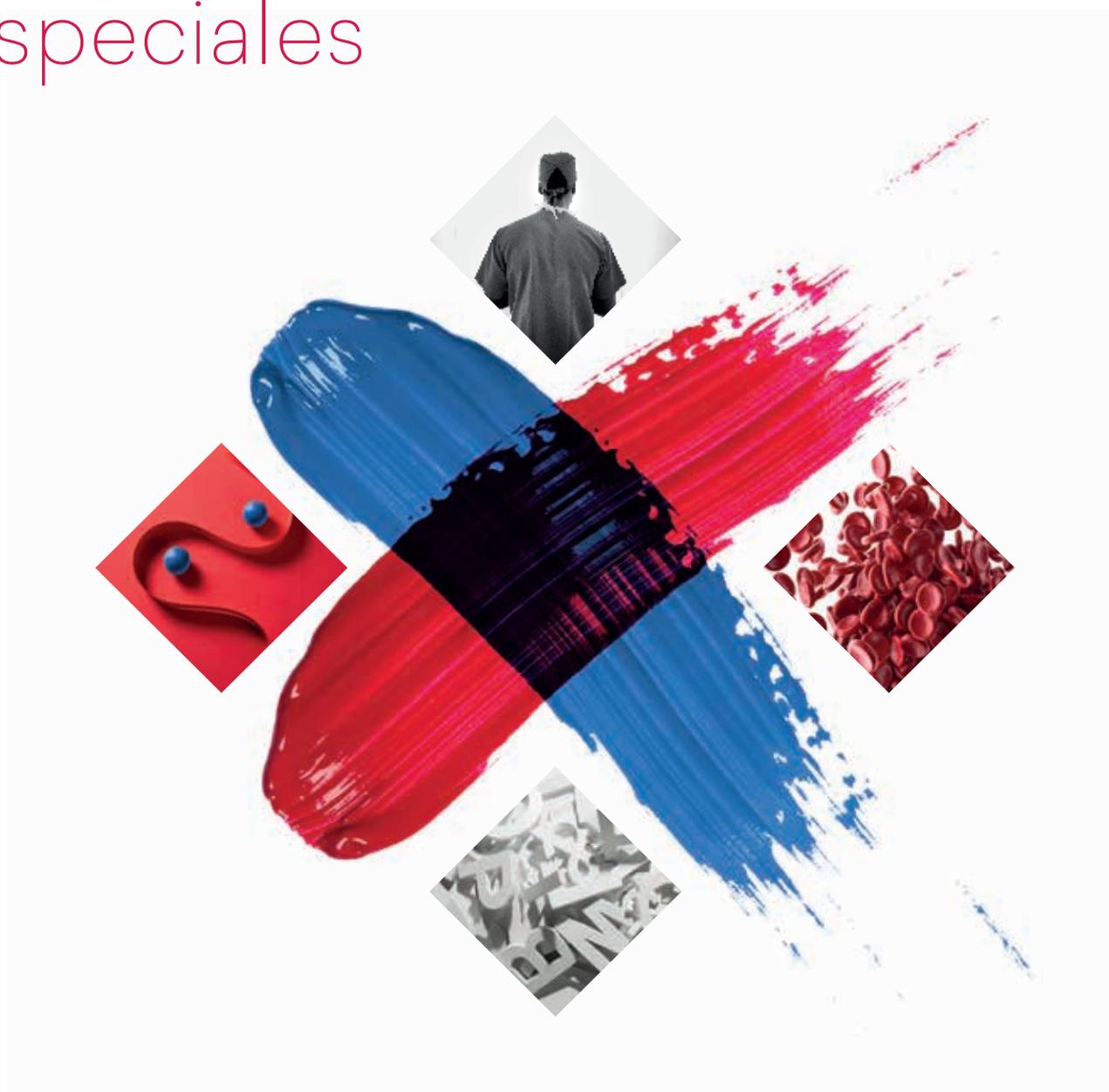


Guía

de anticoagulación
en situaciones
especiales



Autores:

Sonia Jiménez Hernández
Alfonso Martín Martínez

Título:

Guía de anticoagulación en situaciones especiales

Autores:

Dr. Alfonso Martín Martínez

Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles (Madrid).

Coordinador. Grupo de Arritmias Cardíacas y Síncope. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias

Dra. Sonia Jiménez Hernández

Médica consultora 2. Área de Urgencias. Hospital Clínic. Barcelona

Depósito legal: B 1216-2021

© 2021. Boehringer Ingelheim España, S.A.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.



Passeig de Gràcia, 101, 1.º 3.ª
08008 Barcelona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones o hallazgos propios de los autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Boehringer Ingelheim. Por consiguiente, Boehringer Ingelheim respeta la independencia de los autores y no asume responsabilidad alguna, presente o futura, sobre el contenido de este documento.

Guía

de anticoagulación
en **situaciones especiales**



ÍNDICE

Anticoagulación en la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa	3
Utilización de anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa.....	10
Manejo de la anticoagulación en situaciones especiales	15
Manejo de las complicaciones hemorrágicas y actuación ante procedimientos invasivos	18
Reintroducción de la anticoagulación tras un episodio hemorrágico o procedimiento invasivo	26
Referencias bibliográficas	27



Guía

de anticoagulación
en situaciones especiales



ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR Y LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Generalidades. Anticoagulación en urgencias

Existen varios escenarios en relación con la anticoagulación en urgencias. Podemos encontrar pacientes que llegan y que ya están anticoagulados por diferentes indicaciones (profilaxis del tromboembolismo sistémico en la fibrilación auricular, profilaxis de las recurrencias en la enfermedad tromboembólica venosa [ETV], tromboprofilaxis en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, etc.). Pero también pacientes que van a requerir inicio de anticoagulación por diferentes patologías y motivos. Además, en los pacientes anticoagulados, su situación clínica puede requerir modificaciones de las pautas de anticoagulación clásicas (pacientes con insuficiencia renal, pacientes frágiles, pacientes oncológicos), cambios en el tipo de anticoagulante utilizado o necesidad de interrumpir el tratamiento anticoagulante por requerir la realización de determinados procedimientos.

La anticoagulación (en sus diferentes modalidades) es considerada un tratamiento de alto riesgo porque puede provocar, si no es manejada de forma adecuada, la aparición de sangrados de mayor o menor gravedad o de recurrencias tromboembólicas.

Existen diferentes modalidades de anticoagulación que de forma somera pueden dividirse en anticoagulación parenteral y anticoagulación oral. Cada una de ellas tiene indicaciones y momentos en el proceso de la indicación determinados que es necesario conocer. Asimismo, los diferentes fármacos utilizados pueden presentar contraindicaciones tanto farmacológicas como clínicas e incluso de indicación¹.

En la última década se han desarrollado nuevos fármacos anticoagulantes que han sido ensayados en las distintas indicaciones y también en pacientes con situaciones clínicas complejas para la anticoagulación.

El conocimiento de las indicaciones, contraindicaciones, formas y manejo ante diferentes situaciones y complicaciones de la anticoagulación es fundamental para la medicina de urgencias y emergencias.

Por todo ello, es esencial conocer el riesgo tromboembólico de cada paciente dentro de cada indicación, para adecuar el tratamiento anticoagulante, a la vez que es necesario valorar el riesgo hemorrágico ante determinadas situaciones clínicas y ante la necesidad de realización de determinados procedimientos.

Anticoagulantes y pautas para la tromboprofilaxis en la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica diaria de los servicios de urgencias hospitalarios². Gran parte de su relevancia clínica se basa en que es un factor independiente para el desarrollo de tromboembolia arterial, fundamentalmente en forma de ictus, cuyo riesgo incrementa por 5; además, también incrementa la extensión anatómica, la mortalidad, la tasa de recurrencias y la discapacidad residual de estos³. Se trata, por tanto, de una de las principales causas de ictus prevenible, por lo que la profilaxis de la tromboembolia es la estrategia de manejo fundamental de la FA en todos los ámbitos asistenciales^{4,5} y su prescripción sistemática y precoz a los pacientes de riesgo constituye un objetivo de salud pública⁶.

La anticoagulación ha demostrado reducir el riesgo de ictus en pacientes con FA de forma muy acusada ($\approx 70\%$) en múltiples estudios y también ha mostrado una reducción de la mortalidad en casi un 30 %, resultados muy superiores a los obtenidos con los antiagregantes plaquetarios⁷, y por ello se considera la tromboprofilaxis de elección en los pacientes



de alto riesgo de tromboembolia⁸. En este sentido, la prescripción de anticoagulación en los servicios de urgencias de España ha demostrado asociar una reducción en la mortalidad al año de casi el 50 %, con un alto nivel de seguridad⁹. Existen varios agentes anticoagulantes de utilidad para este fin: heparina (principalmente durante la cardioversión), anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK) y anticoagulantes orales directos (ACOD) inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor X activado (Xa) (rivaroxabán, apixabán, edoxabán)⁴⁻⁶.

Estos fenómenos de tromboembolia pueden presentarse en tres situaciones clínicas diferentes, y en todas ellas la anticoagulación constituye la profilaxis más efectiva⁴.

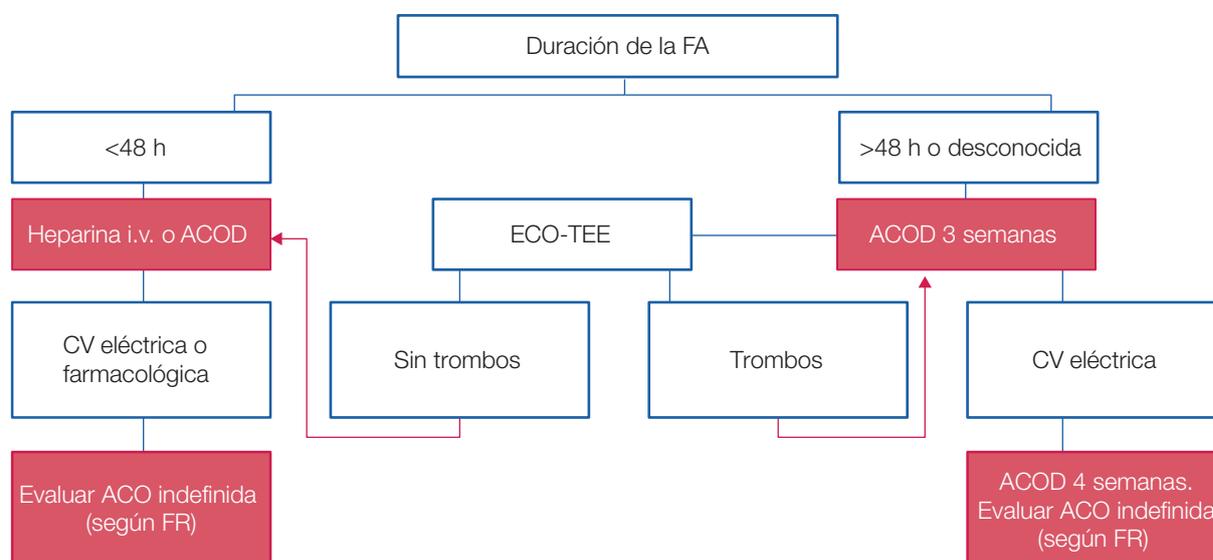
Tromboprofilaxis durante la restauración del ritmo sinusal

Tras la cardioversión de la FA existe riesgo de formación de trombos auriculares debido al aturdimiento auricular y a otros mecanismos de trombogénesis que suceden durante el procedimiento y sobre todo en los primeros días tras este^{4,5,8}. Estos trombos tienen el riesgo de causar fenómenos de tromboembolia arterial a distancia, riesgo que se incrementa si la duración del episodio es prolongada; así, la tasa de ictus pericardioversión es del 0,2-0,9 % si la duración es menor de 48 h¹⁰, pero se eleva hasta un 5 % en episodios de duración más prolongada, especialmente si coexisten factores de riesgo de tromboembolia¹¹. Por ello, el factor decisivo es la duración del episodio y, aunque ha surgido debate al respecto^{10,11}, existe consenso generalizado en establecer el límite de seguridad en las 48 h siguientes al inicio del episodio^{4-6,8}. En cualquier caso, cuanto más precoz sea la cardioversión, mayor será la seguridad del intento (en especial si se logra realizar dentro de las primeras 12 horas)¹¹.

Si la FA tiene menos de 48 horas de evolución y en ausencia de valvulopatía mitral o antecedentes de embolismo previo, se considera que el riesgo embólico es bajo y se puede intentar realizar la cardioversión con seguridad tras administrar una dosis de heparina o de un ACOD^{4,5,8}. Si la duración del episodio es superior a 48 horas o desconocida, o cuando existe valvulopatía mitral o antecedentes de embolismo arterial, el riesgo de embolismo es muy elevado (>5 %), por lo que es precisa la anticoagulación 3 semanas antes y 4 semanas después del intento de cardioversión, con fármacos dicumarínicos (índice internacional normalizado [INR]: 2-3) o ACOD^{4,5,8}. Esta última opción resulta muy atractiva, ya que en los ensayos clínicos han mostrado una seguridad y efectividad al menos comparable a la terapia conjunta habitual (heparina + AVK), con un proceso más rápido y sencillo¹². Además, los ACOD han demostrado una reducción de los costes del proceso de cardioversión electiva, un incremento de la calidad percibida y la satisfacción de los pacientes¹³ y una significativa reducción del tiempo hasta la cardioversión, lo que en un registro español reciente se ha asociado con una mayor tasa de éxitos en la restauración del ritmo sinusal¹⁴. Por otro lado, en los pacientes anticoagulados previamente con AVK o ACOD, la cardioversión puede realizarse con seguridad siempre que el cumplimiento terapéutico sea correcto^{4,8}.

El riesgo de tromboembolia no difiere entre la cardioversión eléctrica, farmacológica o espontánea, por lo que las indicaciones de profilaxis son las mismas⁴; asimismo, estas recomendaciones también son aplicables al flúter auricular^{5,6,8}. La mayoría de los pacientes (~65 %) sometidos a cardioversión presentan algún factor de riesgo que hará aconsejable mantener la anticoagulación de manera indefinida, por lo que en todos los casos se debe evaluar el riesgo embólico a largo plazo⁴. El algoritmo que se debe seguir para la tromboprofilaxis en la restauración del ritmo sinusal se detalla en la figura 1.

Figura 1 Tromboprofilaxis durante la restauración del ritmo sinusal en la FA no valvular



ACO: anticoagulación oral; ACOD: anticoagulante oral directo; CV: cardioversión; ECO-TEE: ecocardiograma transesofágico; FA: fibrilación auricular; FR: factores de riesgo.

Fibrilación auricular asociada a valvulopatía

Se define FA valvular como aquella que aparece en pacientes con una estenosis mitral moderada o grave o en aquellos portadores de una prótesis mecánica o en los que está previsto el implante en los próximos meses¹⁵.

La incidencia de tromboembolia es extremadamente alta en estos pacientes (22-32 %/año), de manera que se debe prescribir anticoagulación indefinida con AVK⁴⁻⁶. Los ACOD no están aprobados para la FA valvular, aunque sí pueden utilizarse en pacientes con otras valvulopatías nativas y en pacientes con prótesis biológicas o con prótesis aórticas con implante transcáteter³.

Trombopprofilaxis a largo plazo en la fibrilación auricular no valvular

Dadas las catastróficas consecuencias del ictus asociado a FA, la trombopprofilaxis más eficaz es la más precoz. Por ello, la anticoagulación es siempre una estrategia de manejo que se debe plantear e iniciar en todos los ámbitos asistenciales ante un paciente con FA, sea cual sea su motivo de consulta⁴.

Para facilitar la prescripción en la práctica diaria, se han establecido escalas de estratificación del riesgo que identifican los factores de alto riesgo de desarrollar tromboembolia. La escala CHA₂DS₂-VASc (tabla 1) es sencilla y reproducible y es considerada de elección por las principales sociedades científicas y autoridades nacionales reguladoras^{4-6,8,15,16}. Según esta escala, se debe prescribir anticoagulación a los pacientes con FA y una puntuación >1 punto, mientras que en los pacientes con una puntuación de 0 (varones de menos de 65 años, con FA aislada y sin factores de riesgo) se recomienda no administrar ningún tratamiento antitrombótico u, opcionalmente, antiagregación^{4,5,8}. Para los pacientes con una puntuación de 1 (salvo el sexo femenino), se recomienda sopesar los beneficios y

riesgos de la anticoagulación, teniendo siempre en cuenta los deseos del paciente. Dados sus beneficios, se recomienda la prescripción de anticoagulación^{3,17}, especialmente con ACOD, ya que el beneficio clínico neto en estos pacientes de riesgo intermedio es mucho mayor que con los AVK (en particular, dabigatrán y apixabán)¹⁸.

También se ha demostrado un riesgo de tromboembolia en el flúter auricular, por lo que se recomienda el mismo esquema terapéutico que en la FA^{4,5,8}.

Además de valorar el riesgo de tromboembolia, es fundamental valorar también de forma paralela y sistemática el riesgo de hemorragia y la existencia de contraindicaciones para la anticoagulación^{4-6,8}. En general, existen muy pocas contraindicaciones absolutas para la anticoagulación (tabla 2)⁴⁻⁸ y, en cualquier caso, nunca se debe perder de vista que la consecuencia de no anticoagular a un paciente con FA puede ser devastadora^{3,6,7}.

De un modo práctico, es conveniente aplicar un esquema de estratificación del riesgo hemorrágico, como el HAS-BLED¹⁹, adoptado por la mayoría de las sociedades científicas⁴⁻⁶ y en el que se considera de alto riesgo de sangrado una puntuación igual o superior a 3 (tabla 3). En cualquier caso, los beneficios de la anticoagulación son tan grandes que, a cualquier puntuación de la escala HAS-BLED, los beneficios de la anticoagulación son superiores a sus riesgos²⁰. Por ello, una puntuación alta en dicha escala no contraindica el tratamiento anticoagulante, sino que indica la necesidad de un control más estricto de la anticoagulación, la existencia de factores de riesgo hemorrágico tratables (hipertensión, fármacos, tóxicos) o la conveniencia de cambiar el AVK por un fármaco más seguro como son los ACOD^{4-6,8}.

Tabla 1

Escala CHA₂DS₂-VASc para la estratificación del riesgo de tromboembolia a largo plazo en la fibrilación auricular no valvular

Factor de riesgo	Puntuación
C (<i>cardiac failure</i>): insuficiencia cardíaca/difunción ventricular izquierda	1
H (<i>hypertension</i>): hipertensión arterial	1
A (<i>age</i>): edad ≥75 años	2
D (<i>diabetes</i>): diabetes mellitus	1
S (<i>stroke</i>): ictus o accidente isquémico transitorio previo	2
V (<i>vascular</i>): enfermedad arterial (infarto de miocardio, arteriopatía periférica o placa aórtica complicada)	1
A (<i>age</i>): edad ≥65 años	1
Sc (<i>sex category</i>): sexo (femenino)	1

Tabla 2

Contraindicaciones para la anticoagulación oral a largo plazo

Hemorragia grave en los últimos 6 meses
Alteraciones graves de la hemostasia
Complicaciones hemorrágicas graves previas por anticoagulantes
Embarazo o lactancia*
Crisis convulsivas mal controladas
Traumatismo grave o cirugía recientes (3 meses)
Cumplimiento terapéutico o seguimiento previsiblemente deficientes
Hepatopatía crónica avanzada (estadio C de Child-Prough)
Hipertensión arterial mal controlada
Alcoholismo, consumo de sustancias de abuso
Demencia grave
Esperanza de vida <6 meses

* Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K y anticoagulantes orales directos (las heparinas no están contraindicadas).

Tabla 3

Escala HAS-BLED para la estratificación del riesgo de sangrado durante el tratamiento anticoagulante en la fibrilación auricular no valvular

Factor de riesgo	Puntuación
H: hipertensión arterial	1
A: alteración de la función hepática o renal (1 punto cada una)	1 o 2
S (stroke): ictus o accidente isquémico transitorio	1
B (bleeding): antecedentes de sangrado	1
L: INR lábil	1
E: edad avanzada (>65 años)	1
D (drugs): fármacos o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

INR: índice internacional normalizado.

La anticoagulación se puede realizar con dicumarínicos, manteniendo siempre un INR entre 2 y 3⁷. Sin embargo, y a pesar de su efectividad, su utilización en la práctica diaria es insuficiente en todos los ámbitos asistenciales, debido a múltiples inconvenientes que se detallan en el apartado «Beneficios respecto a la anticoagulación clásica en la fibrilación auricular», que reducen su efectividad e incrementan sus efectos adversos (sobre todo hemorrágicos; en particular, a nivel intracraneal)²¹.

Para intentar solventar estos inconvenientes, se han desarrollado fármacos anticoagulantes orales dirigidos a una única diana terapéutica, los ACOD inhibidores de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán),

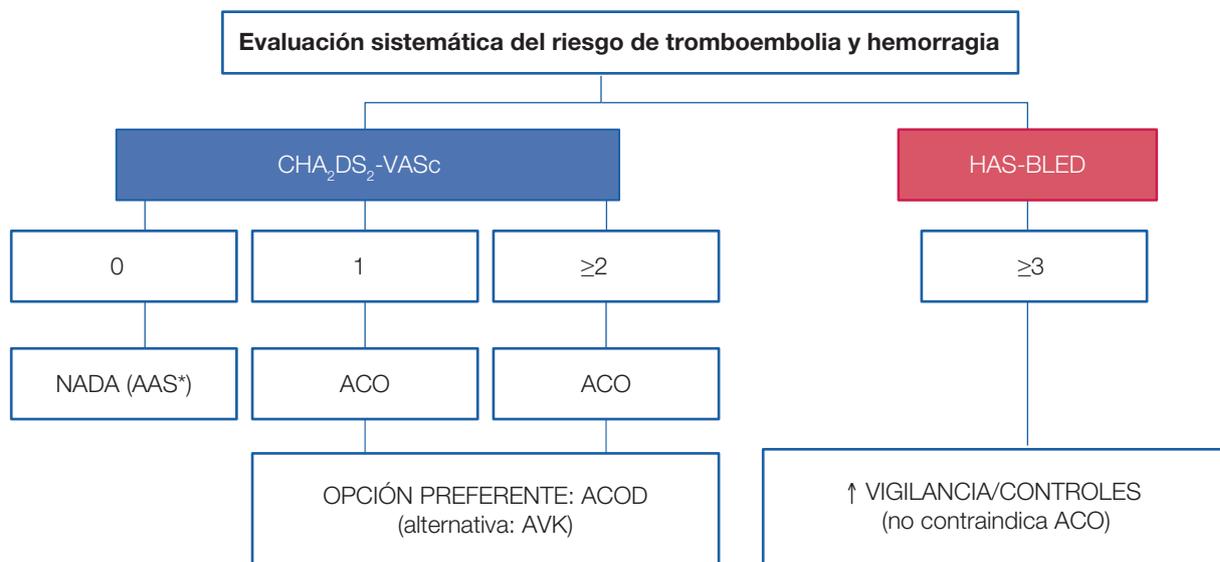
que, como se verá más adelante, presentan una efectividad igual o superior a los dicumarínicos, con una dosificación más cómoda, sin necesidad de controles terapéuticos, con muy escasas interacciones y con una drástica reducción en la tasa de hemorragias intracraneales, la complicación más temible de los dicumarínicos²². Por ello, y de acuerdo con las sociedades científicas y sus guías de práctica clínica, los ACOD constituyen los anticoagulantes de elección para la tromboprolifaxis a largo plazo en la FA no valvular (figura 2)^{4-6,8}. En este sentido, es especialmente importante prescribir la dosis adecuada a cada paciente (de acuerdo con su función renal y comorbilidad), como se muestra en la figura 3, ya que el tratamiento con dosis más bajas de las recomendadas se asocia con un incremento de los efectos secundarios e incluso de la mortalidad, sin una disminución de las hemorragias⁸. Por último, es fundamental evaluar las posibles interacciones farmacológicas, que se detallan de forma exhaustiva en las guías de práctica clínica^{5,8}. Precisamente, las Guías EHRA de 2018 proponen un algoritmo de selección de ACOD según las interacciones farmacológicas o riesgo hemorrágico, recomendando que en pacientes con riesgo de sangrado desproporcionado y no modificable se puede considerar dabigatrán 110 mg⁸.

Anticoagulantes y pautas en la enfermedad tromboembólica venosa

El tratamiento de la ETV en sus dos formas principales de presentación, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar (TEP), se ha dividido clásicamente en varias fases: fase aguda, fase de mantenimiento precoz y fase de mantenimiento tardío (figura 4)¹.

En la fase aguda, tras el diagnóstico, el tratamiento se basa en la anticoagulación parenteral mediante la utilización de

Figura 2 Algoritmo de prescripción de tromboprolifaxis a largo plazo en la fibrilación auricular no valvular



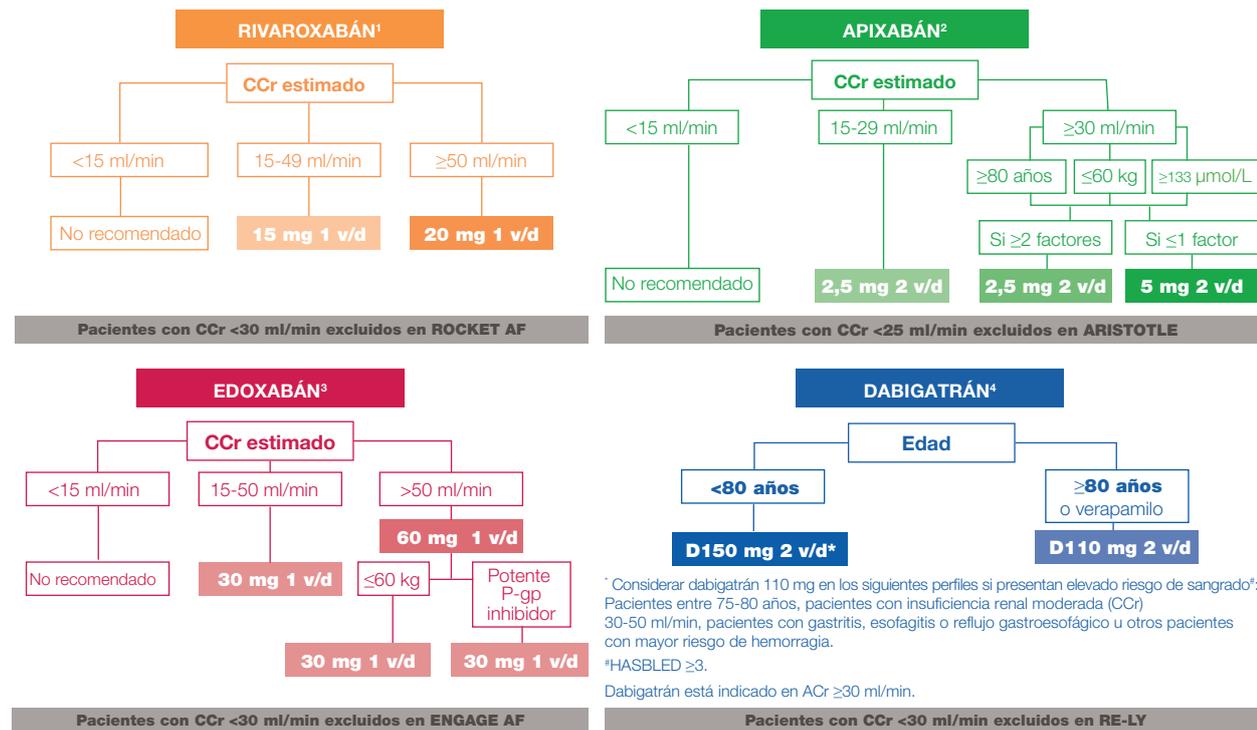
* AAS: solo si el paciente rechaza la ACO tras información detallada del riesgo/beneficio.
AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulación oral; ACOD: anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán);AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.

heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o fondaparinux. Este tratamiento debe realizarse durante un mínimo de cinco días antes de pasar al tratamiento con fármacos anticoagulante orales, los AVK o los ACOD. Se recomienda comenzar la anticoagulación oral con AVK el tercer día tras haber iniciado el tratamiento parenteral

y, tras dos días consecutivos de INR en intervalo terapéutico (INR entre 2 y 3), puede suspenderse la anticoagulación parenteral. Los fármacos utilizados para las diferentes modalidades de anticoagulación en la ETV serían las siguientes:

- HNF: ejerce su acción anticoagulante uniéndose y potenciando la antitrombina en la inactivación de una se-

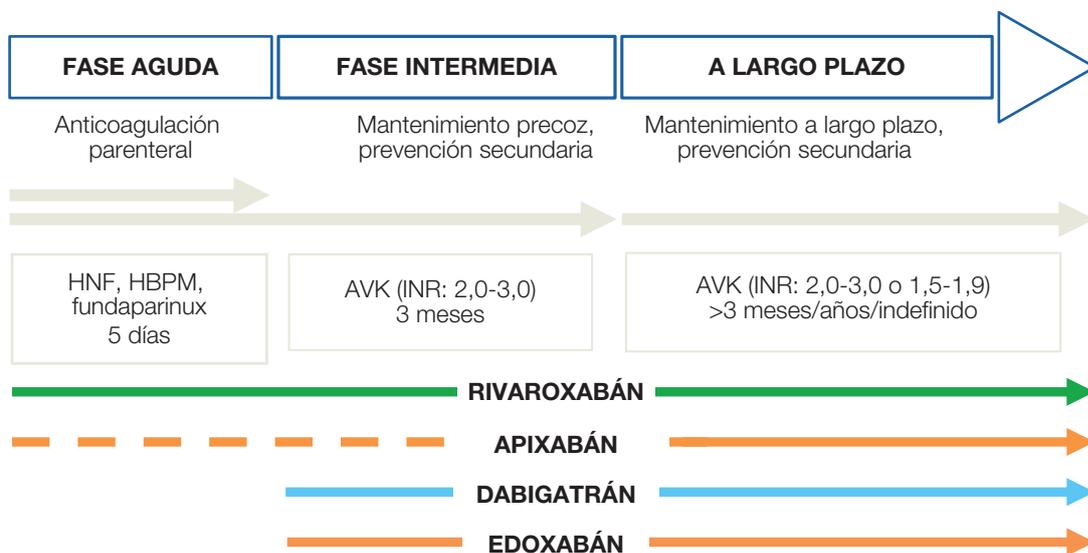
Figura 3 ¿Cómo se dosifica cada ACOD?



* Considerar dabigatrán 110 mg en los siguientes perfiles si presentan elevado riesgo de sangrado*: Pacientes entre 75-80 años, pacientes con insuficiencia renal moderada (CCr) 30-50 ml/min, pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico u otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia.
*HASBLED ≥3.
Dabigatrán está indicado en ACR ≥30 ml/min.

ACOD: anticoagulante de acción directa; CCr: aclaramiento de creatinina.
1. Ficha técnica de rivaroxabán. 2. Ficha técnica de apixabán. 3. Ficha técnica de edoxabán. 4. Ficha técnica de dabigatrán.

Figura 4 Fases del tratamiento anticoagulante de la enfermedad tromboembólica venosa y fármacos recomendados



Modificada de Kearon et al.¹.
AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; INR: índice internacional normalizado.

rie de factores de coagulación activados, sobre todo la trombina (IIa). Habitualmente se utiliza por vía intravenosa en infusión continua, pero también es eficaz y segura por vía subcutánea. Requiere monitorización mediante el tiempo de tromboplastina parcial activado, que debe ser 1,5 a 2,5 veces el control. Para ello, se emplea un ritmo de infusión inicial de 18 UI/kg/h. Además de la infusión continua, se suele administrar un bolo de 80 UI/kg para conseguir un efecto anticoagulante más rápido. Actualmente, la HNF se reserva para pacientes en los que se considera la utilización de tratamiento fibrinolítico (TEP de riesgo intermedio o alto) y para pacientes con alto riesgo de sangrado que van a ser anticoagulados.

- HBPM: proceden del fraccionamiento de la HNF por métodos químicos o enzimáticos. Poseen una elevada acción antifactor Xa (superior a la de la HNF). Existen algunos metanálisis que sugieren que las HBPM son algo superiores en términos de eficacia (recurrencias tromboembólicas) y seguridad (sangrados mayores) frente a la HNF para el tratamiento de la fase aguda de la ETEV. No requieren monitorización de su efecto anticoagulante.
- Fondaparinux: pentasacárido sintético que inhibe de forma selectiva el factor Xa sin inactivar la trombina. No hay necesidad de monitorización. Su eficacia y seguridad para el tratamiento de la fase aguda de la trombosis venosa profunda y la TEP es similar a las HBPM en cuanto a resultados en comparación con la HNF. Una ventaja potencial de este fármaco es que no se asocia a trombocitopenia inducida por heparina.
- AVK (acenocumarol y warfarina): antagonistas de la vitamina K, lo que produce una disminución de los factores dependientes de esta (II, VII, IX y X). Su administración se debe iniciar en concomitancia con la HBPM y la dosis se debe ajustar en función del INR, que debe estar en un rango comprendido entre 2 y 3 para el tratamiento de la ETV. En el caso de que el fármaco AVK escogido sea warfarina, esta podría iniciarse en el momento de la anticoagulación parenteral, debido a que tiene un inicio de acción todavía más tardío que el acenocumarol.

- ACOD: en este momento se dispone de dos tipos, inhibidores directos del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán) e inhibidores directos de la trombina (IIa) (dabigatrán). En general, han demostrado en los estudios pivotaes ser similares en eficacia frente a la terapia estándar de HBPM-antivitamina K, pero con un mejor perfil de seguridad, especialmente en cuanto a las hemorragias intracraneales. Estos fármacos tienen la ventaja de no requerir controles de la coagulación, debido a que su efecto es predecible. Por otro lado, en la actualidad ya existe un agente de reversión específico para dabigatrán, el idarucizumab, que ha demostrado su elevada efectividad tanto en los estudios clínicos como en la práctica diaria y que está disponible para su uso en nuestro país tanto en casos de hemorragia como ante cirugía o procedimientos invasivos. Por el contrario, el andexanet alfa, agente de reversión específico de los antagonistas del factor X activado, solo ha sido estudiado en casos de hemorragia aguda, su experiencia de empleo en la práctica clínica es muy limitada y de momento no está disponible para su uso en España. Las últimas guías internacionales empiezan a recomendar estos fármacos por encima de los antivitaminas K en pacientes no oncológicos con TEP normotensos. El dabigatrán y el edoxabán se deben iniciar tras una fase inicial de tratamiento con HBPM, mientras que el apixabán y el rivaroxabán se pueden iniciar directamente con dosis más elevadas en un primer período.

En la tabla 4 se recogen las dosis de los fármacos de administración parenteral aprobados para su utilización en el tratamiento de la ETV, y en la tabla 5, los ACOD.

La duración de la anticoagulación va a depender básicamente de los factores de riesgo de recurrencia, pero en todos los casos deberá evaluarse, además, el riesgo hemorrágico. Las guías clínicas recomiendan una duración mínima de tres meses de tratamiento anticoagulante en pacientes con ETV

Tabla 4	
Fármacos anticoagulantes de administración parenteral en la enfermedad tromboembólica venosa	
Dosis	
Heparina no fraccionada	Pulso inicial: 180 UI/kg de peso Perfusión: 18 UI/kg de peso/h
Enoxaparina	1 mg (100 UI)/kg/12 h 1,5 mg (150 UI)/kg/24 h
Bemiparina	115 UI/kg/24 h
Tinzaparina	175 UI/kg/24 h
Nadroparina	85,5 UI/kg/12 h 171 UI/kg/24 h
Fondaparinux	5 mg/24 h si el peso <50 kg 7,5 mg si el peso = 50-100 kg 10 mg si el peso >100 mg

Tabla 5	
Anticoagulantes orales de acción directa en la enfermedad tromboembólica venosa	
Dosis y pauta	
Rivaroxabán	15 mg/12 h durante 21 días 20 mg/día hasta completar la fase de tratamiento a largo plazo según el factor de riesgo
Apixabán	10 mg/12 h durante 7 días 5 mg/12 h hasta completar la fase de tratamiento a largo plazo según el factor de riesgo
Dabigatrán*	150 mg/12 h hasta completar la fase de tratamiento a largo plazo según el factor de riesgo
Edoxabán*	60 mg/día hasta completar la fase de tratamiento a largo plazo según el factor de riesgo

* Requieren de una fase de tratamiento parenteral con heparinas de bajo peso molecular durante 5-10 días.

no asociada al cáncer. Una vez finalizado el tratamiento, los pacientes con un primer episodio de ETV idiopática o no provocada (sin factores de riesgo de ETV asociados) presentan un riesgo de recurrencia de un nuevo episodio de ETV de hasta un 20-30 % de casos en el seguimiento realizado a diez años. Por este motivo, en pacientes con ETV no provocada, con bajo o moderado riesgo de sangrado, se aconseja mantener el tratamiento anticoagulante más allá de los primeros tres meses (terapia extendida), revisando de forma periódica la indicación y el riesgo de sangrado. Las mismas recomendaciones se dan para pacientes con un segundo episodio de ETV provocada. Existen distintas escalas para evaluar el riesgo de recurrencias una vez suspendido el tratamiento anticoagulante, siendo utilizado en varias de ellas los niveles de dímero D positivos un mes después de finalizar el tratamiento anticoagulante, aunque ninguna de ellas ha sido suficientemente validada. En aquellos pacientes con cáncer activo que presenten ETV asociada y que no tengan riesgo

elevado de sangrado, se recomienda la terapia extendida. El tiempo de duración de la terapia extendida no está bien definido en las guías clínicas.

En pacientes con ETV provocada por factores de riesgo para ETV transitorios, se recomienda la terapia anticoagulante durante tres meses, independientemente del riesgo de sangrado²³.

Durante los primeros tres meses de tratamiento, no se recomienda el cambio de anticoagulante. Posteriormente, durante la terapia extendida, dependerá de las circunstancias y preferencias del paciente. En aquellos pacientes con ETV no provocada que no quieran seguir con la terapia anticoagulante extendida y en los que no esté contraindicado el uso de antiagregantes, se recomienda un tratamiento con ácido acetilsalicílico, ya que ha demostrado una reducción del riesgo de recurrencia de ETV sin aumentar de forma significativa el riesgo de sangrado.





UTILIZACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR Y LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Beneficios respecto a la anticoagulación clásica en la fibrilación auricular

Pese a su demostrada eficacia, los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) presentan muy numerosas limitaciones que han hecho que se prescriban en una proporción insuficiente de los pacientes²⁴: su comienzo de acción lento (que exige la utilización de terapia concomitante inicial con heparinas en algunas situaciones clínicas), su estrecho margen terapéutico, un metabolismo variable dependiente del citocromo P-450, sus muy relevantes y abundantes interacciones con otros fármacos y con muchos alimentos o productos naturales/dietéticos, la existencia de polimorfismos comunes que influyen de un modo determinante en el efecto anticoagulante y, sobre todo, el riesgo de complicaciones hemorrágicas (principalmente la hemorragia intracraneal, por sus devastadoras consecuencias)²¹. Por otro lado, tanto la calidad del tratamiento (tiempo que están correctamente anticoagulados) como la adherencia a largo plazo son insatisfactorias; de hecho, en las revisiones sistemáticas de registros de la práctica diaria, los pacientes están correctamente anticoagulados cerca del 50 % del tiempo, y la adherencia a largo plazo, por ejemplo tras un ictus cardioembólico, también es inadecuada en la mitad de los pacientes²⁵. Esto ha hecho que los resultados del tratamiento convencional no sean los deseados, y ha motivado el desarrollo de fármacos que solventen estas deficiencias²².

En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que actúan sobre una única diana terapéutica, los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) y los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán y edoxabán). Como grupo, todos ellos poseen un efecto anticoagulante potente, rápido y predecible en dosis fija (no necesitan monitorización) y un escaso riesgo de interacciones con otros fármacos o

alimentos^{4,8}. Estas propiedades hacen que el proceso clínico de la anticoagulación sea más sencillo, y esta facilidad en la prescripción y cumplimentación puede tener efectos beneficiosos en la generalización del tratamiento y la adherencia de los pacientes a este y, por tanto, en su calidad de vida⁹. En ensayos clínicos de un diseño adecuado y que incluyen el mayor número de pacientes jamás estudiado en la FA (tabla 6), los ACOD, como grupo, han demostrado ser más eficaces que la warfarina, con una menor tasa de hemorragias intracraneales y mortalidad y un similar riesgo de sangrado mayor^{22,26-29}, lo que les otorga un perfil más favorable para la prevención de la tromboembolia en la FA no valvular^{4-6,8,22}.

Los recientes registros realizados en situación de práctica clínica diaria, que incluyen a cientos de miles de pacientes, confirman estos buenos resultados y encuentran un beneficio aún mayor que en los ensayos clínicos, tanto en cuanto a efectividad como sobre todo a seguridad, con una reducción de la tasa de ictus, de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal y una reducción de la mortalidad global y cardiovascular^{30,31}, lo que refuerza de forma incontestable el liderazgo de los ACOD frente a los AVK. En este sentido, un reciente registro de práctica clínica realizado en España también ha mostrado un mejor perfil de efectividad (reducción de ictus y mortalidad) y seguridad (reducción de hemorragia mayor y, sobre todo, de hemorragia intracraneal) de los ACOD frente al acenocumarol³². Por último, la aparición de agentes de reversión específicos, como idarucizumab para pacientes en tratamiento con dabigatrán³³, permite, ante una complicación aguda (traumatismo, hemorragia, cirugía, etc.) y en cuestión de minutos, el manejo de estos pacientes como si no estuvieran anticoagulados, lo que refuerza de forma muy importante su perfil de seguridad frente a los AVK (la vitamina K tiene una latencia de acción de 6-8 h, poco adecuada ante situaciones urgentes) y contribuye a mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes anticoagulados con dabigatrán.

Tabla 6 Principales ensayos clínicos de fase 3 con anticoagulantes orales directos en la prevención de la tromboembolia en la FA no valvular

	RE-LY ²²		ROCKET-AF ²³	ARISTOTLE ²⁴	ENGAGE-AF TIMI 48 ²⁵
N.º de pacientes	18 113		14 264	18 201	21 105
Diseño	Aleatorizado abierto, adjudicación ciega de eventos		Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento	Doble ciego, doble enmascaramiento
Fármaco	Dabigatrán 150 mg/12 h	Dabigatrán 110 mg/12 h	Rivaroxabán 20 mg/24 h (15 mg/24 h si CCr = 30-49 ml/min)	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h si 2 factores: edad >80 años, peso <60 kg o Cr >1,5 mg/dl)	Edoxabán 30 mg/24 h o 60 mg/12 h (cohorte de alta exposición) ↓ dosis 50 % (CCr: 30-50 %, <60 kg, inhibidores de Gp-P)
Comparador	Warfarina (INR: 2-3)		Warfarina (INR: 2-3)	Warfarina (INR: 2-3)	Warfarina (INR: 2-3)
TRT	64 %	64 %	55 %	62,2 %	68,4 %
Población	FA + ≥1 FR de ictus		FA + ≥2 FR de ictus	FA + ≥1 FR de ictus	FA + ≥2 FR de ictus
Variable principal de eficacia	Ictus (isquémico o hemorrágico) o embolia sistémica (fármaco frente a comparador, por intención de tratar)				
	1,1 frente al 1,69 %/año (p < 0,001, RRR: 34 %, NNT = 66)	1,53 frente al 1,69 %/año (p = 0,41)	2,12 frente al 2,4 %/año (p = 0,12)	1,27 frente al 1,6 %/año (p < 0,001, RRR: 24 %, NNT = 168)	1,5 frente al 1,8 %/año (6 mg) (p < 0,08) 2,1 frente al 1,8 %/año (30 mg) (p = 0,10)
Hemorragia mayor	3,11 frente al 3,36 %/año (p = 0,31)	2,71 frente al 3,36 %/año (p = 0,003, RRR: 20 %)	3,6 frente al 3,40 %/año (p = 0,58)	2,13 frente al 3,09 %/año (p < 0,001, RRR: 31 %)	2,7 frente al 3,3 %/año (6 mg) (p < 0,001, RRR: 20 %) 1,6 frente al 3,3 %/año (30 mg) (p < 0,001, RRR: 56 %)
Hemorragia intracraneal	0,30 frente al 0,74 %/año (p < 0,001, RRR: 60 %)	0,23 frente al 0,74 %/año (p < 0,001, RRR: 69 %)	0,5 frente al 0,74 %/año (p = 0,02, RRR: 33 %)	0,33 frente al 0,80 %/año (p < 0,001, RRR: 58 %)	0,3 frente al 0,8 %/año (6 mg) (p < 0,001, RRR: 53 %) 0,26 frente al 0,8 %/año (30 mg) (p < 0,001, RRR: 74 %)
Hemorragia digestiva	1,51 frente al 1,02 %/año (p < 0,001, HR = 1,50, NNH = 99)	1,12 frente al 1,02 %/año (p = 0,43)	3,2 frente al 2,2 %/año (p < 0,001, HR = 1,46, NNH = 101)	0,76 frente al 0,86 %/año (p = 0,37)	1,5 frente al 1,2 %/año (60 mg) (p = 0,03, HR 1,23) 0,8 frente al 1,2 %/año (30 mg) (p < 0,001, RRR: 33 %)
Conclusiones	Mayor eficacia que la warfarina y menor hemorragia IC, sangrado mayor equivalente	Reducción de hemorragia mayor e IC con similar eficacia que la warfarina	Similar eficacia y tasa de hemorragia mayor que la warfarina, con reducción del sangrado IC	Mayor eficacia que la warfarina con reducción de las complicaciones hemorrágicas y de la mortalidad global	Reducción de hemorragia (mayor e IC), hemorragia GI (30 mg) y mortalidad cardiovascular, similar eficacia que la warfarina

CCr: aclaramiento de creatinina; Cr: creatinina sérica; FA: fibrilación auricular; FR: factores de riesgo; GI: gastrointestinal; Gp-P: glucoproteína P; HR: *hazard ratio*; IC: intracraneal; INR: índice internacional normalizado; NNH: número de pacientes que se necesita tratar para producir un episodio hemorrágico; NNT: número de pacientes que se necesita tratar para evitar un episodio de embolia; RRR: reducción del riesgo relativo; TRT: tiempo de rango terapéutico.

En conclusión, debido a su mejor perfil de seguridad, eficacia comparable o superior y más favorables características farmacocinéticas que permiten un tratamiento sin controles y con menor riesgo de interacciones, los ACOD constituyen sin duda la opción preferente de tratamiento en la gran mayoría de pacientes con FA no valvular, y así lo recogen las recomendaciones de las guías de práctica clínica, tanto nacionales como internacionales^{4-6,8}.

Beneficios respecto a la anticoagulación clásica en la enfermedad tromboembólica venosa

La eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con ETV fue evaluada en los ensayos clínicos en fase 3 con los di-

ferentes fármacos, que incluyeron a 27 023 pacientes con ETV: RE-COVER I y II con dabigatrán, EINSTEIN-DVT y EINSTEIN-PE con rivaroxabán, AMPLIFY con apixabán y HOKUSAI-VTE con edoxabán. En todos ellos, el objetivo primario de eficacia fue la ETV recurrente o la muerte relacionada con ETV, y el objetivo de seguridad fue el sangrado mayor o el compuesto por sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante no mayor.

En un metanálisis³⁴ de todos estos ensayos se observó un 2 % de recurrencia o muerte con ACOD y un 2,2 % con el tratamiento clásico, lo que supone un 10 % de mayor eficacia (riesgo relativo [RR]: 0,90; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,77-1,06). Lo más remarkable, sin embargo, fue que el tratamiento con ACOD se asoció a una reducción del sangrado mayor del 39 % (RR: 0,61; IC del 95 %: 0,45-0,83), una reducción del 63 % del sangrado intracraneal (RR: 0,37;

IC del 95 %: 0,21-0,68), una reducción del 64 % del sangrado fatal (RR: 0,36; IC del 95 %: 0,15-0,84) y también del sangrado clínicamente relevante no mayor del 27 % (RR: 0,73; IC del 95 %: 0,58-0,93).

Por todo lo anterior, se considera que los ACOD son tan eficaces y más seguros que los AVK en el tratamiento anticoagulante de la ETV. Por ello, las principales guías de práctica clínica recomiendan actualmente los ACOD por encima de los AVK en el tratamiento de la ETV^{23,35}.

Hasta hace poco tiempo, la utilización de ACOD no se recomendaba en pacientes con determinadas características, como aquellos con insuficiencia renal, frágiles o con cáncer. Pero recientes estudios han demostrado su eficacia y seguridad, también en estas poblaciones especiales (el apartado «Manejo de la anticoagulación en situaciones especiales»).

¿Cómo y cuándo cambiar de antagonistas de la vitamina K a anticoagulantes orales directos?

Los ACOD han demostrado tener un perfil de seguridad y efectividad más favorable que los AVK, por lo que, según la evidencia científica y las recomendaciones de las guías de práctica clínica, constituyen el tratamiento de elección para la gran mayoría de pacientes con FA no valvular. Por ello, debería considerarse el cambio de AVK por ACOD en

la mayoría de los casos, con excepción de los pacientes con estenosis mitral moderada-grave o prótesis valvular mecánica. Sin embargo, en España, el Sistema Nacional de Salud ha restringido las situaciones en las que los ACOD son financiados por este y, por consiguiente, tienen acceso universal. Por esta razón nos referiremos a las indicaciones de cambio de AVK por ACOD financiadas, que se recogen en los informes de posicionamiento terapéutico (IPT) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (tabla 7)¹⁵.

De todas estas indicaciones de cambio de un AVK por un ACOD, la referente a un mal control de la actividad anticoagulante con AVK es, sin duda, la más frecuente en nuestro medio. La efectividad y la seguridad de los AVK están en función del tiempo en rango terapéutico (TRT), y así existe una correlación entre este y la aparición de eventos de tromboembolia y de hemorragia y con la mortalidad de los pacientes^{24,36}. Este TRT puede calcularse mediante programas informáticos de estimación a partir de los INR previos (método de Rosendaal) o determinando el porcentaje de INR en rango terapéutico durante los últimos seis meses (excluyendo el primer mes de inicio de la anticoagulación)¹⁵. Si el TRT es <70 %, se incrementa la mortalidad, la tasa de tromboembolia arterial y la tasa de hemorragia mayor³⁷. En concreto, multiplica por 2,4 la mortalidad y por 1,3 la aparición de eventos embólicos (si es <50 %, el riesgo de tromboembolia es superior que en los pacientes no anticoagulados)³⁸. En este sentido, el IPT indica el cambio de AVK por ACOD en aquellos pacientes con un TRT por Rosendaal <65 % o un TRT directo <60 %¹⁵; de aquí la

Tabla 7 Indicaciones de cambio del tratamiento con AVK por ACOD

Indicaciones de cambio de AVK por ACOD

Mal control del tratamiento anticoagulante con AVK

- TRT por el método Rosendaal <65 %
- TRT directo <60 %

Previsible mal control con AVK

- SAME-TT₂R₂>2

Cardioversión electiva de la fibrilación auricular persistente o de duración desconocida

- 3 semanas antes y 4 semanas después (interesante continuar indefinidamente)

Episodio de tromboembolia durante el tratamiento con AVK

Hemorragia relacionada con el tratamiento con AVK

Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC

- HAS-BLED ≥ 3 + al menos 1 de los siguientes:
 - Leucoaraiosis de grado III-IV
 - Microsangrados corticales múltiples

Hemorragia intracraneal previa

Indicaciones para individualizar según la situación

- Alto riesgo de hemorragia (HAS-BLED ≥ 3)
- Alto riesgo de tromboembolia (CHA₂DS₂-VASc ≥ 3)

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; HIC: hemorragia intracraneal; TRT: tiempo en rango terapéutico.

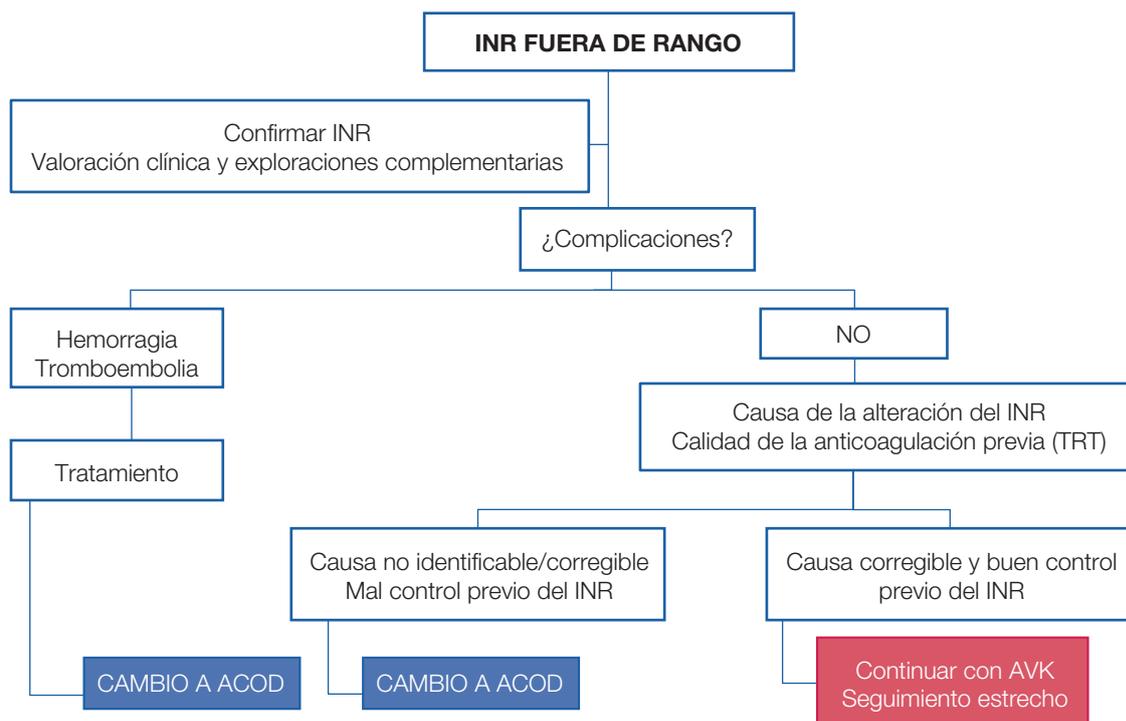
vital importancia de conocer la calidad del tratamiento con AVK. Así, tanto internacionalmente^{21,37} como en la práctica totalidad de los estudios realizados en diferentes ámbitos asistenciales en España (cardiología, atención primaria)³⁹⁻⁴¹, solo el 50 % de los pacientes presenta un TRT adecuado (estimado con ambos procedimientos). Es decir, la mitad de los pacientes atendidos en todos los escalones asistenciales muestra una calidad inadecuada de la anticoagulación con AVK y, por tanto, se encuentra en riesgo de sufrir complicaciones muy graves e incluso la muerte. Por ello, de acuerdo con el IPT, en estos pacientes con un mal control del INR es preciso el cambio del AVK por un ACOD. Realizar este cambio es una indicación del IPT y, dado el elevado número de pacientes a los que aplica, es la principal indicación de cambio de AVK por ACOD y constituye un área de mejora de la calidad del tratamiento anticoagulante. Para ello, es fundamental una actitud proactiva en todos los ámbitos asistenciales para identificar a estos pacientes con mal control del INR y realizar el cambio a un ACOD antes de que sufran una grave complicación embólica o hemorrágica.

Además de conocer la calidad de la anticoagulación crónica, también la correcta valoración de los pacientes con un INR fuera de rango es de una gran trascendencia, en particular en los servicios de urgencias, el ámbito asistencial al que acuden o son referidos los pacientes que sufren complicaciones de la arritmia (cardíacas, tromboembólicas) o del tratamiento (hemorragias)^{2,4}. Objetivar un INR fuera del rango terapéutico puede permitir identificar a pacientes con un mal control de la anticoagulación, y por ello en riesgo de presentar graves

complicaciones. Todo esto convierte a los servicios de urgencias en un lugar estratégico de vigilancia de la calidad del tratamiento anticoagulante y, en consecuencia, un ámbito asistencial para el cambio terapéutico y la prescripción de ACOD⁴, de acuerdo con las normas del IPT vigente¹⁵. En un principio, ante todo paciente con un INR fuera del rango terapéutico es preciso realizar una evaluación clínica y analítica, el tratamiento de una eventual complicación (tromboembolia o hemorragia) y, por último, una evaluación terapéutica, con el objetivo de decidir si el paciente es candidato para continuar con AVK o es preciso cambiar a un ACOD. El algoritmo de decisión se ilustra en la figura 5.

En relación con lo anteriormente expuesto, además de identificar a los pacientes con mal control pasado y actual del TRT, también resulta de gran importancia identificar a los pacientes con alto riesgo de tener un mal control en el futuro de la actividad anticoagulante, antes de que desarrollen una gravísima complicación embólica o hemorrágica, potencialmente mortal o discapacitante. Para ello se ha desarrollado la escala SAME-TT₂R₂ (tabla 8), que ha demostrado que aquellos pacientes con un valor >2 tendrán un peor control del tratamiento con AVK⁴². Esta escala ha sido validada en España y ha evidenciado que valores >2 tienen un TRT inadecuado y también un mayor número de complicaciones hemorrágicas y embólicas y una mayor mortalidad⁴³. Por consiguiente, a la hora de iniciar la anticoagulación o en la reevaluación de los pacientes con AVK, es aconsejable realizar esta sencilla escala basada en parámetros clínicos y, si presenta un valor >2, el paciente es un mal candidato a tratamiento con AVK y se debe plantear el cambio a un ACOD³⁶.

Figura 5 Actuación en urgencias ante un INR fuera de rango



ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tabla 8 Escala SAME-TT₂R₂

	Definición	Puntuación (máximo: 8)
S	S exo (mujer)	1
A	A ños (>60)	1
Me	(historia) M édica*	1
T	T ratamientos (interacciones: amiodarona, por ejemplo)	1
T	T abaco	2
R	R aza (no caucásica)	2

* **2 o más de los siguientes:** hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, ictus previo, enfermedad pulmonar, hepática o renal.

En cuanto al procedimiento de cambio del tratamiento con un AVK por un ACOD, se basa en el INR del paciente y el fármaco en particular al que se va a cambiar. En la tabla 9 se detalla el procedimiento según las fichas técnicas autorizadas de los cuatro ACOD.

Sin embargo, la European Heart Rhythm Association ofrece en sus últimas guías un procedimiento más sencillo y pragmático para la práctica diaria⁶. Sugiere suspender el AVK, determinar el INR a los 3 días y, si el valor es <2, iniciar inmediatamente el tratamiento con ACOD; si el valor del INR es 2-2,5 se recomienda iniciar el ACOD al día si-

guiente, y si el INR es >2,5-3, es preciso repetir el test de coagulación en 24-48 h si el paciente está en tratamiento con acenocumarol y en 3 días en el caso de la warfarina.

¿Cómo y cuándo cambiar de heparinas de bajo peso molecular a anticoagulantes orales directos?

El paso de HBPM a ACOD en la ETV va a depender de la posología de administración de la HBPM:

- HBPM de administración cada 12 horas: el paso y primera dosis del ACOD se realizará en la siguiente dosis que correspondería, es decir, en 12 horas.
- HBPM de administración cada 24 horas: el paso y primera dosis del ACOD se realizará en la siguiente dosis que corresponde, es decir, en 24 horas.

El momento de paso de HBPM va a depender del tipo de ACOD:

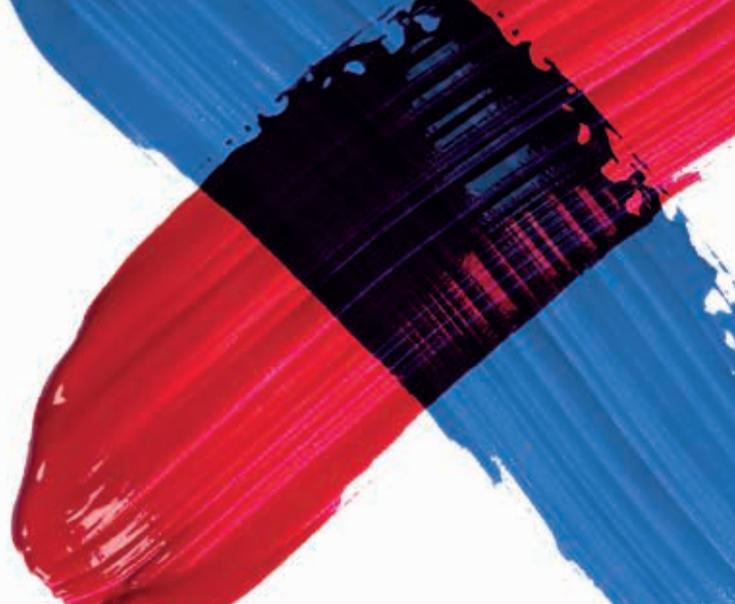
- Con dabigatrán y edoxabán el cambio debería efectuarse entre los 5-10 días de inicio de la HBPM, tras el diagnóstico del acontecimiento de ETV.
- En el caso de que los ACOD escogidos sean rivaroxabán o apixabán, el tratamiento puede iniciarse en el momento del diagnóstico.

Todas estas pautas pueden diferir en determinadas situaciones, tal y como se comenta en el apartado «Manejo de la anticoagulación en situaciones especiales».

Tabla 9 Cómo realizar el cambio de un AVK por un anticoagulante oral directo

Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Suspender AVK e iniciar dabigatrán cuando el INR <2	Suspender AVK e iniciar rivaroxabán cuando el INR ≤3	Suspender AVK e iniciar apixabán cuando el INR <2	Suspender AVK e iniciar edoxabán cuando el INR ≤2,5

AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; INR: índice internacional normalizado.



MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

Pacientes con insuficiencia renal

La relevancia de la existencia de insuficiencia renal en los pacientes que van a ser sometidos a anticoagulación radica en la posible vía de eliminación renal del fármaco anticoagulante. A continuación, se describen las principales diferencias para cada tipo de anticoagulante:

- HNF: no existen contraindicaciones para su administración en pacientes con insuficiencia renal. De hecho, en muchas guías se recomienda su utilización en fase aguda, antes del paso a anticoagulación oral, en caso de aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min.
- HBPM: en los pacientes con insuficiencia renal se ha de recordar que las dosis de HBPM han de modificarse, puesto que estos compuestos se eliminan básicamente por vía renal. Esto hace que se recomiende la utilización de HNF. Si finalmente se utilizan HBPM en pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 ml/h, se tendría que realizar una reducción de la dosis, según consta en las diferentes fichas técnicas (tabla 10).
- Fondaparinux: no se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <50 ml/min, y está contraindicado con aclaramiento de creatinina <30 ml/min.
- AVK: no existen contraindicaciones para la administración de fármacos AVK en pacientes con insuficiencia renal.
- ACOD: estos fármacos, en mayor o menor medida, se eliminan por vía renal, de tal forma que, en esta situación, su posología y dosis puede verse alterada (tabla 11). Aun así, tal y como menciona la última actualización de las Guías AHA/ACC/HRS de 2019, los ACOD, y particularmente dabigatrán y rivaroxabán, pueden estar asociados con menor riesgo de eventos adversos renales vs. warfarina en pacientes con FA⁴⁴.

Pacientes frágiles

Existen varios factores que podrían determinar la elección del anticoagulante oral en pacientes frágiles: el riesgo trombótico

Tabla 10 Dosis de las diferentes heparinas de bajo peso molecular en presencia de insuficiencia renal definida por aclaramiento de creatinina

Enoxaparina	≥60 ml/min = 30-60 ml/min, reducción 25 % 20-30 ml/min, reducción 50 %	Contraindicado ≤20 ml/min
Bemiparina	20-30 ml/min, reducción 25 %	Contraindicado ≤20 ml/min
Tinzaparina	No ajuste hasta ≥20 ml/min	No aclarado <20 ml/min
Nadroparina	30-50 ml/min, reducción del 33 al 25 %	Contraindicado ≤20 ml/min
Fondaparinux		Contraindicado ≤30 ml/min



Tabla 11

Dosis de los diferentes anticoagulantes orales de acción directa en presencia de insuficiencia renal definida por aclaramiento de creatinina

Dabigatrán	30-50 ml/min, 150 mg/12 h* <30 ml/min contraindicado	<50 ml/min, valorar otros factores de riesgo hemorrágico
Rivaroxabán	15-49 ml/min, 15 mg/24 h <15 ml/min, contraindicado	<30 ml/min, valorar otros factores de riesgo hemorrágico
Apixabán	15-29 ml/min, 2,5 mg/12 h <15 ml/min, contraindicado	<30 ml/min, valorar otros factores de riesgo hemorrágico
Edoxabán	15-50 ml/min, 30 mg/24 h <15 ml/min, contraindicado	<30 ml/min, valorar otros factores de riesgo hemorrágico

* Considerar 110 mg/12 h si existe elevado riesgo de sangrado.

(o de recurrencia en el caso de la ETV), el riesgo hemorrágico (aunque en el caso de la ETV no existen escalas suficientemente validadas), la calidad de la anticoagulación oral, la fragilidad en sí misma, la polifarmacia, el deterioro cognitivo, la movilidad y discapacidad, las caídas, el estado nutricional y las expectativas de vida, además de las preferencias del paciente:

- AVK: se ha demostrado que estos fármacos son menos seguros en la población frágil que los ACOD, tanto para la FA no valvular como para la ETV, básicamente por la alta incidencia de hemorragia intracraneal. Además, presentan múltiples interacciones farmacológicas, lo que constituye un riesgo en pacientes polimedicados, y su acción puede estar condicionada por la dieta.
- ACOD: como ya se ha comentado, los ACOD tienen una serie de potenciales ventajas respecto a los AVK, que pueden resultar trascendentales en los pacientes frágiles, como son el inicio de acción rápido, la vida media corta, el efecto anticoagulante más estable y predecible y la menor interacción con otros fármacos. Además, el paso a anticoagulación parenteral (y viceversa) en caso de que fuera necesario (por dieta absoluta, por ejemplo) es un procedimiento sumamente sencillo que consiste en iniciar la heparina en el momento (o 2 horas antes) correspondiente al de la administración del ACOD. Varios metanálisis^{45,46} han evaluado los resultados de los ensayos en fase 3 en pacientes mayores de 75 años y han hallado que los ACOD son igual de efectivos en la prevención de ictus que los AVK, aunque hay diferencias entre fármacos y dosis en relación con las tasas de ictus/tromboembolismo sistémico, hemorragia grave y hemorragia intracraneal. El apixabán y el edoxabán tienen menores tasas de hemorragias mayores que los AVK, mientras que el rivaroxabán y el dabigatrán en dosis bajas (110 mg/12 h) muestran un riesgo similar. El apixabán y el dabigatrán muestran un menor riesgo que los AVK de hemorragia intracraneal.

La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología⁴⁷ recomienda que en los pacientes ancianos, antes de iniciar la anticoagulación oral, debería realizarse un índice de Barthel y una determinación del estado cognitivo con la escala GDS de Reisberg. En pacientes con Barthel ≥ 90 o GDS ≤ 5 se recomienda, además, realizar

un *Short Physical Performance Battery* para determinar fragilidad, y si existe fragilidad, el Barthel está entre 20 y 80 o la escala GDS es de 6, se debe realizar una valoración geriátrica integral que incluya los siguientes ámbitos: valoración nutricional con el *Mini Nutritional Assessment Short Form*, valoración de la comorbilidad con la escala CIRS-G, valoración del riesgo de caídas y valoración de la polifarmacia y los medicamentos potencialmente inadecuados con los criterios STOPP/START.

Pacientes oncológicos

Durante las últimas décadas, las recomendaciones de anticoagulación en pacientes con ETV y cáncer eran las de tratar preferiblemente a estos pacientes con HBPM durante un mínimo de tres a seis meses o hasta que los factores de riesgo de recurrencia asociados al cáncer hubiesen desaparecido. Esto es debido a la mayor seguridad que ofrecían las HBPM en relación con los AVK en términos de sangrado mayor, aunque sin diferencias en mortalidad o recurrencia.

En los últimos años, se han publicado varios estudios en fase 3 que examinan la seguridad y la eficacia de varios ACOD en el tratamiento de la ETV en pacientes con cáncer, comparándolos con la HBPM. Globalmente, y ya demostrado a través de varios metanálisis, los ACOD han evidenciado ser igual de eficaces y seguros que las HBPM en pacientes con cáncer, aunque en algunos tipos de cáncer (básicamente gastrointestinales y urogenitales) se ha constatado mayor riesgo hemorrágico, por lo que las guías recomiendan la utilización de HBPM o ACOD en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con cáncer de forma indistinta. Pero si el paciente presenta riesgo hemorrágico o padece un cáncer gastrointestinal o genitourinario, se sigue recomendando el tratamiento con HBPM⁴⁸. No todos los ACOD se han ensayado en este escenario de ETV asociada a cáncer; así, el rivaroxabán, el apixabán y el edoxabán son los ACOD que disponen de evidencia en este escenario.

El grado de metabolismo hepático por parte del ACOD merece una especial atención. En este sentido, el dabigatrán no

se metaboliza por el citocromo P450 3A4, por lo que podría constituir el ACOD de elección para aquellos pacientes que reciben tratamientos que se metabolizan por la vía del citocromo P450⁴⁹.

Pacientes con pesos extremos

- HNF: la dosis se debe ajustar al peso (tabla 4).
- HBPM: todas las HBPM deben ajustarse al peso. Sin embargo, no existen evidencias claras de seguridad y eficacia en pesos superiores a 150 kg para ninguna de ellas (tabla 4).
- Fondaparinux: al igual que las HBPM, su dosis debe ajustarse al peso, aunque tampoco existen evidencias en pesos superiores a 150 kg (tabla 4).
- AVK: no se recomienda un ajuste de dosis relacionado con el peso.
- ACOD: en el caso del dabigatrán y rivaroxabán, no se recomienda ajuste de dosis en relación con el peso. En el

caso del apixabán, se recomienda reducción de dosis a 2,5 mg/12 h y, en el caso del edoxabán, a 30 mg/12 h (para ambos la mitad) si el peso del paciente es inferior a 60 kg.

Pacientes gestantes

Durante el embarazo, el tratamiento de la ETEV se basa en la utilización de HBPM, dado que no atraviesan la barrera placentaria. La HNF tampoco atraviesa la barrera placentaria. Sin embargo, los fármacos AVK sí, de tal forma que pueden producir embriopatías y sangrados intracraneales fetales, y su uso está absolutamente contraindicado durante el embarazo⁵⁰.

Los ACOD tampoco han sido estudiados durante la gestación, por lo que su uso está contraindicado. Tampoco se recomienda la utilización de ACOD hasta seis semanas tras el parto y tampoco durante la lactancia.

Guía

de anticoagulación
en situaciones especiales



MANEJO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS Y ACTUACIÓN ANTE PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

Manejo de la hemorragia aguda en pacientes anticoagulados

La complicación más grave del tratamiento con fármacos anticoagulantes en la práctica diaria es la aparición de hemorragia aguda, bien causada por un exceso de actividad de los fármacos o por la aparición de una hemorragia de otro origen que se ve agravada por el efecto inhibitor de la hemostasia de los anticoagulantes⁵¹.

Los ACOD han demostrado reducir la tasa de hemorragia intracraneal y de hemorragia mayor frente a los AVK; esto, unido a su semivida de eliminación más corta, los dota de un perfil de seguridad y de un manejo de las complicaciones mucho más favorable⁸. Por otro lado, las HBPM generalmente son utilizadas durante períodos de tiempo más reducidos que en el caso de los anticoagulantes orales, al menos en dosis anticoagulantes (más elevadas que las usadas para la profilaxis de la TEV), y las recomendaciones de tratamiento no están tan difundidas y validadas⁵². Aun así, los estudios realizados con HBPM utilizadas para el tratamiento de la TEV establecida han mostrado una tasa de hemorragia mayor cercana al 2 %⁵³.

Independientemente del fármaco implicado, es necesario conocer las técnicas de reversión de la actividad anticoagulante y evaluar de forma sistemática tres niveles de actuación (figura 6), idealmente de forma simultánea: evaluación general, estratificación de la gravedad (determinación del lugar anatómico del sangrado, su magnitud y repercusión) y, finalmente, tratamiento específico de cada tipo de hemorragia en función de su gravedad y localización^{8,51}.

Evaluación general

Consiste en la evaluación clínica y analítica para determinar el tiempo que resta para la eliminación del anticoagulante y el estado de la coagulación en ese momento.

Tiempo restante hasta la eliminación del fármaco

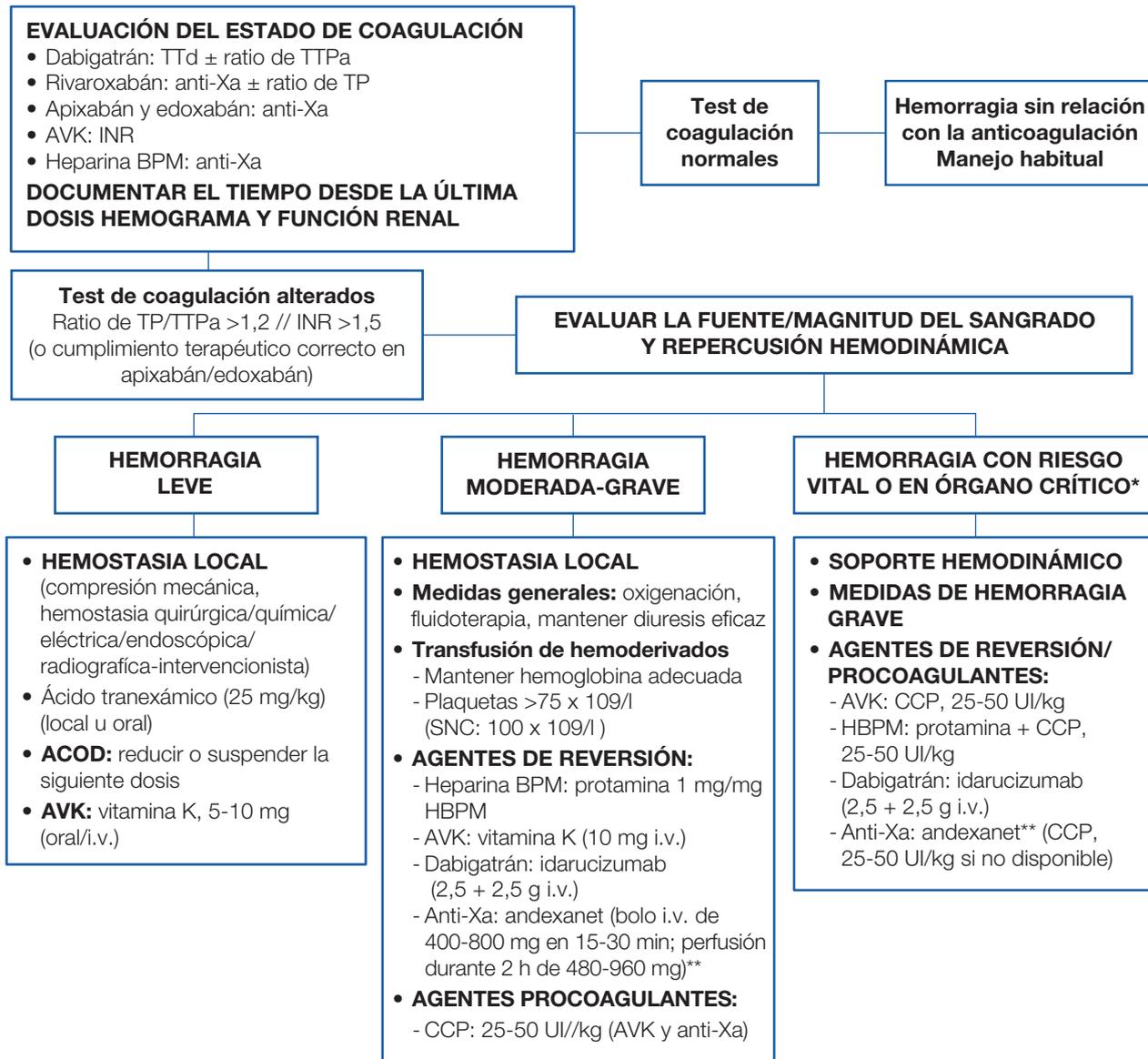
Permite decidir si es preciso instaurar medidas para incrementar la eliminación o antagonizar el efecto del anticoagulante. Para ello, es imprescindible conocer la hora de la última dosis administrada y los factores que pueden influir en la metabolización y excreción de los diferentes anticoagulantes. Así, es preciso determinar el estado de la función hepática en los pacientes en tratamiento con AVK (metabolismo hepático) y la función renal (tasa de filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina calculado) en el caso de anticoagulantes con eliminación fundamentalmente renal, como las HBPM y los ACOD^{52,53}. En todos ellos es de vital importancia la búsqueda de posibles interacciones medicamentosas (especialmente frecuentes con los AVK)^{24,52}, que, por un lado, pueden incrementar el efecto anticoagulante y ser responsables de la hemorragia y, por otro, prolongar el efecto del anticoagulante^{5,6,8,51-53}.

Dada su relevancia para el manejo, la búsqueda de interacciones debe realizarse de forma sistemática, preferiblemente de acuerdo con la evidencia exhaustiva y actualizada aportada por las guías de práctica clínica^{8,51}.

Determinación de la actividad anticoagulante

Permitirá saber si el anticoagulante se encuentra implicado en la hemorragia y, en consecuencia, guiar el manejo. En el caso

Figura 6 Manejo de la hemorragia aguda en pacientes tratados con anticoagulantes orales



* SNC, pericardio, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental.

** El andexanet actualmente no está autorizado en España para su uso clínico (dosis sujeta a ficha técnica).

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; BPM: bajo peso molecular; CCP: concentrado de complejo protrombínico; HBPM: heparina fraccionada de bajo peso molecular; SNC: sistema nervioso central; TP: tiempo de protrombina; TTd: tiempo de trombina diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Xa: factor X activado.

de los AVK, este control se realiza con el tiempo de protrombina, expresado mediante INR, que evita desviaciones relacionadas con la tromboplastina utilizada; un valor de INR $\geq 1,5$ informa de que existe actividad anticoagulante significativa.

Respecto a las HBPM, su actividad anticoagulante se mide mediante test de antifactor Xa específicos, importantes no solo para la valoración del paciente con hemorragia, sino también para la dosificación en situaciones especiales, como la obesidad o la insuficiencia renal^{53,54}. Por último, en relación con los ACOD, se dispone de dos tipos de test (tabla 12):

- Los test cuantitativos (tiempo de trombina diluido para dabigatrán, test de antifactor Xa específicos para los inhibidores del factor Xa) son los más sensibles y fiables, ya

que determinan los niveles plasmáticos de los ACOD^{8,51,54}, pero con frecuencia no están disponibles en situaciones de urgencia.

- Los test rutinarios de coagulación son útiles en situaciones de urgencia, pues indican de forma cualitativa el grado relativo de anticoagulación y permiten estimar su actividad⁵⁵.

Así, para el dabigatrán son útiles el tiempo de tromboplastina parcial activado y el tiempo de trombina, y para el rivaroxabán y el edoxabán (pero no el apixabán) es de utilidad el tiempo de protrombina; la normalidad de estos test (expresado como ratio: resultado de la prueba/valor de referencia del laboratorio <1,2) prácticamente descarta un efecto anticoagulante signifi-

Tabla 12 Determinación de la actividad anticoagulante durante el tratamiento con anticoagulantes orales directos

FÁRMACO	TEST CUANTITATIVO	TEST RUTINARIOS
DABIGATRÁN	<p>TTd: test de elección para determinar niveles plasmáticos y realizar dosificación del fármaco (excelente correlación con concentraciones plasmáticas de dabigatrán)</p> <p>Dabigatrán (150 mg/12 h):</p> <ul style="list-style-type: none"> Nivel valle (a las 12 h de la última administración) >200 ng/ml: asocia mayor riesgo de sangrado Nivel valle de 90 ng/ml indica anticoagulación terapéutica y <48 ng/ml indica mínimo riesgo de sangrado <p>Dabigatrán (110 mg/12 h): nivel valle >67 ng/ml indica alto riesgo de sangrado</p>	<p>TTPa: concentraciones terapéuticas aumentan x 1,5 valores de control</p> <p>Válido en concentraciones altas, buen valor predictivo negativo (valor normal traduce ausencia de efecto de dabigatrán). Útil ante situaciones urgentes (hemorragia/cirugía), NO para dosificación</p> <ul style="list-style-type: none"> <36 segundos o dentro del rango de normalidad: sin efecto significativo 1,5 veces valor control: rango terapéutico adecuado >80 segundos o 2-3 veces control: alto riesgo hemorragia (probable sobredosificación) <p>TT: elevada sensibilidad en concentraciones bajas. Valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de dabigatrán</p>
RIVAROXABÁN	<p>Anti-Xa: sensible, específico, mide amplios rangos de concentración de rivaroxabán en plasma. Es el test de elección para determinar niveles plasmáticos y dosificación del fármaco</p>	<p>Tiempo de protrombina: concentraciones terapéuticas incrementan x 2 el valor control. Buen valor predictivo negativo (valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de rivaroxabán). Útil ante situaciones urgentes (hemorragia/cirugía), NO para dosificación</p>
APIXABÁN	<p>Anti-Xa: muy sensible (incluso en bajas concentraciones). De elección para determinar niveles plasmáticos y dosificación del fármaco</p>	
EDOXABÁN	<p>Anti-Xa: de elección para determinar niveles plasmáticos y dosificación del fármaco</p>	<p>Tiempo de protrombina: valores normales excluyen virtualmente la existencia de niveles plasmáticos de edoxabán. Útil ante situaciones urgentes (hemorragia/cirugía), NO para dosificación</p>

La normalidad de los test de laboratorio habituales permite excluir un efecto excesivo del fármaco (salvo para apixabán), pero no son útiles para la dosificación (escasa fiabilidad en bajas concentraciones)

TT: tiempo de trombina; TTd: tiempo de trombina diluida; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Xa: factor X activado.

cativo del ACOD^{8,56}. Aunque estos test son útiles en situaciones de urgencia (hemorragia, cirugía), no deben utilizarse para la dosificación de los ACOD, ya que son de escasa sensibilidad y especificidad en concentraciones bajas del fármaco^{8,55}.

Estratificación de la gravedad

Si los anticoagulantes están desempeñando un papel en la hemorragia aguda que presenta el paciente, es preciso realizar una segunda evaluación con el objetivo de determinar la localización, magnitud y repercusión clínica-hemodinámica del sangrado⁸. Esta valoración no solo tiene importancia pronóstica, sino que además es fundamental para la decisión del tratamiento hemostático local. Por ello debe procederse a la identificación del punto sangrante mediante los procedimientos clínicos (exploración, sondajes, etc.) o instrumentales (endoscopias, radiodiagnóstico) apropiados, que en ocasiones, como en las endoscopias o los procedimientos de radiología intervencionista, también pueden realizar técnicas de hemostasia en el mismo acto⁵¹. Según la magnitud y repercusión de la hemorragia (y también de la comorbilidad del paciente), de un modo práctico para la clínica, las hemorragias en pacientes anticoagulados pueden dividirse en leves, moderadas-graves o con riesgo vital/afectación de órgano crítico (de especial gravedad por su riesgo vital o de secue-

las graves: sistema nervioso central, pericardio, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental)^{8,51,52}.

Tratamiento específico de cada tipo de hemorragia en función de su gravedad y localización

Hemorragias leves y moderadas

Constituyen la gran mayoría y, en ellas, lo fundamental es practicar hemostasia local (quirúrgica, endoscópica, radiología intervencionista) y aplicar medidas generales para facilitar la eliminación del fármaco del organismo y mantener la estabilidad clínica y hemodinámica (reposición de volumen y transfusión de hemoderivados cuando es preciso)^{8,51}. Asimismo, en el caso de los AVK puede plantearse la administración de vitamina K, y en el caso de HBPM y ACOD, suspender o retrasar la siguiente dosis, sin olvidar que, dada la gravedad de los eventos embólicos, se debe intentar reducir al mínimo el tiempo sin anticoagulación de los pacientes^{8,53,54,56}. La gran mayoría de los episodios se solucionan con estas medidas.

Hemorragias graves, con riesgo vital o en un órgano crítico

En hemorragias graves, con riesgo vital o que ocurren en un órgano crítico, es deseable revertir la anticoagulación me-

dante el uso de agentes de reversión (sustancias que antagonizan los efectos del anticoagulante o «antídotos»)^{8,51,54}:

- En el caso de los AVK, el agente de reversión es la vitamina K. Sin embargo, dada su larga latencia de acción (6 h tras su administración intravenosa), es de una utilidad muy limitada en situaciones de urgencia^{8,52,54}.
- El antagonista de las HBPM es el sulfato de protamina (dosis de 1 mg de protamina por cada mg de HBPM administrado en las últimas 4-12 h)⁵³. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre con la heparina no fraccionada, con la cual la eficacia es muy elevada, el sulfato de protamina no antagoniza completamente la actividad de las HBPM, hecho relacionado con la densidad de cargas de sulfato que tenga la heparina, mucho menor en las HBPM⁵³. Por tanto, es esperable una actividad de reversión no superior al 70 % de esta y no en todos los pacientes, hecho de gran importancia para el manejo⁵⁴.
- El idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza específicamente la actividad anticoagulante de dabigatrán de una forma rápida (en cuestión de minutos), completa y que ha demostrado una muy elevada efectividad en estudios en práctica clínica³³. Se administra en forma de infusión intravenosa rápida (2 viales de 2,5 g de forma consecutiva, separados por 15 min), sin necesidad de test de coagulación complejos ni técnicas especiales de infusión^{8,54}. Dada su gran efectividad y seguridad (sin efecto protrombótico) y la amplia experiencia de uso, ante una complicación aguda permite manejar a los pacientes anticoagulados con dabigatrán como si no lo estuvieran en cuestión de minutos⁵⁷; este hecho es de importancia capital en el manejo de las situaciones urgentes del paciente anticoagulado, facilita extraordinariamente el manejo y contribuye a mejorar sus resultados^{8,51,54,57}.
- El andexanet alfa (bolo intravenoso de 400-800 mg en 15-30 min, seguido de perfusión durante 2 h de 480-960 mg) es un agente de reversión específico de los inhibidores del factor Xa⁵⁸, aunque no está autorizado en España para su uso clínico en el momento actual (y por tanto su dosis está sujeta a la ficha técnica).
- El ciraparantag se halla en fase de desarrollo y es un agente de reversión con un mecanismo de acción más amplio, que podría incluir a todos los ACOD, AVK, HBPM y fondaparinux⁵⁷.

Si la hemorragia no cede con los agentes de reversión o estos no están disponibles, debe plantearse el uso de agentes procoagulantes. Son preparados que aportan factores y otras sustancias de la cascada de la coagulación y que contribuyen a la génesis de trombina y, por tanto, a la formación de coágulo y una hemostasia eficaz, pero no antagonizan los efectos del anticoagulante:

- El concentrado de complejo protrombínico (25-50 UI/kg i.v.), un derivado del plasma humano que aporta los factores II, VII, IX y X, es el hemostático de elección, aunque puede presentar riesgo de complicaciones trombóticas en función de la dosis y la necesidad de repetición, así como de la enfermedad de base^{53,54}. Su experiencia de uso es amplia con los AVK y limitada con HBPM y ACOD, de manera que se recomienda un empleo cauteloso ante hemorragias graves o críticas y siempre que no exista agente de reversión eficaz disponible^{8,51,57}.
- Por último, existe muy escasa experiencia y una alta tasa de complicaciones tromboembólicas con otros hemostáticos como el FEIBA (o complejo protrombínico activado) y el fac-

tor VII recombinante activado, y por tanto no tienen indicación establecida de uso en este campo en el momento actual^{8,51,57}.

Finalmente, hay que recordar que, tras solucionar el episodio agudo, es preciso evaluar de forma multidisciplinaria las causas de la hemorragia, identificar posibles desencadenantes y planear estrategias para evitar que vuelva a ocurrir: intensificar el seguimiento, ajustar dosis de acuerdo con las recomendaciones, evitar interacciones/situaciones de riesgo y reforzar la educación sanitaria (adherencia y reconocimiento de signos precoces de sangrado)^{5,8}. También es preciso decidir el momento de reintroducción del anticoagulante, el cambio de fármaco o, si se decide suspender la anticoagulación, plantear otra estrategia de profilaxis (como el cierre percutáneo de la orejuela en la FA, filtros de cava en la TEV, etc.)^{5,6,8,51-53}.

Actuación ante cirugía o procedimientos invasivos en pacientes anticoagulados

El número de pacientes anticoagulados se está incrementando de forma constante en los últimos años y, al tratarse de un tratamiento crónico, es de esperar un número creciente de pacientes con este tratamiento que tengan que ser sometidos a una cirugía o procedimiento invasivo (programado o urgente), que requiera un manejo específico que incluya evaluar la suspensión temporal y posterior reintroducción del anticoagulante.

Para preservar su calidad de vida, es imprescindible que a estos pacientes se les pueda ofertar la realización de estos procedimientos sin restricciones en la indicación por el hecho de estar anticoagulados y que se practiquen de forma segura y ajustada en el tiempo. Con este fin se ha desarrollado un reciente documento de consenso entre 23 sociedades científicas de España que representan a las especialidades implicadas en los procedimientos quirúrgicos/invasivos (electivos y urgentes) y que resulta extraordinariamente útil como guía para adaptarla a las circunstancias específicas de cada centro⁵⁶. Este documento, al igual que la mayoría de las recomendaciones existentes en la literatura, se centran en el tratamiento anticoagulante crónico oral, ya que constituye la inmensa mayoría de los casos en la práctica diaria; en cualquier caso, los pacientes en tratamiento con HBPM en dosis anticoagulantes deben seguir la misma sistemática de evaluación y manejo, de acuerdo a la vida media de la heparina y uso de los agentes de reversión que se detallan en el apartado anterior, siguiendo los esquemas propuestos para los anticoagulantes orales⁵².

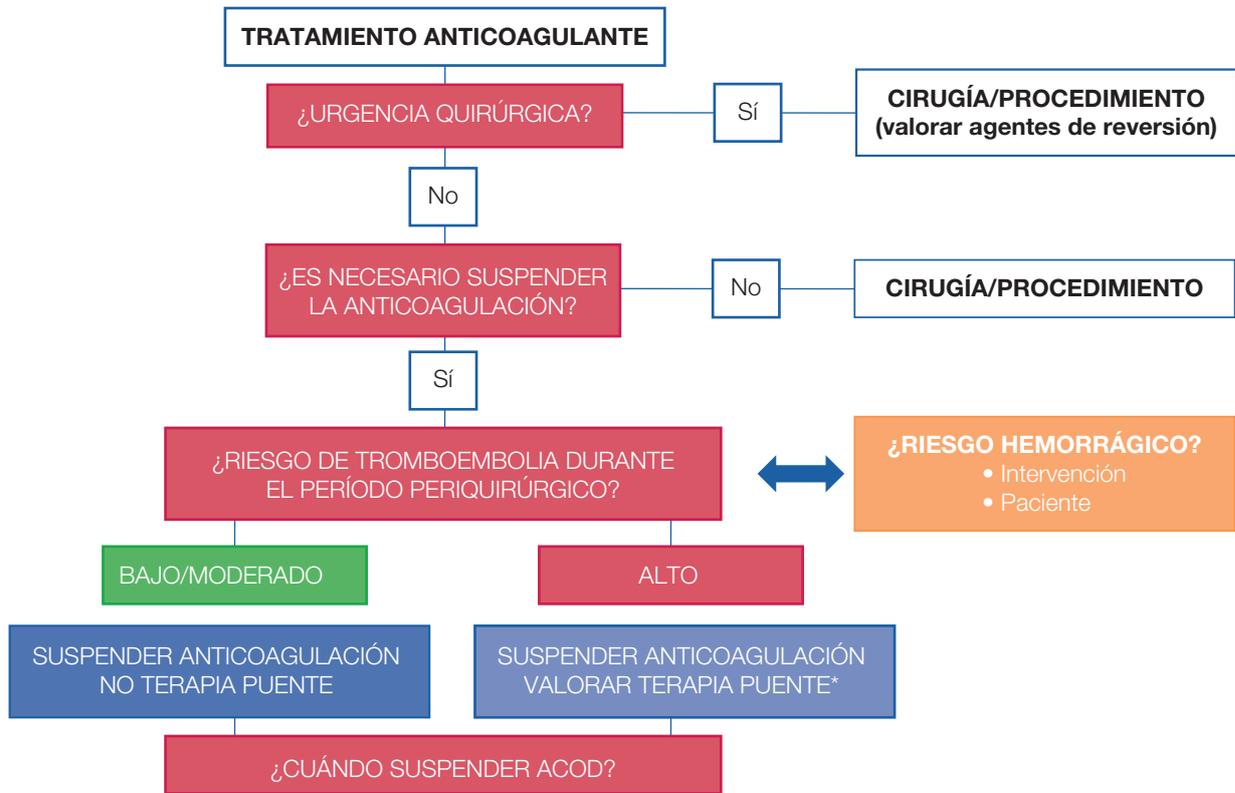
El manejo se basa en cinco escalones de decisión, determinados por la situación clínica del paciente, el riesgo de tromboembolia (durante el período periprocedimiento) y el riesgo de hemorragia de la intervención, que precisan ser sistemáticamente abordados en todos los pacientes en tratamiento anticoagulante antes de plantear la intervención (figura 7)⁵⁶.

¿Es una cirugía o procedimiento urgente?

La necesidad de una cirugía o la realización de un procedimiento invasivo urgente no permite el proceso de espera que

Figura 7

Manejo del paciente anticoagulado que precisa cirugía o un procedimiento invasivo programados



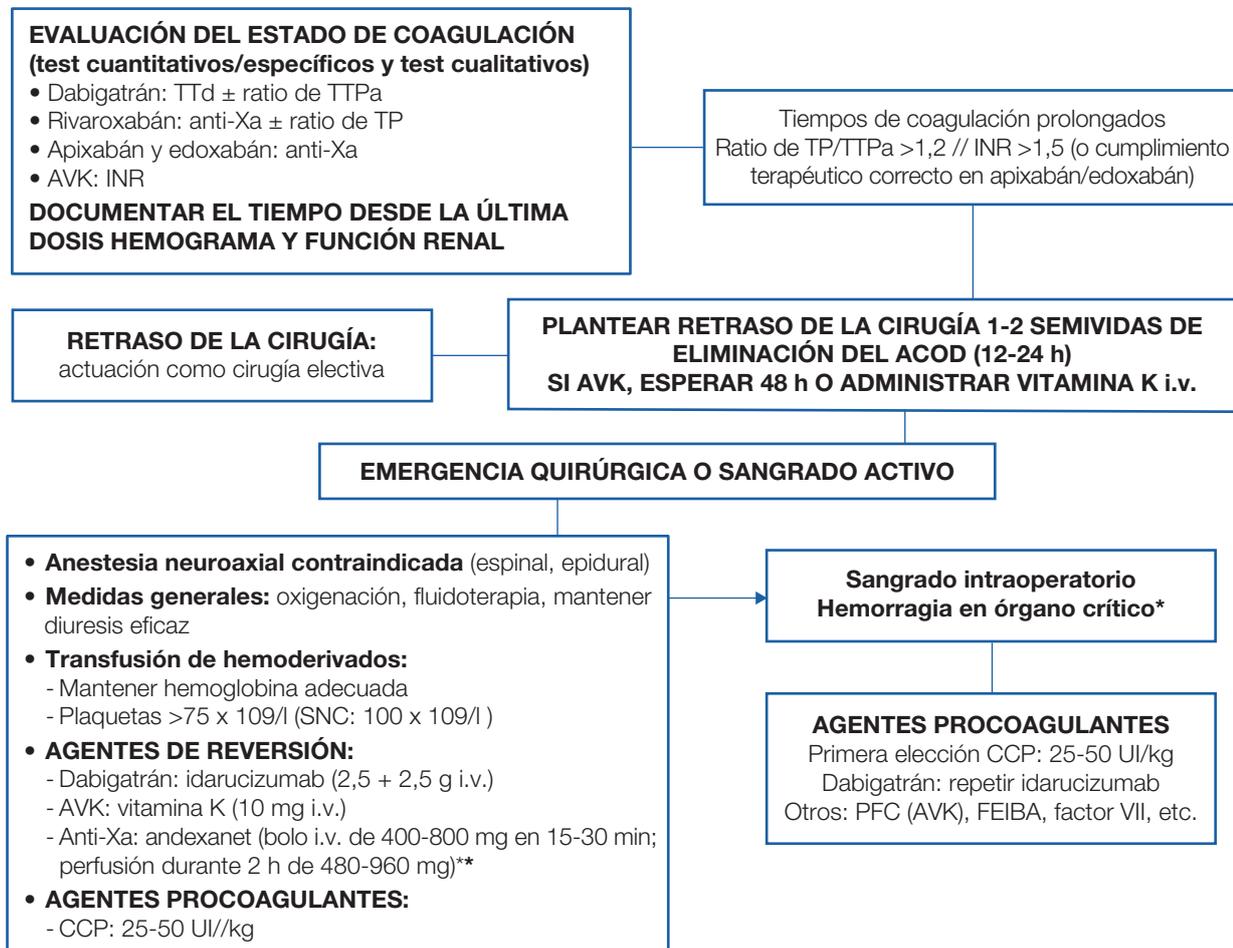
* Valorar terapia puente en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K, interrupción prolongada + riesgo alto de tromboembolia y riesgo bajo de hemorragia.
ACOD: anticoagulantes orales directos.

se recomienda para las técnicas electivas, ya que la variable tiempo es fundamental en las situaciones de urgencia. Por tanto, el proceso debe ir encaminado a determinar de forma rápida los siguientes aspectos (figura 8):

- El estado de anticoagulación del paciente mediante pruebas de laboratorio. En el caso de tratamiento con AVK, es suficiente con realizar un INR. Para los ACOD, en el caso habitual de que no haya disponibilidad de los más precisos test cuantitativos, pueden ser útiles los test cualitativos de rutina, como el tiempo de tromboplastina parcial activado en el caso de dabigatrán y el tiempo de protrombina con rivaroxabán y, probablemente, también con edoxabán. La normalidad de estas pruebas (entendida como una ratio inferior a 1,2) podría descartar con una alta probabilidad en la mayoría de los pacientes la existencia de una actividad anticoagulante significativa, con lo que se podría proceder a la intervención de la forma habitual. Por ello es conveniente que el laboratorio de hemostasia conozca la sensibilidad de las pruebas de coagulación a estos fármacos.
- En el caso de los AVK, si el INR es <1,5, podría intervenir al paciente sin demora. Si el INR es >1,5, depende de la urgencia del procedimiento: si el paciente puede esperar 8-12 h, bastaría con administrar 10 mg de vitamina K por vía endovenosa. En caso de necesidad de cirugía inmediata, la opción comúnmente aceptada es la administración de complejo protrombínico (25-50 UI/kg de peso en función del INR actual y del INR objetivo)⁵⁹.
- En el caso de los ACOD, si el estudio de hemostasia muestra actividad anticoagulante (o si existe un cumplimiento tera-

péutico adecuado en el caso de apixabán), debe plantearse la demora máxima que puede sufrir la cirugía según la situación clínica del paciente (hemorragia, estabilidad hemodinámica, riesgo vital y de secuelas). Idealmente, sería deseable diferir la intervención al menos 24 horas desde la ingesta del anticoagulante (1-2 semividas de eliminación si la función renal es normal)^{8,60}. En caso contrario, hay que valorar el uso de agentes de reversión en función del tipo de cirugía que vaya a realizarse, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la función renal del paciente. Como se ha comentado previamente, el agente de reversión específico de dabigatrán es el idarucizumab, comercializado en España y con amplia experiencia de uso, testado tanto en hemorragia aguda como en la necesidad de procedimientos invasivos, con unos resultados excelentes (hemostasia intraoperatoria normal en el 92 % de los casos)³³. El agente de reversión específico de los antifactor Xa, andexanet alfa, todavía no está comercializado en España y, además, en los estudios en fase 3 se incluyeron pacientes con hemorragia aguda y no se testó específicamente para la reversión ante cirugía o procedimientos invasivos urgentes⁵⁸. Es preciso recordar que los agentes procoagulantes (concentrado de complejo protrombínico) no están exentos de complicaciones protrombóticas y su experiencia de uso es limitada, por lo que quedan reservados a casos seleccionados con hemorragia grave durante el procedimiento; no está indicada su administración profiláctica antes de la intervención. Como norma general, en estos pacientes se debe evitar la anestesia neuroaxial⁶¹ y en principio no está indicada terapia puente⁵⁶.

Figura 8 Algoritmo de manejo del paciente anticoagulado que precisa cirugía o un procedimiento invasivo urgente



* Sistema nervioso central, pericardio, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental.

** El andexanet actualmente no está autorizado en España para su uso clínico (dosis sujeta a ficha técnica).

ACOD: anticoagulantes orales directos; AVK: anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K; CCP: concentrado de complejo protrombínico; FEIBA: complejo protrombínico activado; INR: índice internacional normalizado; SNC: sistema nervioso central; PFC: plasma fresco congelado; TP: tiempo de protrombina; TTD: tiempo de trombina diluida; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Xa: factor X activado.

Estratificación del riesgo de tromboembolia y del riesgo hemorrágico

- Para la **estratificación del riesgo de tromboembolia** es conveniente seguir la propuesta de la 9.ª Conferencia del American College of Chest Physicians⁶², que clasifica a los pacientes en alto, medio y bajo riesgo trombótico, en función de la probabilidad de sufrir un evento tromboembólico anual superior al 10 %, entre el 5 y 10 % y menor del 5 %, respectivamente (tabla 13).
- **Estratificación del riesgo hemorrágico:** según las recomendaciones de las sociedades europeas de cardiología y de anestesiología⁶³, la cirugía puede dividirse en intervenciones de bajo, moderado o alto riesgo hemorrágico (tabla 14). Sin embargo, el riesgo para los procedimientos invasivos no está tan bien estratificado, puesto que en muchas ocasiones no es posible la adecuada hemostasia primaria o compresión. Por eso, en general, se deben considerar porcentajes de posibilidades de hemorragia: riesgo bajo si es <1 % e intermedio-alto si es >1 %. Además de la probabilidad de hemorragia, es muy importante

su localización (dificultad para hemostasia, riesgo de secuelas). Por último, aunque el riesgo hemorrágico depende fundamentalmente del tipo de procedimiento, existen unos factores adicionales inherentes al paciente de gran importancia para el proceso de decisión (tabla 14).

De acuerdo con todo ello, en la tabla 15 se expone el riesgo hemorrágico asociado a las intervenciones más frecuentes (para una descripción exhaustiva, véase el documento de consenso citado)⁶⁶.

¿Es necesario suspender la anticoagulación?

En general, la gran mayoría de las cirugías o los procedimientos invasivos requieren la suspensión del tratamiento anticoagulante. Sin embargo, hay una serie de procedimientos de bajo riesgo en los que mantener el ACOD conlleva un riesgo de hemorragia muy bajo, clínicamente poco relevante y asumible por el operador (dispositivos intracardíacos implantables, endoscopia diagnóstica, procedimientos dentales, etc.)^{64,65}.

Tabla 13

Estratificación del riesgo de tromboembolia durante el período periquirúrgico de los pacientes en tratamiento anticoagulante

MOTIVO DE LA ANTICOAGULACIÓN			
RIESGO	Válvulas cardíacas mecánicas	FA	Tromboembolismo venoso
ALTO	Posición mitral Posición tricuspídea (incluido biológicas) Posición aórtica (prótesis monodisco) Ictus/AIT <6 m	CHA ₂ DS ₂ -VASc: 7-9 Ictus/AIT <3 m Valvulopatía reumática mitral	<ul style="list-style-type: none"> • TEV reciente (<3 meses) • Trombofilia grave (homocigosis factor V Leiden, 20210 protrombina, déficit de proteína C, S o antitrombina, defectos múltiples, síndrome antifosfolípido)
MODERADO	Posición aórtica + 1 FR: FA, ictus/AIT previo >6 m, DM, IC, edad >75 años	CHA ₂ DS ₂ -VASc: 5-6 Ictus/AIT >3 m	<ul style="list-style-type: none"> • TEV (3-12 meses previos) • Trombofilia no grave (heterocigosis para factor V Leiden o mutación 20210 A de la protrombina) • TEV recurrente • TEV + cáncer activo
BAJO	Posición aórtica sin FR	CHA ₂ DS ₂ -VASc: 1-4 Sin ictus/AIT previo	TEV >12 meses

AIT: accidente isquémico transitorio; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FR: factor de riesgo; IC: insuficiencia cardíaca; TEV: tromboembolismo venoso.

Tabla 14

Factores que determinan el riesgo hemorrágico perioperatorio en pacientes anticoagulados

Riesgo hemorrágico

De la cirugía o procedimiento invasivo

Riesgo bajo: la hemostasia se puede realizar de forma adecuada; un posible sangrado no supone un riesgo vital para el paciente, no afecta al resultado de la cirugía y no requiere transfusión

Riesgo moderado: la hemostasia quirúrgica puede ser difícil, y la hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención

Riesgo alto: la hemorragia perioperatoria puede afectar a la vida del paciente o al resultado de la cirugía

Factores del paciente

- Edad avanzada
- Historia de sangrado
- Trastornos de la hemostasia
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad hepática
- Tratamientos que alteran la hemostasia (antiagregantes)

Tabla 15

Estratificación del riesgo hemorrágico según el tipo de intervención

BAJO	MODERADO	ALTO
Cirugía menor (dermatológica, ginecológica, mama, endocrinológica, urológica menor)	Cirugía mayor visceral	Neurocirugía intracraneal
Cirugía plástica de la mano	Cirugía cardiovascular	Canal medular
Cirugía ortopédica menor (artroscopia)	Cirugía ortopédica mayor (cadera)	Cirugía hepática/pancreática/urológica (oncológica)
ORL (salvo amigdalectomía)	ORL (amigdalectomía)	Cirugía torácica
Procedimientos endoscópicos (digestiva alta, colonoscopia con/sin biopsia, etc.)	Urología endoscópica (resección transuretral)	Polipectomía endoscópica/biopsia/broncoscopia
Cámara anterior del ojo	Cirugía reconstructiva	Mastectomía/histerectomía/miomectomía (oncológica)
Procedimientos dentales	Cámara posterior del ojo	Trasplante

ORL: otorrinolaringología.

Tabla 16 Cálculo de la fecha de suspensión del anticoagulante para la cirugía/procedimiento invasivo

DÍAS HASTA LA CIRUGÍA		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
DABIGATRÁN	Riesgo hemorrágico BAJO				X (Cl Cr <50 ml/min)	X (Cl Cr: 50-79 ml/min)	X (Cl Cr ≥80 ml/min)		CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
	Riesgo hemorrágico MEDIO/ALTO			X (Cl Cr <50 ml/min)	X (Cl Cr 50-79 ml/min)	X (Cl Cr >80 ml/min)			CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
RIVAROXABÁN APIXABÁN EDOXABÁN	Riesgo hemorrágico BAJO					X (Cl Cr: 15-30 ml/min)	X (Cl Cr ≥30 ml/min)		CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
	Riesgo hemorrágico MEDIO/ALTO				X (Cl Cr 15-30 ml/min)	X (Cl Cr ≥30 ml/min)			CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
ACENOCUMAROL WARFARINA	7 días antes INR <2			X WARFARINA		X ACENOCUMAROL		Control de INR preoperatorio	CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
	7 días antes INR = 2-3		X WARFARINA		X ACENOCUMAROL			Control de INR preoperatorio	CIRUGÍA PROCEDIMIENTO
	7 días antes INR >3	X WARFARINA		X ACENOCUMAROL				Control de INR preoperatorio	CIRUGÍA PROCEDIMIENTO

ACO: anticoagulación oral; Cl Cr: aclaramiento de creatinina (calculado); INR: índice internacional normalizado; X: última dosis de ACO.

¿Cuándo suspender el anticoagulante?

Según el riesgo hemorrágico de la intervención y el filtrado glomerular (principal condicionante de la semivida de eliminación de los ACO), se puede calcular la fecha de suspensión del anticoagulante (tabla 16).

¿Es necesario administrar terapia puente?

En general, el riesgo de tromboembolia asociado con la interrupción del anticoagulante sin terapia puente con heparina es bajo, en especial en el caso de los ACO⁵⁶. Además, estudios recientes realizados en implante de dispositivos cardíacos demuestran que la terapia puente con heparina se asocia con mayor riesgo de hemorragia, sin beneficios en la incidencia de tromboembolia⁶⁵; de hecho, en la mayoría de los casos, la suspensión del anticoagulante o no es necesaria o no supera 48-72 horas, lo que obvia la necesidad de terapia puente.

Por tanto, debe plantearse solo en aquellos pacientes en tratamiento con AVK en los que la suspensión del anticoagulante es prolongada, existe alto riesgo de tromboembolia y bajo/moderado riesgo de hemorragia^{56,63}; sin embargo, dada su favorable farmacocinética y de acuerdo con la evidencia disponible, en los pacientes en tratamiento con ACO, en líneas generales, la terapia puente no está indicada^{3,56}.

Guía

de anticoagulación
en situaciones especiales



REINTRODUCCIÓN DE LA ANTICOAGULACIÓN TRAS UN EPISODIO HEMORRÁGICO O PROCEDIMIENTO INVASIVO

Reintroducción de anticoagulación con anticoagulantes orales (AVK y ACOD)

Los principales factores que se deben tener en cuenta para reintroducir la anticoagulación son haber conseguido una adecuada hemostasia durante la intervención y la ausencia de hemorragia tras el procedimiento. Por ello, el momento exacto para reiniciar la anticoagulación oral debe determinarse conjuntamente con el equipo quirúrgico/intervencionista. Como regla general, las guías recomiendan reintroducir el anticoagulante oral a las 24 h del procedimiento en la mayoría de los casos y a las 48-72 horas si el riesgo hemorrágico posoperatorio es alto (tabla 6).

Si el paciente presenta un riesgo tromboembólico alto, y dado que el efecto anticoagulante de los AVK empieza a las 24-72 h,

es recomendable el uso de terapia puente con heparina, lo cual no es necesario con los ACOD⁶⁶. Para los pacientes en que no es posible el uso de la vía oral para reiniciar la anticoagulación, se debe valorar la anticoagulación con antitrombóticos parenterales, de preferencia las HBPM en dosis equilibradas para cubrir el riesgo de tromboembolia y minimizar el riesgo hemorrágico⁶⁶.

Reintroducción de la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular

- Transición de AVK a HBPM: esperar hasta conseguir un INR de 1,5 o tiempo de protombina del 45 % para iniciar el tratamiento con HBPM.
- Transición de ACOD a HBPM: esperar 12-24 horas desde la última dosis del ACOD⁶⁷.

Guía

de anticoagulación
en situaciones especiales

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141:e419S-94S.
2. Coll-Vinent B, Martín A, Malagón F, Suero C, Sánchez J, Varona M, et al. Stroke prophylaxis in atrial fibrillation: searching for management improvement opportunities in the emergency department: the HERMES-AF study. Ann Emerg Med. 2015;65:1-12.
3. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. Thromb Haemost. 2008;99:295-304.
4. Martín A, Fernández-Lozano I, Coll-Vinent B, Tercedor L, Del Arco C, Arribas F, et al. Management of patients with atrial fibrillation in hospital emergency departments (update 2012). A consensus document of the arrhythmia division of the Spanish society of emergency medicine and the electrophysiology and arrhythmia division of the Spanish Society of Cardiology. Emergencias. 2012;24:300-24.
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol. 2014;64:e1-76.
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893-962.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery. Eur Heart J. 2020;ehaa612.
8. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018;39:1330-93.
9. Coll-Vinent B, Martín A, Sánchez J, Tamago J, Suero C, Malagón F, et al. Benefits of Emergency Departments Contribution to Stroke Prophylaxis in Atrial Fibrillation: The EMERG-AF Study (Emergency Department Stroke Prophylaxis and Guidelines Implementation in Atrial Fibrillation). Stroke. 2017;48:1344-52.
10. Airaksinen KE, Grönberg T, Nuotio I, Nikkinen M, Ylitalo A, Biancari F, et al. Thromboembolic complications after cardioversion of acute atrial fibrillation: the FinCV (Finnish CardioVersion) study. J Am Coll Cardiol. 2013;62:1187-92.
11. Nuotio I, Hartikainen JEK, Grönberg T, Biancari F, Airaksinen KEJ. Time to cardioversion for acute atrial fibrillation and thromboembolic complications. JAMA. 2014;312:647-9.
12. Gibson CM, Basto AN, Howard ML. Direct Oral Anticoagulants in Cardioversion: A Review of Current Evidence. Ann Pharmacother. 2018;52:277-84.
13. Hohnloser S, Cappato R, Ezekowitz MD, Evers T, Sahin K, Kirchhof P, et al. Patient-reported treatment satisfaction and budget impact with rivaroxaban vs. standard therapy in elective cardioversion of atrial fibrillation: a post hoc analysis of the X-VerT trial. Europace. 2016;18:184-90.
14. Fernández-Lozano I, Castro-Urde V, Martín A. Situación actual de la cardioversión de la fibrilación auricular en España: encuesta nacional multidisciplinaria ENCARFA. REC: CardioClinics. 2019;54:157-64.
15. 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. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf> [último acceso: 30 de junio de 2020].
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a new factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137:263-72.
17. Joundi RA, Cipriano LE, Sposato LA, Saposnik G. Ischemic stroke risk in patients with atrial fibrillation and CHA2DS2-VASc score of 1. Systematic review and meta-analysis. Stroke. 2016;47:1364-7.
18. Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in a "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. Thromb Haemost. 2012;107:584-9.
19. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. The Euro Heart Survey. Chest. 2010;138:1093-100.
20. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GYH. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125:2298-307.
21. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Coswell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. Am J Med. 2010;123:638-45.
22. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383:955-62.
23. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2016;149:315-52.
24. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:84-91.

25. Glader EL, Sjölander M, Erickson M, Lundberg M. Persistent use of preventive drugs declines rapidly during the 2 first years after stroke. *Stroke*. 2010;41:397-401.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
27. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
28. Granger CB, Alexander AH, McMurray JVV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
29. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
30. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Zhang R, Southworth MR, Levenson M, et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with Dabigatran or Warfarin for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2015;131:157-64.
31. Lip GYH, Keshishian A, Li X, Hamilton M, Masseria C, Gupta K, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients. The ARISTOPHANES study. *Stroke*. 2018;49:2933-44.
32. Anguita-Sánchez M, Bertomeu V, Ruiz M, Cequier A, Roldán I, Muñoz A, et al. Anticoagulantes orales directos frente a antagonistas de la vitamina K en pacientes del «mundo real» con fibrilación auricular no valvular. Estudio FANTASIA. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:14-20.
33. Pollack CV, Reilly PA, van Rhyen J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal-Full Cohort Analysis. *N Engl J Med*. 2017;377:431-41.
34. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Buller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*. 2014;124:1968-75.
35. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54:1901647.
36. Lip GYH, Lane DA. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review. *JAMA*. 2015;313:1950-62.
37. Haas S, Cate HT, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand J-P, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016;11:e0164076.
38. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011;106: 968-77.
39. Anguita M, Arribas F, Cequier A, De Teresa E, Lekuona I, Mainar LJ, et al. Acceso al INR y tiempo para la prescripción de anticoagulantes directos en pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K en España. REC: *CardioClinics*. 2019;54:231-38.
40. Anguita M, Bertomeu V, Cequier A, investigadores estudio CALIFA. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:761-8.
41. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:769-76.
42. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin: The SAME-TT₂R₂ Score. *Chest*. 2013;144:1555-63.
43. Gallego P, Roldán V, Marín F, Gálves J, Valdés M, Vicente V, et al. SAME-TT₂R₂ Score, Time in Therapeutic Range, and Outcomes in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2014;127:1083-88.
44. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:599]. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32.
45. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults. Evidence from a metaanalysis of randomized trials. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:857-64.
46. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and harms of direct oral anticoagulants in the elderly for stroke prevention in atrial fibrillation and secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2015;132:194-204.
47. Petidier R, Abizanda P, Noguerón A, Gonzalo M, Gutiérrez J, Gil P, et al. Anticoagulación oral en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Sociedad española de Geriatria y Gerontología; 2017. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-anticoagulacion-REV.pdf>.
48. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Muñoz A, et al. 2019 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566-81.
49. García del Egido A, Alonso Rodríguez D, Fernández-Vázquez F. Utilidad de los anticoagulantes de acción directa en los pacientes con cáncer. REC: *CardioClinics*. 2019;54(3):145-7.
50. Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev*. 2019; 33:82-97.
51. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 Focused Update on Atrial Fibrillation AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2019;140:e125-51.
52. Peacock FW, Gearhart MM, Mills RM. Emergency Management of Bleeding Associated With Old and New Oral Anticoagulants. *Clin Cardiol*. 2012;35:730-7.
53. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood*. 2008;111:4871-79.
54. Dhakal P, Rayamajhi S, Verma V, Gundabolu K, Bhatt VR. Reversal of anticoagulation and management of bleeding in patients on anticoagulants. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2017;23:410-5.
55. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:241-7.
56. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:552-64.
57. Andresen K, Atar D, Gjertsen E, Ghanima W, Roseth S, Johansen E. Mechanisms of action and clinical use of specific reversal agents for non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Scand Cardiovasc J*. 2018;52:156-62.
58. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med*. 2019;380:1326-35.
59. Colomina MJ, Díez-Lobo A, Garutti I, Gómez-Luque A, Llaú JV, Pita E. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiol*. 2012;78:358-68.
60. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Jonathan Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e604-33.
61. Hidalgo F, Gómez-Luque A, Ferrandis R, Llaú JV, De Andrés J, Gomar C, et al. Perioperative management of direct oral anticoagulant in emergency surgery and bleeding. Haemostasis monitoring and treatment. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2015;62:450-60.
62. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e326S-50S.
63. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Botker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. *Eur Heart J*. 2014;35:2383-431.
64. Perry JD, Noakes TJ, Helliwell PS; British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J*. 2007;203:389-93.
65. Birnie DH, Healey JS, Wells GA, Verma A, Tang AS, Krahn AD, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med*. 2013;368:2084-93.
66. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care*. 2015;19:203.
67. Clinical Excellence Commission. NOAC Guidelines. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant. 2017. Disponible en: http://www.cec.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/326419/noac_guidelines.pdf.

