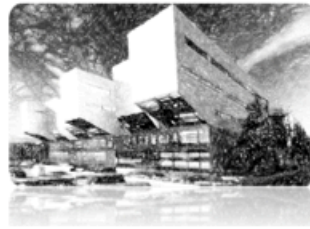


Actualización en **Hematología**
para Médicos de Atención Primaria



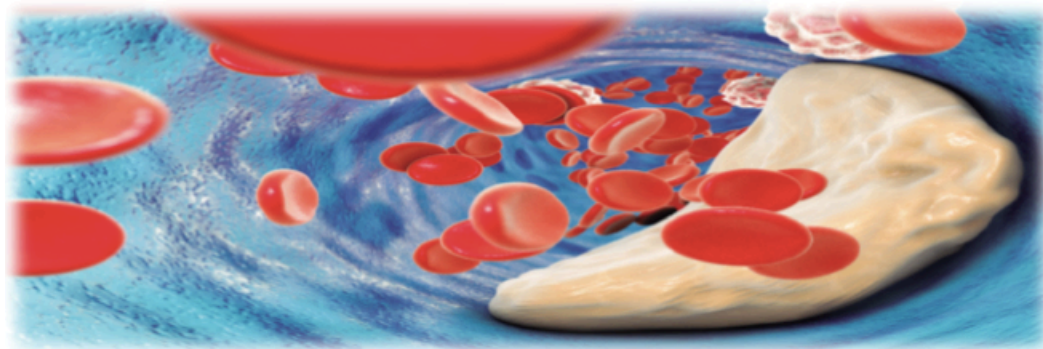
Gerencia Asistencial
de Atención Primaria

Jueves, 30 de mayo de 2019



Hospital General
de Villalba

MANEJO DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA



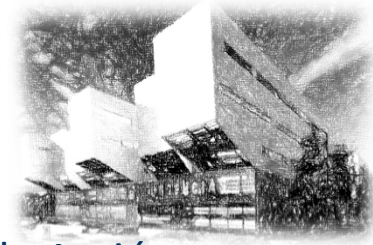
Dr. RAFAEL MARTOS MARTÍNEZ
JEFE ASOCIADO Sº HEMATOLOGÍA y HEMOTERAPIA
HOSPITAL GENERAL DE VILLALBA

rafael.martos@hgvillalba.es



ÍNDICE

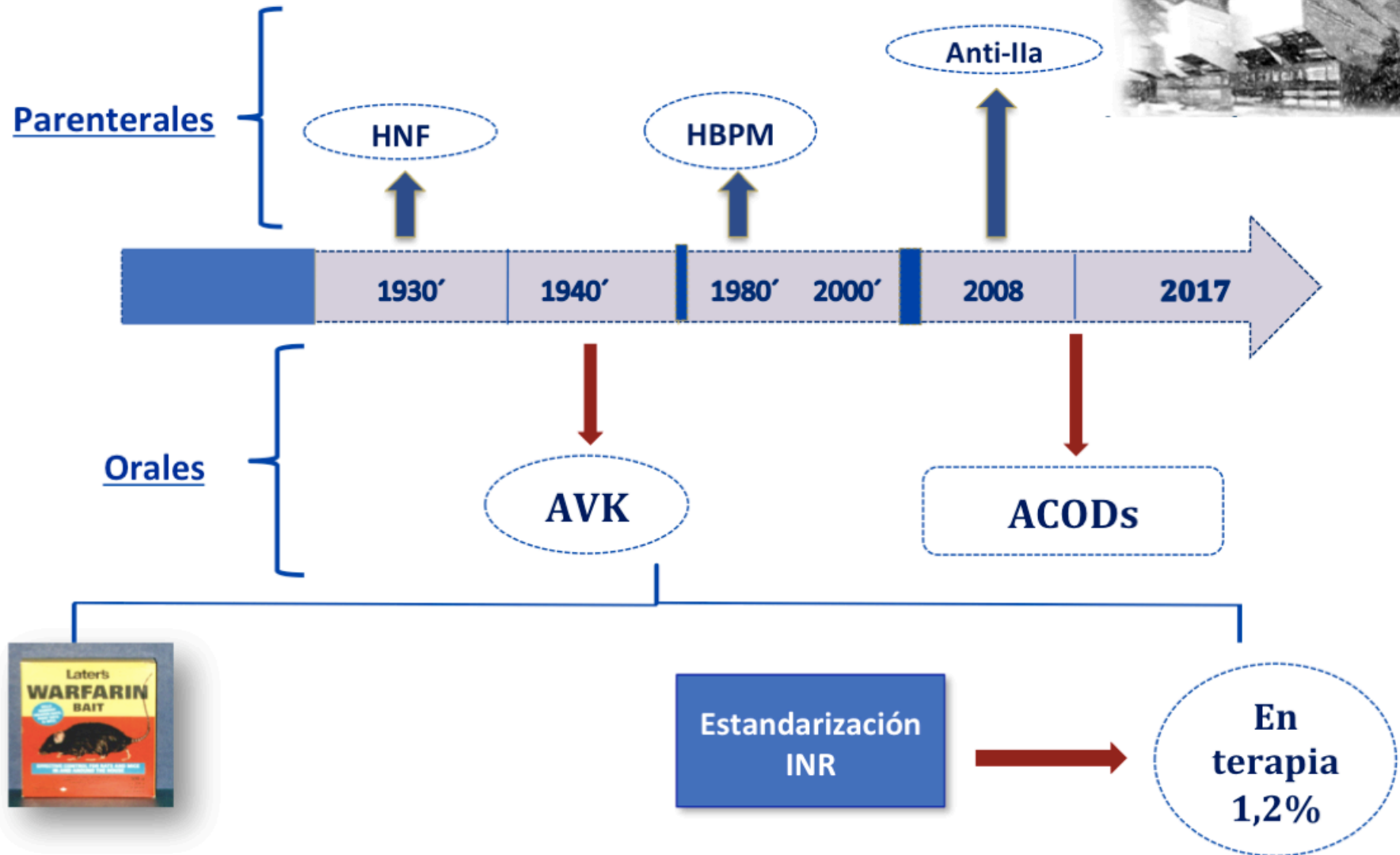
1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones



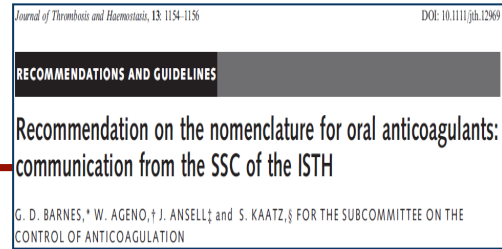
ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

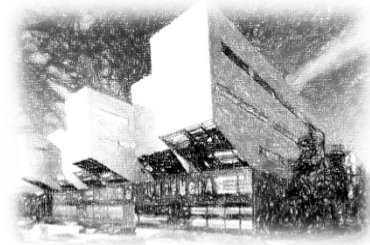
EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE



¿Cómo ha evolucionado la nomenclatura?



Manejo de anticoagulantes de acción directa (ACOD)



2008

(Más de 5 años en el mercado)

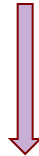
2015-

INGLÉS

New Oral Anticoagulants
Novel Oral Anticoagulants
(NOACs)



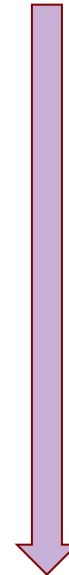
Non-vitamin K antagonist oral
anticoagulants
(NOACs)



Direct Oral Anticoagulants
(DOACs)

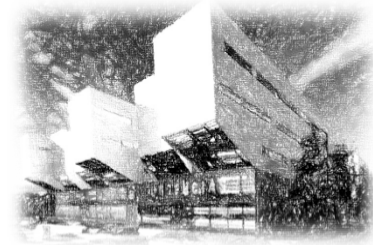
ESPAÑOL

Nuevos Anticoagulantes Orales
(NACOs)



Anticoagulantes Orales Directos
(AODs)

ANTI VITAMINA-K: Fortalezas y Debilidades



Fármacos de gran utilidad terapéutica

Muy malas características farmacológicas

* Respuesta no predecible

(Interacción con fármacos, alimentos, inicio lento, etc.)

* Mecanismo de acción (múltiples dianas)

(Sobre proteínas procoagulantes- FII, VII, IX y X – y anticoagulantes – PC y PS -)

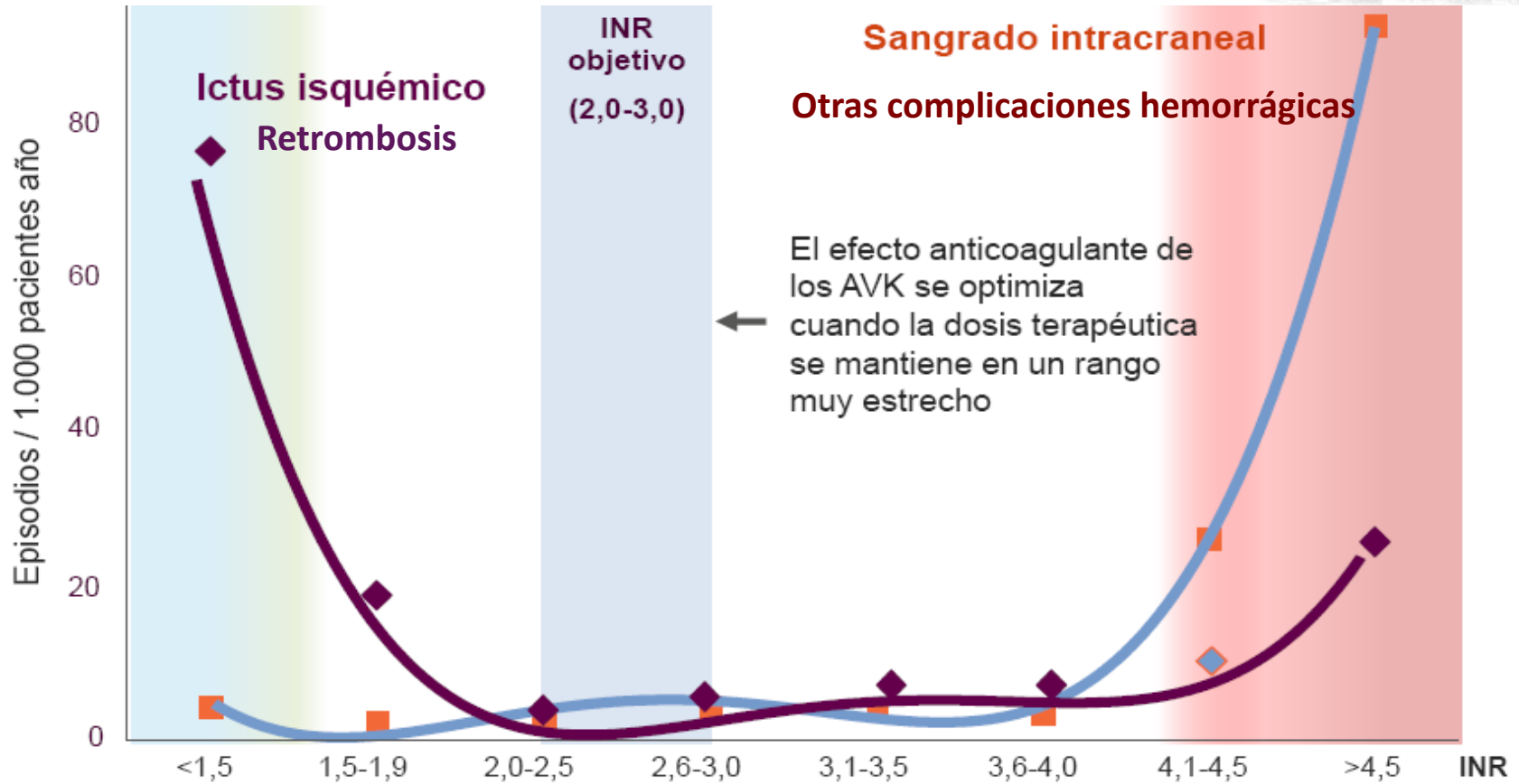
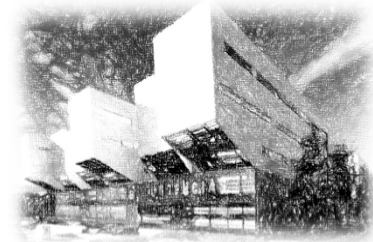
* Necesidad de estricto control biológico periódico

Estrecha ventana terapéutica (INR 2-3)

• Vida media larga

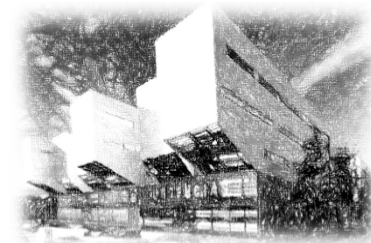
Dificultad para revertir (antídoto)

LIMITACIONES DE LOS ANTI VITAMINA-K

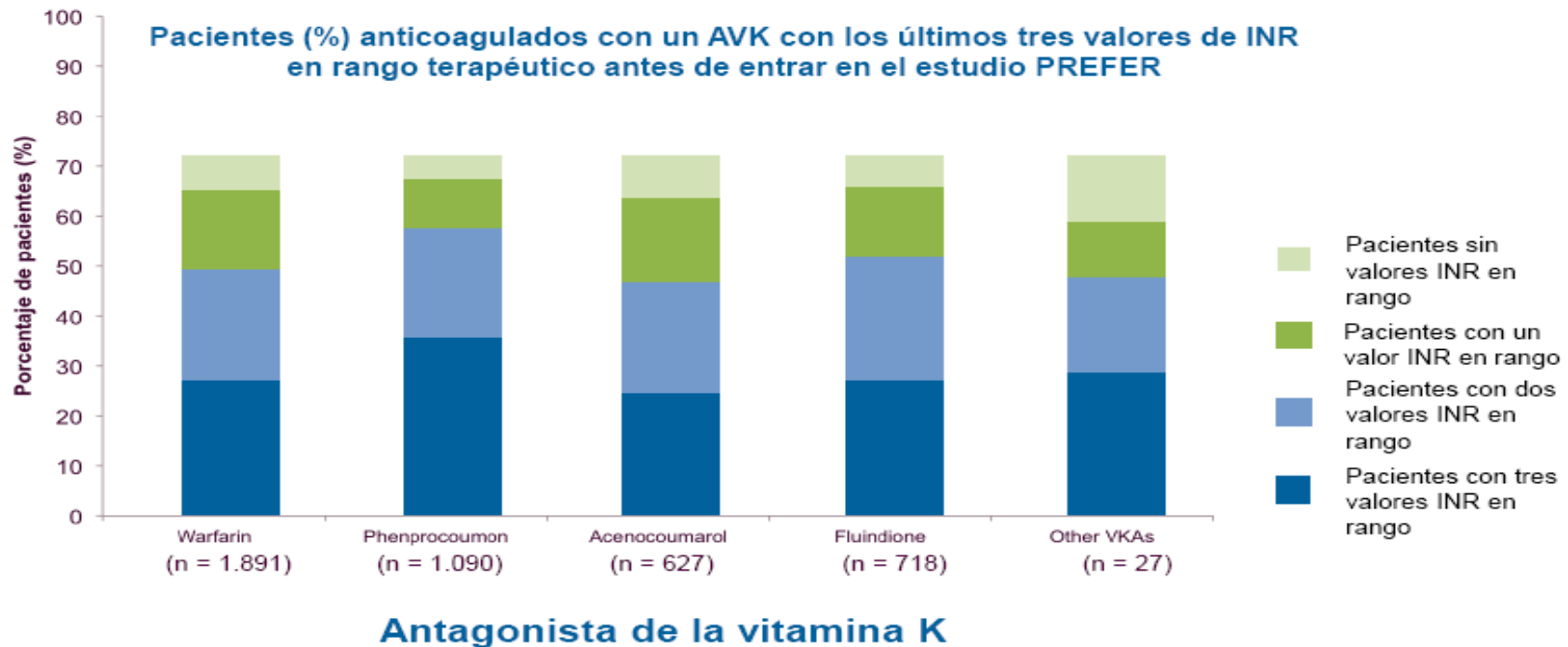


Hylek et al. N Engl J Med. 2003;349:1019-26.

LIMITACIONES DE LOS ANTI VITAMINA-K

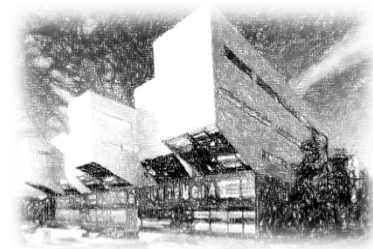


AVK: mantenimiento del valor del INR
en rango terapéutico es todo un desafío

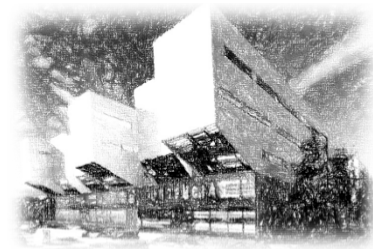


Registro PREFER: estudio prospectivo, observacional del manejo de la FA: 7.243 pacientes con FA en 7 países europeos (Austria, Francia, Alemania, Italia, España, Suiza y Reino Unido)

¿POR QUÉ LOS ACODS?



- Necesidad anticoagulante oral con amplio margen terapéutico.
- Escasa variabilidad intraindividual. Eficaz y seguro.
- Administración a dosis fijas sin precisar monitorización rutinaria.
- Efecto anticoagulante predecible y mantenido
- Pocas interacciones y tan seguros y eficaces como los AVK.
- Fácil control de complicaciones hemorrágicas.
- Tratamiento coste efectivo

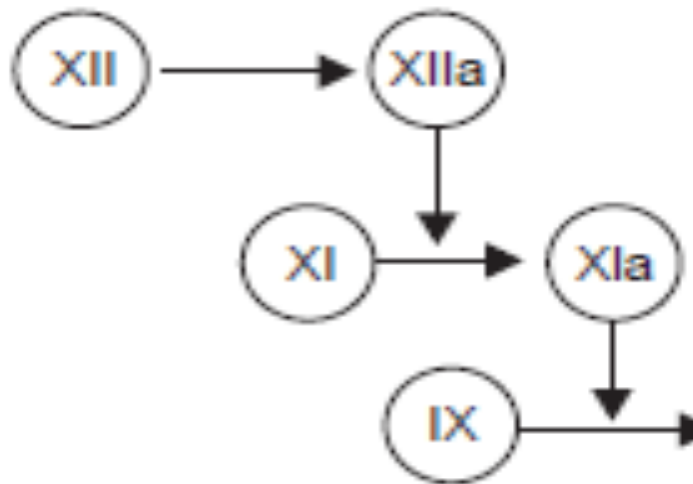


TIPOS DE ACODs

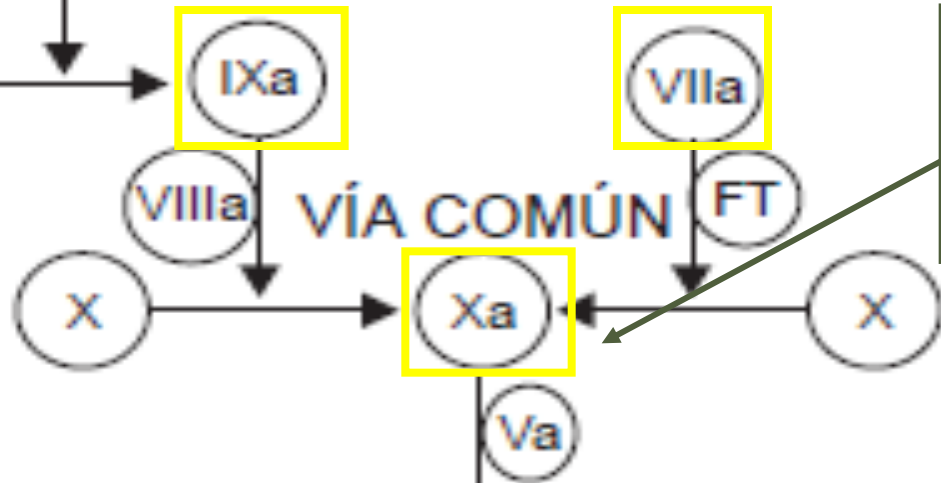
- Inhibidores directos del factor Xa:
 - ✓ **Rivaroxaban**
 - ✓ **Apixaban**
 - ✓ **Edoxaban**

- Inhibidores de la trombina (IIa):
 - ✓ **Dabigatran**

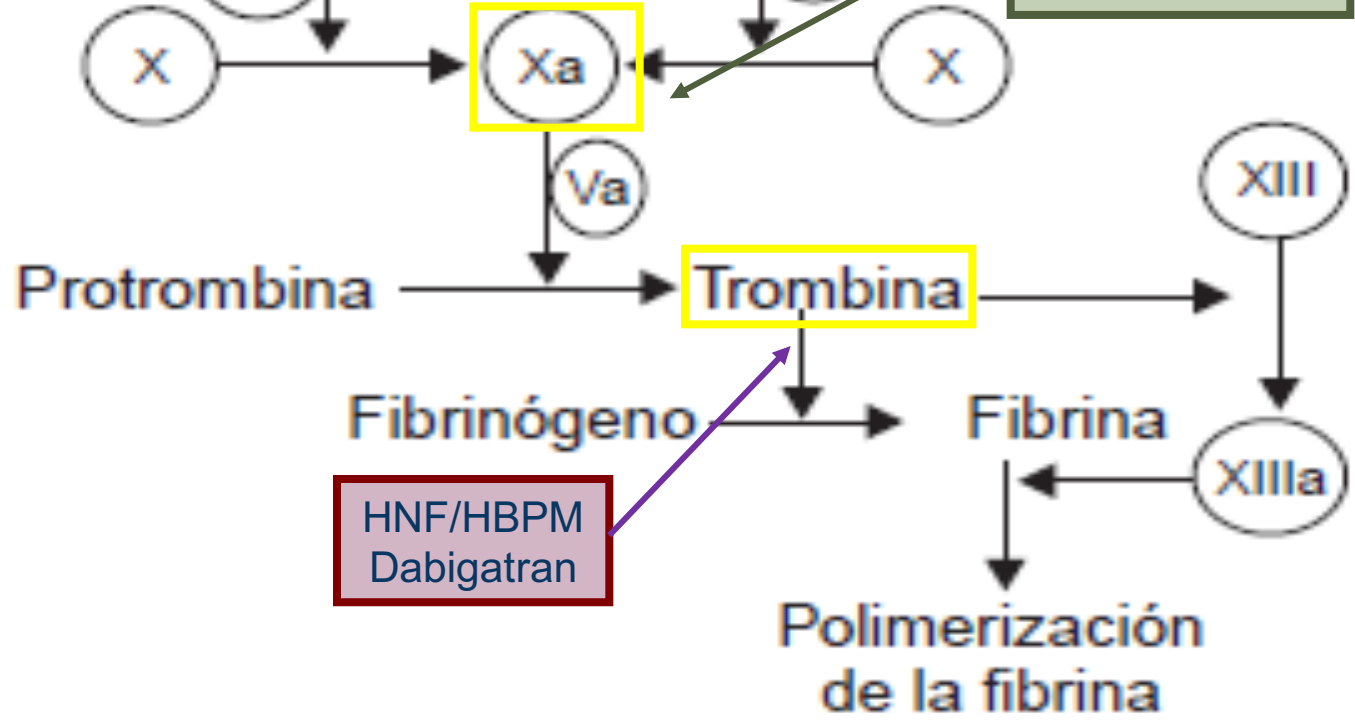
VIA INTRINSECA



VIA EXTRINSECA



VÍA COMÚN



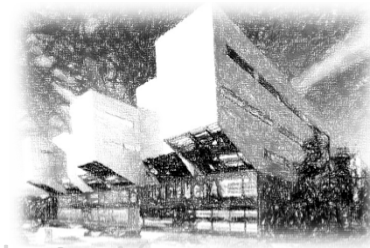
HNF/HBPM
Rivaroxaban
Apixaban
Edoxaban

VITAMINA K
DEPENDIENTES

Antitrombina

AntiXa

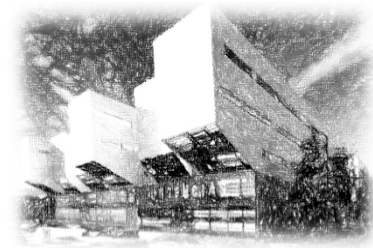
HNF/HBPM
Dabigatran



ÍNDICE

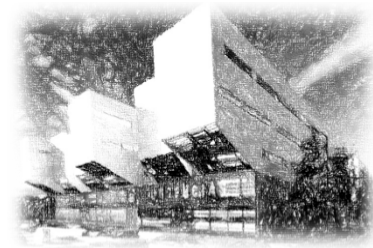
1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. **Monitorización.**
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

Monitorización: ¿Cuándo y cómo hacer el control?



- En los estudios clínicos efectuados con los ACODs, para evaluar eficacia y seguridad no se efectuó monitorización de la actividad anticoagulante → no hay datos objetivos para efectuar recomendaciones claras.
- En general NO es necesaria la monitorización rutinaria:
 - ✓ Variabilidad interindividual es baja
 - ✓ Vida media es corta
 - ✓ Interacciones con otros fármacos son limitadas.

Monitorización: ¿Cuándo y cómo hacer el control?

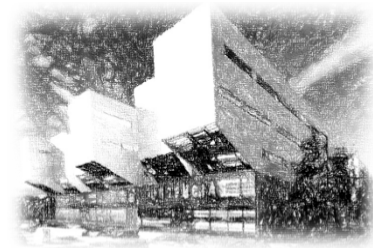


- No monitorización rutinaria.
- Una opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses, y posteriormente, cada 6-12 meses.
- Paralelamente debe valorarse el *Aclaramiento Creatinina*

- Situaciones especiales: ¿cuándo es útil?
 - Complicaciones hemorrágicas o trombóticas
 - Planificar intervención quirúrgica
 - Valorar efectos adversos
 - Interacciones medicamentosas

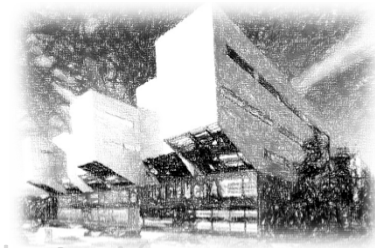


Monitorización: Test de Laboratorio



Opciones para medir el efecto farmacocinético:

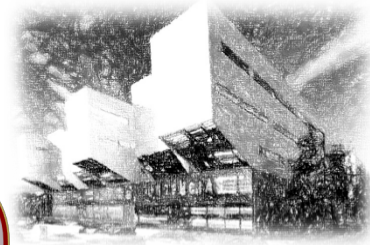
- ✓ Test globales de coagulación: TT, TP, TTPA.
- ✓ Pruebas cromogénicas que determinen la inhibición del FXa o FIIa.
- ✓ Test funcionales de generación de trombina.
- ✓ Determinación de niveles plasmáticos de los diferentes fármacos.



ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. **Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.**
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

INDICACIONES



Profilaxis de episodios tromboembólicos venosos (ETV) post Qx Reemplazo Total de Cadera (RTC), Reemplazo Total de Rodilla (RTR)

Profilaxis de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos

Síndrome Coronario Agudo

INDICACIONES

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
FANV	Prevención del ictus embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo: Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos Edad \geq 75 años Hipertensión Diabetes mellitus Insuficiencia cardíaca sintomática (\geq clase 2 NYHA)			
ETE V	Tratamiento de la TVP y la EP Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en pacientes adultos.			
Cirugía ortopédica	Prevención de VTE en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.			-----
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	-----	Coadministrado con ASA o ASA +Clopidogrel o Ticlopidina: prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras un SCA con biomarcadores cardíacos elevados.	-----	-----

INDICACIONES

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
FANV	Prevención del ictus embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo: Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos Edad \geq 75 años Hipertensión Diabetes mellitus Insuficiencia cardíaca sintomática (\geq clase 2 NYHA)			
EDEV	Tratamiento de la TVP y la EP Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en pacientes adultos.			
Cirugía ortopédica	Prevención de VTE en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.			-----
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	-----	Coadministrado con ASA o ASA +Clopidogrel o Ticlopidina: prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras un SCA con biomarcadores cardiacos elevados.	-----	-----

INDICACIONES

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
FANV	Prevención del ictus embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo: Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos Edad \geq 75 años Hipertensión Diabetes mellitus Insuficiencia cardíaca sintomática (\geq clase 2 NYHA)			
ETEV	Tratamiento de la TVP y la EP Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en pacientes adultos.			
Cirugía ortopédica	Prevención de VTE en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.			-----
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	-----	Coadministrado con ASA o ASA +Clopidogrel o Ticlopidina: prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras un SCA con biomarcadores cardiacos elevados.	-----	-----

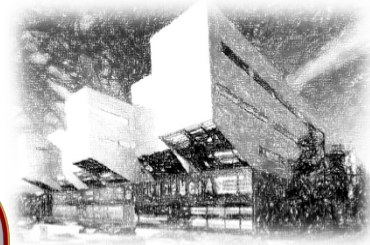
INDICACIONES

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
FANV	Prevención del ictus embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo: Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos Edad \geq 75 años Hipertensión Diabetes mellitus Insuficiencia cardíaca sintomática (\geq clase 2 NYHA)			
EDEV	Tratamiento de la TVP y la EP Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en pacientes adultos.			
Cirugía ortopédica	Prevención de VTE en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.			-----
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	-----	Coadministrado con ASA o ASA +Clopidogrel o Ticlopidina: prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras un SCA con biomarcadores cardiacos elevados.	-----	-----

INDICACIONES

	APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN	EDOxabAN
FANV	Prevención del ictus embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con uno o más factores de riesgo: Ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos Edad \geq 75 años Hipertensión Diabetes mellitus Insuficiencia cardíaca sintomática (\geq clase 2 NYHA)			
EDEV	Tratamiento de la TVP y la EP Prevención de las recurrencias de la TVP y EP en pacientes adultos.			
Cirugía ortopédica	Prevención de VTE en adultos que han sido sometidos a cirugía electiva de reemplazo de rodilla o cadera.			-----
Síndrome Coronario Agudo (SCA)	-----	Coadministrado con ASA o ASA +Clopidogrel o Ticlopidina: prevención de eventos aterotrombóticos en adultos tras un SCA con biomarcadores cardiacos elevados.	-----	-----

INDICACIONES



Profilaxis de episodios
tromboembólicos
venosos
(ETV) post Qx Reemplazo
Total de Cadera (RTC),
Reemplazo Total de
Rodilla (RTR)

Profilaxis de ictus y embolismo
sistémico en pacientes adultos
con fibrilación auricular no
valvular con uno o más
factores de riesgo

Tratamiento de trombosis
venosa profunda (TVP) y
prevención de TVP
recurrente y de la embolia
pulmonar (EP) después
de una TVP aguda en
pacientes adultos

Síndrome
Coronario
Agudo

Novel antithrombotic agents 3



Oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: current status, special situations, and unmet needs

LANCET

Freek W A Verhaeght, Christopher B Granger

Practical Management of Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation



JACC

2015

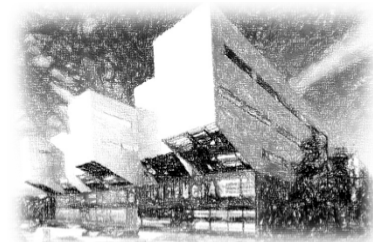
Richard J. Kovacs, MD,* Greg C. Flaker, MD,† Sherry J. Saxonhouse, MD,‡ John U. Doherty, MD,§
Kim K. Birtcher, PHARM D, MS,|| Adam Cuker, MD, MS,¶ Bruce L. Davidson, MD, MPH,# Robert P. Giugliano, MD, SM,**
Christopher B. Granger, MD,†† Amir K. Jaffer, MD, MBA,‡‡ Bella H. Mehta, PHARM D,§§ Edith Nutescu, PHARM D, MS,|||
Kim A. Williams, MD††

Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation

Hein Heidbuchel^{1*}, Peter Verhamme², Marco Alings³, Matthias Antz⁴, Hans-Christoph Diener⁵, Werner Hacke⁶, Jonas Oldgren⁷, Peter Sinnaeve², A. John Camm⁸, and Paulus Kirchhof^{9,10}

EUROPACE

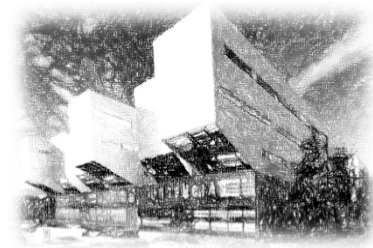
Resumen Estudios FANV



Conclusiones

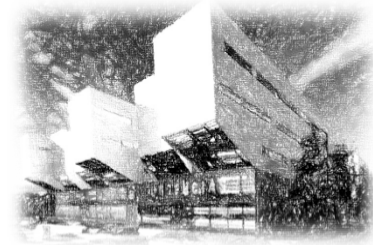
- RE-LY: Dabigatrán 150mg/12h es superior a warfarina con menos sangrado intracraneal y sangrados mayores equivalentes
- RE-LY: Dabigatrán 110mg/12h es no inferior a warfarina, con disminución de sangrado mayor y de sangrado intracraneal
- ROCKET-AF: Rivaroxabán es no inferior a warfarina sin incremento de sangrado mayor, con menor sangrado intracraneal
- AVERROES: Apixabán es superior a aspirina sin incremento del sangrado mayor ni sangrado intracraneal
- ARISTOTLE: Apixabán es superior a warfarina con reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas

Indicaciones en Fibrilación Auricular



- Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o mas de los siguientes factores de riesgo:
 - Ictus o embolia sistémica previa
 - IC sintomática >2 (NYHA). Fracción eyección VI <40
 - Edad >75 años
 - Presencia de comorbilidades: diabetes, enfermedad coronaria o hipertensión

Dosificación en FA



Profilaxis de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más factores de riesgo

- **Rivaroxabán 20 mg/d** (15 mg/d si FG <50 ml/min)
- **Dabigatrán 150 mg/12h¹** (110 mg/12h si >80 años, FG<50 ml/min, Verapamilo, riesgo sagrado GI)
- **Apixabán 5 mg/12h** (2,5 mg/12h si >80 años, peso <60 Kg, Cr >1,5 mg/dl)

¹Para esta indicación Dabigatran a dosis de 150 mg/12h demostró superioridad frente a la warfarina en la prevención del ictus con tasas de sangrado similares.

Escalas de riesgo trombótico/hemorrágico



Escala CHADS₂

Puntúa los factores de riesgo considerados mayores.

Interpretación:

- CHADS₂ =0 Bajo riesgo
- CHADS₂ =1 Riesgo intermedio
- CHADS₂ ≥2 Riesgo alto

Escala CHA₂DS₂-VASc

Puntúa factores de riesgo considerados mayores y añade factores de riesgo **no mayores pero clínicamente relevantes**.

Interpretación:

- CHA₂DS₂-VASc =0 Sin riesgo
- CHA₂DS₂-VASc =1 Riesgo moderado en hombres
- CHA₂DS₂-VASc ≥2 Riesgo alto

Factor de Riesgo	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂
Insuficiencia cardiaca Congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1	1
Hipertensión	1	1
Edad (A ge) ≥75 años	2	1
Diabetes Mellitus	1	1
Antecedentes de Ictus (S troke)/AIT(TIA)/ Tromboembolismo sistémico	1	2
Antecedentes de infarto de miocardio/enfermedad aórtica/enfermedad arterial periférica (V ascular disease)	1	
Edad (A ge) 65 - 74 años	1	
Sexo (S ex): mujer	1	

Escalas de riesgo trombótico/hemorrágico



Escala CHADS₂

Puntúa los factores de riesgo considerados mayores.

Interpretación:

- CHADS₂ =0 Bajo riesgo
- CHADS₂ =1 Riesgo intermedio
- CHADS₂ ≥2 Riesgo alto

Escala CHA₂DS₂-VASc

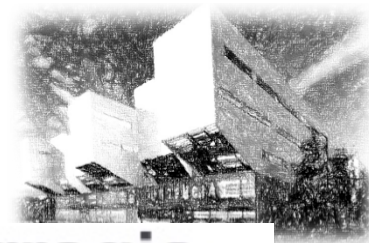
Puntúa factores de riesgo considerados mayores y añade factores de riesgo **no mayores pero clínicamente relevantes**.

Interpretación:

- CHA₂DS₂-VASc =0 Sin riesgo
- CHA₂DS₂-VASc =1 Riesgo moderado en hombres
- CHA₂DS₂-VASc ≥2 Riesgo alto

Factor de Riesgo	CHA ₂ DS ₂ -VASc	CHADS ₂
Insuficiencia cardiaca Congestiva (<i>Congestive heart failure</i>)	1	1
Hipertensión	1	1
Edad (Age) ≥75 años	2	1
Diabetes Mellitus	1	1
Antecedentes de Ictus (Stroke)/AIT(TIA)/ Tromboembolismo sistémico	1	2
Antecedentes de infarto de miocardio/enfermedad aórtica/enfermedad arterial periférica (Vascular disease)	1	
Edad (Age) 65 - 74 años	1	
Sexo (Sex): mujer	1	

Escalas de riesgo trombótico/hemorrágico



Riesgo de tromboembolia y de hemorragia

CHA₂DS₂-VASC		CHA₂DS₂-VASC	Tasa Ictus (% año)	HAS-BLED	
CHF	1	0	0	H Hipertensión	1
HTA	1	1	1,3	A Anomalías renales/hepáticas	1 o 2
Age (edad) ≥ 75	2	2	2,2	S Stroke (ictus)	1
Diabetes	1	3	3,2	B Bleeding (sangrado)	1
Stroke (ictus)/AIT/TE	2	4	4,0	L Lábil INR	1
Enfermedad Vasular	1	5	6,7	E Edad (>65)	1
Age (edad) 65-75	1	6	9,8	D Drogas/alcohol	1 o 2
Sexo (i.e. femenino)	1	7	9,6		
		8	6,7		
		9	15,2		

Trombosis

Hemorragia

Guías anticoagulación en FA-ESC



Fibrilación auricular

FA valvular*

Sí

No (es decir, FA no valvular)

Sí

< 65 años y FA sola (mujeres inclusive)

No

Evaluar el riesgo de ACV
(escala CHA₂DS₂-VASc)

0

1

≤ 2

Terapia con ACO

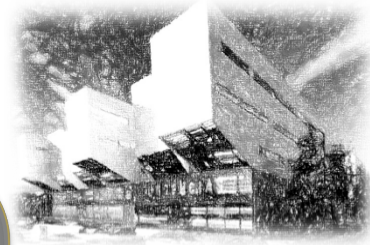
Evaluar el riesgo de hemorragia
(escala HAS-BLED)
Tener en cuenta los valores
y las preferencias del paciente

Sin tratamiento
antitrombótico

NACO

AVK

INDICACIONES



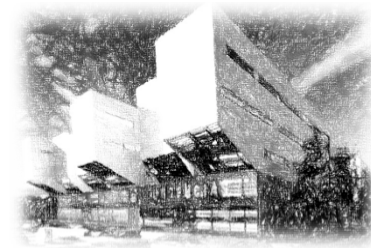
Profilaxis de episodios tromboembólicos venosos (ETV) post Qx Reemplazo Total de Cadera (RTC), Reemplazo Total de Rodilla (RTR)

Profilaxis de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos

Síndrome Coronario Agudo

RECOMENDACIONES ACCP



CHEST

Official publication of the American College of Chest Physicians



Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schünemann and for the American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel

Chest 2012;141:7S-47S
DOI 10.1378/chest.1412S3

The online version of this article, along with updated information and services can be found online on the World Wide Web at:
http://chestjournal.chestpubs.org/content/141/2_suppl/7S.full.html

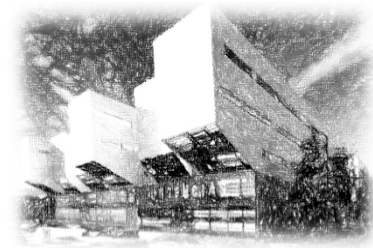
Supplemental material related to this article is available at:
http://chestjournal.chestpubs.org/content/suppl/2012/02/06/141.2_suppl.7S.DC1.html

2.1.1. In patients undergoing THA or TKA, we recommend use of one of the following for a minimum of 10 to 14 days rather than no anti-thrombotic prophylaxis: low-molecular-weight heparin (LMWH), fondaparinux, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, low-dose unfractionated heparin (LDUH), adjusted-dose VKA, aspirin (all Grade 1B), or an intermittent pneumatic compression device (IPCD) (Grade 1C).

2.4. For patients undergoing major orthopedic surgery, we suggest extending thromboprophylaxis in the outpatient period for up to 35 days from the day of surgery rather than for only 10 to 14 days (Grade 2B).

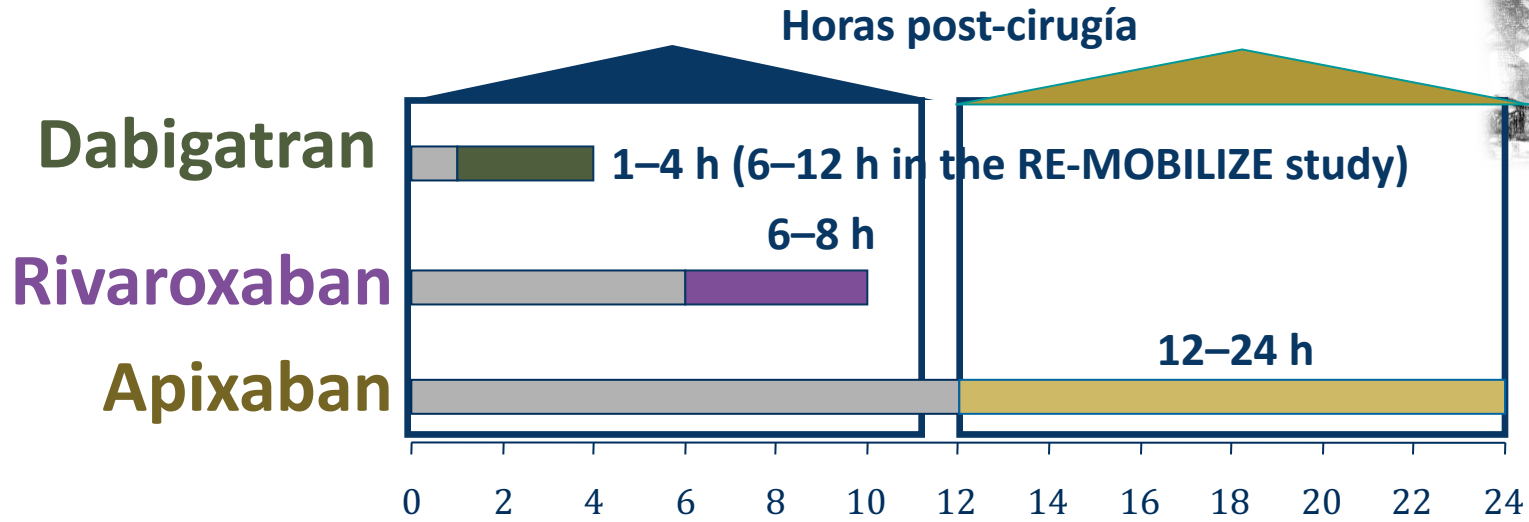
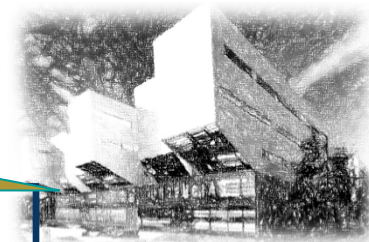
Holger J. Schünemann Executive Summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, American College of Chest Physicians 9th ed : Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141;7S-47S

INDICACIONES: Resultados Estudios



- Profilaxis de episodios tromboembólicos venosos (ETV) post-cirugía Reemplazo Total de Cadera (RTC), Reemplazo Total de Rodilla (RTR):
 - No se ha demostrado inferioridad del **Dabigatran** sobre la enoxaparina.
 - **Rivaroxaban** ha demostrado superioridad sobre la enoxaparina en cuanto a la eficacia, pero con una tasa de hemorragia superior.
 - **Apixaban** ha demostrado no inferioridad respecto a enoxaparina con una tasa de hemorragia inferior

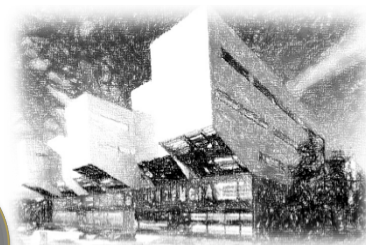
Inicio de trombopprofilaxis



APIXABAN	RIVAROXABAN	DABIGATRAN
2.5mg /12h	10mg/24h	150mg /24h ² 220mg /24h (110mg/24 inicio) ¹
12–24 h post cirugía	6–10 h post cirugía	1–4 h post cirugía

- 1.- Tratamiento mismo día de la cirugía (1-4h) iniciar con 110 mg, al día siguiente 220mg
- 2.- 150 mg/d si IRC, >75 años o interacciones farmacológicas (amiodarona/verapamilo).
- 3.- **Mantener 35 días.** Vigilar ClCr.

INDICACIONES



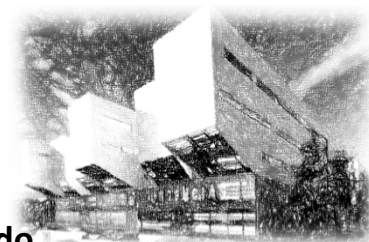
Profilaxis de episodios tromboembólicos venosos (ETV) post Qx Reemplazo Total de Cadera (RTC), Reemplazo Total de Rodilla (RTR)

Profilaxis de ictus y embolismo sistémico en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular con uno o más factores de riesgo

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos

Síndrome Coronario Agudo

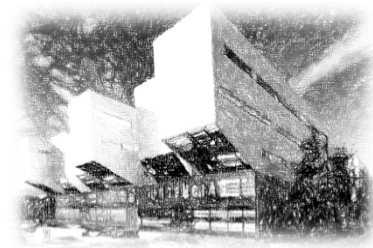
Ensayos clínicos en ETV



Inicial (0 a 7 días)	Tratamiento largo plazo (de 7 días a 3-6 meses)	Tratamiento extendido (3-6 meses a tiempo indefinido*)
Parenteral**	AVK	
Apixaban en TEV & EP (AMPLIFY)		Apixaban en TEV & EP (AMPLIFY-EXT**)
Dabigatran y Edoxaban NO se testaron en tratamiento inicial	Dabigatrán (RE-COVER) ³	Dabigatrán (RE-SONATE) ⁵
	Dabigatrán (RE-COVER II) ⁴	Dabigatrán (RE-MEDY) ⁵
	Edoxabán (HOKUSAI-VTE) ⁶	No existen datos de Edoxaban
Rivaroxabán (EINSTEIN-DVT) ⁷		Rivaroxaban (EINSTEIN-Extensión***) ⁷
Rivaroxabán (EINSTEIN-PE) ⁸		

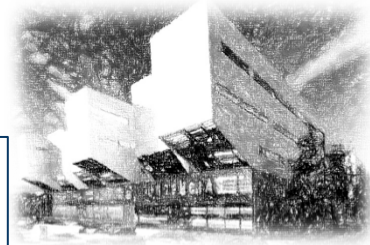
No existen estudios head-to-head ni se han realizado comparaciones directas entre los ACODs

Conclusiones EC en ETV



1. Reducción del riesgo de ETEV recurrente con todos los ACODs parece ser similar a la reducción del riesgo con AVK, incluyendo en pacientes con cáncer.
2. En los pacientes con ETEV y cáncer, la reducción del riesgo de ETEV recurrente parece ser mayor con HBPM que con el tratamiento con AVK.
3. La reducción del riesgo de ETEV recurrente con los ACODs en comparación con HBPM no ha sido evaluada.
4. En base a comparaciones indirectas: HBPM puede ser más eficaz que los ACODs en pacientes con ETEV y cáncer.
5. La reducción del riesgo de ETEV recurrente con diferentes ACODs no se ha comparado directamente.
6. En base a las comparaciones indirectas, parece ser similar con todos los ACODs.

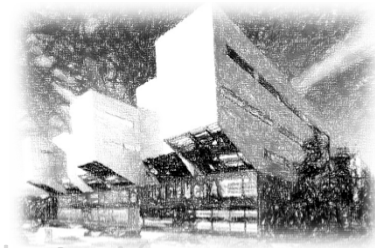
Indicaciones y Posología



Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) y prevención de TVP recurrente y de la embolia pulmonar (EP) después de una TVP aguda en pacientes adultos¹

- **Rivaroxabán: 15 mg/12h** 3sem. después 20 mg/12h
- **Dabigatrán: 150 mg/12h**, tras 5 días con heparina.
- **Apixabán: 10 mg/12h** x 7 días después 5 mg/12h

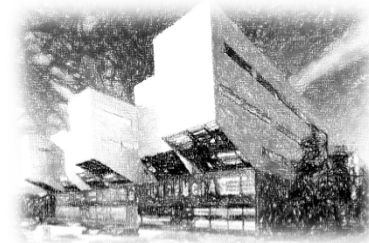
¹Actualmente los tres fármacos comercializados (dabigatran, Rivaroxabán y Apixabán) tienen la autorización para el tratamiento del tromboembolismo venoso y la prevención secundaria del mismo, sin embargo en nuestro país dicha indicación no está financiada.



ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. **Situaciones inciertas.** Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

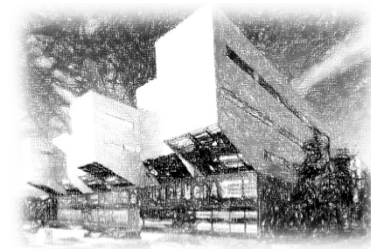
Áreas Inciertas



- Cardioversión
- Cáncer
- Síndrome Antifosfolipídico
- *Trombofilia**
- Embarazo
- Niños



Cardioversión: Ensayos clínicos



Pacientes con FA >48h

Anticoagulación 3-4 semanas antes de la cardioversión

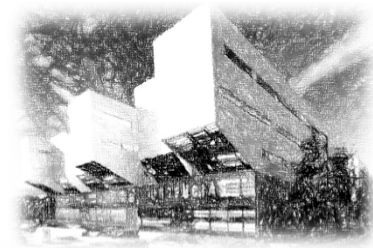
ESTUDIO	n	DROGA	COMPARADOR	ESTADO
X-VERT	1504	RIVAROXABAN	WARFARINA	Completado (Feb 2014) Presentado ESC 2014
ARC	60	RIVAROXABAN	WARFARINA	Completado (Oct 2014)
NCT01593150	130	DABIGATRAN	TEE vs No TEE	Completado (Mar 2015)
ENSURE-AF	2200	EDOXYBAN	WARFARINA ENOXAPARINA	Completado (Jul 2015)
EMANATE	1500	APIXABAN	WARFARINA	Reclutamiento (Abr 2016)

ACODs tan eficaces como la warfarina, y garantizan los niveles de anticoagulación previos a la cardioversión



ABC.es
ACTUALIDAD OPINIÓN DEPORTES CULTURA ESTILO TV MULTIMEDIA BLOGS COMUNIDAD
España Internacional Economía Sociedad El Papa Toros Madrid Ediciones Ciencia Medios Familia Defensa
imprimir enviar por email rectificar Comentar Me gusta 16
Adiós al Sintrom
I. A. | BARCELONA Domingo, 30-08-09
El anticoagulante oral por excelencia, más conocido por su nombre comercial -Sintrom-, podría tener los días contados.
Un estudio internacional basado en una muestra de 18.00 pacientes procedentes de 900 centros y 40 países subraya las propiedades de un nuevo principio activo que mantiene la eficacia del Sintrom, aunque conlleva menos complicaciones -hemorragias- para los pacientes.
El cardiólogo Josep Brugada, coordinador del equipo español que ha participado en el estudio, indicó ayer a ABC que este nuevo medicamento, el Dabigatrán, «tiene un efecto mucho más estable y permite a los pacientes no estar permanentemente sometidos a análisis». El cardiólogo recordó que los pacientes tratados con Sintrom «están ligados a controles cada cuatro semanas, mientras que con este nuevo anticoagulante quedan liberados». Añadió que una de las ventajas del nuevo fármaco es que al ser más inocuo «puede administrarse a personas mayores que no estaban tratadas». El estudio se publicará en el New England Journal of Medicine.

Situación actual de ACODs en España



2016



COUNTRY	MS%
Belgium	62.8%
Greece	60.8%
Germany	54.1%
Switzerland	56.1%
Portugal	52.9%
Austria	52.6%
Norway	51.7%
Denmark	50.5%
Poland	48.9%
Sweden	43.3%
Ireland	39.7%
France	39.3%
Czech	37.0%
Italy	36.1%
Romania	26.2%
UK	22.6%
Spain	21.9%
Finland	20.1%
Netherlands	13.5%

Informe de posicionamiento terapéutico y visados

Los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS. ACODs solo en las siguientes situaciones:

A.- Situaciones Clínicas:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol
- Pacientes con antecedentes de HIC
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR

B.- Situaciones relacionadas con el control INR

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK con imposibilidad de mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT_ACOD/V5/21112016**

**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de los
anticoagulantes orales directos
(ACOD) en la prevención del ictus y
la embolia sistémica en pacientes
con fibrilación auricular no valvular**

Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016

Informe de posicionamiento terapéutico y visados

Los AVK continúan siendo la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS. ACODs solo en las siguientes situaciones:

A.- Situaciones Clínicas:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol
- Pacientes con antecedentes de HIC
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR

B.- Situaciones relacionadas con el control INR

- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK con imposibilidad de mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional

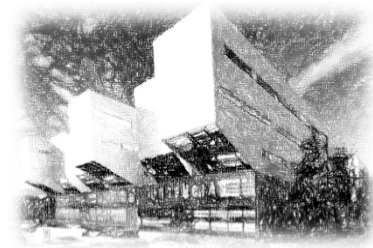


**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
UT_ACOD/V5/21112016**

**Criterios y recomendaciones
generales para el uso de los
anticoagulantes orales directos
(ACOD) en la prevención del ictus y
la embolia sistémica en pacientes
con fibrilación auricular no valvular**

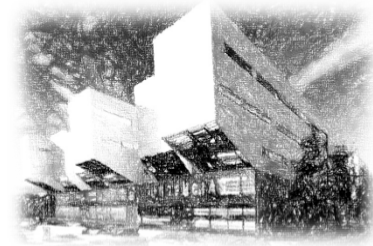
Fecha de publicación: 21 de noviembre de 2016

Elección del tratamiento anticoagulante



- Pacientes que deben permanecer con Cumarínicos
 - Pacientes con bajo riesgo de sangrado y buen control
 - Pacientes con patología GI (sangrado, dispepsia)
 - Aclaramiento de Creatinina < 30mL/min

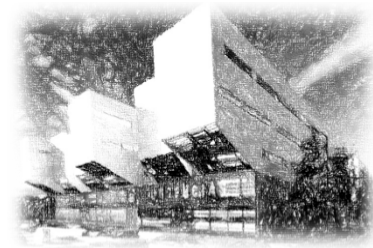
Elección del tratamiento anticoagulante



- Pacientes que deben permanecer con Cumarínicos
 - Pacientes con bajo riesgo de sangrado y buen control
 - Pacientes con patología GI (sangrado, dispepsia)
 - Aclaramiento de Creatinina < 30mL/min

- Pacientes en los que se podría plantear el cambio a ACODs
 - Pacientes con historia de sangrado intracraneal
 - Pacientes con alto riesgo de ictus
 - Pacientes en los que no se pueda hacer controles periódicos

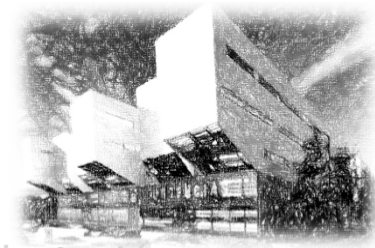
Elección del tratamiento anticoagulante



- Pacientes que deben permanecer con Cumarínicos
 - Pacientes con bajo riesgo de sangrado y buen control
 - Pacientes con patología GI (sangrado, dispepsia)
 - Aclaramiento de Creatinina < 30mL/min

- Pacientes en los que se podría plantear el cambio a ACODs
 - Pacientes con historia de sangrado intracraneal
 - Pacientes con alto riesgo de ictus
 - Pacientes en los que no se pueda hacer controles periódicos

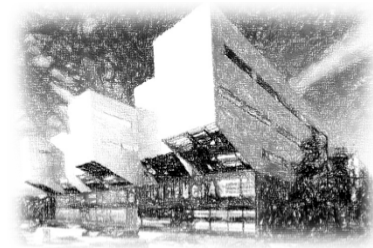
- Pacientes que deben pasar a los nuevos anticoagulantes
 - Mal control terapéutico: imposible mantener INR en rango a pesar de buen cumplimiento terapéutico¹.
 - Interferencias medicamentosas o alergia al acenocumarol
 - Pacientes con FA que hacen un ACV INR rango terapéutico



ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. **Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.**
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

Complicaciones Hemorrágicas

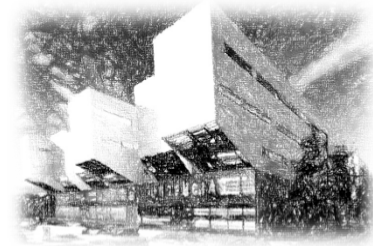


- Existen las complicaciones hemorrágicas.

“No había antídoto específico para revertir el efecto”

- Comunicados casos de hemorragias menores y mayores como digestivas o intracraneales mortales.
- Experiencia disponible manejo escasa → pocos datos publicados, no ensayos clínicos, no manejo clínico habitual claro.

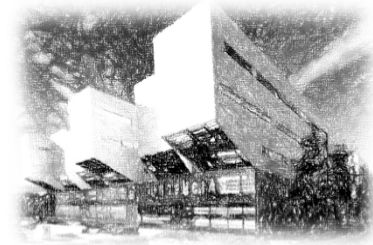
Complicaciones Hemorrágicas: Recomendaciones



- Primero establecer la gravedad de la hemorragia (leve, moderada y severa) y la localización.
- Similar a los protocolos de actuación frente a hemorragias secundarias a fármacos antitrombóticos:
 - ✓ Retirada del fármaco, soporte CH, en hemorragias graves agentes que regeneren trombina...
- Registrar la hora de la última dosis tomada.
- Analítica general que incluya función renal.

Complicaciones Hemorrágicas: Manejo

Manejo de anticoagulantes
de acción directa (ACOD)



SANGRADO LEVE

SANGRADO
MODERADO

SANGRADO GRAVE

Complicaciones Hemorrágicas: Manejo

SANGRADO LEVE

- Retrasar o suspender el fármaco.
- Hemostasia local si es posible.
- Epistaxis o gingivorragias → antifibrinolíticos tópicos*.

SANGRADO MODERADO

SANGRADO GRAVE

Complicaciones Hemorrágicas: Manejo

SANGRADO LEVE

- Retrasar o suspender el fármaco.
- Hemostasia local si es posible.
- Epistaxis o gingivorragias → antifibrinolíticos tópicos.

SANGRADO MODERADO

- Suspender fármaco y control hemodinámico paciente.
- Si <2 horas de la ingesta del fármaco → Carbón activado (útil con Dabigatrán y Apixabán).
- Localización de la hemorragia y corrección quirúrgica.
- Si compromiso hemodinámico → CPP. Corrige el TP en caso de rivaroxabán pero no para dabigatrán. ¿FVIIIR?

SANGRADO GRAVE

Complicaciones Hemorrágicas: Manejo

SANGRADO LEVE

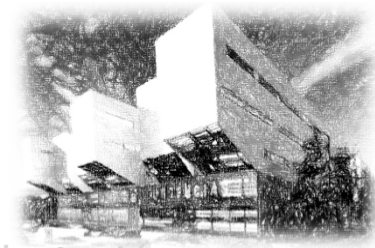
- Retrasar o suspender el fármaco.
- Hemostasia local si es posible.
- Epistaxis o gingivorragias → antifibrinolíticos tópicos.

SANGRADO MODERADO

- Suspender fármaco y control hemodinámico paciente.
- Si <2 horas de la ingesta del fármaco → Carbón activado (útil con Dabigatrán y Apixabán).
- Localización de la hemorragia y corrección quirúrgica.
- Si compromiso hemodinámico → CPP. Corrige el TP en caso de rivaroxabán pero no para dabigatrán. ¿FVIIr?

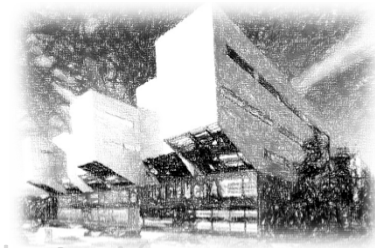
SANGRADO GRAVE

- Similar a sangrado moderado.
- Si hemorragia por Dabigatrán → opción dializar al paciente 4 horas o hacer una hemofiltración con carbón activado.
 - Esta opción no es válida para los fármacos anti-Xa
- CCPA y de FVIIr exclusivamente compromiso vital*.



ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. **Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.**
6. Antídotos
7. Conclusiones



ÍNDICE

1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. **Antídotos**
7. Conclusiones

Guías de Referencia Internacionales



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

- Único ACOD con agente reversor disponible es **dabigatrán**.
- Comercializado julio/16 **Praxbind® (idarucizumab)**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

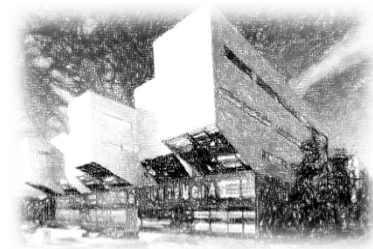
ORIGINAL ARTICLE

Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity

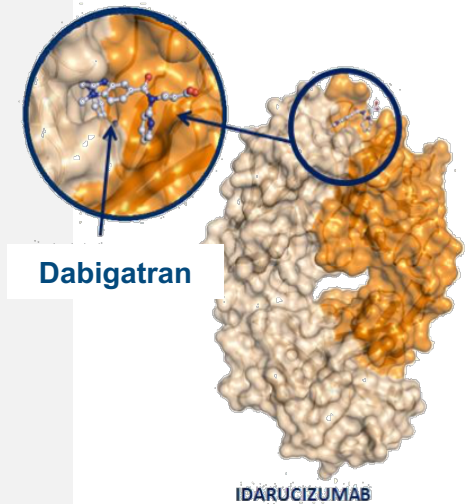
- Portola Pharmaceuticals está desarrollando andexanet alfa para los anti-Xa.
- Estudio ANEXA (fase III). ¿Disponible 2018?



Idarucizumab (PRAXBIND®)



- Anticuerpo humanizado
 - ✓ Alta afinidad → unión específica e irreversible para dabigatrán
- Excreción principalmente renal. Semivida corta
- Sin interacciones farmacológicas
- Sin actividad procoagulante o anticoagulante
- Reversión inmediata, completa y mantenida del efecto anticoagulante de dabigatrán (TTPA y TT)



Schiele, et al. *Blood* (2013); Glund, et al. *Thrombosis & Haemostasis* (2015)



El estudio RE-VERSE ha demostrado su gran eficacia clínica sin reacciones adversas graves asociadas



ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal

Charles V. Pollack, Jr., M.D., Paul A. Reilly, Ph.D., John Eikelboom, M.B., B.S.,
Stephan Glund, Ph.D., Peter Verhamme, M.D., Richard A. Bernstein, M.D., Ph.D.,
Robert Dubiel, Pharm.D., Menno V. Huisman, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D.,
Pieter W. Kamphuisen, M.D., Ph.D., Jörg Kreuzer, M.D., Jerrold H. Levy, M.D.,
Frank W. Sellke, M.D., Joachim Stangier, Ph.D., Thorsten Steiner, M.D., M.M.E.,
Bushu Wang, Ph.D., Chak-Wah Kam, M.D., and Jeffrey I. Weitz, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants are lacking. Idarucizumab, an antibody fragment, was developed to reverse the anticoagulant effects of dabigatran.

METHODS

We undertook this prospective cohort study to determine the safety of 5 g of intravenous idarucizumab and its capacity to reverse the anticoagulant effects of dabigatran in patients who had serious bleeding (group A) or required an urgent procedure (group B). The primary end point was the maximum percentage reversal of the anticoagulant effect of dabigatran within 4 hours after the administration of idarucizumab, on the basis of the determination at a central laboratory of the dilute thrombin time or ecarin clotting time. A key secondary end point was the restoration of hemostasis.

RESULTS

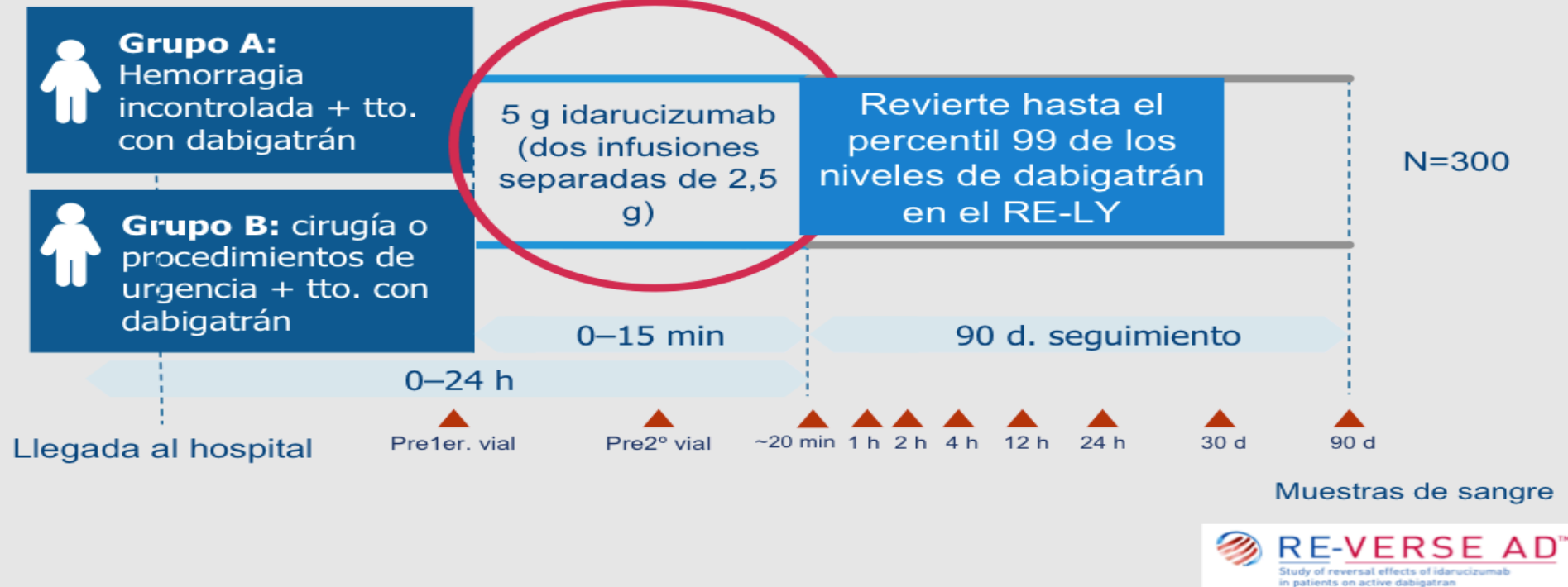
This interim analysis included 90 patients who received idarucizumab (51 patient in group A and 39 in group B). Among 68 patients with an elevated dilute thrombin time and 81 with an elevated ecarin clotting time at baseline, the median maximum percentage reversal was 100% (95% confidence interval, 100 to 100). Idarucizumab normalized the test results in 88 to 98% of the patients, an effect that was evident within minutes. Concentrations of unbound dabigatran remained below 20 ng per milliliter at 24 hours in 79% of the patients. Among 35 patient in group A who could be assessed, hemostasis, as determined by local investigators was restored at a median of 11.4 hours. Among 36 patients in group B who underwent a procedure, normal intraoperative hemostasis was reported in 33, and mild or moderately abnormal hemostasis was reported in 2 patients and 1 patient, respectively. One thrombotic event occurred within 72 hours after idarucizumab administration in a patient in whom anticoagulants had not been reinitiated.

CONCLUSIONS

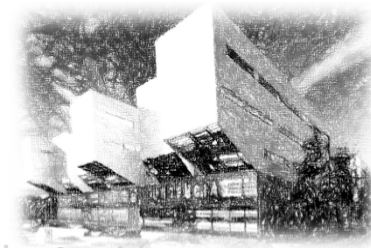
Idarucizumab completely reversed the anticoagulant effect of dabigatran within minutes. (Funded by Boehringer Ingelheim; RE-VERSE AD ClinicalTrials.gov number NCT02104947.)

- Estudio RE-VERSE AD.
- **Idarucizumab** reversión completa e inmediata el efecto anticoagulante de dabigatran sin efectos adversos.
- EMA ha autorizado el uso de idarucizumab (Praxbind) como agente de reversión específico para dabigatran, indicado cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes.
- **En dos contextos:**
 - Intervenciones quirúrgicas o procedimientos urgentes.
 - Hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

Estudio de fase III, de un solo brazo, abierto y multicéntrico



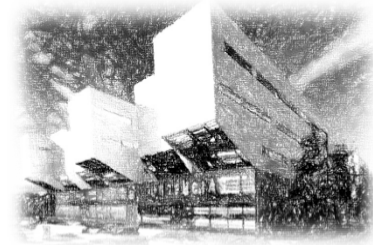
- TTd normalizado en el 98% y 93% de los pacientes del Grupo A y B, respectivamente*
- TCE normalizado en el 89% y 88% de los pacientes del Grupo A y B, respectivamente*
- En un tiempo medio de 10 minutos
- No datos de hipersensibilidad. Recordad HBPM



ÍNDICE

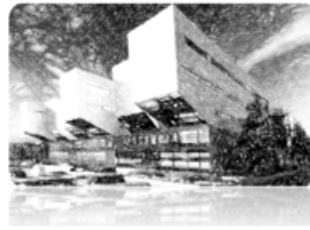
1. Introducción. Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs).
2. Monitorización.
3. Indicaciones. Situaciones inciertas. Elección tratamiento anticoagulante.
4. Complicaciones hemorrágicas: Manejo y tratamiento.
5. Modificación tratamiento anticoagulante. Terapia Puente.
6. Antídotos
7. Conclusiones

Conclusiones



- Los ACODs han demostrado en los diferentes ensayos clínicos beneficios en el objetivo primario de eficacia, pero además un claro beneficio en la seguridad, con una reducción de la tasa de hemorragia intracraneal en todos ellos.
- Dudosa rentabilidad de pruebas de laboratorio. ClCr.
- Uso insuficiente de ACODs. ¿Más uso tras antídotos?
- La elección y el manejo del ACOD habrá que individualizarla en función del paciente.
- Escasa incidencia de hemorragias → Poca evidencia.

Actualización en **Hematología**
para Médicos de Atención Primaria



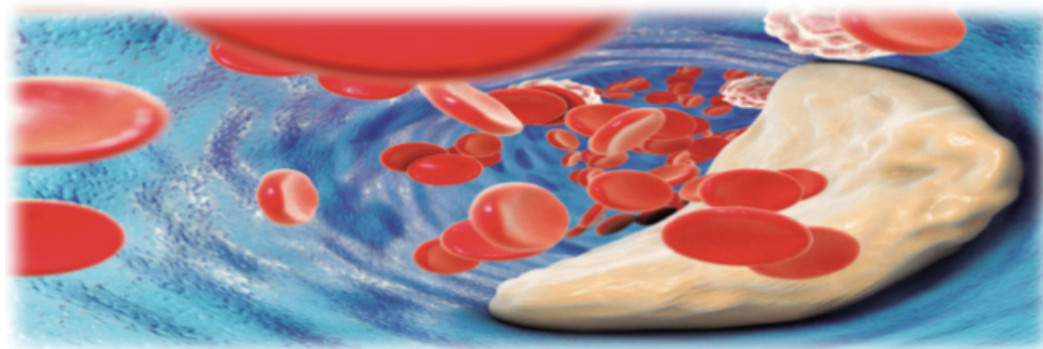
Gerencia Asistencial
de Atención Primaria

Jueves, 30 de mayo de 2019



Hospital General
de Villalba

MANEJO DE ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA



Dr. RAFAEL MARTOS MARTÍNEZ
JEFE ASOCIADO Sº HEMATOLOGÍA y HEMOTERAPIA
HOSPITAL GENERAL DE VILLALBA

rafael.martos@hgvillalba.es