



ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS



Sociedad Costarricense de Hematología

San José, Costa Rica

13 de julio de 2024

Raúl Izaguirre Ávila.

Departamento de Hematología.

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.



INDICACIÓN DE ANTICOAGULANTES

Alternativas de tratamiento

Numerosas guías clínicas:
Nacionales,
Sociedades,
Colegios, locales.

Vigilancia:

TPv. TPc. Clínicas ACO. Telemedicina. Autocontrol domiciliario

AVK
Warfarina
Acenocumarol

TRATAMIENTO CON ACO

No vigilancia por laboratorio

Verificar indicaciones

Vigilancia en:

Cirugía urgente. Hemorragia.
Interacción medicamentosa

Autoridades de salud en diversos
países. Autoridades regulatorias.
Aprobaciones diversas

ACOD
Dabigatrán
Rivaroxabán
Apixabán
Edoxabán

Pruebas:

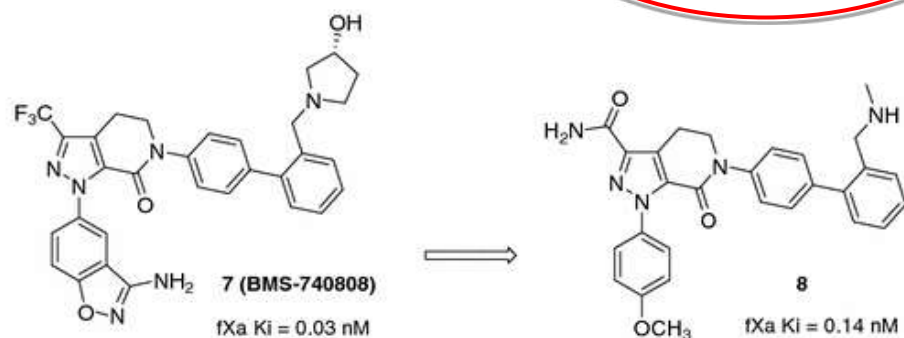
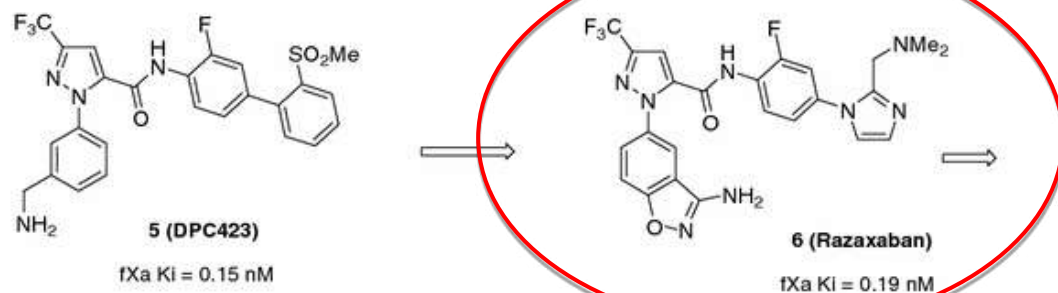
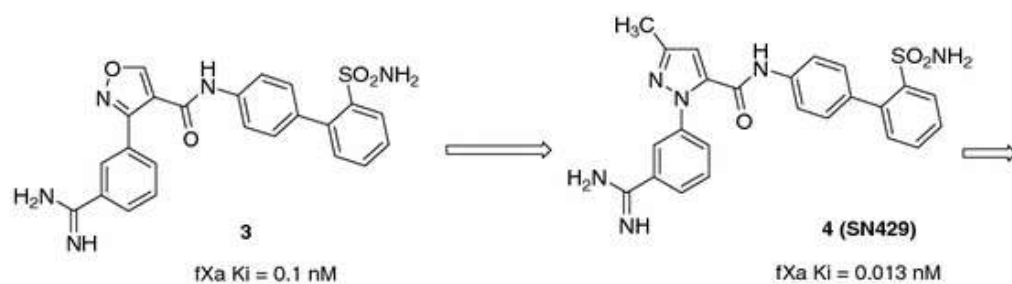
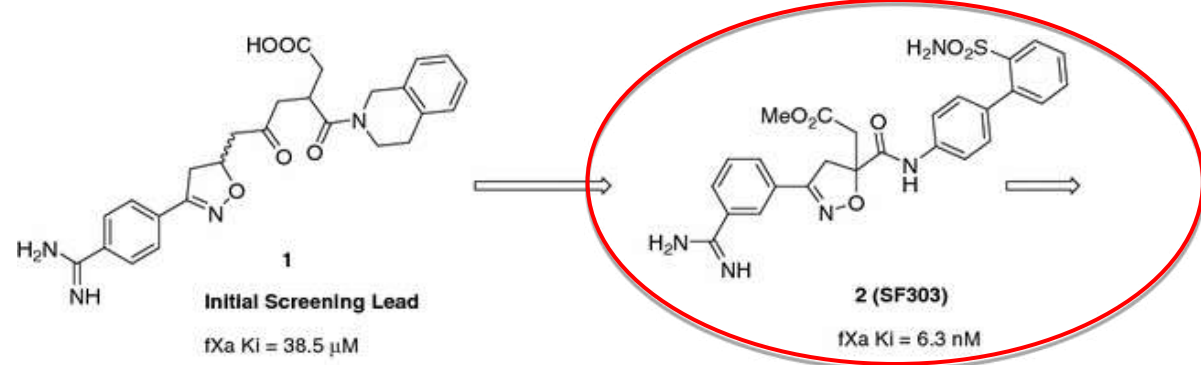
T. de Ecarina. TT.
Hemocrom.
No existe una específica.

Existen antídotos

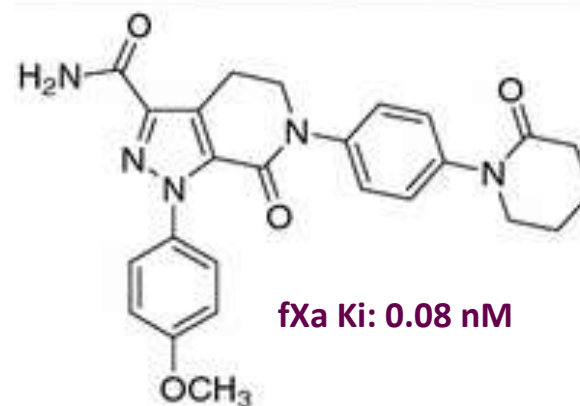
EVOLUCIÓN DE LOS PIRAZOLES INHIBIDORES DEL fXa

Desarrollo del apixabán

- 1990's. Desarrollo de inhibidores de GP IIb/IIIa
- Similitudes entre la secuencia Arg-Gly-Asp (GP IIb/IIIa y Glu-Gly-Arg del fXa (secuencia del sustrato Protrombina))
- Derivados isoxazoline (Ki: 35.5)



BMS-562247, Apixabán

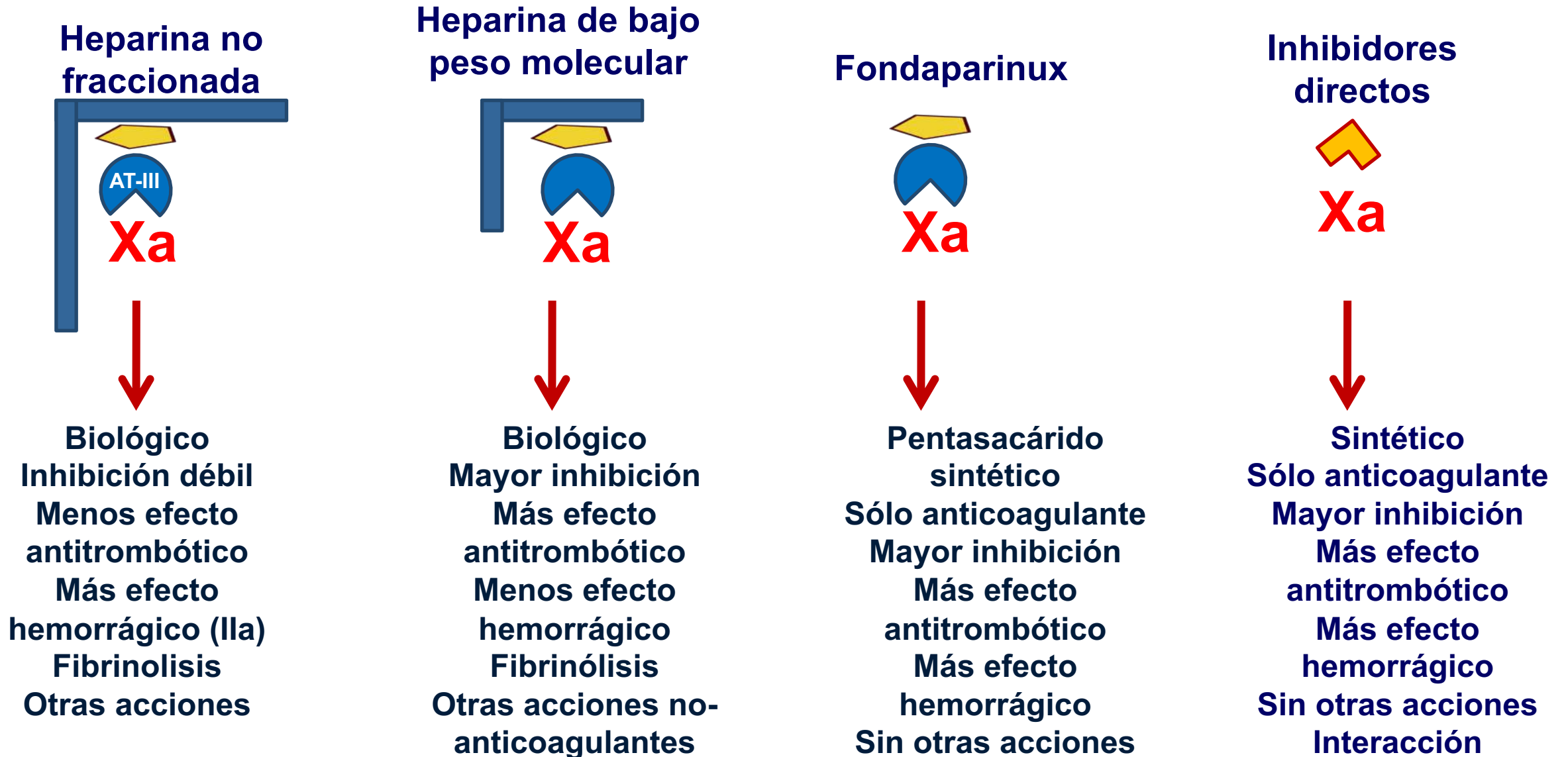


¿QUÉ ES MEJOR, INHIBIR AL FACTOR Xa O A LA TROMBINA?

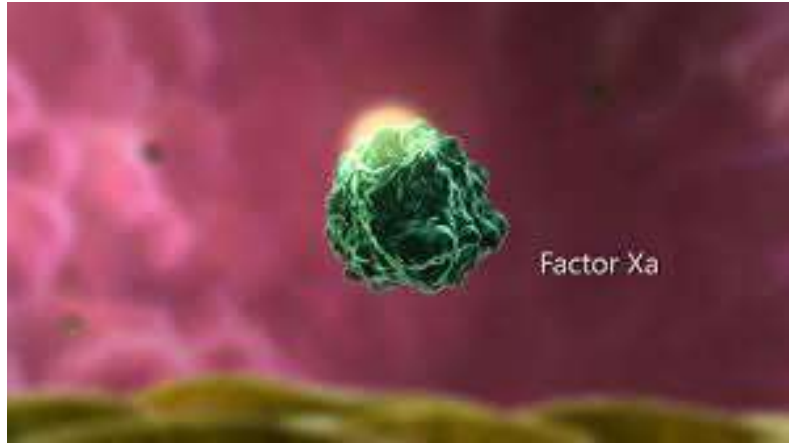
Ventajas de inhibir al factor Xa

- Inhibir las primeras etapas de la coagulación tiene mayor potencial antitrombótico.
- Las heparinas con mayor actividad anti-Xa son más eficaces y más seguras para evitar trombosis
- La experiencia en prevención de ETEV con HBPM apoya estos conceptos
- Comparado con la trombina, el factor Xa tiene funciones limitadas aparte de generar trombina
- El factor Xa no tiene funciones inflamatorias o anti-inflamatorias como la trombina
- La trombina, aparte de participar en la formación de la fibrina, tiene numerosas acciones dentro y fuera de la hemostasia
- El factor Xa no tiene acción sobre las plaquetas

DIFERENTES MANERAS DE INHIBIR AL FACTOR Xa

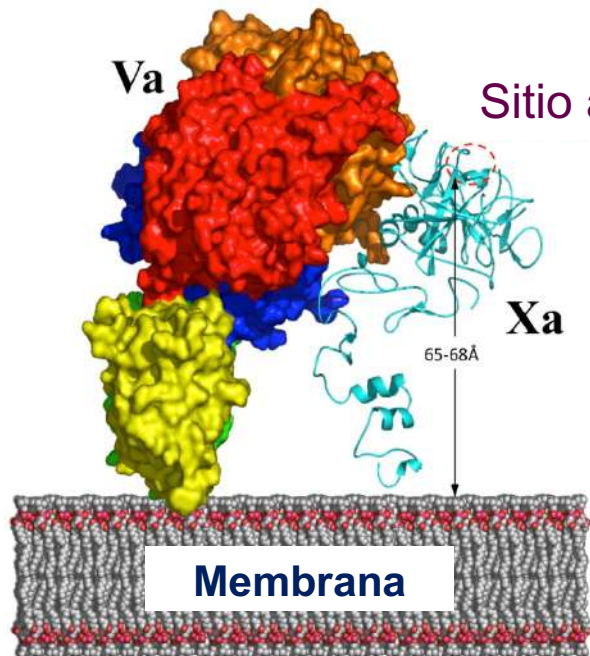
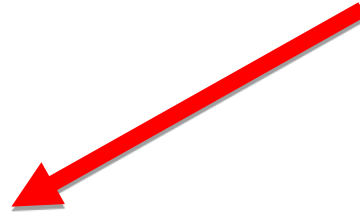


INHIBIDOR DE LA PROTEASA QUE GENERA LA EXPLOSIÓN DE TROMBINA: FACTOR Xa

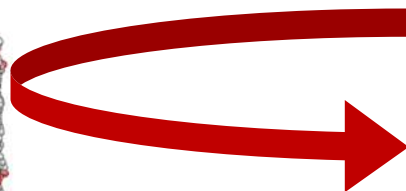


Anti-Xa.
Inhibe:
Factor Xa libre
Factor Xa en la protrombinasa
Factor Xa unido al coágulo

Inhibe

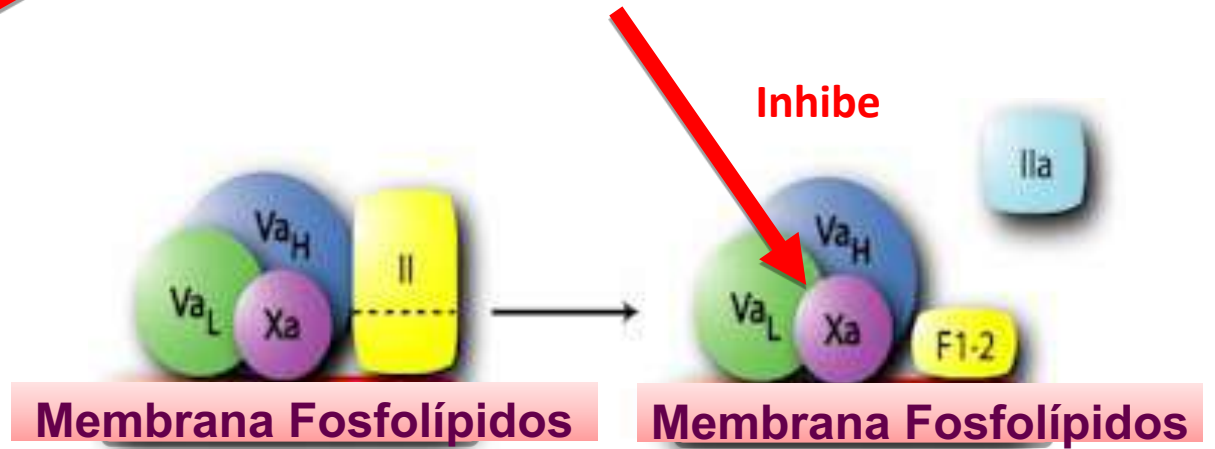


Inhibe



Protrombina

Trombina



Al inhibir al factor Xa, se inhibe la generación de trombina.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Anti-IIa (-gatranes)

- Ximelagatrán
- Melagatrán
- Dabigatrán
- Efegatrán

Anti-Xa (-xabanes)

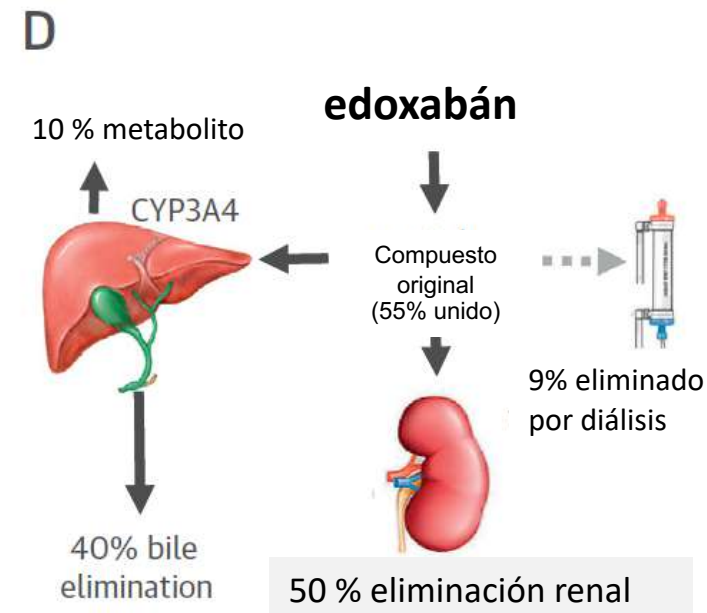
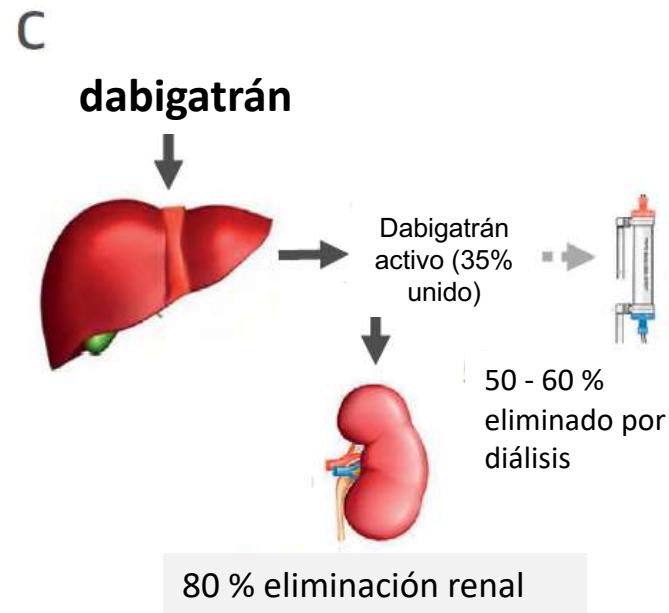
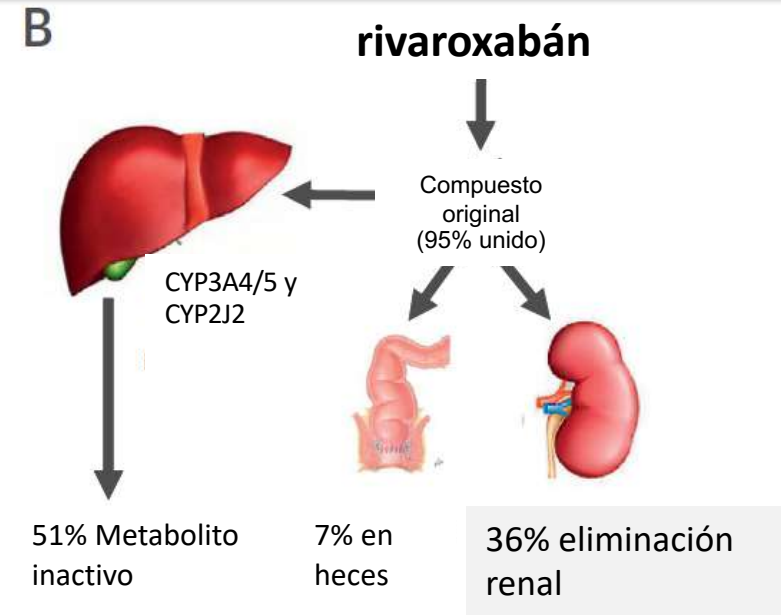
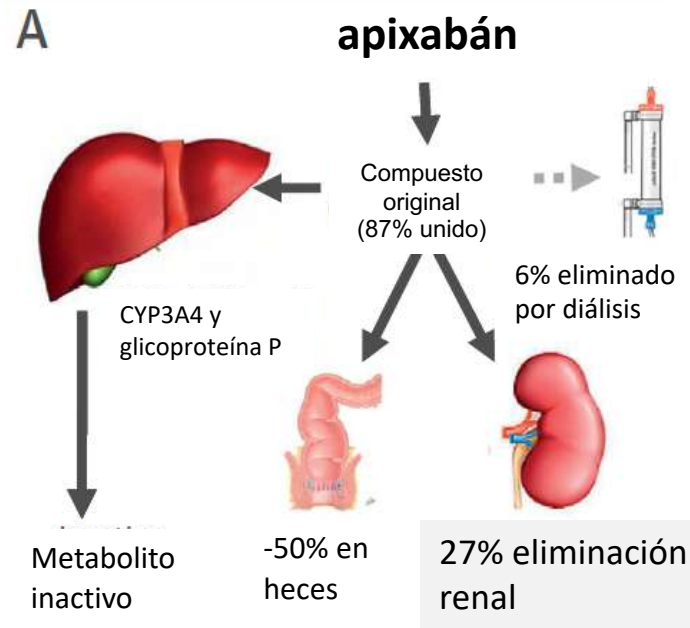
- Rivaroxabán
- Apixabán
- **Edoxabán**
- Betrixabán
- Eribaxabán
- Darexabán
- Letaxabán
- Otamixabán

MANEJO DE LOS ACOD

INFORMACIÓN GENERAL DE LOS ACOD

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Objetivo	Factor Xa	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Profármaco	No	Si	No	No
Biodisponibilidad	60%	6%	62%	60%-80%
Tiempo de efecto máximo	1-2 horas	1-3 horas	1-2 horas	2-4 horas
Vida media	12 horas	8-15 horas	10-14 horas	7-11 horas
Eliminación renal	25%	80%	50%	33%
Notas		Debe ser almacenado en su original recipiente para proteger de humedad		Debe de administrarse con comida en dosis >10 mg

FARMACOCINÉTICA DE LOS ANTICOAGUANTES ORALES DIRECTOS.



MANEJO DE LOS ACOD

INDICACIONES

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
FANV	✓	✓	✓	✓
Tratamiento de TVP aguda y/o TEP	✓	✓ Después de 5-10 días de anticoagulante IV	✓ Después de 5-10 días de anticoagulante IV	✓
Reducción del riesgo de TVP recurrente y/o TEP	✓	✓	✓	✓
Profilaxis de TVP y/o TEP seguido de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla	✓	✓ Solo cadera	✓	✓

FANV: Fibrilación auricular no valvular.

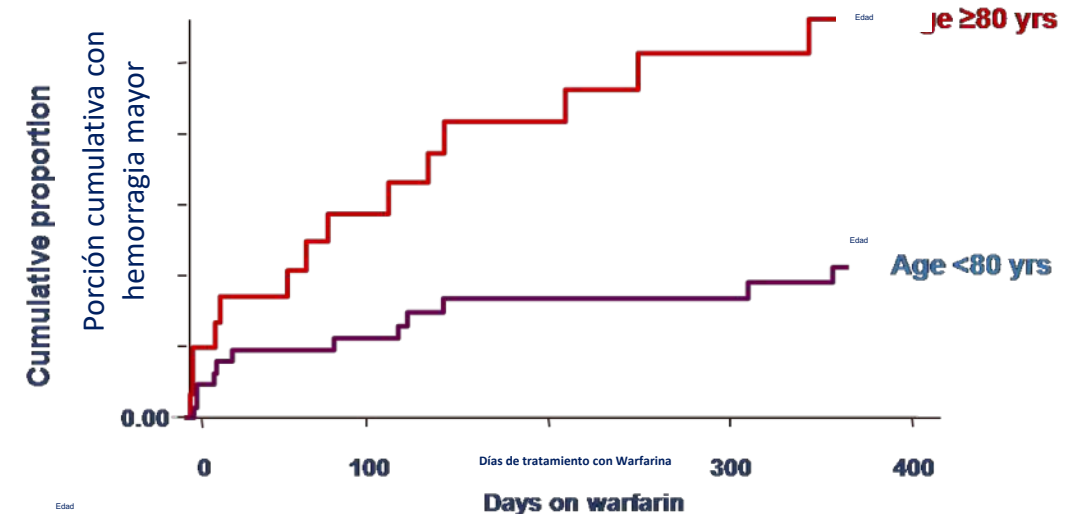
La edad ≥ 80 años aumenta el riesgo de hemorragia mayor con warfarina en la práctica clínica real

- Cohorte de 472 pacientes con FA que iniciaron tratamiento con warfarina (2001–2004).
- El riesgo de hemorragia se incrementó con un INR ≥ 4.0 , edad ≥ 80 años, y en los primeros 90 días de tratamiento.

- La prevención del evento vascular cerebral entre los pacientes ancianos con FA sigue siendo un reto.
- La tasa de hemorragia agrega 7.2% por persona-años:
 - 13.08% en pacientes ≥ 80 años
 - 4.75% en pacientes < 80 años
 - Primeros 90 días asociados con un riesgo 3 veces mayor
- 26% pacientes de ≥ 80 años que descontinuaron tratamiento con warfarina
 - 81% debido a la preocupación por la seguridad

Primer año de tratamiento en pacientes ancianos con FA

Incidencia acumulada de hemorragia mayor
(Pacientes ≥ 80 y < 80 años de edad (n = 472))



Edad	0	100	300	400	
Age ≥ 80 yrs	153	117	102	95	92
Age < 80 yrs	319	277	240	223	214

RETOS EN EL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO ÓPTIMO EN FIBRILACIÓN AURICULAR

100 personas con FA

~ La mitad recibe AVK¹

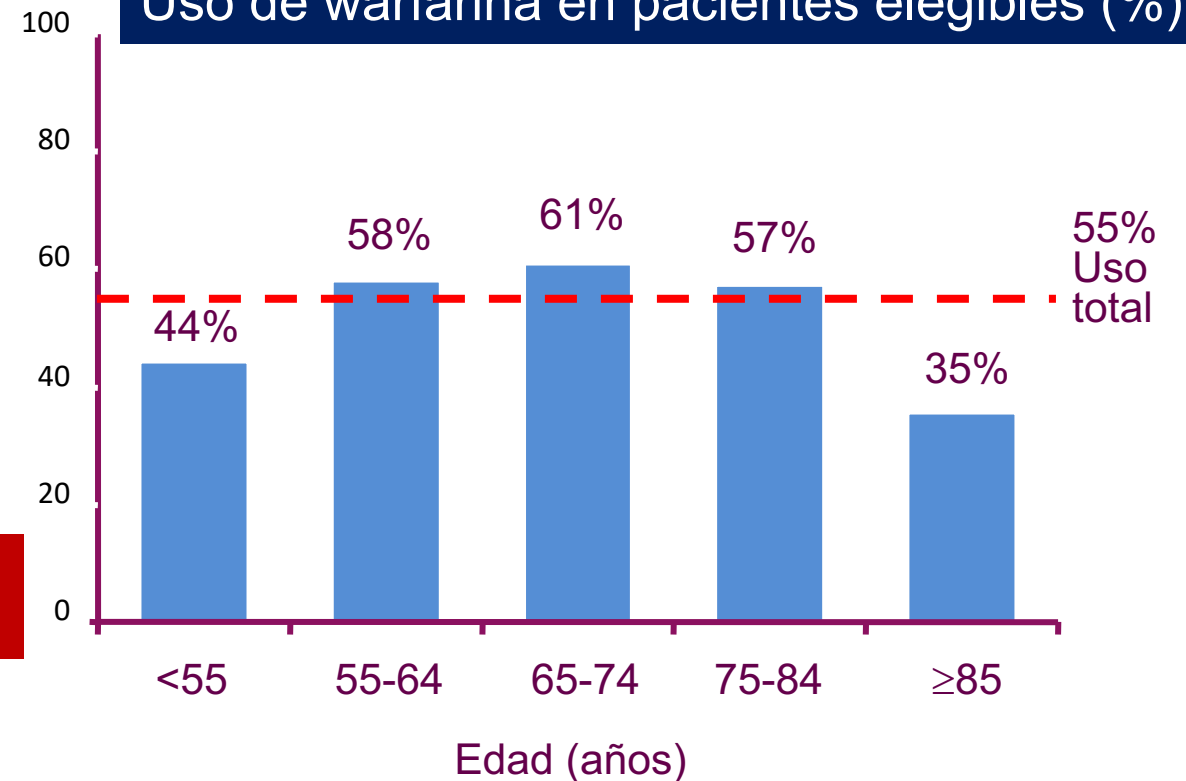
~ La mitad están bien controlados²

Pocos continúan con el tratamiento después de 6 años³

Se requieren terapias más efectivas, mejor toleradas y más convenientes

Las limitaciones de la warfarina conducen a un subtratamiento anticoagulante de la FA

Uso de warfarina en pacientes elegibles (%)



VENTAJAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Administración oral.

Efecto anticoagulante predecible.

**Rápido inicio de acción.
Generalmente 2 horas.**

**Rápida desaparición del efecto
anticoagulante después de la última dosis.**

**Tan eficaces o más que los
antagonistas de la vitamina K**

**No requiere control de
laboratorio.**

**Menor riesgo de hemorragia,
en especial intracraneana.**

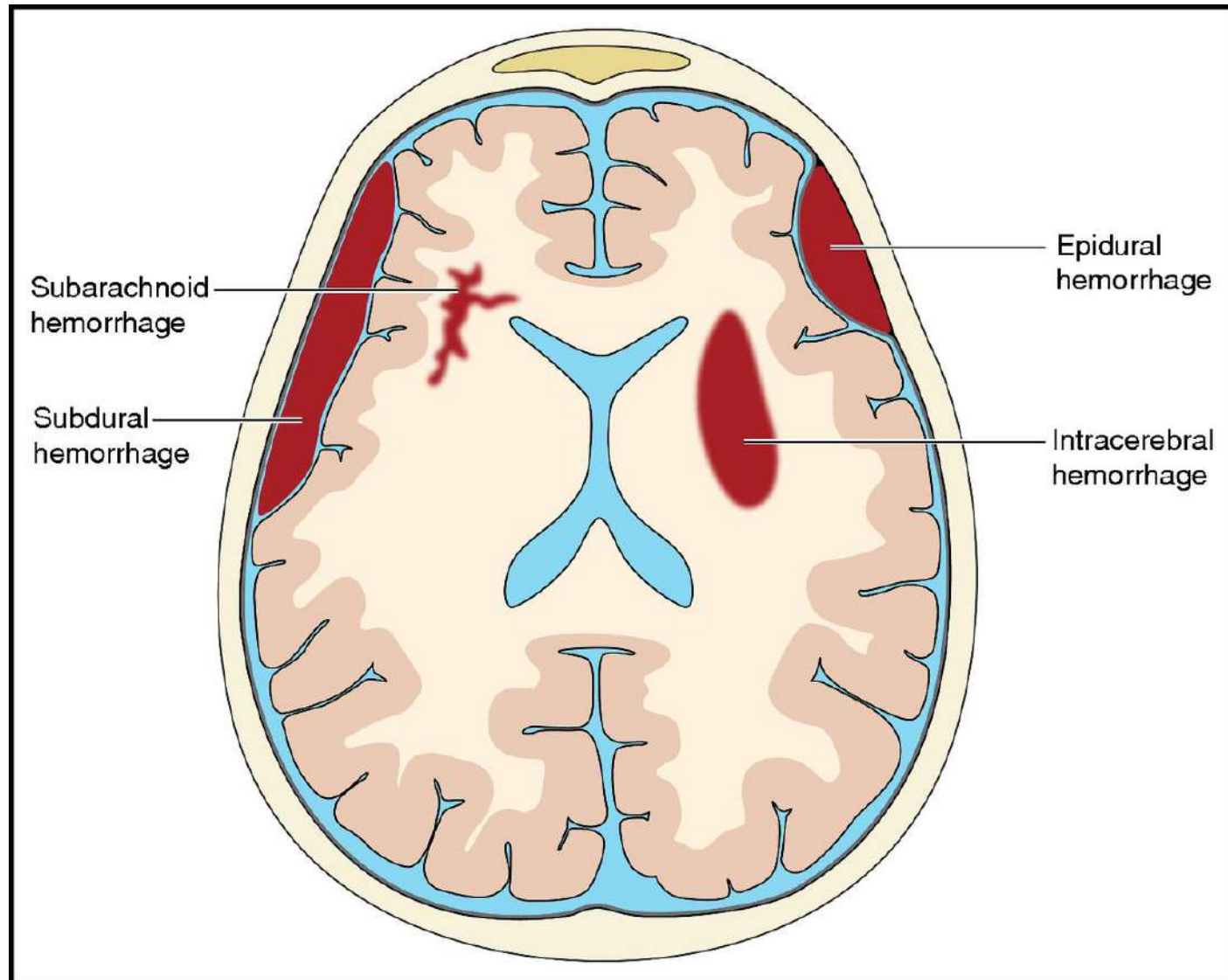
**Sin interacción significativa
con medicamentos**

Sin interacción con la dieta.

Dosis fijas.

Cuentan con antídoto específico.

LA HEMORRAGIA INTRACRANEANA ES LA COMPLICACIÓN MÁS TEMIDA Y MÁS GRAVE DE LOS ACO.



- El riesgo de HIC es una causa de no prescribir ACO en los enfermos que está indicado.
- No todas las hemorragias tienen el mismo potencial de daño.
- La hemorragia extracraneal (HGI, hematuria, epistaxis) provoca incapacidad y muerte solo en el 3% de los casos.
- HIC produce la muerte o incapacidad en el 76% de los casos.
- Aun sin ACO la HIC es la forma más grave de EVC.

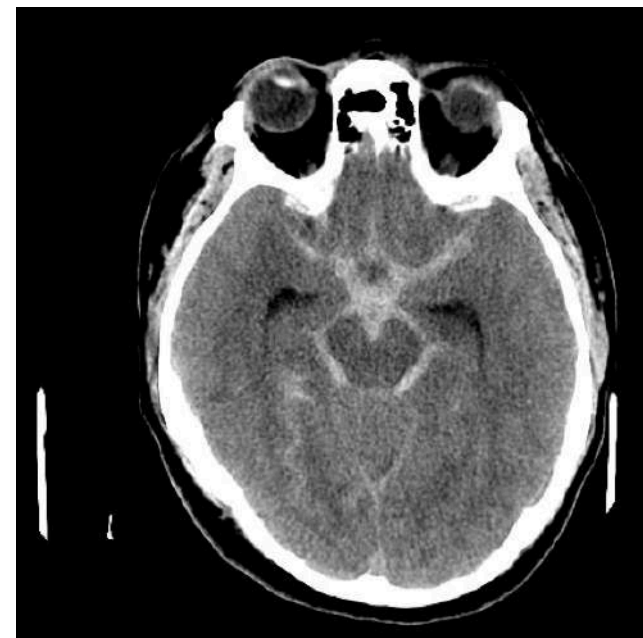
HEMORRAGIA INTRACRANEANA



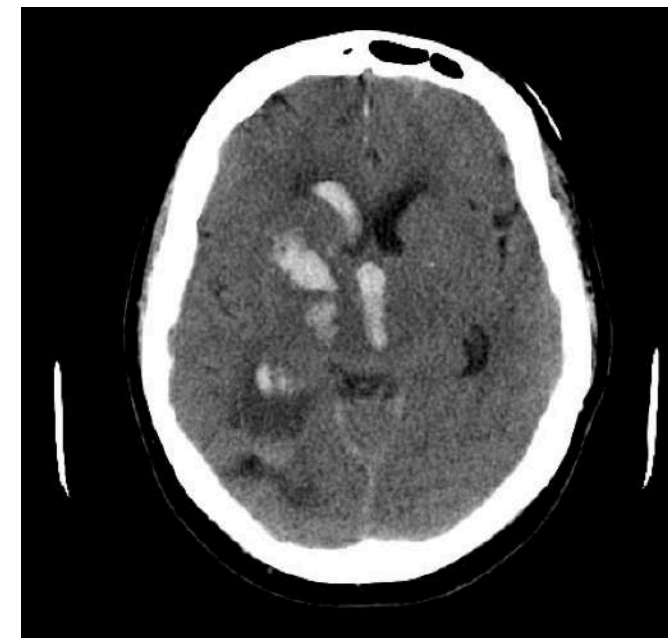
HEMATOMA



HEMATOMA



SUBARACNOIDEA



INTRACEREBRAL

- En pacientes con ACO el riesgo y capacidad de muerte es sustancialmente mayor.
- La HIC incrementa el riesgo de muerte a más del doble en presencia de warfarina.
- La HIC durante ACO continua sangrando aún después del primer evento.
- Un hematoma inicial de gran volumen es un predictor significativo de expansión.
- La presentación en las primeras 3 horas del inicio son de mayor riesgo, ya que continúan sangrando durante la TAC.
- Un INR muy alto es un predictor significativo no solo de riesgo mayor si no de mayor expansión tardía.

Efecto promedio en la tasa de riesgo (HR) de los ACOD vs. warfarina

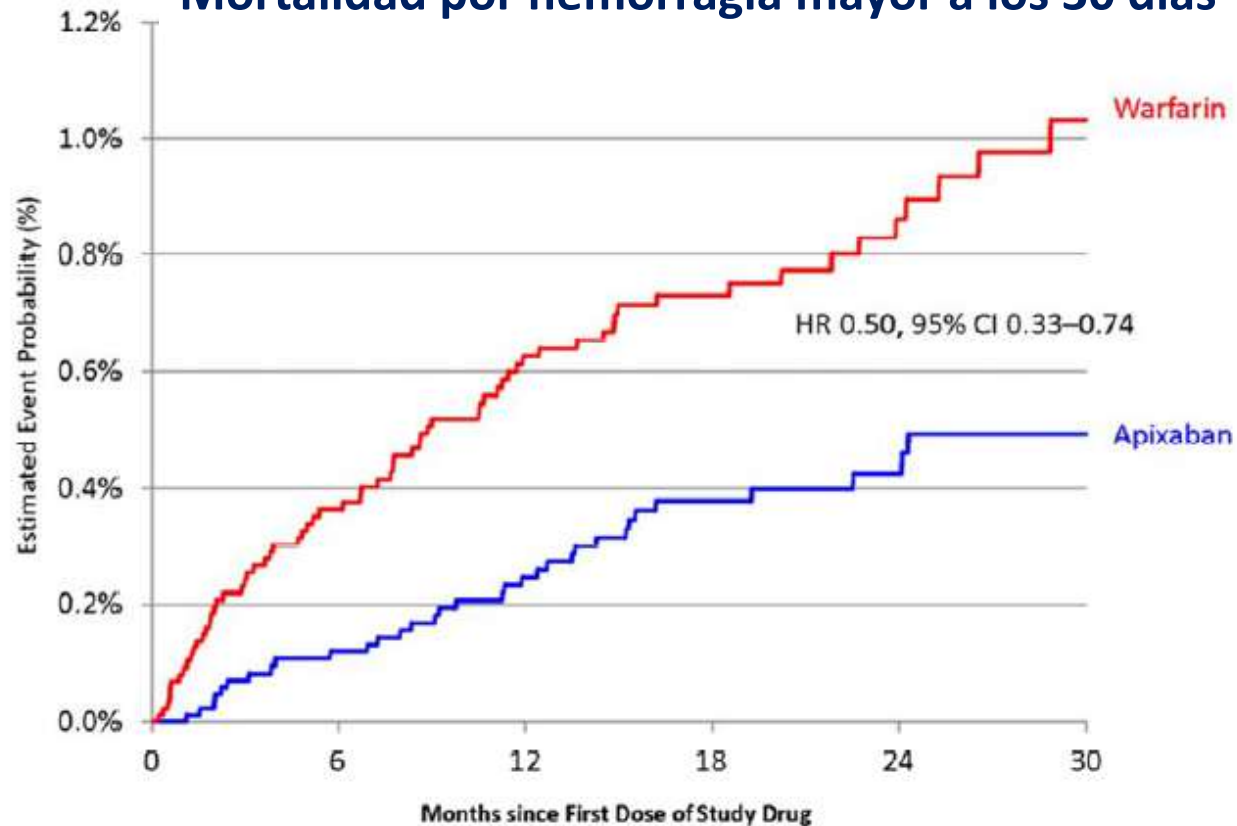
Puntos de desenlace	<u>Cualquier ACOD</u> (dabigatrán 110 mg, apixabán, rivaroxabán) vs. warfarina				<u>Cualquier ACOD</u> (dabigatrán 150 mg, apixabán, rivaroxabán) vs. warfarina			
	<i>Efecto promedio ponderado HR</i>	<i>IC 95 % límite inferior</i>	<i>IC 95 % límite superior</i>	<i>Valor P</i>	<i>Efecto promedio ponderado HR</i>	<i>IC 95 % límite inferior</i>	<i>IC 95 % límite superior</i>	<i>Valor P</i>
<i>EVC o ES</i>	<i>0.856</i>	<i>0.772</i>	<i>0.948</i>	<i>0.003</i>	<i>0.793</i>	<i>0.714</i>	<i>0.881</i>	<i>0.000</i>
<i>EVC</i>	<i>0.847</i>	<i>0.756</i>	<i>0.949</i>	<i>0.004</i>	<i>0.769</i>	<i>0.684</i>	<i>0.864</i>	<i>0.000</i>
<i>EVC isquémico o de tipo incierto</i>	<i>0.983</i>	<i>0.866</i>	<i>1.116</i>	<i>0.788</i>	<i>0.878</i>	<i>0.771</i>	<i>1.000</i>	<i>0.051</i>
<i>EVC hemorrágico</i>	<i>0.485</i>	<i>0.373</i>	<i>0.632</i>	<i>0.000</i>	<i>0.474</i>	<i>0.363</i>	<i>0.619</i>	<i>0.000</i>
<i>Mortalidad por todas las causas</i>	<i>0.890</i>	<i>0.825</i>	<i>0.961</i>	<i>0.003</i>	<i>0.880</i>	<i>0.815</i>	<i>0.950</i>	<i>0.001</i>
<i>IM</i>	<i>0.953</i>	<i>0.810</i>	<i>1.120</i>	<i>0.557</i>	<i>0.949</i>	<i>0.807</i>	<i>1.116</i>	<i>0.525</i>
<i>Hemorragia mayor, ISTH</i>	<i>0.831</i>	<i>0.765</i>	<i>0.902</i>	<i>0.000</i>	<i>0.875</i>	<i>0.806</i>	<i>0.950</i>	<i>0.001</i>
<i>HIC</i>	<i>0.465</i>	<i>0.378</i>	<i>0.572</i>	<i>0.000</i>	<i>0.490</i>	<i>0.4000</i>	<i>0.601</i>	<i>0.000</i>

Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes, *Journal of the American College of Cardiology* (2014), doi:

Elaine M. Hylek, MD, MPH Claes Held, MD, PhD John H. Alexander, MD, MHS
Renato D. Lopes, MD, PhD Raffaele De Caterina, MD, PhD Daniel M. Wojdyla, MS
Kurt Huber, MD Petr Jansky, MD Philippe Gabriel Steg, MD Michael Hanna, MD
Laine Thomas, PhD Lars Wallentin, MD, PhD Christopher B. Granger, MD



Mortalidad por hemorragia mayor a los 30 días



Conclusión: Apixabán, comparado con Warfarina, se asoció a menos hemorragia intracraneana, menos eventos adversos después de la hemorragia y una reducción en muertes del 50% a 30 días en los casos de hemorragia mayor.

MANEJO DE LOS ACOD

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Administración	Dos veces al día con o sin comida.	<ul style="list-style-type: none"> • Dos veces al día con o sin comida. • Debe permanecer en empaque original. • No romper o abrir cápsula. 	Una vez al día con o sin comida.	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis ≤ 10 mg diarios: una o dos veces al días con o sin comida. • Dosis > 10 mg diarios: una o dos veces al día con comida más larga.
Formas de dosificación y fortalezas	Tabletas: 2.5 mg y 5 mg	Cápsulas: 75 mg, 110 mg, 150 mg	Tabletas 15 mg, 30 mg, 60 mg	Tabletas: 2.5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg

LO PRIMERO: NO DÁRSELO AL PACIENTE EQUIVOCADO

Contraindicaciones de anticoagulación

- **Pacientes que no colaboran y no están bajo supervisión (deterioro mental, alcohólicos o trastornos psiquiátricos)**
- **Pacientes con caídas frecuentes**
- **Embarazo**
- **Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio),**
 - Hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o en el sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa
- **Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central**
- **Hipertensión grave o no controlada**
- **Enfermedad hepática grave**
- **Alteraciones de la hemostasia**
 - (coagulación o fibrinólisis, función plaquetaria) hereditarias o adquiridas con riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Selección y evaluación de pacientes tratados con ACOD . Recomendaciones del Subcomité de Control de Anticoagulación. Comité Científico y de Estandarización. Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

OFFICIAL COMMUNICATION OF THE SSC

Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

W. AGENO,* M. CROWTHER,† T. BAGLIN,‡ A. FALANGA,§ H. BULLER¶ and G. PALARETI**
*Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; †McMaster University, Hamilton, Canada; ‡Department of Hematology, University of Cambridge, Cambridge, UK; §Division of Immunohematology and Transfusion Medicine, Ospedali Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ¶Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands; and **Department of Angiology, University of Bologna, Italy

- **Antes de prescribir: hacer valoración exhaustiva del enfermo**
 - Edad, peso
 - Función renal, hepática, trastornos de la hemostasia
 - Otras enfermedades y medicamentos
 - Laboratorio: BH, TP, TTPA, Cr. PFHs, Dep Cr.
- **Verificar los fármacos que se administran concomitantemente y que puedan interferir con la biodisponibilidad de los ACOD**
 - Verapamilo para dabigatrán. Claritromicina o eritromicina para rivaroxabán
- **Informar al enfermo**
- **No se requiere vigilancia de laboratorio.**
- **Se debe hacer vigilancia clínica**

- **Edad avanzada.**
- **Disfunción renal.**
- **Disfunción hepática.**
- **Bajo peso corporal.**
- **Antecedente de hemorragia.**
- **Múltiples co-morbilidades (edad avanzada).**
- **Polifarmacia (edad avanzada).**
- **Proporcionar información adecuada antes de prescribir los NAOS.**
 - **Indicación, dosificación, conducta ante dosis omitidas, riesgos de la no adherencia, riesgos del tratamiento. Reconocimiento temprano de complicaciones.**
- **Evaluar:**
 - **TP, TTPA, Cr. Depuración de creatinina, transaminasas,**
 - **Correcta prescripción. Identifica pacientes para ajuste de dosis, identifica riesgo de hemorragia.**

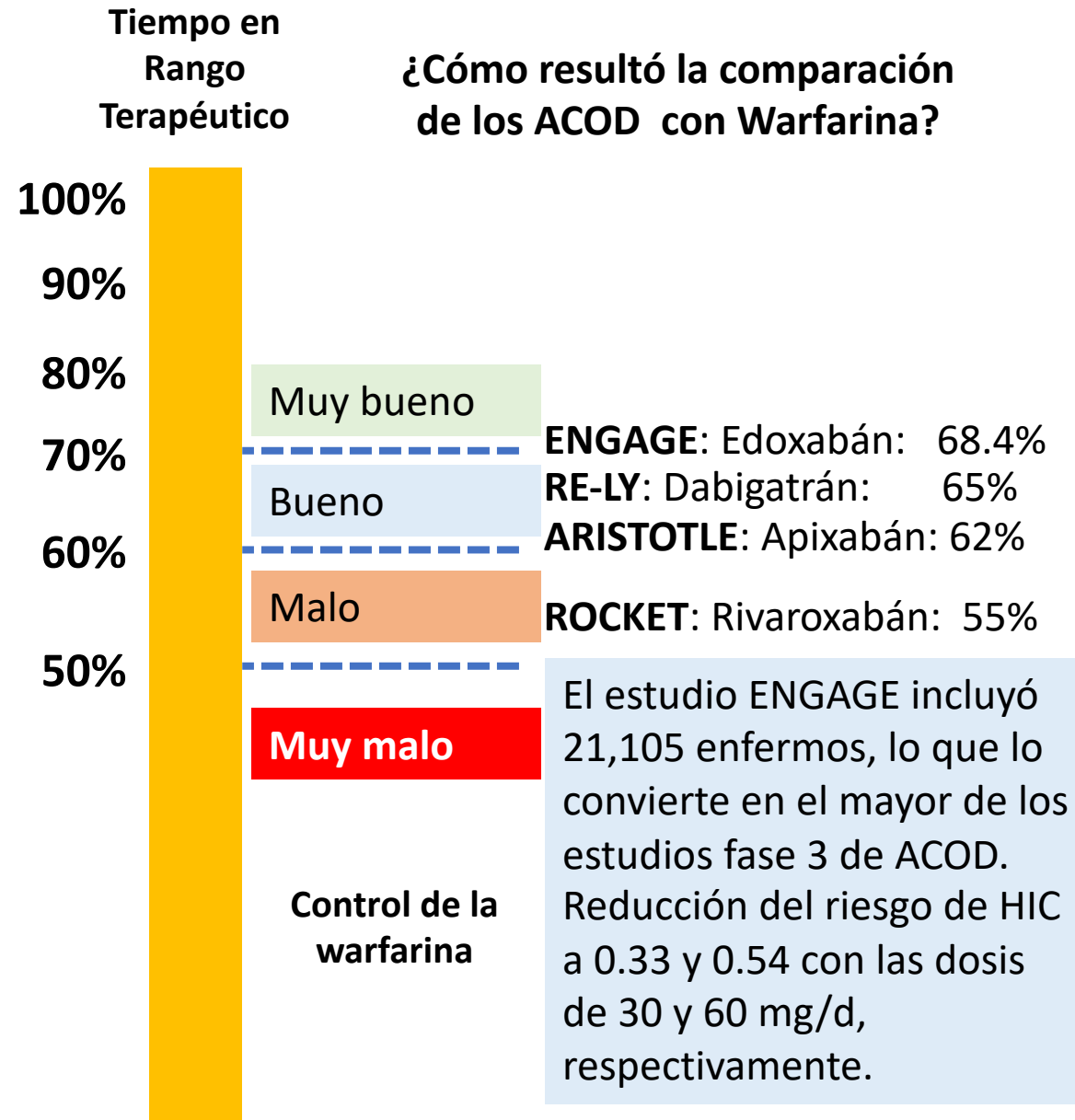
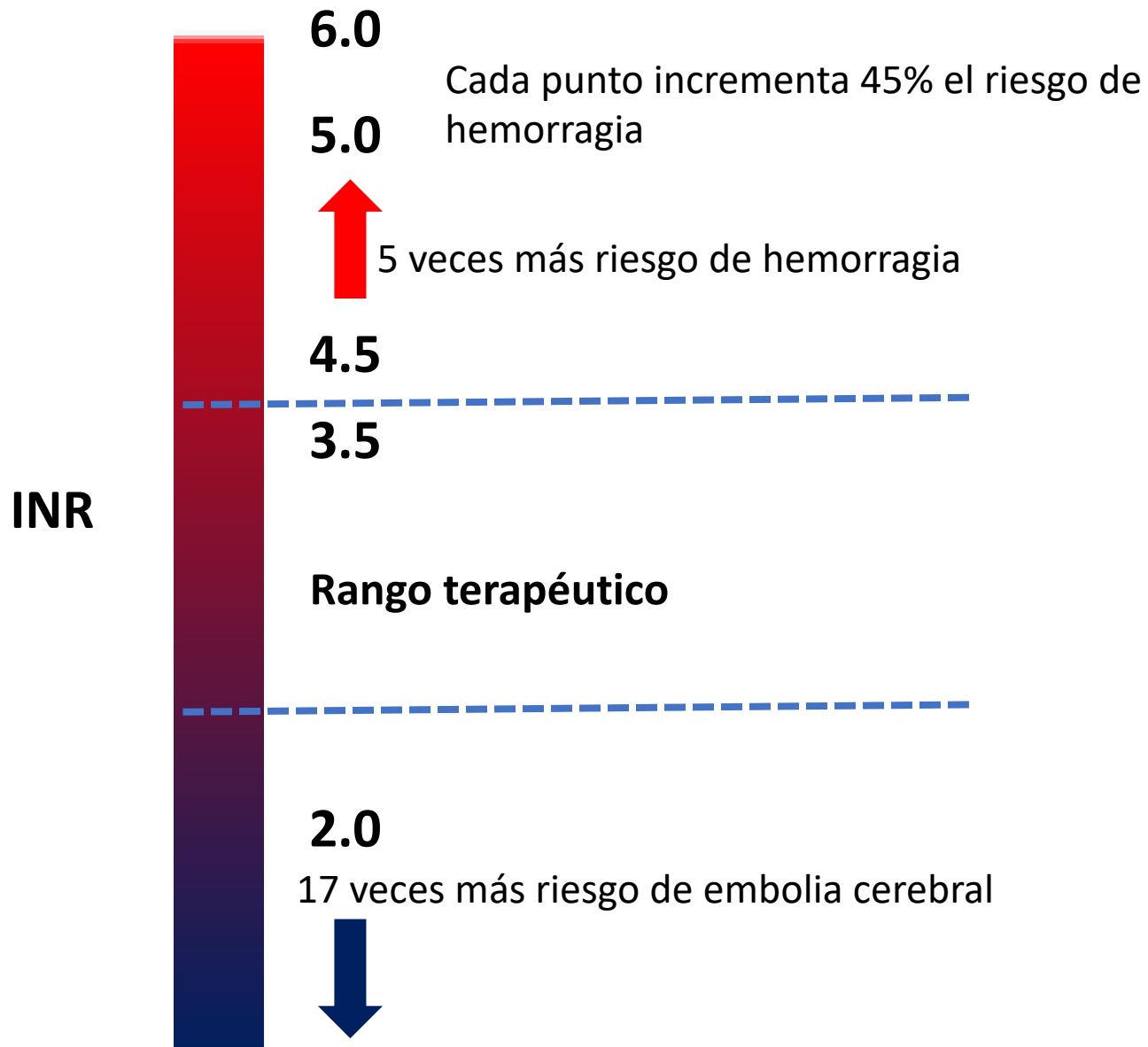
Selection and assessment of patients treated with the novel oral anticoagulant drugs: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis

W. AGENO,* M. CROWTHER,† T. BAGLIN,‡ A. FALANGA,§ H. BULLERS¶ and G. PALARETI**
*Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italy; †McMaster University, Hamilton, Canada; ‡Department of Hematology, University of Cambridge, Cambridge, UK; §Division of Immunohematology and Transfusion Medicine, Ospedale Riuniti di Bergamo, Bergamo, Italy; ¶Academic Medical Center, University of Amsterdam, the Netherlands; and **Department of Angiology, University of Bologna, Italy

Selección y evaluación de pacientes tratados con ACOD . SITUACIONES ESPECIALES

- **Peso < 60 kg**
- **Edad > 75 años. > 80 años**
- **Creatinina < 1.5 mg/dL**
- **Depuración de Cr < 50 mL/min.**
- **No se recomienda con DepCr <30 mL/min.**
- **Insuficiencia renal incrementa el riesgo de EVC, hemorragia mayor y cualquier causa de mortalidad**
- **Pacientes con FA + falla renal: riesgo alto**
- **Empleo juicioso de NAC. Vigilancia más estrecha**

IMPORTANCIA DEL INR TERAPÉUTICO



MANEJO DE LOS ACOD

ACOD Y FIBRILACIÓN AURICULAR

Indicaciones y contraindicaciones seleccionadas para la terapia con ACOD en pacientes con fibrilación auricular

Condición	Elegibilidad para la terapia con ACOD
Prótesis valvular mecánica	Contraindicado
Estenosis mitral moderada a grave (normalmente de origen reumático)	Contraindicado
Otras valvulopatías nativas leves a moderadas (p. ej. estenosis o insuficiencia aórtica leve a moderada, insuficiencia mitral degenerativa, etc.)	Incluido en los ensayos de ACOD
Estenosis aórtica grave	Datos limitados (excluidos en RE-LY) La mayoría se someterá a una intervención
Prótesis valvular biológica (después de > 3 meses del posoperatorio)	No recomendado si es por estenosis mitral reumática Aceptable si es por insuficiencia mitral degenerativa o en posición aórtica
Reparación valvular mitral (después de > 3 meses del posoperatorio)	Algunos pacientes incluidos en algunos ensayos de ACOD
Valvuloplastia aórtica transluminal percutánea e implante valvular aórtico transcáteter	Aún no hay datos prospectivos. Puede requerir combinación con terapia antiplaquetaria simple o doble
Miocardiopatía hipertrófica	Pocos datos, pero los pacientes pueden ser elegibles para ACOD

MANEJO DE LOS ACOD

DOSIS POR INDICACIÓN

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Fibrilación auricular no valvular	<p>5 mg cada 12 horas</p> <p>La dosis recomendada es de 2.5 mg cada 12 horas si se presentan al menos 2 de las siguientes características: Edad \geq 80 años Peso corporal \leq 60 kg Creatinina sérica \geq 1.5 mg/dL</p>	<p>150 mg cada 12 horas</p> <p>Evitar si CrCl $<$ 15 mL/min o en diálisis</p> <p>Reducir la dosis a 75 mg cada 12 horas si CrCl 15-30 mL/min</p> <p>Reducir la dosis a 75 mg cada 12 horas si CrCl 30-50 mL/min y uso concomitante de inhibidores de la P-gp dronedarona o ketoconazol sistémico</p> <p>Evitar la administración conjunta con inhibidores de la gp-P* si CrCl $<$ 30 mL/min</p>	<p>60 mg cada 24 horas</p> <p>Evitar si CrCl $>$ 95 mL/min</p> <p>Reducir la dosis a 30 mg cada 24 horas si CrCl 15-50 mL/min</p>	<p>20 mg cada 24 horas (con alimentos)</p> <p>Reducir la dosis a 15 mg cada 24 horas con alimentos si CrCl \leq 50 mL/min</p>

MANEJO DE LOS ACOD

DOSIS POR INDICACIÓN

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Tratamiento de la trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar agudas	10 mg cada 12 horas por 7 días, posteriormente 5 mg cada 12 horas	150 mg cada 12 horas después de 5-10 días de carga parenteral Evitar si CrCl < 30 mL/min o en diálisis Evitar la administración conjunta con inhibidores de la gp-P* si CrCl < 50 mL/min	60 mg cada 24 horas después de 5-10 días de carga parenteral Reducir la dosis a 30 mg una vez al día si CrCl 15-50 mL/min o peso corporal ≤ 60 kg o si usa ciertos inhibidores de la P-gp*	15 mg cada 12 horas por 21 días, posteriormente 20 mg cada 24 horas Tomar con los alimentos Evitar si CrCl < 30 mL/min
Reducción del riesgo de trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar recurrentes	2.5 mg cada 12 horas después de 6 meses del tratamiento inicial	150 mg cada 12 horas después del tratamiento inicial Evitar si CrCl <30 ml/min o en diálisis Evitar la administración conjunta con inhibidores de la gp-P* si CrCl < 50 ml/min	No aprobado por la FDA para esta indicación	10 mg cada 24 horas después de 6 meses de tratamiento estándar Evitar si CrCl < 30 mL/min

MANEJO DE LOS ACOD

DOSIS POR INDICACIÓN

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Profilaxis de la trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla	2.5 mg cada 12 horas por 12 días (rodilla) o 35 días (cadera) Dar la primera dosis 12-24 horas después de la cirugía	Solo para reemplazo de cadera: 110 mg el día 1, luego 220 mg cada 24 horas durante 28 a 35 días Evitar si CrCl < 30 mL/min o en diálisis Evitar la coadministración con inhibidores de la P-gp si CrCl < 50 mL/min No aprobado por la FDA para el reemplazo de rodilla	No aprobado por la FDA para esta indicación	10 mg cada 24 horas durante 12 días (rodilla) o 35 días (cadera) Evitar si CrCl < 30 mL/min

MANEJO DE LOS ACOD

CONTRAINDICACIONES / NO RECOMENDADO

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Hemorragia patológica activa	X	X	X	X
Hipersensibilidad grave al medicamento respectivo	X	X	XX	X
Cambio valvular protésico mecánico	X	X	X	X
SAAF triple positivo	X	X	XX	X
Embarazo	X	X	XX	XX
Lactancia (evidencia secreción de leche)	X	XX	X	XX

Prevention

Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2

Hans-Christoph Diener^{1*}, James Aisenberg², Jack Ansell³, Dan Atar⁴, Günter Breithardt⁵, John Eikelboom⁶, Michael D. Ezekowitz^{7,8,9}, Christopher B. Granger¹⁰, Jonathan L. Halperin¹¹, Stefan H. Hohnloser¹², Elaine M. Hylek¹³, Paulus Kirchhof^{14,15}, Deirdre A. Lane¹⁶, Freek W.A. Verheugt¹⁷, Roland Veltkamp¹⁸, and Gregory Y.H. Lip^{19,20}

First choice	In patients older than 75 years, we suggest apixaban 5 mg twice daily [2.5 mg if ≥ 2 of the following: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, or creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 μ mol/L)]
Second choice	Dabigatran 110 mg twice daily, rivaroxaban 20 mg once daily, or edoxaban 60 mg once daily

Table 2 Major haemorrhage by age subgroups

	No. of events (%/year)	No. of events (%/year)	Hazard ratio (95% CI)	P-value
ARISTOTLE	Apixaban 5 mg twice daily	Warfarin		
<65	56 (1.2)	72 (1.5)	0.78 (0.55–1.11)	0.63
65 to <75	120 (2.0)	166 (2.8)	0.71 (0.56–0.89)	
≥ 75	151 (3.3)	224 (5.2)	0.64 (0.52–0.79)	
RE-LY	Dabigatran 110 mg twice daily	Warfarin		
<75	138 (1.89)	215 (3.04)	0.62 (0.50–0.77)	0.0003
≥ 75	204 (4.43)	206 (4.37)	1.01 (0.83–1.23)	
	Dabigatran 150 mg	Warfarin		
<75	153 (2.12)	215 (3.04)	0.70 (0.57–0.86)	0.0001
≥ 75	246 (5.10)	206 (4.37)	1.18 (0.98–1.42)	
ROCKET AF	Rivaroxaban 20 mg once daily	Warfarin		
<65	59 (2.21)	59 (2.16)	1.02 (0.71–1.46)	0.59
65 to <75	113 (3.03)	123 (3.24)	0.94 (0.73–1.21)	
≥ 75	223 (4.86)	204 (4.40)	1.11 (0.92–1.34)	
ENGAGE AF-TIMI	Edoxaban 60 mg once daily	Warfarin		
<75	(2.02)	(2.62)		0.57
≥ 75	(4.01)	(4.83)		

The trials were different in the baseline risk for bleeding complications.

Estudio RENo.

A pesar del tratamiento con anticoagulantes orales, los pacientes con fibrilación auricular no valvular pueden experimentar eventos cerebrovasculares isquémicos.

- Los casos fueron pacientes consecutivos con FA que tuvieron eventos cerebrovasculares isquémicos agudos durante el tratamiento con NOAC.
- Los controles fueron pacientes consecutivos con FA que no sufrieron eventos cerebrovasculares durante el tratamiento con NACO.
- 713 pacientes con FANV que tuvieron eventos recurrentes: 641 infartos cerebrales y 72 eventos de isquemia cerebral transitoria. Edad media: 80 años.
- 700 pacientes con FANV que no desarrollaron EVC desde el inicio del tratamiento anticoagulante.
- Edad media: 72 años.
- Todos estaban tratados con ACOD.

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES

	Casos N: 713	Controles N: 700	p
Edad media (años)	78	72	0.0001
Mujer	375 (52.6%)	256 (36.6%)	0.0001
Duración (meses)	14.4	29.1	0.0001
Apixabán	221 (31%)	123 (31.8%)	0.7
Dabigatrán	199 (27.9%)	160 (22.8%)	0.03
Edoxabán	43 (6%)	26 (3.8%)	0.04
Rivaroxabán	250 (35.1%)	291 (41.6%)	0.01
ACOD a dosis bajas	317 (44.5%)	207 (29.6%)	0.0001
ACOD a dosis bajas no indicadas	111/317 (35%)	53/207 (25.6%)	0.03
Depuración de Creatinina	63	76	0.0001
CHA ₂ ds ₂ -VASc >4	607 (85.1%)	318 (45.4%)	0.0001

CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS Y DE LOS CONTROLES

	Casos N: 713	Controles N: 700	p
Hipertensión arterial	608 (85.3%)	562 (80.3%)	0.01
Diabetes mellitus	203 (28.5%)	120 (17.1%)	0.00901
Hiperlipidemia	387 (54.3%)	1923 (27.4%)	0.0001
Alcoholismo	101 (14.2%)	118 (16.8%)	0.01
Tabaquismo	132 (18,5%)	116 (16.6%)	0.2
ICCV	223 (31.3%)	148 (21.1%)	0.0001
EVC / ICT previas	339 (47.5%)	173 (24.-7%)	0.0001
Infarto Agudo del miocardio	174 (24.4%)	1489 (21.1%)	0.1
Enfermedad arterial periférica	123 (17.2%)	41 (5.9%)	0.00901
Fibrilación auricular paroxística	177 (24.8%)	289 (41.3%)	0.0001
Dilatación auricular	509/ 607 (83.9%)	154 / 431 (35.7%)	0.0001

CARACTERÍSTICAS DE LOS ENFERMOS CON EVC TRATADOS CON DOSIS BAJAS DE ACOD

	DOSIS BAJA n: 317	DOSIS ESTÁNDAR n: 396	p		DOSIS BAJA n: 317	DOSIS ESTÁNDAR n: 396	p
Edad media (años)	82 años	76 años	0.0001	Alcoholismo	34 (10.7%)	67 (16.9%)	0.01
Mujeres	200 (63.1%)	171 (43.2%)	0.001	Tabaquismo	39 (12.3%)	93 (23.5%)	0.0001
Dep. Cr.	57.3	70.7	0.0001	ICCV	105 (33.1%)	129 (31.5)	0.5
CHA ₂ ds ₂ -VASc >4	293 (92.4%)	314 (79.3%)	0.0001	EVC/HCT previas	155 (48.9%)	183 (46.2%)	0.6
HTA	279 (88%)	329 (83.1%)	0.1	IAM	112 (35.3%)	138 (43.8%)	1.0
DM	94 (29.6%)	109 (27.5%)	0.5	EAP	43 (13.6%)	81 (20.4%)	0.02
Hiperlipidemia	161 (50.8%)	226 (57.1%)	0.08	FA paroxísticas	141 (44.5%)	148 (37.4%)	0,1
				Leucoaraiosis	200 (63.1%)	205 (51.8%)	0.001

FACTORES PREDICTIVOS DE INFARTO CEREBRAL ISQUÉMICO E ICT

	OR (IC 95%)	p
Dosis baja de ACOD	1.23 (0.93 – 1.65)	0.1
Dosis baja no indicada	3.18 (1.95 – 5.85)	0.0001
Hiperlipidemia	2.4 (1.83 – 3.16)	0.0001
Alcoholismo	0.9 (0.62 – 1.3)	0.5
Tabaquismo	1.19 (0.84 – 1.69)	0.3
FA paroxística	0.45 (0.33 – 0.61)	0.0001

	OR (IC 95%)	p
Diabetes mellitus	1.80 (1.3 – 2.4)	0.0001
ICCV	1.45 (1.06 – 1.93)	0.02
EVC / ICT previa	1.48 (1.12 – 1.96)	0.006
EAC / EAP	0.88 (0.65 – 1.19)	0.4
Dilatación auricular leve	4.29 (2.71 – 6.77)	
Dilatación auricular moderada	8.06 (4.80 – 13.53)	
Dilatación auricular grave	23.28 (12.58 – 43.07)	

Conclusiones: En los enfermos con FA tratados con ACOD que sufrieron un evento cerebrovascular cardioembólico en su mayoría, aunque no exclusivamente, los factores de mayor riesgo fueron:

- Dosis baja fuera de indicación.
- Dilatación auricular.
- Hiperlipidemia.
- CHA2DS2-VASc alto.



Original Investigation | Cardiology

Outcomes and Safety of Very-Low-Dose Edoxaban in Frail Patients With Atrial Fibrillation in the ELDERCARE-AF Randomized Clinical Trial

Shintaro Akashi, MD, PhD; Mitsutoshi Oguri, MD, PhD; Eiichiro Ikeno, MD, PhD; Mamoru Manita, MD, PhD; Junki Taura, MS; Saori Watanabe, BS; Takuya Hayashi, MS; Masaharu Akao, MD, PhD; Ken Okumura, MD, PhD; Masahiro Akishita, MD, PhD; Takeshi Yamashita, MD, PhD

ASOCIACIÓN DE EDOXABAN EN RESULTADOS DE EFICACIA POR ESTADO DE FRAGILIDAD Y CADA UNO DE SUS PARÁMETROS

POBLACION DE ESTUDIO

1086 Evaluado para elegibilidad

102 Excluidos
 79 No cumplió criterios de elegibilidad
 20 Retiraron consentimiento
 3 Fallecidos

984 Asignados aleatorio

492 Asignados aleatoriamente para recibir Edoxaban 15mg

492 Asignados aleatoriamente para recibir placebo

18 excluidos
 11 no sufrió fragilidad al inicio de la evaluación
 7 no se pudo categorizar por fragilidad

22 excluidos
 12 no sufrió fragilidad al inicio de la evaluación
 10 no se pudo categorizar por fragilidad

474 Categorizados por fragilidad al inicio del estudio e incluidos en el análisis
 289 no frágil
 185 frágil

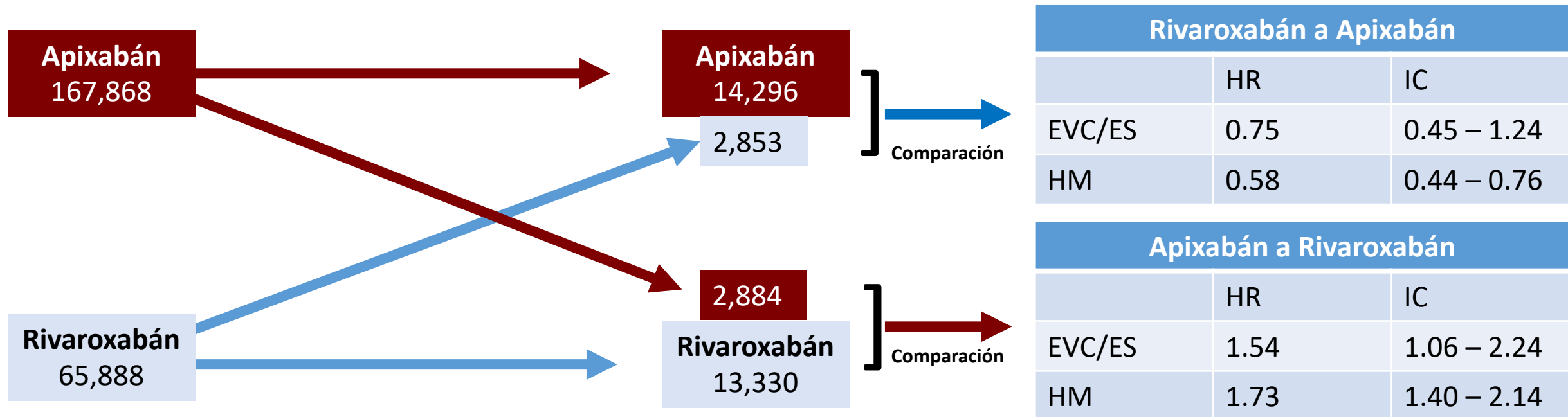
470 Categorizado por fragilidad al inicio del estudio e incluidos en el análisis
 253 no frágil
 217 frágil

ASOCIACIÓN DE EDOXABAN EN RESULTADOS DE EFICACIA POR ESTADO DE FRAGILIDAD Y CADA UNO DE SUS PARÁMETROS (1)

Variable	Pacientes con evento. No/total de pacientes (% / paciente / año)		HR IC (95%)	A favor de edoxabán	A favor de placebo	PAGvalor	Interacción PAGvalor
	edoxabán 15 miligramos	Placebo					
Accidente cerebrovascular o embolia sistémicas							
Frágil							
Sí	6/185 (2,5)	20/217 (7.1)	0,35 (0,14-0,87)			.02	.55
No	6/289 (1,5)	22/253 (6.1)	0,24 (0,10-0,59)			.002	
Pérdida de peso							
Sí	1/66 (1,1)	5/72 (4,7)	0,22 (0,03-1,87)			.16	.83
No	11/408 (2,0)	37/398 (6,9)	0,29 (0,15-0,56)			<.001	
Baja fuerza de agarre							
Sí	11/375 (2,2)	38/368 (7,8)	0,28 (0,14-0,54)			<.001	.98
No	1/99 (0,7)	4/102 (2,6)	0,29 (0,03-2,61)			.27	
Velocidad de marcha lenta							
Sí	9/343 (2,0)	35/341 (7,7)	0,25 (0,12-0,52)			<.001	.47
No	3/131 (1,6)	7/129 (3,8)	0,46 (0,12-1,77)			.26	
Agotamiento							
Sí	1/82 (0,9)	9/106 (6,5)	0,14 (0,02-1,09)			.06	.47
No	11/392 (2,0)	33/364 (6,6)	0,31 (0,16-0,62)			<.001	
Baja actividad							
Sí	7/289 (1,7)	16/189 (6,4)	0,35 (0,13-0,95)			.04	.63
No	7/289 (1,7)	26/281 (6,7)	0,25 (0,11-0,58)			.001	

IMPACTO CLÍNICO DEL CAMBIO O LA CONTINUACIÓN DE APIXABÁN O RIVAROXABÁN ENTRE LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR. 2023

Estudio retrospectivo. Pacientes con FANV que iniciaron apixabán o rivaroxabán entre 1 de enero de 2013 y 31 de diciembre de 2021. Base de datos de reclamaciones administrativas de EE. UU. (Clinformatics® Data Mart no identificado de Optum Base de datos), que representa a pacientes con planes de seguro comerciales o Medicare Advantage.



Los resultados de hemorragia asociados con el cambio o la continuación de apixabán o rivaroxabán en pacientes con FANV, fueron consistentes con la evidencia existente que respalda un mejor perfil de seguridad para apixabán frente a rivaroxabán.

VIGILANCIA DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PRÁCTICA DIARIA

ORGANIZACIÓN DEL SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA DE LOS NAO

Médico que inicia el tratamiento anticoagulante

Indicación de anticoagulación
Elección del anticoagulante
¿Necesita un inhibidor de bomba de protones?
Hb, Función renal y hepática basales
Educar al enfermo
Manejar un carnet de anticoagulación
Organizar el seguimiento: ¿Cuándo? ¿Quién? ¿Qué?
Mantener un responsable de vigilar la evolución

1 mes ↓

Seguimiento: MG, CI de ACO, Iniciador del tratamiento, etc.

Verificar:

1. Apego al tratamiento (Revisar tabletas o cápsulas sobrantes)
2. Eventos tromboembólicos
3. Eventos hemorrágicos
4. Otros efectos secundarios
5. Medicamentos concomitantes
6. ¿Se necesita muestra de sangre?

En caso de problemas: contactar al medico que inició el tratamiento

Llenar el carnet de anticoagulación y dar próxima cita

1 ?
3 m?
6 m?

Lista de verificación para el seguimiento de la anticoagulación en FA

		INTERVALO	COMENTARIOS
1	Apego	Cada visita	Instruir al enfermo a traer el medicamento restante. Anotar y calcular el apego promedio. Re-educar sobre la importancia del apego estricto
2	Trombo embolia	Cada visita	Circulación sistémica: EVC, ICT, embolia periférica Circulación pulmonar:
3	Hemorragia	Cada visita	Prevención de hemorragia que impacte la calidad de vida: hemorroidectomía? Etc.
4	Efectos secundarios	Cada visita	Evaluar si es por el NOA: decidir continuación, cese temporal o cambio de medicamento anticoagulante
5	Medicamentos concomitantes	Cada visita	Antes de prescribir: verificar interacción. Historia cuidadosa. Uso temporal puede ser riesgo.
6	Pruebas de laboratorio	Anual	Hb. PFH. Función renal.
		6 meses	Si Dep Cr 30-60 ml/m. Dabigatran >75 años. Frágil.
		3 meses	Si Dep Cr 15-30 ml/m
			Condicion intercurrente que afecte FR o FH

VIGILANCIA / SEGUIMIENTO DE LOS ACOD.

VIGILANCIA DURANTE EL TRATAMIENTO. ¿Clínicas de anticoagulación?

Primera consulta

EDEV: Programar la suspensión o el cambio de AVK a ACOD

FA: Dentro del primer mes.

Consultas subsecuentes

Apego y tolerancia/satisfacción.

Efectos adversos (hemorragia y tromboembolia).

Dificultades en la atención (económicas, geográficas o físicas).

Nuevas interacciones / contraindicaciones (prótesis mecánicas, embarazo, lactancia, etc.).

Próximas intervenciones

Duración del tratamiento

INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO CON ACOD. Causas posibles.

- Dosificación frecuente (?)
- Problemas sociales
- Limitaciones económicas
- Insuficiente comunicación médico – paciente.
- Nivel educativo del paciente
- Falta de información al enfermo y su familia
- Número de dosis
- Enfermos inválidos
- Tipo de empleo

MANEJO DE LOS ACOD

AJUSTE DE DOSIS DE ACOD

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Lesión hepática	Child-Pug B: Evitar o usar con precaución. Child-Pug C: Evitar.	Sin ajustar	Child-Pug B: Evitar o usar con precaución. Child-Pug C: Evitar.	Child-Pug B: Evitar o usar con precaución. Child-Pug C: Evitar.
Obesidad	Usar con precaución en IMC >40 kg/m ²			
Bajo peso	Si FANV más 2 factores de riesgo adicionales, ajustar dosis.	Sin ajustar	Si ETV y ≤60 kg, ajustar dosis.	Sin ajustar

FANV: Fibrilación auricular no valvular.

MANEJO DE LOS ACOD

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Inhibidores fuertes duales de P-gp y CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> Disminuir inducción/ mantener dosis al 50% si son 5 mg dos veces al día o 10 mg dos veces al día. Evitar uso si se encuentra en 2.5 mg dos veces al día. Sin ajuste de dosis con uso concomitante de claritromicina. 	N/A	N/A	Evitar uso en: <ul style="list-style-type: none"> Sin ajuste de dosis necesaria con uso de claritromicina concomitante.
Inhibidores moderados duales de P-gp y CYP3A4	Usar con precaución.	N/A	N/A	CrCl: <80 mL/min <ul style="list-style-type: none"> Evitar uso a menos que el beneficio sea mayor que el riesgo.

MANEJO DE LOS ACOD

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

	Apixabán	Dabigatrán	Edoxabán	Rivaroxabán
Interacciones farmacodinámicas	Evitar o minimizar el uso concomitante de antiplaquetarios y/o AINEs cuando sea posible			
Interacciones farmacocinéticas	Eliminado/metabolizado por: <ul style="list-style-type: none"> ● Transportador de salida del sistema P-gp ● Sistema isoenzimático hepático CYP3A4 	Eliminado por: <ul style="list-style-type: none"> ● Transportador de salida del sistema P-gp. 	Eliminado por: <ul style="list-style-type: none"> ● Transportador de salida del sistema P-gp. 	Eliminado/metabolizado por: <ul style="list-style-type: none"> ● Transportador de salida del sistema P-gp ● Sistema isoenzimático hepático CYP3A4
P-gp y/o inductores fuertes de CYP3A4	Evitar usar ACOD o cambiar a medicamento alternativo sin los efectos inductores de P-gp/CYP, cuando sea apropiado			
Inhibidores de P-gp	N/A	CrCl: <50 mL/min: Evitar o reducir dosis	30 mg diaria	N/A

RIESGO DE HEMORRAGIA

MÍNIMO riesgo de hemorragia.
Procedimientos que pueden no requerir interrupción de anticoagulante terapia.

- Retiro del catéter venoso central
- Procedimientos dentales:
- Extracciones (incluso quirúrgicas)
- Cirugía periodontal
- Incisión de absceso
- Posicionamiento de implantes
- Endoscopia sin cirugía
- Oftalmología: Intervención de cataratas o glaucoma
- Cirugía superficial: Incisión de absceso
- Pequeñas escisiones dermatológicas

RIESGO DE HEMORRAGIA

MODERADO riesgo de hemorragia.

Procedimientos que requieren interrupción de la terapia anticoagulante.

- Reparación de hernia abdominal
- Histerectomía abdominal
- Reparación del túnel carpiano
- Colectomía
- Dilatación y curetaje
- Estudio electrofisiológico o ablación con catéter por radiofrecuencia para taquicardia supraventricular
- Endoscopia con biopsia o extracción de tejido
- Endoscopia gastrointestinal ± biopsia, enteroscopia, stent biliar/pancreático sin esfinterotomía, endosonografía sin aspiración con aguja fina
- Cirugía de hemorroides
- Reparación de hidrocele
- Broncoscopia ± biopsia sin angiografía coronaria
- Oftalmología: Cirugía ocular sin cataratas
- Biopsia de próstata o vejiga
- Cirugía de hombro/pie/mano y artroscopia

RIESGO DE HEMORRAGIA

ALTO riesgo de hemorragia.

Procedimientos que requieren interrupción de la terapia anticoagulante.

Cualquier cirugía mayor (duración del procedimiento > 45 min)

- **Cirugías abdominales y gastrointestinales:**

- **Resección intestinal**

- **Reparación de aneurisma aórtico abdominal**

- **Cirugía de cáncer de mama**

- **Cirugías cardíacas:**

- **Bypass de arteria coronaria**

- **Reemplazo de válvulas cardíacas**

- **Procedimientos cardíacos:**

- **Ablación compleja del lado izquierdo (aislamiento de la vena pulmonar; ventrículo; ablación de taquicardia)**

- **Implantación de un marcapasos, cardioversor implantable desfibrilador, o desfibrilador de terapia de resincronización cardíaca)**

- **Aspiración con aguja fina guiada por endoscopia**

- **Cirugía de cabeza o cuello**

- **Cirugías y procedimientos hepáticos, incluida la biopsia hepática**

Cirugía ortopédica mayor:

- **Reemplazo de articulación/artroplastia**

- **Revisión de prótesis**

RIESGO DE HEMORRAGIA

ALTO riesgo de hemorragia.

Procedimientos que requieren interrupción de la terapia anticoagulante.

Cirugías y procedimientos varios:

- **Esfinterectomía biliar**
- **Colocación de clavijas. Dilatación neumática**
- **Polipectomía. Tratamiento de varices**

Neurocirugía

Cirugía plástica:

- **Cirugía reconstructiva mayor**

Cirugías o procedimientos de columna:

- **Anestesia raquídea o epidural. Laminectomía**
- **Punción diagnóstica lumbar**
- **Cirugías o procedimientos esplénicos**
- **Cirugía Torácica**

Cirugías o procedimientos urológicos:

- **Biopsia de riñón**
- **Resección vesical**
- **Nefrectomía**
- **Resección transuretral de próstata**
- **Cirugía de cáncer urológico o ablación de tumores**
- **Cirugías vasculares y generales**

Situaciones especiales que hacen necesaria la evaluación de los efectos anticoagulantes de los NAOS

Escenarios	Causas subyacentes
Trombosis, ej. paciente inconsistente con un EVC	Adecuado efecto anticoagulante Cumplimiento y la seguridad de la posible trombolisis
Complicación hemorrágica	Esponánea, debido a defectos del tejido Acumulación de medicamento (e.j. disfunción renal) Sobredosificación de medicamento (accidental o deliberada)
Trauma grave	Asegurando hemostasia suficiente durante la cirugía y recuperación
Pacientes ancianos	Riesgo de acumulación y vulnerabilidad incrementada del riesgo de hemorragia
Falla renal progresiva	Metabolismo renal; riesgo de acumulación de medicamento
Insuficiencia hepática progresiva	Incremento del riesgo de complicación hemorrágica
Principales interacciones medicamentosas	Farmacocinética mediada por glicoproteína-P (dabigatrán), por CYP3A4 o glicoproteína P (rivaroxabán o apixabán)

Pacientes con ingesta confirmada de ACOD antes de la cirugía de urgencia

- | | |
|-------------------------|---|
| Historia clínica | <ul style="list-style-type: none">• Verificar ingesta de inhibidores directos de Fxa o inhibidores directos de trombina.• Evidencia directa mediante pruebas de laboratorio.• Indagar sobre alteraciones hemorrágicas concomitantes o ingesta de inhibidores plaquetarios. |
|-------------------------|---|

Buscar orientación del servicio de hemostasia y trombosis

Muestra sanguínea	TP, relación TP, TTPa, TT (para dabigatrán), actividad anti-Fxa calibrado, creatinina (TFG), fibrinógeno, DD y cuenta plaquetaria.
--------------------------	--

Importante	Extraer muestras sanguíneas antes del tratamiento, pero este no debe ser retrasado.
------------	---

Apixaban, rivaroxaban	<ol style="list-style-type: none">1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;2. Andexanet alfa o CCP3. CCPa, si ambos fármacos no están disponibles.
------------------------------	--

Dabigatran	<ol style="list-style-type: none">1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;2. Idarucizumab3. CCP o CCPa, si idarucizumab no está disponible.
-------------------	--

Edoxaban

1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;
2. CCP
3. CCPa, si el CCP no está disponible.



Declaraciones de práctica clínica

En caso de progresión a hemorragia grave o que amenace la vida: descartar un origen quirúrgico de la hemorragia; continuar con el tratamiento estándar; considerar una segunda dosis del antídoto o una dosis de CCP/CCPa.

Hemorragia recurrente: considerar que los niveles de ACOD pueden estar elevados después de la aplicación del antídoto.

Hemorragia terminada: considerar reanudar la anticoagulación.

Anticoagulante	Antídoto	Agente hemostático no específico
Dabigatran	Idarucizumab 2x2.5 g en 5-10 min, infusiones no más de 10 min de separación.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Apixaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	
Edoxaban	Andexanet alfa no aprobado desde febrero 2024.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Rivaroxaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	

Algoritmo para el manejo de pacientes con **hemorragia no grave**

Paciente con hemorragia no grave

Historia clínica

- **Verificar** ingesta de inhibidores directos de Fxa o inhibidores directos de trombina.
- **Evidencia directa** mediante pruebas de laboratorio.
- **Indagar** sobre alteraciones hemorrágicas concomitantes o ingesta de inhibidores plaquetarios y excluir hemorragia grave con un pronóstico desfavorable esperado.

Buscar orientación del servicio de hemostasia y trombosis

Muestra sanguínea

TP, relación TP, TTPa, TT diluido (para dabigatrán), actividad anti-Fxa calibrado, creatinina (TFG), fibrinógeno, DD y cuenta plaquetaria.

Importante

Extraer muestras sanguíneas antes del tratamiento, pero este no debe ser retrasado.

Apixaban, rivaroxaban

1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;
2. Andexanet alfa o CCP
3. CCPa, si ambos fármacos no están disponibles.

Dabigatran

1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;
2. Idarucizumab
3. CCP o CCPa, si idarucizumab no está disponible.

Edoxaban

1. Considerar “esperar y ver” si es clínicamente apropiado; estimular diuresis;
2. CCP
3. CCPa, si el CCP no está disponible.



Declaraciones de práctica clínica

En caso de progresión a hemorragia grave o que amenace la vida: descartar un origen quirúrgico de la hemorragia; continuar con el tratamiento estándar; considerar una segunda dosis del antídoto o una dosis de CCP/CCPa.

Hemorragia recurrente: considerar que los niveles de ACOD pueden estar elevados después de la aplicación del antídoto.

Hemorragia terminada: considerar reanudar la anticoagulación.

Anticoagulante	Antídoto	Agente hemostático no específico
Dabigatran	Idarucizumab 2x2.5 g en 5-10 min, infusiones no más de 10 min de separación.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Apixaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	
Edoxaban	Andexanet alfa no aprobado desde febrero 2024.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Rivaroxaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	

Algoritmo para el manejo de **hemorragia grave que amenace la vida**

Hemorragia grave (hemodinámicamente inestable) o que amenace la vida

Historia clínica

- **Verificar** ingesta de inhibidores directos de Fxa o inhibidores directos de trombina.
- **Evidencia directa** mediante pruebas de laboratorio.
- **Indagar** sobre alteraciones hemorrágicas concomitantes o ingesta de inhibidores plaquetarios y excluir hemorragia grave con un pronóstico desfavorable esperado.

Mantener niveles “adecuados” de PA; buscar orientación del servicio de hemostasia y trombosis

Muestra sanguínea

TP, relación TP, TTPa, TT diluido (para dabigatrán), actividad anti-Fxa calibrado, creatinina (TFG), fibrinógeno, DD y cuenta plaquetaria.

Importante

Extraer muestras sanguíneas antes del tratamiento, pero este no debe ser retrasado.

Apixaban, rivaroxaban

1. Andexanet alfa o CCP
2. CCPa, si ambos fármacos no están disponibles.

Dabigatran

1. Idarucizumab
2. CCP o CCPa, si idarucizumab no está disponible.

Edoxaban

1. CCP
2. CCPa, si el CCP no está disponible.

Ningún ACOD

Tratamiento estándar, ejemplo:

Ácido tranexámico, concentrado de factor de coagulación, crioprecipitado, concentrado plaquetario, desmopresina, si se sospecha enfermedad de von Willebrand o alteración plaquetaria por aspirina.

PFC en caso de transfusión masiva.



Declaraciones de práctica clínica

En caso de progresión a hemorragia grave o que amenace la vida: descartar un origen quirúrgico de la hemorragia; continuar con el tratamiento estándar; considerar una segunda dosis del antídoto o una dosis de CCP/CCPa.

Hemorragia recurrente: considerar que los niveles de ACOD pueden estar elevados después de la aplicación del antídoto.

Hemorragia terminada: considerar reanudar la anticoagulación.

Anticoagulante	Antídoto	Agente hemostático no específico
Dabigatran	Idarucizumab 2x2.5 g en 5-10 min, infusiones no más de 10 min de separación.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Apixaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	
Edoxaban	Andexanet alfa no aprobado desde febrero 2024.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
Rivaroxaban	Baja dosis: Andexanet alfa 400 mg bolo en 15 min seguido de infusión de 480 mg 2 horas.	No aprobados: CCP o CCPa a dosis de: 25-50 UI/kg; FVIIar: no recomendado.
	Alta dosis: Andexanet alfa 800 mg bolo en 30 min seguido de infusión de 960 mg en 2 horas.	

¿Que hacer ante un enfermo que se presenta sangrando?

Puntos clave en el manejo de la hemorragia:

- **Cuál ACOD está tomando?**
 - La farmacocinética y la Vm de cada medicamento es diferente.
 - La eliminación renal de cada medicamento es diferente.
- **A qué hora tomó la última dosis?**
 - Se puede estimar cuánto medicamento está actuando aún.
- **Cuál es la función renal?**
 - Se puede estimar qué tanto medicamento existe aún.
- **¿Qué tan alterado está el sistema de coagulación?**
 - Se requiere tener una prueba sencilla y rápida.

ACOD: Anticoagulante oral directo. Vm: vida media.

No monitorean, pero evalúan la intensidad del efecto anticoagulante

	Dabigatrán	Apixabán/Rivaroxabán/Edoxabán
Prueba cualitativa (ACOD presente)	Tiempo de Trombina	TP sólo con reactivo seleccionado
Prueba cuantitativa	TTd ó TEc cromogénico	Anti-factor Xa cromogénico
Sensibilidad: TP Vs TTPA	TT > TTPA > TP	TP > TTPA
Relación del TP		Se puede usar para establecer presencia o ausencia del ACOD

• Aplicación clínica:

- TP para apixabán/rivaroxabán/edoxabán es extremadamente variable dependiendo del reactivo.
- TT para dabigatrán es muy sensible, aún a bajas concentraciones de dabigatrán.
- El anti-Xa cromogénico es útil para medir los inhibidores del Xa. No está disponible en todos los lugares.

HEMORRAGIA QUE COMPROMETE LA VIDA

Estrategias de soporte: suspender ACO, compresión, hemoderivados, volumen, soporte hemodinámico / respiratorio, mantener temperatura, pH, balance electrolítico

¿Requiere reversión?

Sí ↓

No ↑

AVK

Enoxaparina

HNF

Dabigatrán

Apixabán
Edoxabán
Rivaroxabán

Argatrobán
Bivalirudina
Fonzaparinux

Administrar:

Vitamina K 10 mg IV
CCP
INR CCP dosis
<6 1,000 U.
>6.1 2,000 U.

Cualquier INR
2,000 U.

En HIC

Ultima dosis < 8 h
Protamina 1 mg /
cada mg dado

Ultima dosis 8 – 12 h
Protamina 0.5 mg
/cada mg dado

Dosis máxima: 50 mg

Protamina: 1 mg
/ cada 100 UI

Máximo: 50 mg

Ultima dosis
< 12 h o TT >25 seg:
Idarucizumab 5 g

Andexanet α
CCP 25 – 50
U/kg

No
disponible

Chest. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S. Circulation. 2015;131(1):82-90. J Thromb Haemost 2017; doi: 10.1111/jth.13815
Ann Pharmacother. 2011;45(7-8):990-999. Blood. 2017; doi: 10.1182/blood-2017-05-782060.

UW Health: University of Wisconsin Hospitals and Clinics

COMPOSICIÓN DE LOS CONCENTRADOS DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO

COMPLEJO PROTOMBÍNICO DE 4 FACTORES. Nivel de factores (UI/mL)

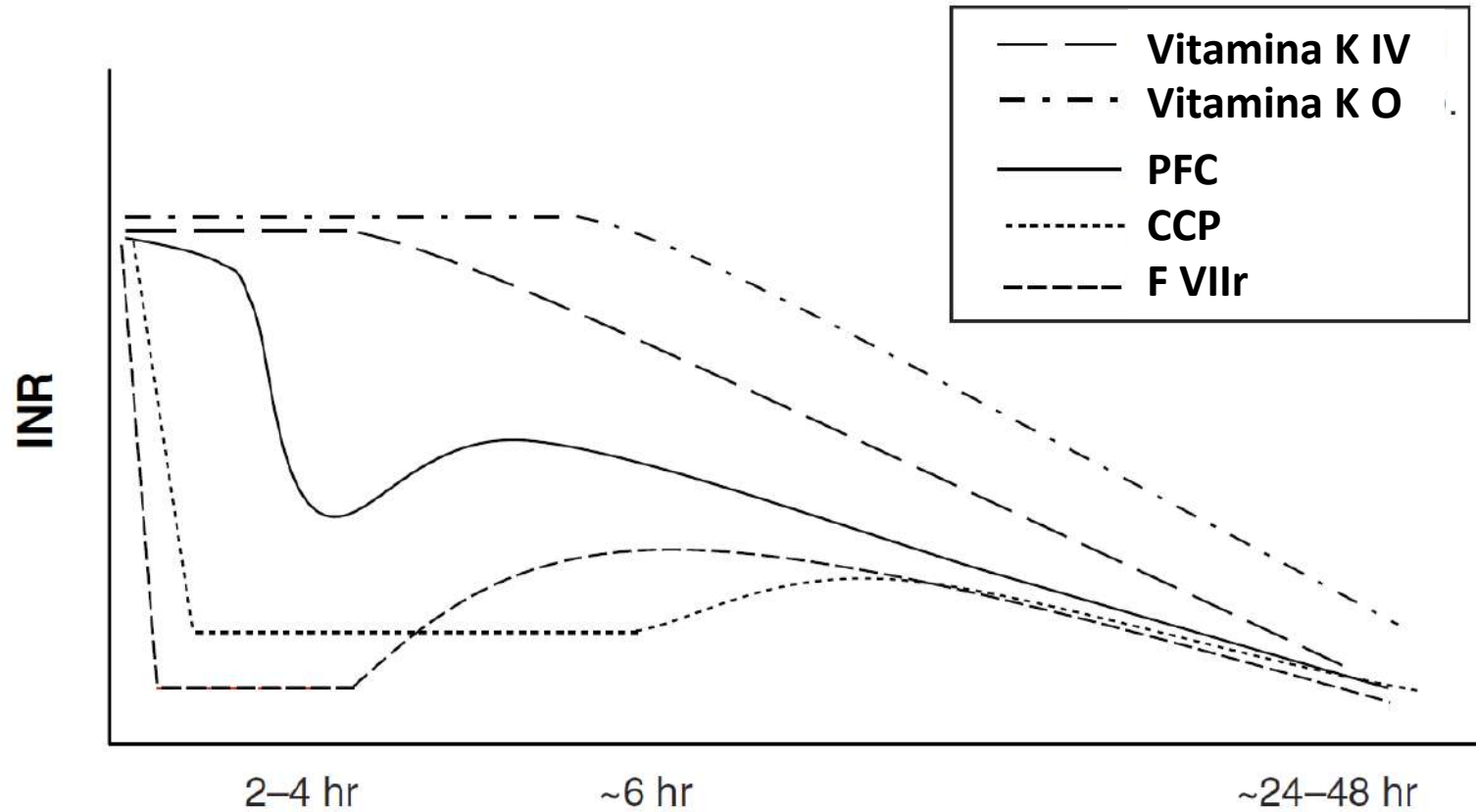
Producto	F II	F VII	F IX	F X	PC	PS
Beriplex	31	16	29	41	18	27
Octaplex	31	16	22	24	12	24
S-TIM 4	12	11	8	11	4	8
Kaskadil	37	28	23	34	12	15
Cofact	30	13	23	26	4	21

COMPLEJO PROTOMBÍNICO DE 3 FACTORES. Nivel de factores (UI/mL)






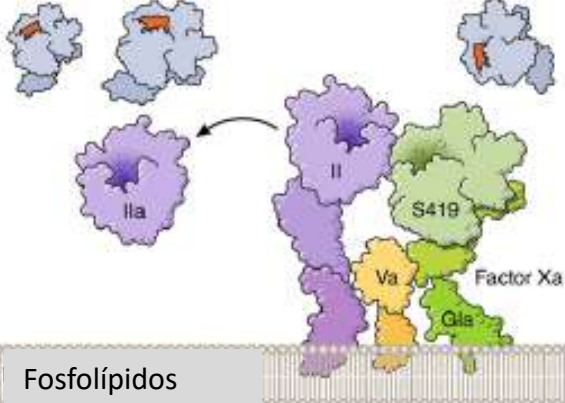
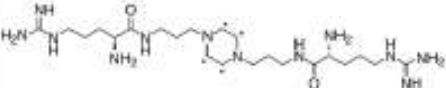
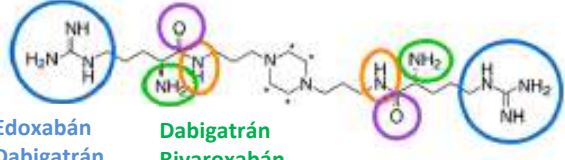
Producto	F II	F VII	F IX	F X	PC	PS
Uman DI	28	<0.1	28	21	9	5
Bebulin VH	24-37	<5	24-37	24-37	ND	ND
Profilnine	87	nada	69	54	nada	nada

AGENTES DE REVERSIÓN DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Inicio y duración.



AGENTES REVERSORES ESPECÍFICOS DE ACOD

Agente reversor	Blanco	Mecanismo
 <p>Idarucizumab</p>	 <p>Dabigatran</p>	 <p>Idarucizumab se une a dabigatran con alta afinidad</p>
 <p>Andexanet alfa</p>	<p>Inhibidores de Xa</p>  <p>Factor Xa</p>	 <p>Fosfolípidos</p>
 <p>Ciraparantag (PER977)</p>	<p>Apixabán Argatrobán Edoxabán Dabigatran Rivaroxabán HNF HBPM Fondaparinux</p>	 <p>Edoxabán Dabigatran Rivaroxabán Apixabán Argatrobán HNF HPMB Fondaparinux</p> <p>Dabigatran Rivaroxabán HNF HBPM Edoxabán Apixabán</p> <p>8 sitios de unión no covalentes para ACOD o heparinas</p>



Pharmacology Consult

Column Editor: Patricia Anne O'Malley, PhD, RN, CNS

2016

The Antidote Is Finally Here! Idarucizumab, A Specific Reversal Agent for the Anticoagulant Effects of Dabigatran

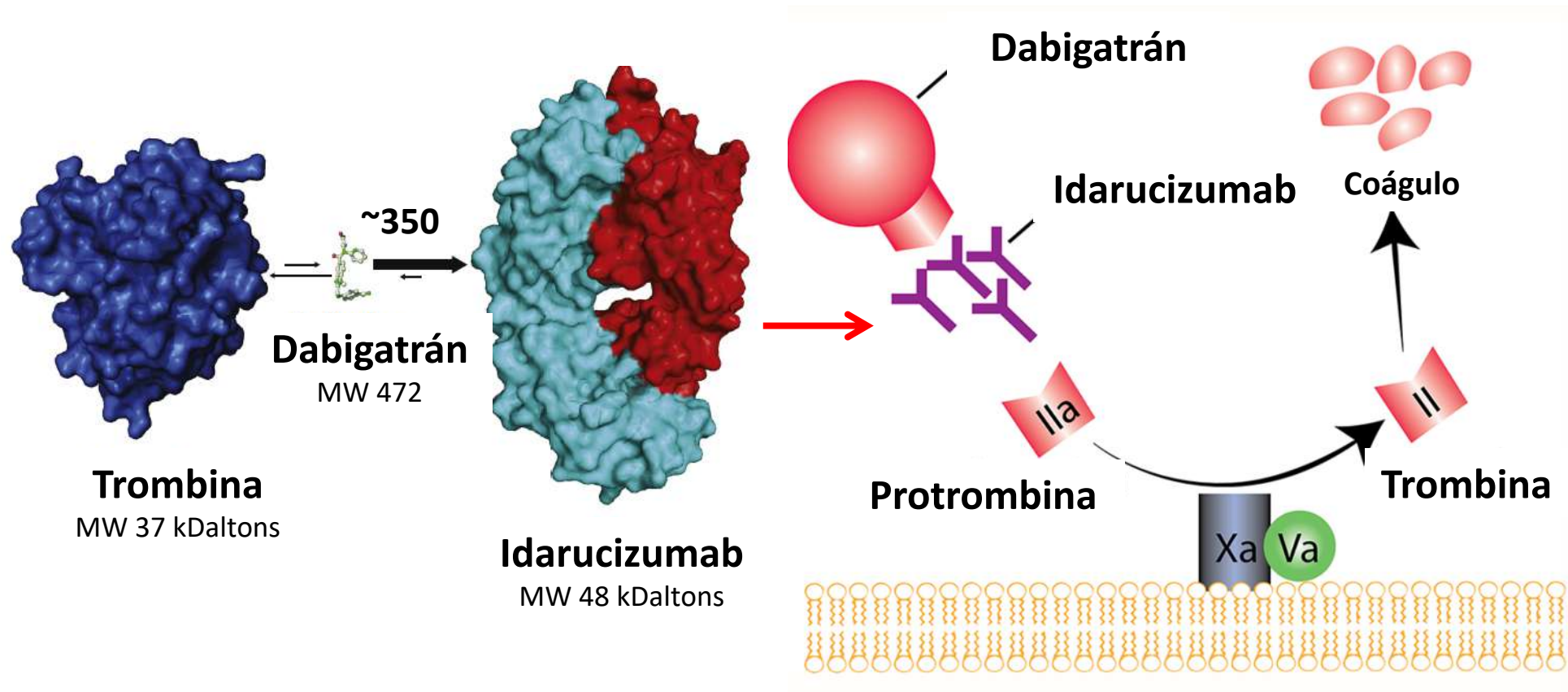
Idarucizumab, a Specific Reversal Agent for Dabigatran: Mode of Action, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics, and Safety and Efficacy in Phase 1 Subjects



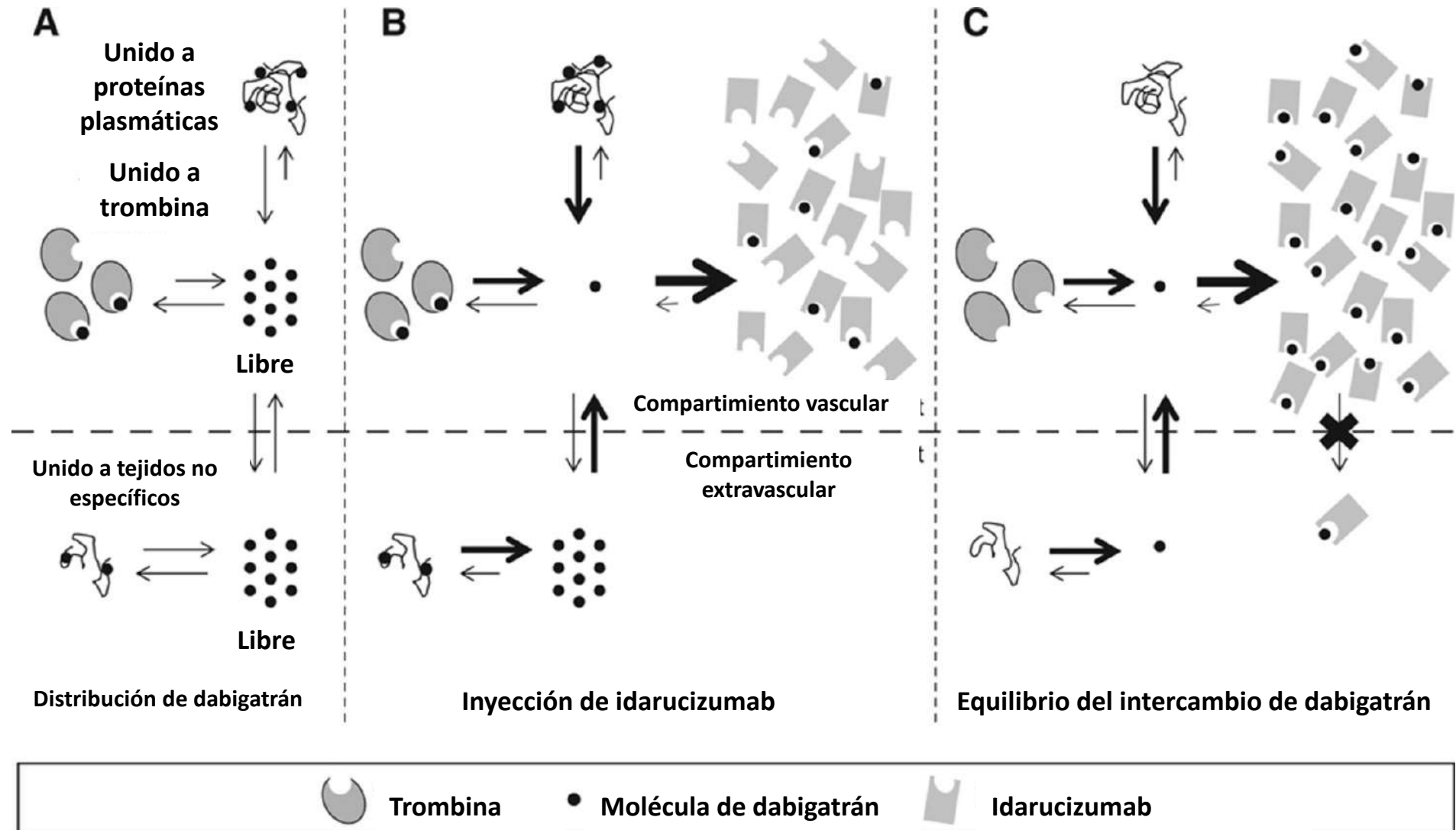
Paul A. Reilly, PhD,^a Joanne van Ryn, PhD,^b Oliver Grottke, MD, PhD,^c Stephan Glund, PhD,^d Joachim Stangier, PhD^d

^aClinical Development, Cardiology, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, CT; ^bClinical Development and Medical Affairs, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Biberach an der Riss, Germany; ^cDepartment of Anesthesiology, RWTH Aachen University Hospital, Aachen, Germany; ^dTranslational Medicine and Clinical Pharmacology, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Biberach an der Riss, Germany

IDARUCIZUMAB Y DABIGATRÁN. Propiedades y mecanismo de acción.



NEUTRALIZACIÓN DEL DABIGATRÁN POR EL IDARUCIZUMAB.



ORIGINAL ARTICLE

Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis

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

ABSTRACT

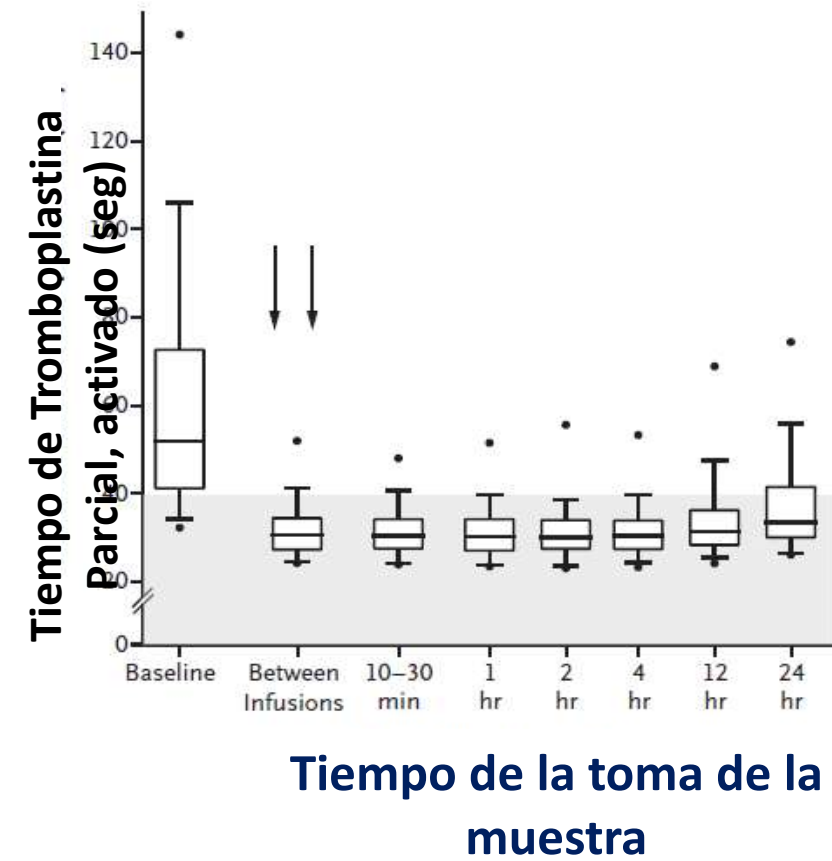
BACKGROUND

Idarucizumab, a monoclonal antibody fragment, was developed to reverse the anti-coagulant effect of dabigatran.

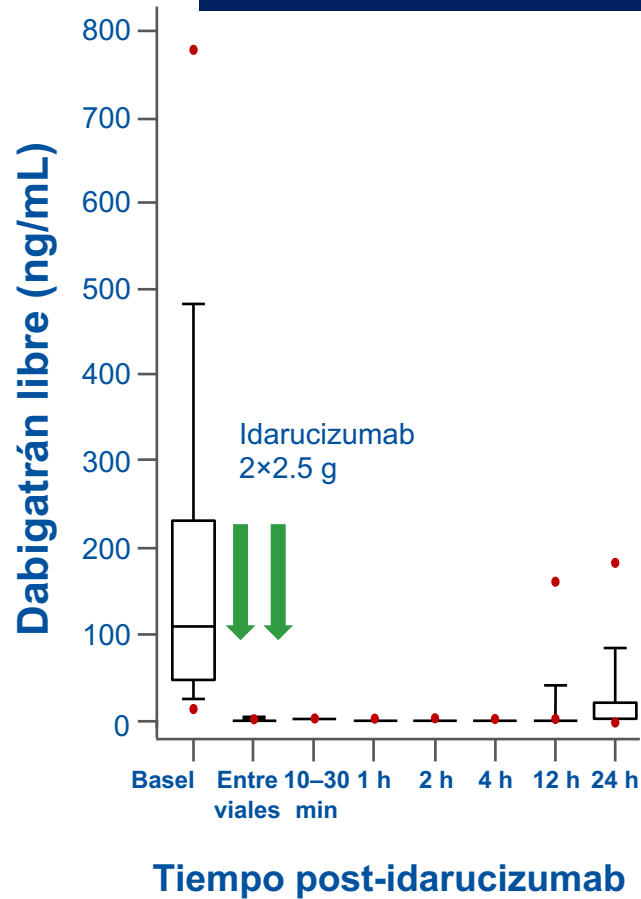
Niveles de Dabigatrán

Pre y Post tratamiento con Idarucizumab en grupos A y B

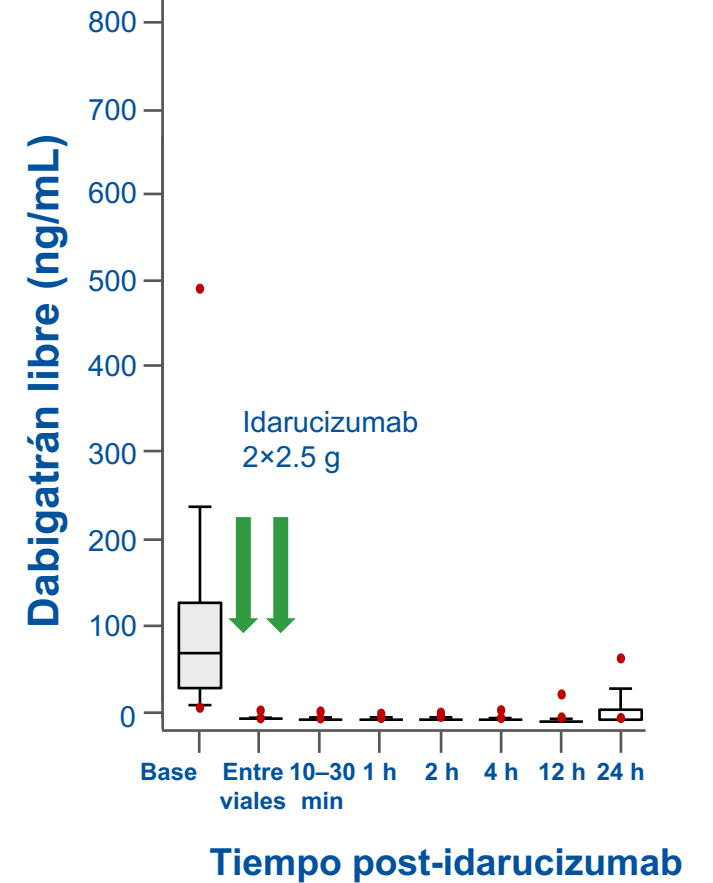
TTPA.



Concentración de Dabigatrán en Grupo A



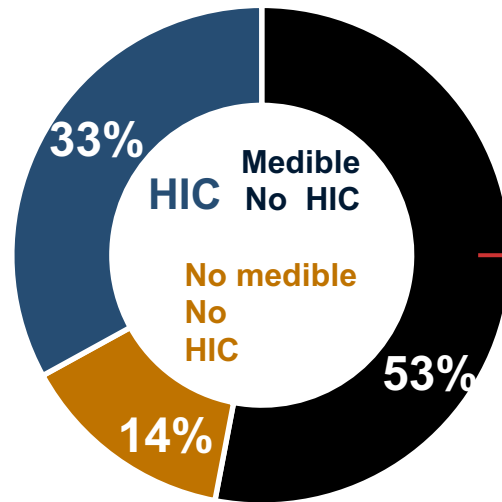
Concentración de Dabigatrán en Grupo B



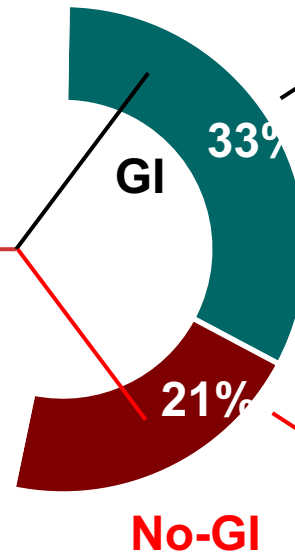
Grupo A

Cese de la hemorragia dentro de las 3-5 hs en pacientes con hemorragia extracraneal

298 pacientes con hemorragia clasificada como tipo:

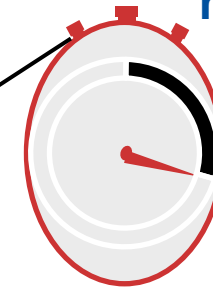


Los 158 H no-IC medibles fueron:



Con tiempo promedio* de cese de hemorragia

3.5 hrs



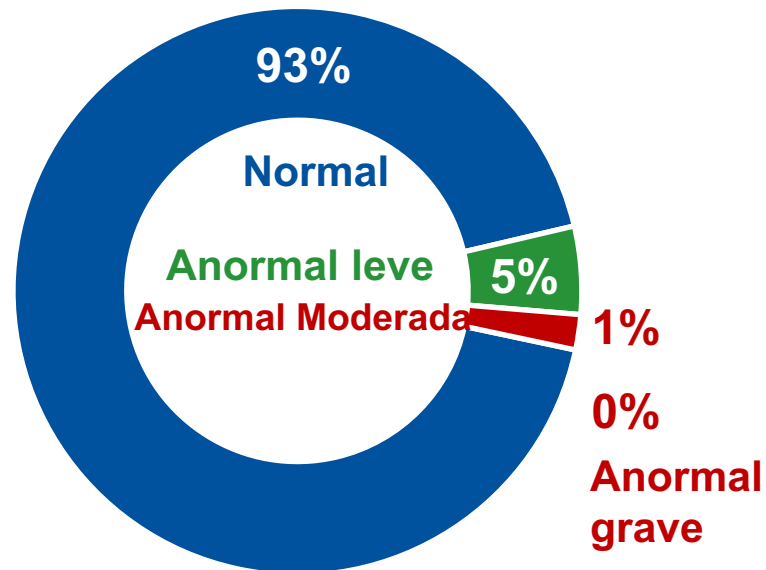
4.5 hrs



Grupo B

Pacientes con hemostasia normal durante la cirugía

Lo adecuado de la hemostasia perioperatoria fue determinado localmente en 191 de 196 (97.4%) de pacientes sometidos a procedimientos/cirugía: La hemostasia periprocedimiento se clasificó como:



Tiempo promedio del 1er vial a procedimiento:



1.6 hrs

ESTUDIO REVERSE AD

Resultados Clave

5 g de idarucizumab produjo una inmediata, completa, y sostenida reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán

Tiempo promedio del cese de la hemorragia extracraneal en grupo A fué 3.5–4.5 hrs después reversión, dependiendo del sitio anatómico de la hemorragia.

El tiempo promedio a la cirugía después de reversión fue 1.6 hrs, con hemostasia intraoperatoria 'normal' en 93% de grupo B, y rápido reinicio de antitrombóticos post-procedimiento

No hay a la fecha ninguna preocupación sobre la seguridad



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal - Case Reports (2019) 3, 1–5

doi:10.1093/ehjcr/ytz098

CASE REPORT

Other

Idarucizumab to revert the anticoagulant effect of dabigatran in traumatic acute subdural haematoma: a case report of first use in Latin America

Raúl Izaguirre Ávila^{1*}, José Eduardo Bahena López², Evelyn Cortina de la Rosa³, and Miguel Ángel Hernández Márquez²

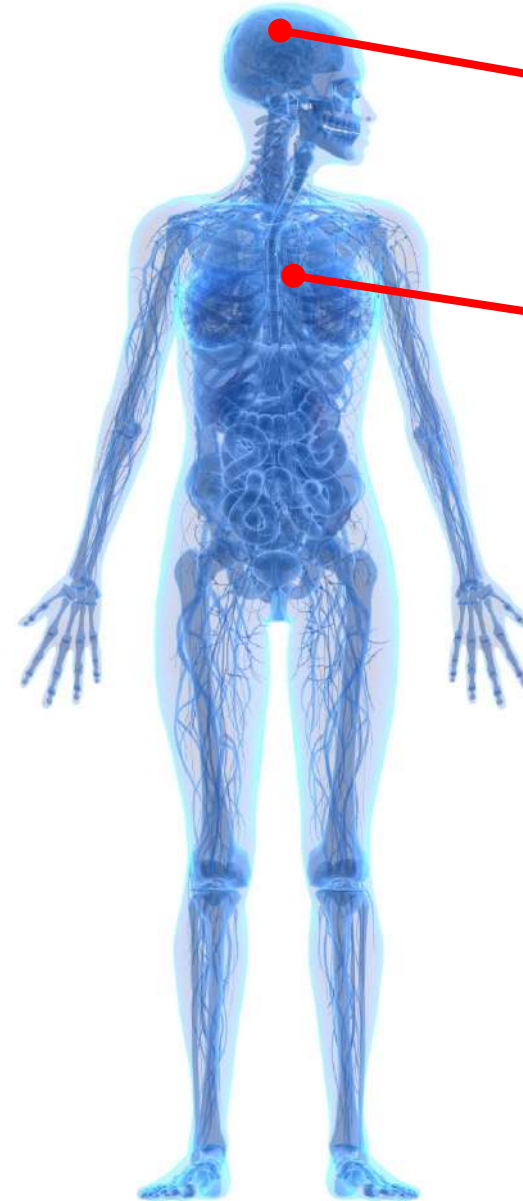
¹Department of Haematology, National Institute of Cardiology 'Dr Ignacio Chávez', Juan Badiano #1. Col. Sección XVI Del, Tlalpan, Mexico City C.P 14080, Mexico;

²Department of Cardiology, National Institute of Cardiology 'Dr Ignacio Chávez', Juan Badiano #1. Col. Sección XVI Del, Tlalpan, Mexico City C.P 14080, Mexico; and

³Department of Haematology, National Institute of Cardiology 'Dr Ignacio Chávez', Juan Badiano #1. Col. Sección XVI Del, Tlalpan, Mexico City C.P 14080, Mexico

Received 23 October 2018; first decision 13 November 2018; accepted 24 May 2019

Hematoma Subdural.



Se presenta en el hospital con un hematoma subdural

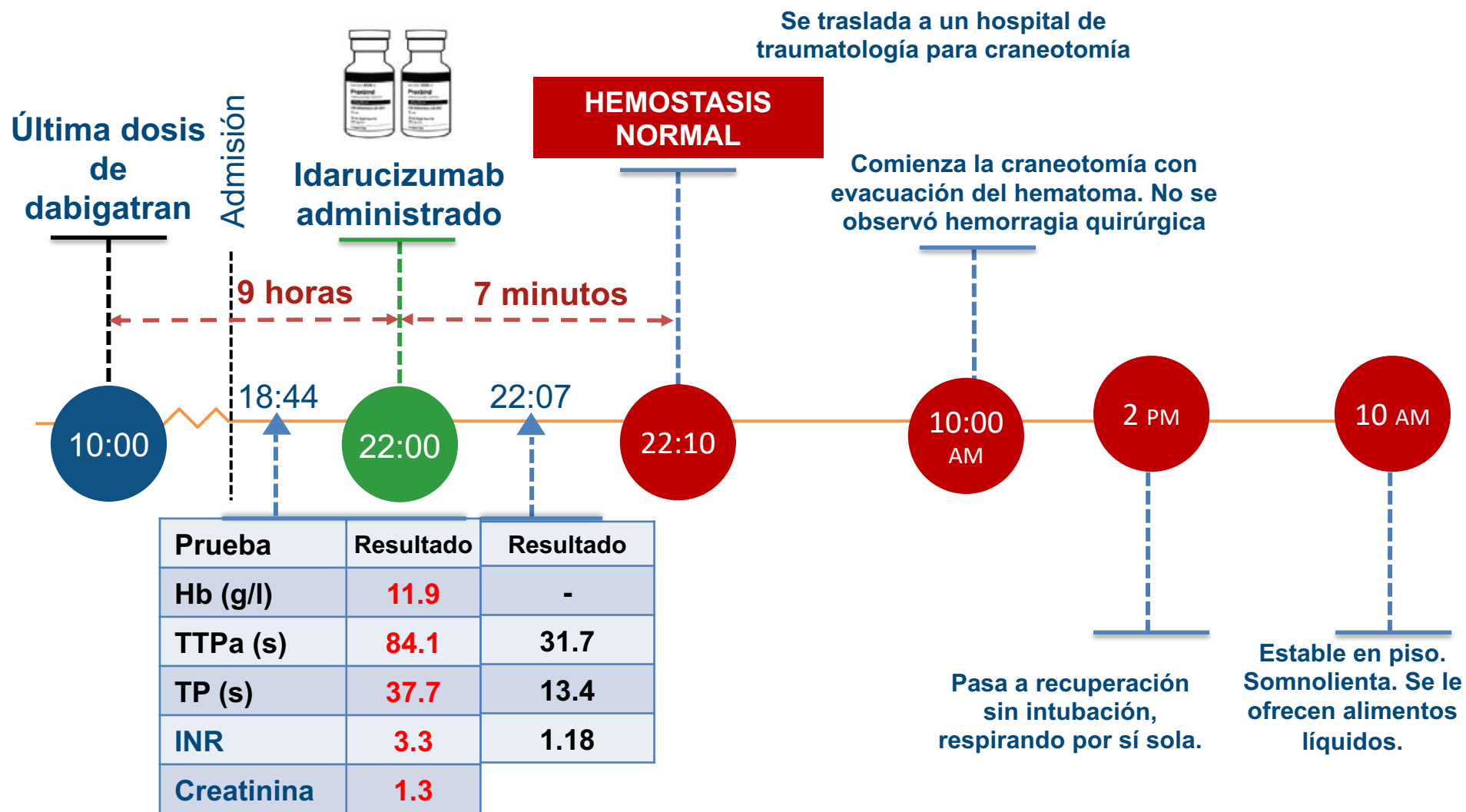
PA: 149/100 mmHg
Pulso: 90 bpm

Estado:
Estuporosa

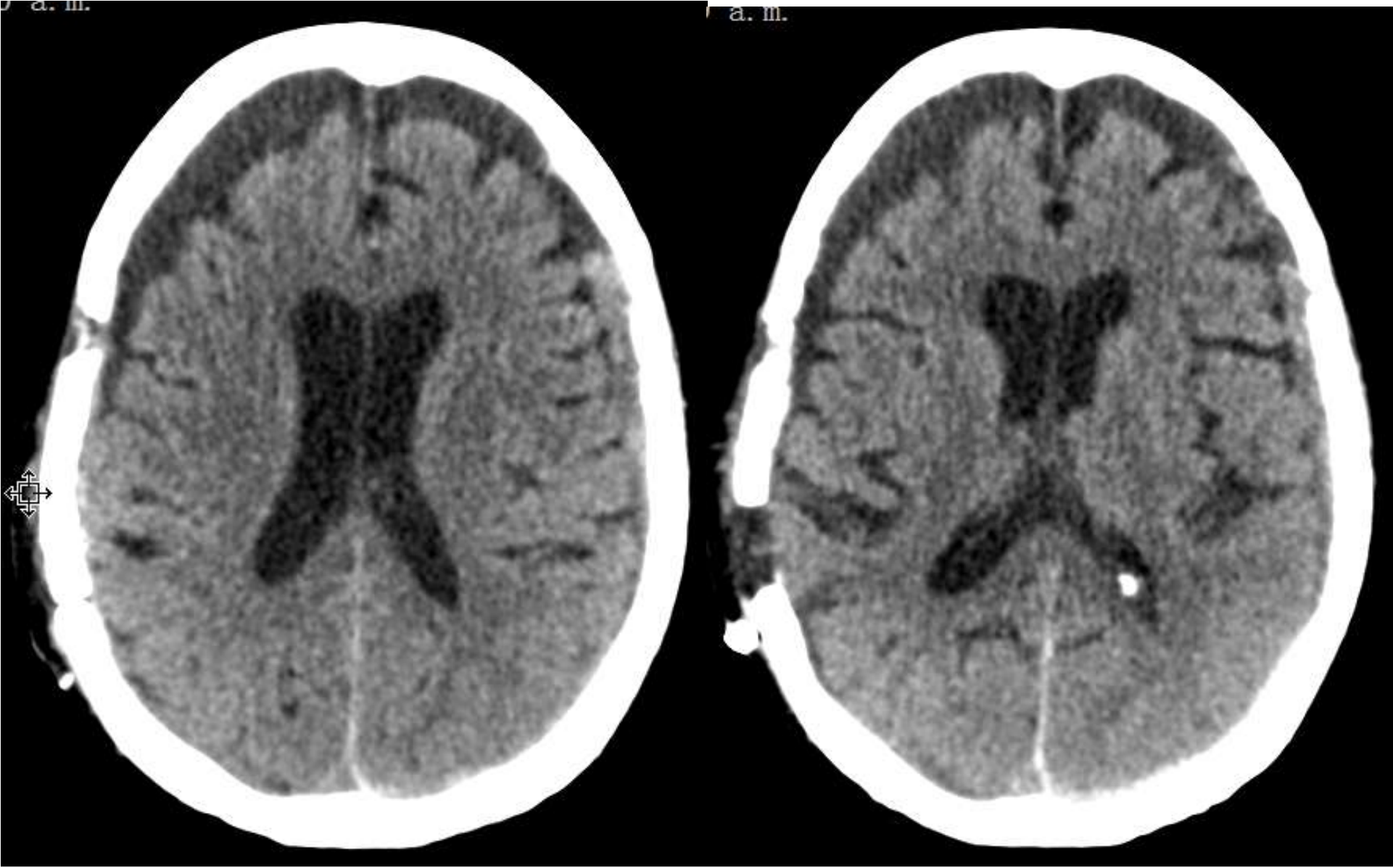
La paciente requiere craneotomía evacuadora urgente

ÚLTIMA DOSIS DE DABIGATRÁN: 9 horas antes de la admisión.

Reversión del Dabigatrán con Idarucizumab; se restableció la hemostasia en 7 minutos para realizar la cirugía urgente.

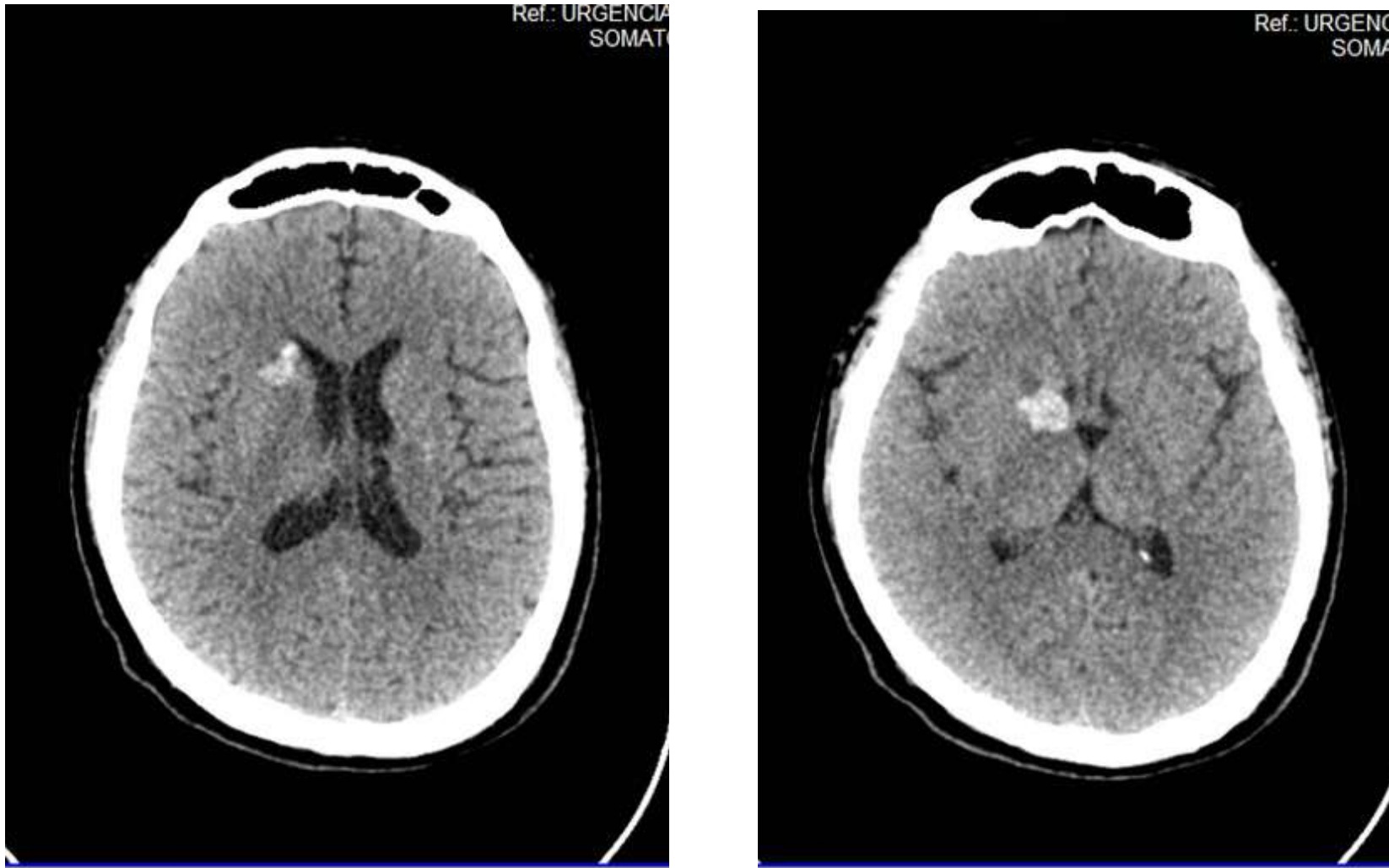


TAC DESPUES DE LA REVERSIÓN Y LA CRANEOTOMÍA



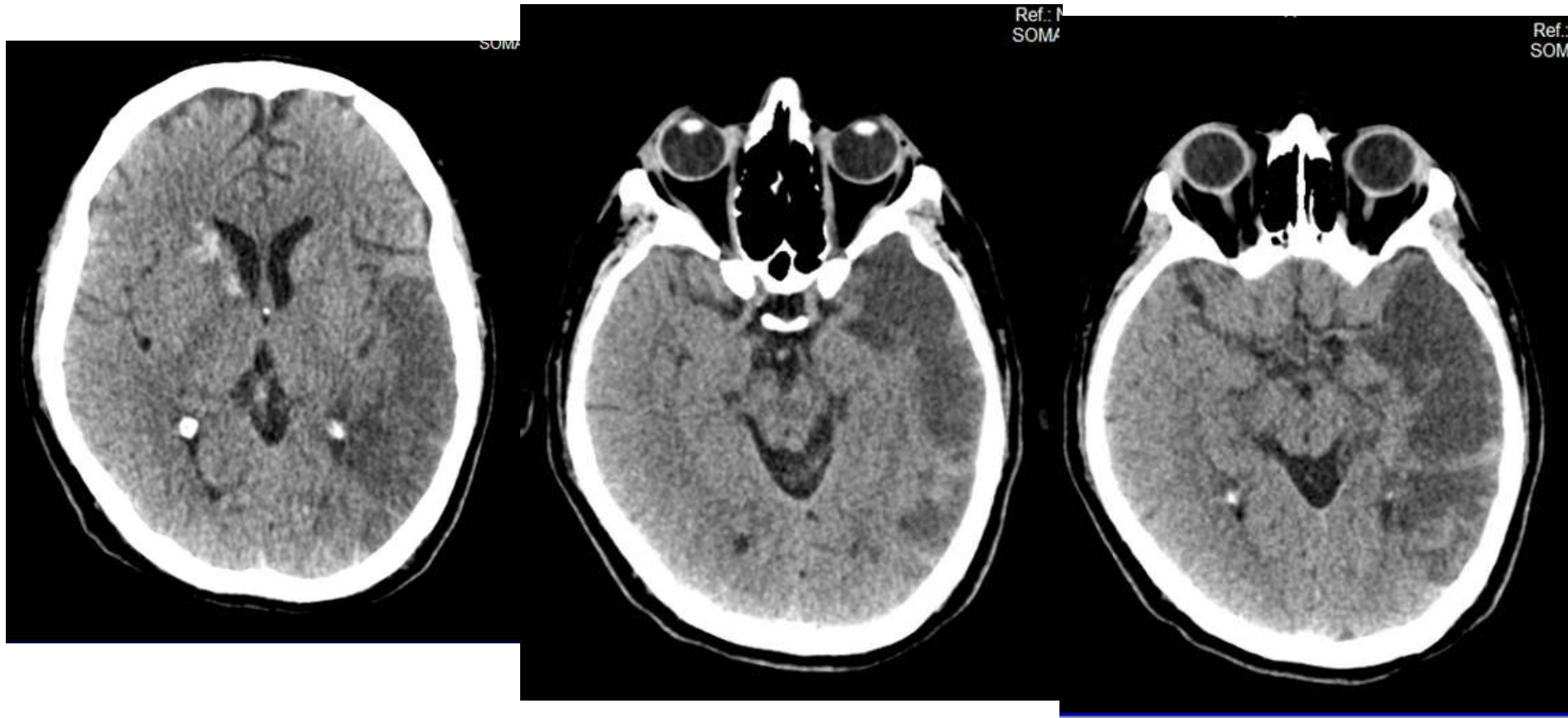
Hombre de 51 años con FA paroxística, anticoagulado con apixabán 5 mg c/12 h.
Ingresa con lenguaje incoherente a urgencias.

Tomografía a su ingreso a urgencias.

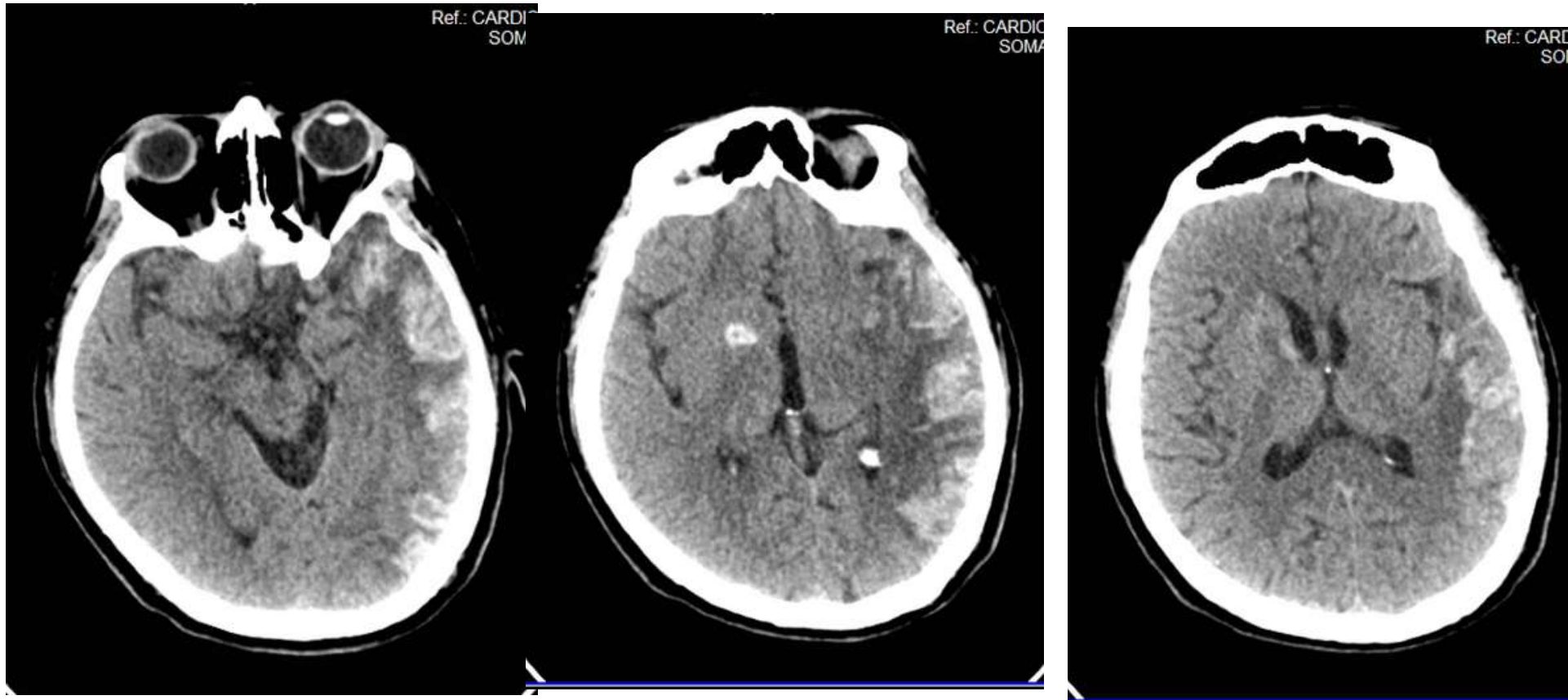


Se revierte con CCP: 25 U/kg de peso

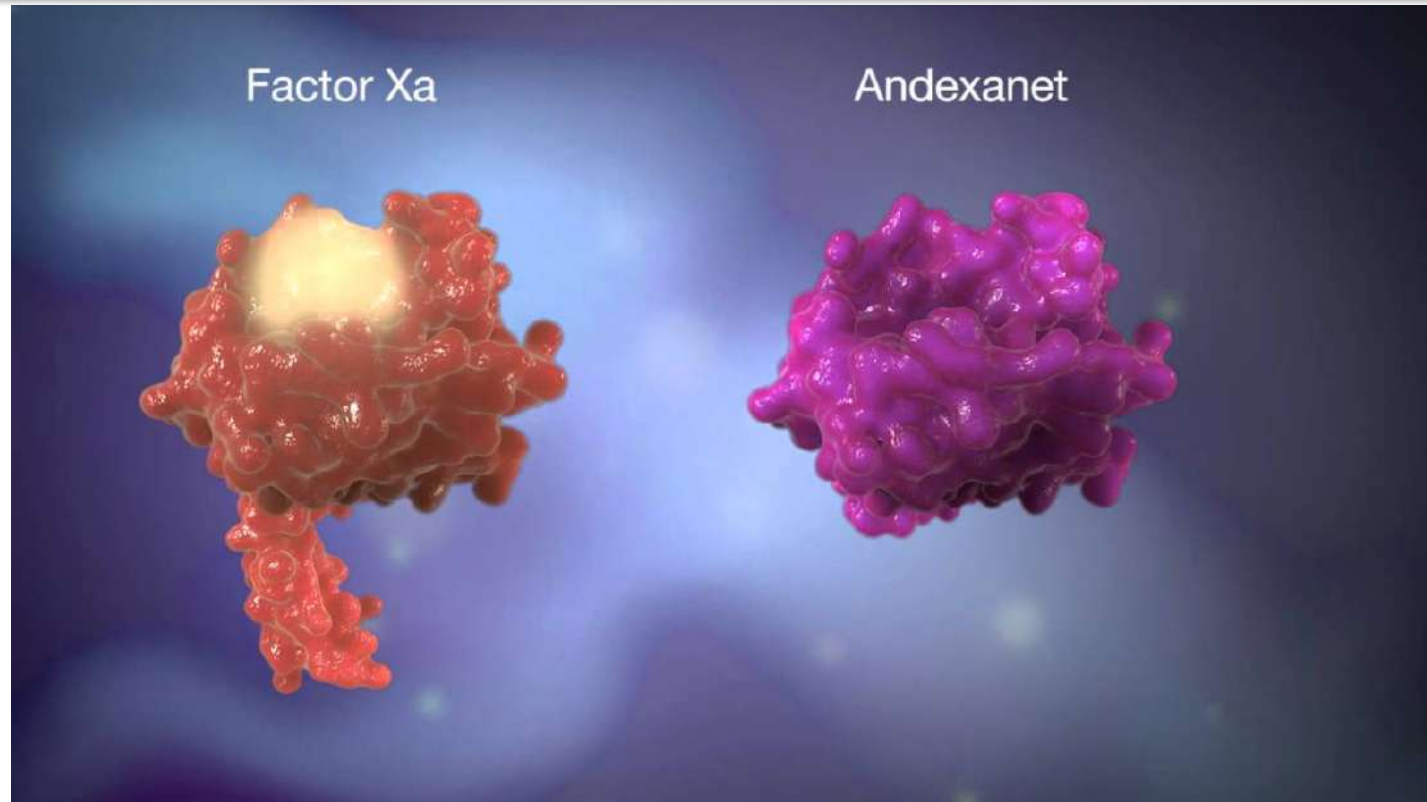
Tomografía de control 3 días después de la reversión



Tomografía de control 19 días después

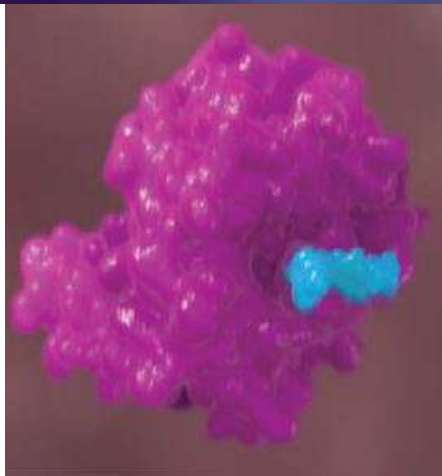


ANDEXANET ALFA. Mecanismo de acción.



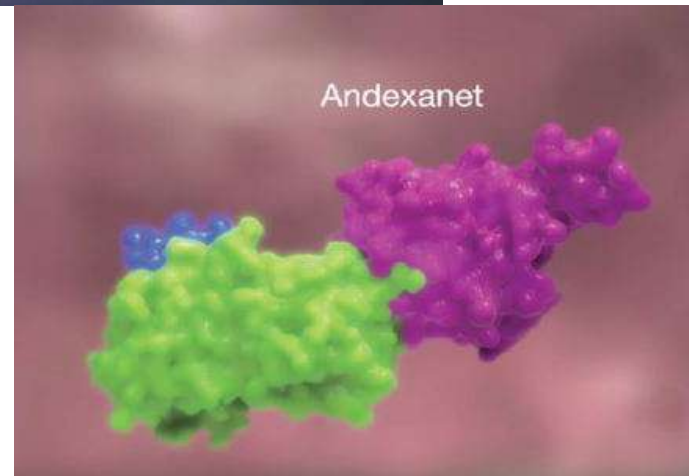
Anti-Xa directo:

Apixabán
Rivaroxabán
Edoxabán

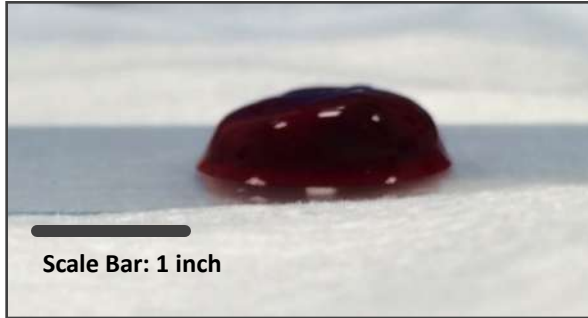


Anti-Xa indirecto:

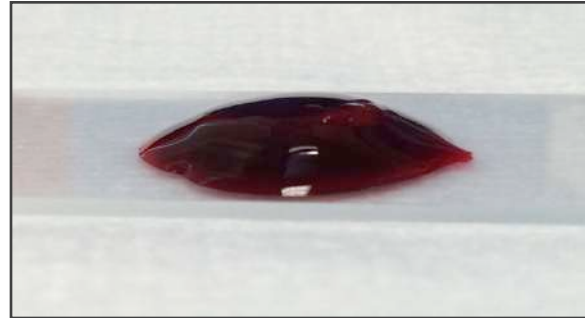
HBPM
Fondaparinux



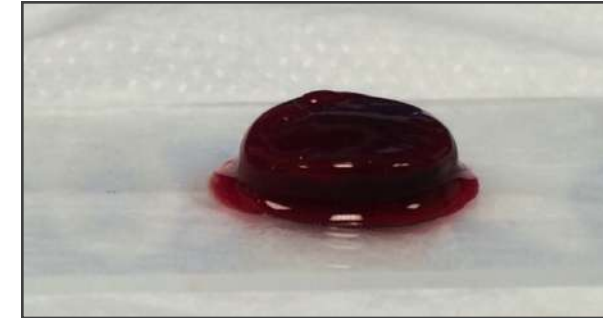
PER977 restablece la integridad del coágulo



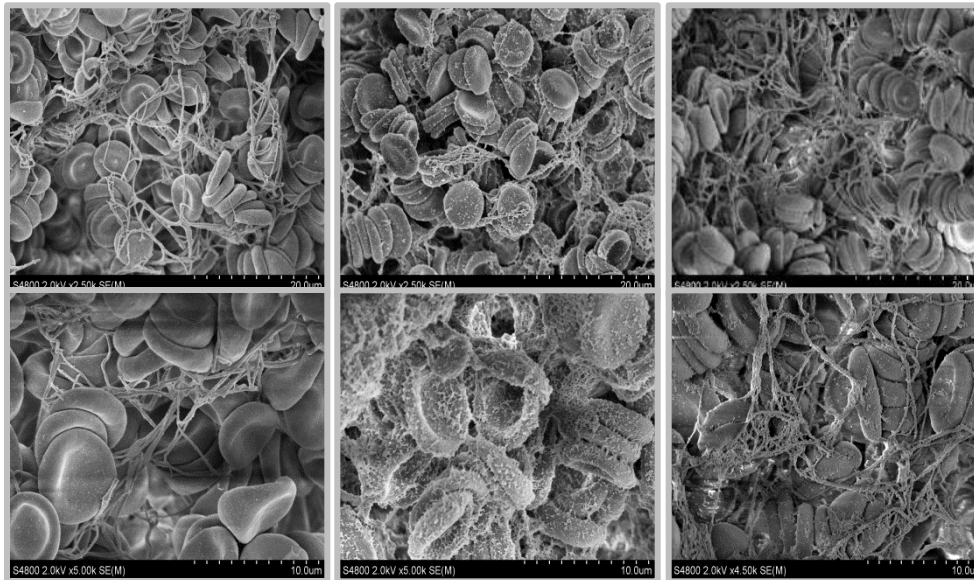
BASAL
(Pre-edoxabán)



ANTICOAGULADO
(Pre-PER977, 2.75 hrs
60 mg edoxaban p.o.)



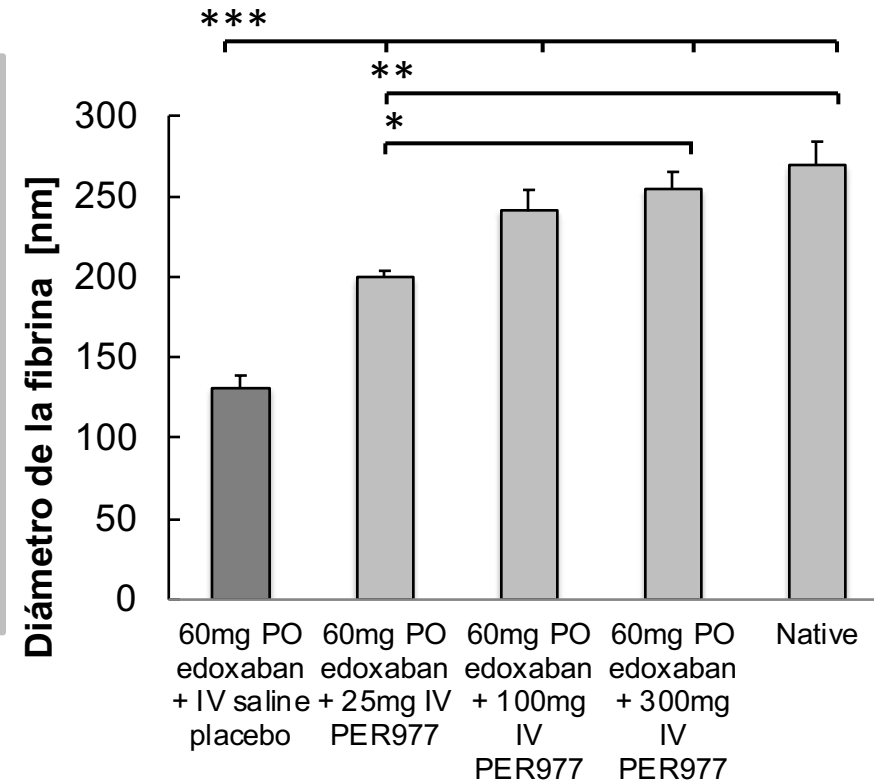
REVERTIDO
(1 hr post bolo de 100 mg i.v. de PER977)



**Pre-edoxabán
basal**

**Pre-PER977, 2.75 hrs
post 60 mg de
edoxabán**

**1 hr post
100 mg i.v. PER977**



CAMBIO DE ANTICOAGULANTE ORAL

Posibles Escenarios Clínicos

Anticoagulante Oral
Directo

Intolerancia
Dispepsia (dabigatrán)

Insuficiencia renal terminal

Prótesis valvular

SICA

Cirugía electiva

Cirugía urgente

Traumatismo

Periodo vulnerable:
Riesgo de trombosis y/o hemorragia

Otro ACOD
AVK

AVK

AVK

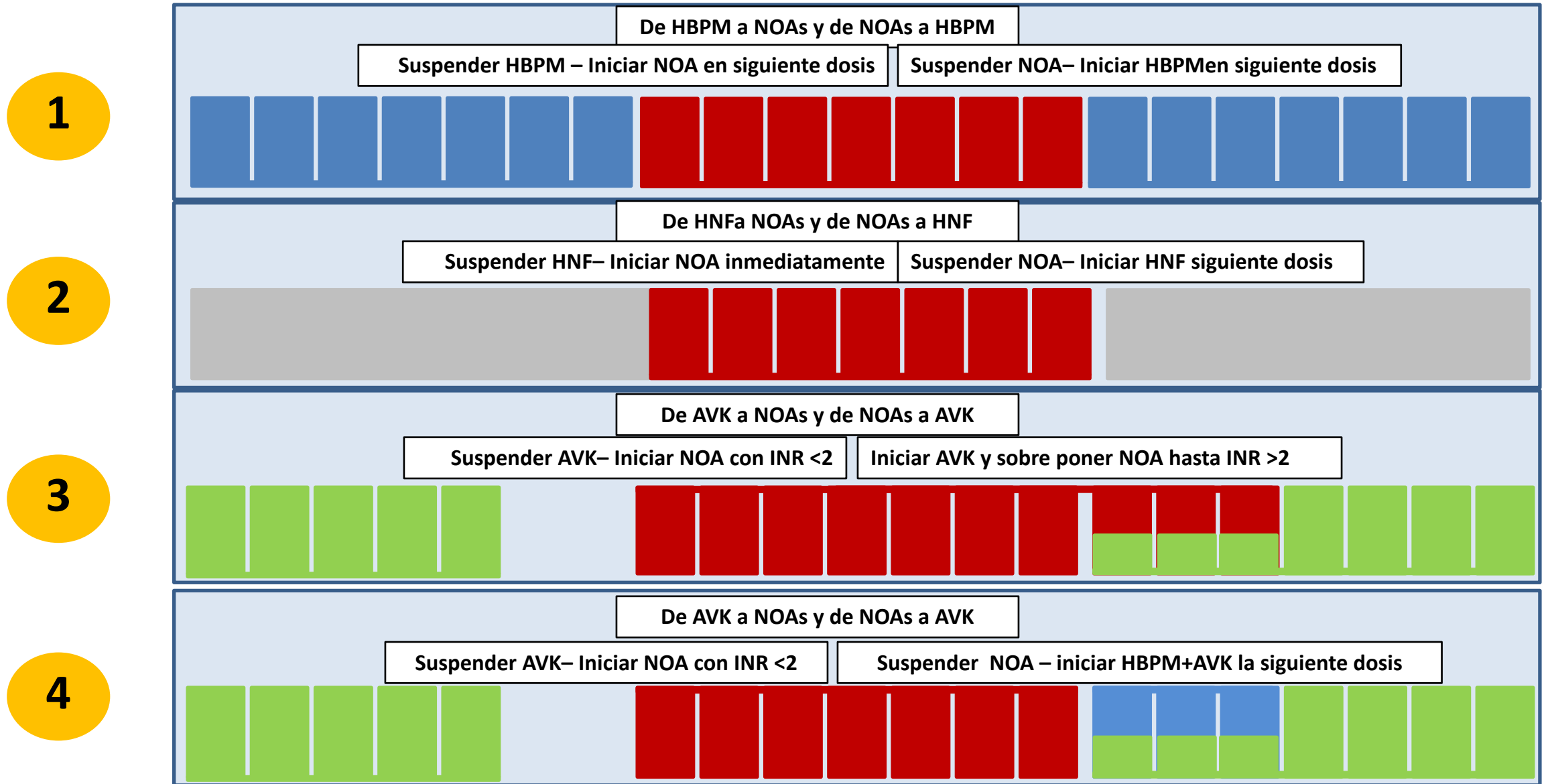
HBPM, HNF,
antiplaquetarios

Suspender

Suspender o revertir

revertir

CAMBIO DE UN ANTICOAGULANTE A OTRO



Con INR >2, suspender HBPM y seguir con AVK

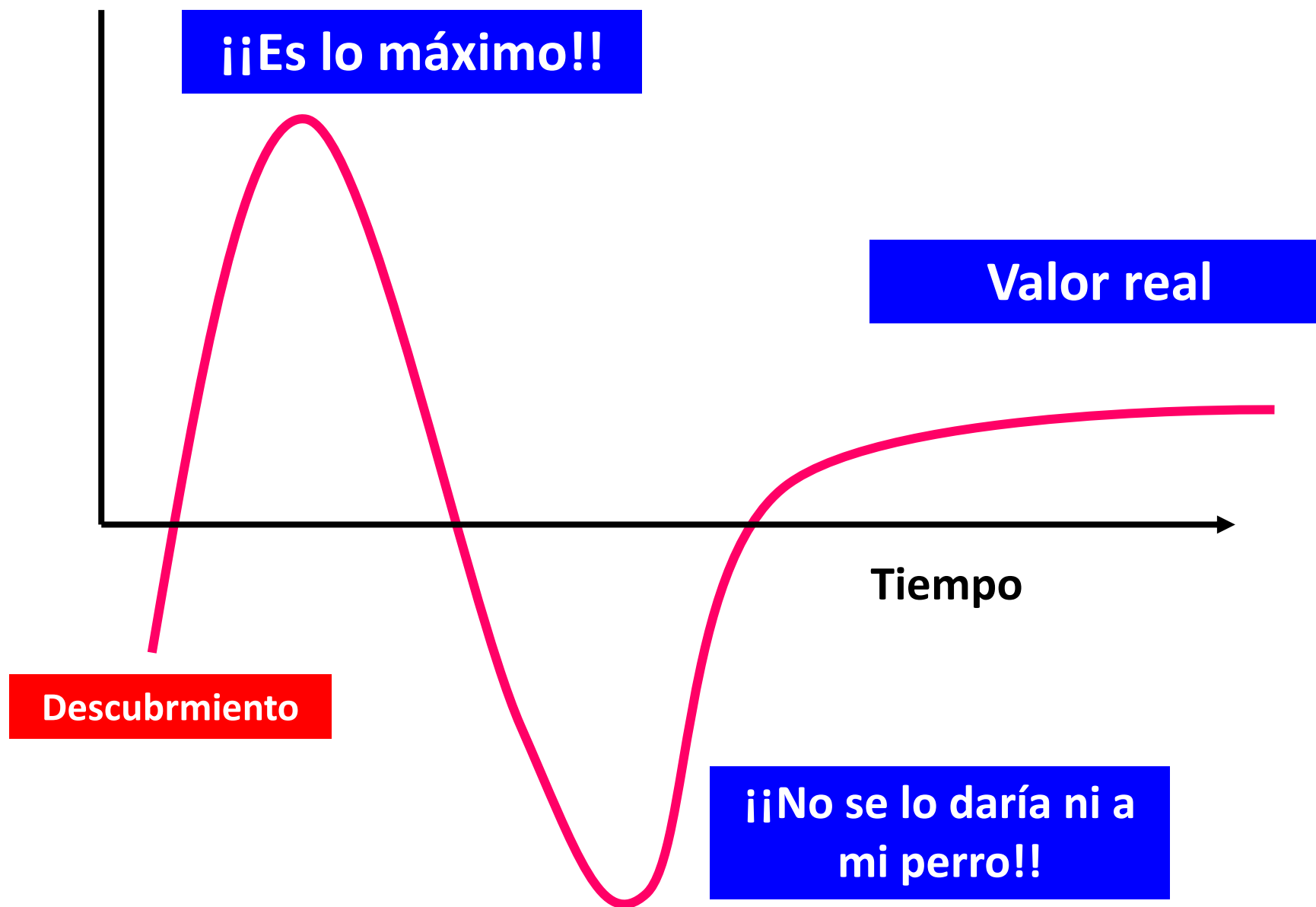
■ Heparina de Bajo Peso Molecular HBPM

■ Nuevos Anticoagulantes Orales NAO

■ Heparina no fraccionada HNF

■ Antagonistas de la Vitamina K AVK

PERCEPCIÓN SOBRE LOS NUEVOS MEDICAMENTOS



ANTES



WARFARINA



AHORA

CONCLUSIONES

- ▶ Progreso en el desarrollo de nuevos ACO en la última década: Mejorar eficacia y seguridad y facilitar el manejo anticoagulante.
- ▶ El objetivo ha sido la introducción de monoterapia.
- ▶ Se han desarrollado inhibidores específicos (anti IIa y Xa) y se estudian más.
- ▶ Los ACOD brindan una importante ventaja sobre la warfarina. Simplifican el tratamiento y son, al menos, tan eficaces en la prevención de EVC.
- ▶ Los ACOD causan menor hemorragia intracraneana que la warfarina.
- ▶ Las recientes recomendaciones dan más importancia a evitar las complicaciones hemorrágicas.
- ▶ La importancia relativa de la hemorragia puede variar con las condiciones clínicas subyacentes.
- ▶ Considerar grupos especiales de riesgo: falla renal, edad avanzada, bajo peso.
- ▶ Es necesario conocer la función renal, insistir en el apego y evitar unas cuantas interacciones medicamentosas para lograr la máxima seguridad y eficacia con su empleo.
- ▶ Los ACOD mejoran la atención de pacientes con FA, incluyendo aquellos con indicación y que no han sido tratados aún con ningún ACO.
- ▶ Cuentan con antídoto específico.