento antitrombótico con heparina a dosis terapéutica. La heparina (HBPM o sódica) se iniciará a dosis terapéutica si el estudio de coagulación es normal o han transcurrido 12-24 h desde la última dosis de apixaban.

En los días siguientes se reiniciará el tratamiento anticoagulante oral.

Por el momento no se dispone de estudios que comparen directamente los distintos ACOD entre sí, por lo que, en los pacientes que sufren una embolia sistémica bajo tratamiento con apixaban con buen cumplimiento, no se puede establecer recomendaciones sobre la pertinencia de cambiar a otros ACOD. Tal vez, si el paciente estaba con dosis reducida de apixaban se podría plantear la dosis de 5 mg cada 12 h.

14. INSTRUCCIONES DE LA COMUNIDAD DE MADRID SOBRE EL USO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DE RIESGO

La Comunidad Autónoma de Madrid ha emitido un documento con recomendaciones y tres resoluciones (6/2012, 13/2012 y 38/2013) con las instrucciones que deben seguirse para que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales sea financiado por el Servicio Madrileño de Salud.

A continuación se detallan los párrafos más relevantes de estos documentos:

- “Los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) han demostrado ser eficaces en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular con puntuación ≥ 2 en la escala de CHADS₂ y se consideran el tratamiento de elección por las guías clínicas, por lo que se recomienda:

a. En el caso que sea necesario **iniciar un tratamiento** anticoagulante utilizar los antagonistas de la vitamina K.

Los Nuevos Anticoagulantes..... pueden suponer una alternativa en pacientes que presenten **alergia o contraindicación** para recibir tratamiento con acenocumarol o warfarina, excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes.

b. En los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K que mantienen el INR en el intervalo terapéutico de forma habitual, no se debe modificar el tratamiento anticoagulante.

Se valorará el cambio a los nuevos anticoagulantes en circunstancias concretas:

b1) **Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico** durante un periodo de tiempo satisfactorio (*), una vez iniciado el tratamiento con acenocumarol o warfarina.

b2) **Imposibilidad o dificultad que impida la monitorización adecuada del INR en el paciente.**

(*) Se ha documentado que el riesgo de ictus aumenta cuando el INR no está en intervalo terapéutico, al menos, el 50% del tiempo. De forma operativa, y teniendo en cuenta los resultados del estudio RE-LY se podría considerar como umbral para definir el grado de control el valor de 50-65 % en las mediciones de INR correspondientes a dos meses.”

“.....Salvo excepciones, la indicación de cambio de tratamiento corresponderá al facultativo, de Atención Primaria o del Hospital, que controle habitualmente el INR del paciente.”

“.....Teniendo en cuenta las recomendaciones de las fichas técnicas y recomendaciones previas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en tratamientos similares, para el tratamiento con apixaban **deberá evaluarse la función renal** según la siguiente pauta:

- Se calculará el Aclaramiento de Creatinina (ACr) **en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento** con apixaban.
- No se recomienda su uso en pacientes con un ACr inferior a 15 ml/min.
- Para cifras superiores del ACr a 15 ml/min se realizarán los oportunos ajustes de dosis

según las recomendaciones indicadas en la ficha técnica del producto.

- En mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal deberá calcularse el ACr al menos una vez al año.”

“.....Como requisito común, de acuerdo a los consensos nacionales e internacionales más aceptados, únicamente se visarán los tratamientos cuando la puntuación calculada por la escala CHADS₂ sea 2 o superior.” (ver ANEXO 2)

“.... Para el visado de recetas de dabigatrán, rivaroxaban y apixaban por la Inspección Sanitaria, se requerirá un informe del especialista del Servicio Madrileño de Salud (tanto de Atención Primaria como del Hospital), con la información clínica necesaria para valorar el cumplimiento de lo dispuesto en las instrucciones segunda y tercera de esta Resolución.

El informe deberá renovarse siempre que exista algún cambio en el tratamiento o en la situación clínica del paciente, y en cualquier caso en el plazo máximo de un año.

Con el fin de facilitar la cumplimentación del informe y la tramitación del visado, podrá utilizarse el formulario para la prescripción y visado de dabigatrán, rivaroxaban y apixaban que figura en el Anexo de esta Resolución.” (ver ANEXO 3)

15. RECOMENDACIONES DEL MINISTERIO DE SANIDAD SOBRE LA ELECCIÓN DEL ANTICOAGULANTE EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DE RIESGO QUE REQUIEREN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española de Medicamentos, publicó en Diciembre de 2013 un Informe de Posicionamiento Terapéutico en el que se detallan los criterios de selección del anticoagulante oral en los pacientes con fibrilación auricular no valvular de riesgo. Estos criterios se transcriben a continuación.

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

- **Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.** En estos pacientes no se recomienda cambiar a los nuevos anticoagulantes, salvo que exista alguna razón adicional que lo justifique (sección 4.2);
- **Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la anticoagulación.** En estos pacientes se recomienda iniciar tratamiento con AVK, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento con nuevos anticoagulantes (sección 4.2).
- **Fibrilación auricular con afectación valvular**, definida como estenosis mitral u otra valvulopatía significativa que requiera tratamiento específico programado o ya efectuado (prótesis, valvuloplastia). Los AVK son de elección. Dabigatrán se encuentra contraindicado en pacientes con prótesis valvulares cardíacas [31].

4.2. Situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los NACO pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 4.3);

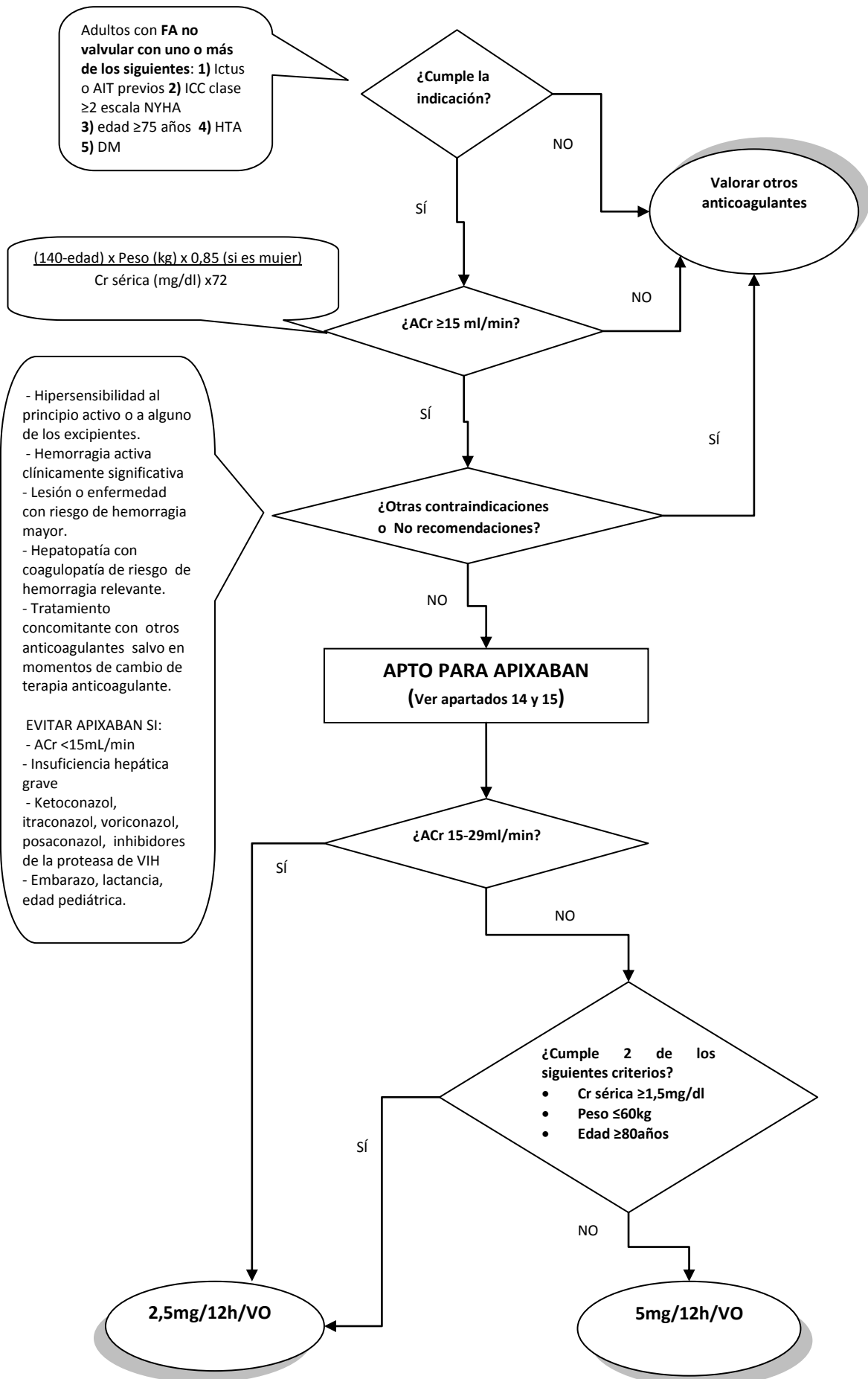
4.2.1. Situaciones clínicas:

- **Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina;**
- **Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)** (excepto durante la fase aguda) en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico;
- **Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC**, definido como la combinación de HAS-BLED ≥ 3 y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV [32] y/o microsangrados corticales múltiples [33]. Los NACO podrían representar un beneficio en comparación con AVK en estos pacientes debido a su menor potencial para inducir HIC [22,23; ANEXO I];
- **Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.** Entre otras opciones terapéuticas, los NACO podrían representar una alternativa en estos pacientes;

4.2.2. Situaciones relacionadas con el control de INR:

- **Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.** Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% [34], calculado por el método de Rosendaal [35]. En los casos en los que este método no esté disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de al menos los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc. que conlleven la modificación de la pauta de AVK.
- **Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.**

ANEXO 1. Diagrama de flujo. Uso de apixaban en la prevención del ictus en FA



ANEXO 2. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

Escala CHADS₂

Variable clínica	Puntos
I. CARDIACA / CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	1
D. Mellitus	1
ICTUS / AIT	2

Escala CHAD₂S₂-VASc

Variable Clínica	Puntos
I. CARDIACA / CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	2
D. Mellitus	1
ICTUS / AIT / ETEV	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Escala HAS-BLED

Letra	Variable clínica	Puntos
H	Hipertensión (TAS >160)	1
A	Función renal y hepática alterada (1 punto cada una)*	1 ó 2
S	Accidente cerebro-vascular	1
B	Sangrado*	1
L	INR Lábil*	1
E	> 65 años	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)*	1 ó 2

*F. Renal alterada: Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 2mg/dl; F. Hepática alterada: hepatopatía crónica o evidencia de alteración de laboratorio (Br x 2 VN; GOT-GPT-FA. x3 VN); Sangrado: antecedente hemorrágico y/o predisposición al sangrado; diátesis hemorrágica; anemia; trombopenia; INR lábil: INR inestable/elevado o poco tiempo en rango terapéutico (< 60%); Fármacos o alcohol: uso concomitante de antiagregantes o AINEs, abuso de alcohol.

ANEXO 3. Formulario para el visado de apixaban



ANEXO

FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE DABIGATRAN, RIVAROXABAN Y APIXABAN

DATOS DE IDENTIFICACION

Datos del paciente		
Nombre y apellidos:		
CIPA:	Fecha de nacimiento o edad:	
Datos del médico prescriptor		
Nombre y apellidos:		Centro:
CIAS:	Num. colegiado:	Especialidad:

DIAGNÓSTICO Y DATOS CLÍNICOS

☐ Fecha de la intervención:	1.- Prevención de episodios tromboembólicos en cirugía programada de reemplazo completo de rodilla o cadera (señalar el tipo de intervención quirúrgica) 1A ☐ Reemplazo completo de rodilla (duración según FT: dabigatrán 10 días, rivaroxaban 2 semanas, apixaban 10-14 días) 1B ☐ Reemplazo completo de cadera (duración según FT: dabigatrán 28-35 días, rivaroxaban 5 semanas, apixaban 32-38 días)
	2.- Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con puntuación ≥2 en la escala CHADS₂ (señalar el factor/es de riesgo): ☐ Insuficiencia Cardíaca (1 punto) ☐ Hipertensión Arterial (1 punto) ☐ Edad ≥ 75 años (1 punto) ☐ Diabetes Mellitus (1 punto) ☐ Ictus o AIT ^(*) previos (2 puntos) *AIT: accidente isquémico transitorio En prevención tromboembólica en FNAV se debe cumplir uno de los siguientes requisitos (señalar con x y especificar motivo de indicación)¹:
☐	Inicio de tratamiento anticoagulante ☐ Alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol ² Especificar motivo
☐	Tratamiento previo con warfarina o acenocumarol ☐ Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico una vez iniciado el tratamiento con warfarina o acenocumarol. ☐ Imposibilidad de monitorización adecuada del INR del paciente. Especificar motivo

Aclaramiento de Creatinina³

Indicar valor actual: ml/min

¹ Según criterio establecido en la instrucción segunda de la Resolución para la utilización de dabigatran, rivaroxaban y apixaban en la Comunidad de Madrid

² Excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes

³ Dabigatran: ACr no puede ser inferior a 30 ml/min.

Rivaroxaban: No puede ser inferior a 15 ml/min; Con ACr 15-49 ml/min en FANV se recomienda la dosis de 15 mg/24 h

Apixaban: No puede ser inferior a 15 ml/min; Con ACr 15-29 ml/min en FANV se recomienda la dosis de 2,5 mg/12 h

PRESCRIPCIÓN

Especificar: ☐ Inicio de tratamiento ☐ Renovación de tratamiento	
☐ Rivaroxaban 10 mg (indicación 1A y 1B)	Posología: cáps cada horas
☐ Rivaroxaban 15 mg (indicación 2)	Posología: cáps cada horas
☐ Rivaroxaban 20 mg (indicación 2)	Posología: cáps cada horas
☐ Dabigatrán 75 mg (indicación 1A y 1B)	Posología: cáps cada horas
☐ Dabigatrán 110 mg (indicación 1A, 1B y 2)	Posología: cáps cada horas
☐ Dabigatrán 150 mg (indicación 2)	Posología: cáps cada horas
☐ Apixaban 2,5 mg (indicación 1A, 1B y 2)	Posología: cáps cada horas
☐ Apixaban 5 mg (indicación 2)	Posología: cáps cada horas
Duración de tratamiento:	

RESOLUCION DEL VISADO

Especificar: ☐ Autorización definitiva ☐ Autorización provisional ☐ Denegación
Observaciones (en caso de autorización provisional o denegación)
.....

FIRMA-SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO	FIRMA-IDENTIFICACIÓN DEL RESPONSABLE VISADO
Fecha:	Fecha:

N.B.: LA INFORMACIÓN RECOGIDA EN ESTE DOCUMENTO NO CONTEMPLA TODAS LAS SITUACIONES CLÍNICAS NI PRESCRIPCIONES TÉCNICAS QUE SON OBJETO DE LA INFORMACIÓN RECOGIDA EN LA FICHA TÉCNICA ACTUALIZADA. POR ESTE MOTIVO NO ES UN SUSTITUTO DE LA MISMA Y SOLO DEBE UTILIZARSE A EFECTOS DE VERIFICACIÓN DEL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS ESTABLECIDOS PARA EL VISADO.

Bibliografía

General

1. Apixaban. (Eliquis). Ficha técnica autorizada Julio 2014. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
2. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011; 365: 981-992.
3. Informe de posicionamiento terapéutico: Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
4. Ward C, Cronner G, Donnan G, Gallus A, McRae S. Practical management of patients on apixaban: a consensus guide. Thrombosis Journal 2013, 11:27.
5. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2013; 15: 625–651.
6. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2013

Laboratorio

7. Hillarp A, Gustafsson KM, Faxälv L, Strandberg K, Baghaei F, Fagerberg Blixter I, Berndtsson M, Lindahl TL. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor apixaban on routine coagulation assays and anti-FXa assays. J Thromb Haemost 2014, 12:1545–1553
8. Baglin T. The role of the laboratory in treatment with new oral Anticoagulants. J Thromb Haemost 2013, 11(Suppl. 1): 122–128.
9. Dale BJ, Ginsberg JS, Johnston M, Hirsh J, Weitz JI, Eikelboom JW. Comparison of the effects of apixaban and rivaroxaban on prothrombin and activated partial thromboplastin times using various reagent. J Thromb Haemost, 2014; 12: 1810–1815.

Manejo de la hemorragia, cirugía urgente y programada

10. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, Luan P, Hutchaleelaha A, Inagaki M, Conley PB, Phillips DR, Uma S: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. Nat Med 2013, 19(4):446–451.
11. Laulicht B, Bakhru S, Lee C, Baker C, Jiang X, Mathiowitz E, Costin J, Steiner S: Small molecule antidote for anticoagulants [abstract]. Circulation 2012,126:A11395.

12. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011, 124:1573–1579.
13. Escolar G, Arellano-Rodrigo E, Reverter JC, Villalta J, Sanz V, Molina P, Diaz-Ricart M, Galan AM: Reversal of apixaban induced alterations of hemostasis by different coagulation factor concentrates: studies in vitro with circulating human blood [abstract]. *Circulation* 2012,126:520–521.
14. Martin AC, Le Bonniec B, Fischer AM, Marchand-Leroux C, Gaussem P, Samama CM, Godier A: Evaluation of recombinant activated factor VII, prothrombin complex concentrate, and fibrinogen concentrate to reverse apixaban in a rabbit model of bleeding and thrombosis. *Int J Cardiol* 2013, 168:4228–4233.
15. Wang X, Mondal S, Wang J, Tiruchera G, Zhang D, Boyd RA, Frost C. Effect of activated charcoal on apixaban pharmacokinetics in healthy subjects. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014 Apr;14(2):147-54.
16. Crowther M, Mathur V, Kitt M, et al. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trial demonstrating reversal of rivaroxaban-induced anticoagulation in healthy subjects by andexanet alfa (PRT064445), an antidote for FXa inhibitors. *Blood* 2013; 122: Abstract 3636.
17. Todd H. Baron, M.D., Patrick S. Kamath, M.D., and Robert D. McBane, M.D. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med* 2013;368:2113-24.
18. A. Lai, N. Davidson, S. W. Galloway and J. Thachil. Perioperative management of patients on new oral anticoagulants. *Br J Surg*. 2014 Jun;101(7):742-9
19. Anne-Sophie Dincq, Sarah Lessire, Jonathan Douxflis, Jean-Michel Dogné, Maximilien Gourdin,¹ and François Mullier. Management of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in the Perioperative Setting. *Biomed Res Int*. 2014;2014:385014.
20. P. Sie, C. M. Samama, A. Godier et al., “Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on perioperative haemostasis and the French Study Group on thrombosis and haemostasis,” *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2011: vol. 104, no. 12, pp.669–676.
21. A. C. Spyropoulos and J. D. Douketis, “How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery,” *Blood*, 2012: vol. 120, no. 15, pp. 2954–2962.

Tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en el seno del tratamiento con los nuevos ACOs

22. Jaunch, E.C., Saver, J.L., Adams, H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44: 870–947.

23. Hankey, G. J., Norrving, B., Hacke, W. and Steiner, T. (2014), Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *International Journal of Stroke*, 9: 627–632.
24. Smedt, A., Cambron, M., Nieboer, K., Moens, M., Van Hooff, R.-J., Yperzeele, L., Jochmans, K., De Keyser, J. and Brouns, R. (2014), Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with apixaban. *International Journal of Stroke*, 9: E31.
25. Steiner, T., Böhm, M., Dichgans, M. et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol*. 2013; 102: 399–412