DUDAS FRECUENTES: ANTICOAGULANTE ORAL

DABIGATRÁN

/ ACERCA DE DABIGATRÁN /

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; ClCr: Aclaramiento de creatinina; AVK: Antagonistas de la vitamina K; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; INR: Cociente internacional normalizado; CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; EP: Embolia pulmonar; FA: Fibrilación auricular; FANV: Fibrilación auricular no valvular; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; IPT: Informe de posicionamiento terapéutico; SAF: Síndrome antifosfolípido; SCA: Síndrome coronario agudo; TCE: Tiempo de coagulación de ecarina; TEP: Tromboembolia pulmonar; TEV: Tromboembolia venosa; TP: Tiempo de protrombina; TT: Tiempo de trombina; TTd: Tiempo de trombina diluido; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TVP: Trombosis venosa profunda.

¿QUÉ ES DABIGATRÁN?

Dabigatrán etexilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras su administración oral, se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y constituye el principal principio activo en plasma[1].

Dado que la trombina permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina[1].

Dabigatrán etexilato ofrece potenciales ventajas sobre los anticoagulantes tradicionales existentes para la prevención de ictus en FA[2]. Tiene un rápido comienzo de acción con un pico plasmático entre 0,5 y 2 h (promedio 1,5 h) tras su administración oral; aparte, muestra un efecto anticoagulante predecible, por lo que no requiere monitorización en laboratorio1. Su vida media es de 12-17 h y presenta pocas interacciones con otros fármacos con un rango de ventana terapéutica fijo[3]. La excreción renal es la vía de eliminación predominante (hasta un 80%)[4].

Dabigatrán prolonga el TTPa, el TT y el TCE. Sin embargo, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes dabigatrán tiene un efecto relativamente pequeño sobre el TP y el INR[4].

Existe una correlación lineal entre el TTPa, el TT y el TCE con la concentración plasmática de dabigatrán, lo que confirma la predictibilidad de la farmacodinámica y farmacocinética de este fármaco[2].

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DE DABIGATRÁN?

Dabigatrán está indicado en[1]:

- Profilaxis de la TEV tras cirugía de reemplazo total de cadera o rodilla programada.
- Prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - Ictus o ataque isquémico transitorio previo.
  - Insuficiencia cardíaca ≥ clase II de la escala de la New York Heart Association.
  - Edad >75 años.
  - Diabetes mellitus.
  - Hipertensión.
- Tratamiento y prevención secundaria de la TVP y de la EP.

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE DABIGATRÁN?

Dabigatrán etexilato ha demostrado su eficacia en varios estudios clínicos para la prevención de la TEV en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera o rodilla, en la prevención de ictus en pacientes con FANV y en el tratamiento y prevención secundaria de la TEV aguda[5].

Tras demostrar su no inferioridad respecto a la heparina y un aceptable perfil de seguridad en los estudios RE-MODEL y RE-NOVATE, dabigatrán etexilato fue aprobado por la Food and Drug Administration y posteriormente en Europa para la profilaxis primaria en cirugía ortopédica de reemplazo de cadera y rodilla[6].

El estudio Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) evaluó si dabigatrán etexilato era no inferior o superior a la warfarina en la aparición de ictus y embolia sistémica (variable principal combinada) en

pacientes con fibrilación auricular y al menos 1 factor de riesgo de ictus[6]. Para ello, un total de 18.113 pacientes fueron aleatorizadosr a recibir de forma ciega 2 dosis fijas de dabigatrán (110 o 150 mg/2 veces al día) o la dosis ajustada en abierto de warfarina titulada para un INR de 2-3. El estudio RE-LY demostró que el tratamiento con 150 mg de dabigatrán 2 veces al día era superior al tratamiento con warfarina en la prevención del ictus o la embolia sistémica y que la administración de 110 mg de dabigatrán 2 veces al día reducía significativamente la hemorragia mayor en comparación con warfarina[3,7]. Estos hallazgos condujeron a la aprobación de dabigatrán para pacientes con FA en 81 países[3].

El estudio multicéntrico de extensión del tratamiento de dabigatrán en pacientes con FA (estudio RELY-ABLE) se diseñó para proporcionar información adicional sobre los efectos a largo plazo de dabigatrán en pacientes que habían completado el estudio RE-LY. Para ello, los pacientes incluidos en el estudio RE-LY continuaron recibiendo dosis doble-ciegas de dabigatrán, durante 28 meses de seguimiento despúes del estudio (mediana de seguimiento, 2,3 años). Los resultados del estudio RELY-ABLE confirmaron la eficacia y el perfil de seguridad de dabigatrán[3].

Dabigatrán etexilato ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en los estudios, RE-COVER[8] y RE-COVER II[9] en dónde dabigatrán 150mg dos veces al día fue no inferior al tratamiento con warfarina. Los resultados de estos estudios pivotales permitieron obtener la indicación, que está incluida en el sistema de reembolso del SNS según los criterios del Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT)[1].

Finalmente, los resultados de los estudios RE-MEDY y RE-SONATE permitieron demostrar la eficacia y seguridad de dabigatrán exilato en la prevención secundaria de la TVP y de la EP[10].

¿CUÁL ES LA POSOLOGÍA DE DABIGATRÁN PARA LA PREVENCIÓN DEL ICTUS EN FA, TVP Y EP?

Dabigatrán etexilato se presenta en cápsulas duras de 150 y 110 mg[1,11].

- La dosis diaria recomendada es de 150 mg/12 h.
- Seleccionará 150 mg o 110 mg cada 12 h, en base a una evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia, en los siguientes casos1:
  - Pacientes entre 75-80 años.
  - Pacientes con insuficiencia renal moderada.
  - Pacientes con gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico.
  - Otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia.
- Seleccionará la dosis de 110 mg/12 h en[1]:
  - Pacientes ≥80 años de edad.
  - Pacientes en tratamiento concomitante con verapamilo.

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL?

Dabigatrán se excreta principalemente por vía renal (85%) de forma inalterada, por lo que la reducción de la función renal puede elevar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán y prolongar la vida media del fármaco[4].

La insuficiencia renal merece una consideración especial, ya que incrementa el riesgo de hemorragia en pacientes con FA. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr 50-≤80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-≤50 ml/min) la dosis recomendada de Pradaxa es también de 300 mg

tomados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado, se debe considerar una reducción de la dosis de Pradaxa a 220 mg tomados en una cápsula de 110 mg dos veces al día[1].

Para seleccionar la dosis más adecuada de cada ACOD el control renal se evaluará en todos los pacientes[11]:

- Antes de iniciar el tratamiento. Con el fin de excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min).
- Durante el tratamiento. Cuando se sospeche una disminución de la función renal (p. ej., hipovolemia, deshidratación, y en caso de administración conjunta con determinados medicamentos).

¿CÓMO REVERTIR EL EFECTO ANTICOAGULANTE DE DABIGATRÁN?

Los pacientes en tratamiento con anticoagulantes que se deban someter a cirugía o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia[6]. Dabigatrán es el único ACOD que dispone de un agente de reversión específico, idarucizumab.

Idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado que antagoniza total y específicamente la actividad anticoagulante de dabigatrán en cuestión de minutos. Se administra en forma de infusión intravenosa rápida (2 viales de 2,5 g consecutivos) sin necesidad de pruebas de coagulación complejas.

El uso de Idarucizumab se evaluó en un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado y no controlado[12] (RE-VERSE AD) para el tratamiento de pacientes adultos que presentaron una hemorragia no controlada o potencialmente mortal relacionada con dabigatrán (Grupo A) o que necesitaron una intervención quirúrgica o procedimientos urgentes (Grupo B). El criterio de valoración principal fue el porcentaje máximo de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, de acuerdo a la determinación por parte de un laboratorio central del tiempo de trombina diluido (TTd) o el tiempo de coagulación de ecarina (TCE). La mayoría de los pacientes, tanto en el Grupo A como en el B, lograron una reversión completa del efecto anticoagulante de dabigatrán (TTd: 98,7%; TCE: 82,2%; TTPa: 92,5% de los pacientes evaluables, respectivamente) en las primeras 4 horas tras la administración de 5 g de idarucizumab. Los efectos de la reversión fueron evidentes inmediatamente después de la administración.

Idarucizumab está indicado en pacientes adultos tratados con dabigatrán cuando se necesita una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes: intervenciones quirúrgicas o procedimientos urgentes y en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas[13].

El tratamiento con dabigatrán etexilato puede reiniciarse 24 h después de la administración de idarucizumab, siempre y cuando el paciente se encuentre clínicamente estable y se haya alcanzado una hemostasia adecuada[13].

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pradaxa 150 mg cápsulas duras. 2018. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html.

2. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2009;15 Suppl 1:9s-16s.

3. Connolly SJ, Wallentin L, Ezekowitz MD, Eikelboom J, Oldgren J, Reilly PA, et al. The Long-Term Multicenter Observational Study of Dabigatran Treatment in Patients With Atrial Fibrillation (RELY-ABLE) Study. Circulation. 2013;128(3):237-43.

4. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. Circulation. 2011;123(13):1436-50.

5. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. Am J Health Syst Pharm. 2011;68(16):1506-19.

6. Arribalzaga Juaristi K, Asenjo Correa S, Cesar Pérez JM, Llamas Sillero P, Oña Compán F, Rodriguez Huerta AM, et al. Guía de uso de dabigatrán etexilato (Pradaxa®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH. 2012.

7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.

8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med. 2009;361(24):2342-52.

9. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014;129(7):764-72.

10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368(8):709-18.

11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. 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 2016 [Available from: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf.

12. Vornicu O, Larock AS, Dincq AS, Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Idarucizumab for the treatment of hemorrhage and dabigatran reversal in patients requiring urgent surgery or procedures. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(10):1275-96.

13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Praxbind 2,5 g/ 50 ml solución inyectable y para perfusión. 2015. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1151056001/FT_1151056001.pdf.

ACERCA DEL MANEJO DE DABIGATRÁN

/ ACERCA DEL MANEJO DE DABIGATRÁN /

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN?

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; ClCr: Aclaramiento de creatinina; AVK: Antagonistas de la vitamina K; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; INR: Cociente internacional normalizado; CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; FA: Fibrilación auricular; FANV: Fibrilación auricular no valvular; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; SAF: Síndrome antifosfolípido; SCA: Síndrome coronario agudo; TCE: Tiempo de coagulación de ecarina; TP: Tiempo de protrombina; TT: Tiempo de trombina; TTd: Tiempo de trombina diluido; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TEP: Tromboembolia pulmonar; TEV: Tromboembolia venosa; TVP: Trombosis venosa profunda.

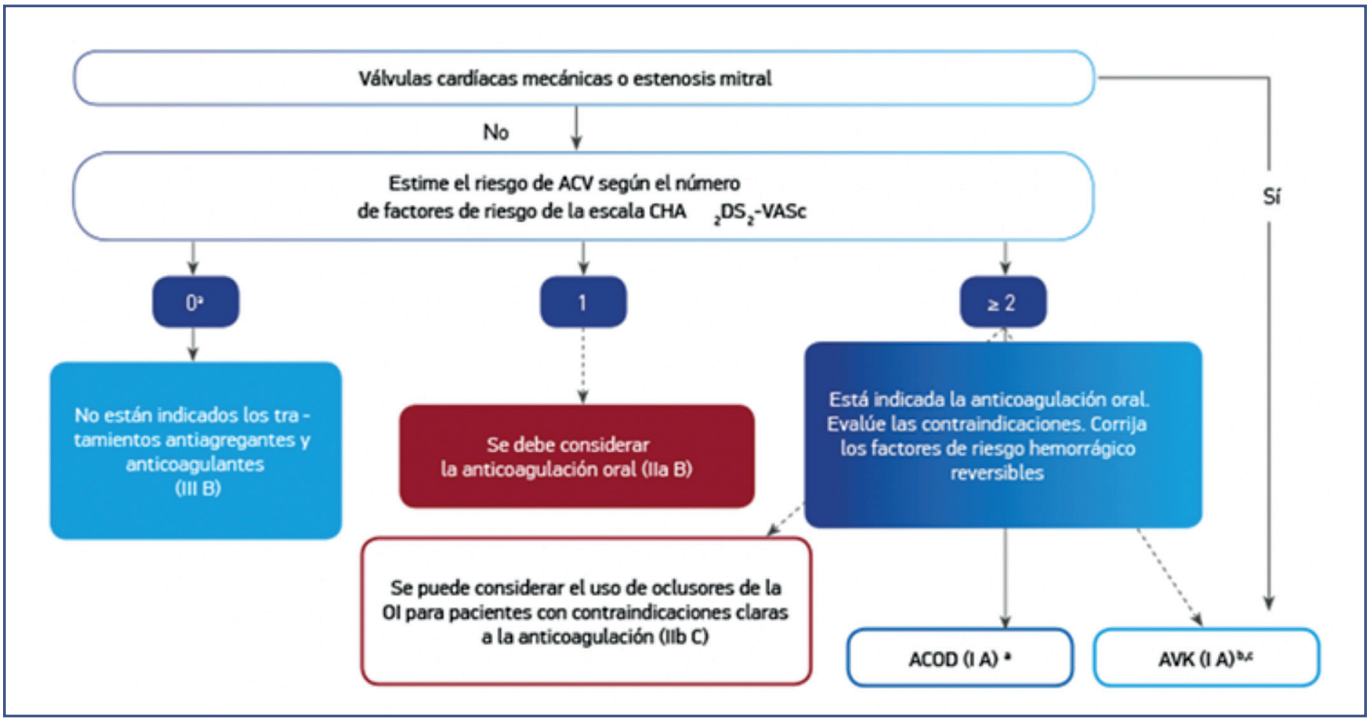
¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS SOBRE ANTICOAGULACIÓN?

Las Guías de Práctica Clínica de la *European Society of Cardiology* de 2016 establecen una recomendación clase I, nivel de evidencia A para los ACOD —apixaban, dabigatrán, edoxabán o rivaroxaban— en pacientes con FANV cuando la anticoagulación oral esté indicada (CHA_2DS_2-VASc ≥2), con preferencia frente a los fármacos AVK[14].

En los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica o afectados por una estenosis mitral grave, estaría recomendada la anticoagulación con AVK. Con excepción de este subgrupo concreto de pacientes y tal y como recomiendan las guías, los ACOD deberían ser el tratamiento de elección considerando que, en los metaanálisis publicados han mostrado ser más seguros y en algunos casos más efectivos que los AVK en la prevención de ictus[14].

En los pacientes con FANV en tratamiento anticoagulante con AVK que no mantengan un buen control del INR pese a un adecuado cumplimiento, está indicado cambiar a un ACOD. Para ello se puede calcular el tiempo en rango terapéutico, que permite estimar qué porcentaje de tiempo pasa el paciente bajo unos niveles de anticoagulación adecuados, que prevengan el ictus y no supongan un riesgo importante de hemorragia.

Algunos parámetros clínicos permiten identificar a los pacientes que presumiblemente no mantendrán unos buenos tiempos en rango terapéutico, y se recogen en la escala SAMe-TT2R2 (valores > 2 en esta escala suponen una alta probabilidad de mal control del INR, por lo que estos pacientes se beneficiarían del tratamiento con ACOD)[15,16].



Algoritmo de tratamiento anticoagulante en el paciente con fibrilación auricular según las Guías de Práctica Clínica de la *European Society of Cardiology* de 2016.

ACV: accidente cerebrovascular; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA_2DS_2-VASc: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes *mellitus* , idus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); OI: orejuela izquierda.

A. Incluye a mujeres sin otros factores de riesgo de ACV.
B. IIa B para mujeres con un solo factor de riesgo de ACV adicional.
C. I B para pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral.

¿CÓMO CAMBIAR DE ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K A DABIGATRÁN?

El tratamiento con AVK precisa varias dosis hasta alcanzar niveles de anticoagulación apropiados y sus efectos tardan más en desaparecer. Sin embargo, en el tratamiento con dabigatrán, el paciente está anticoagulado desde la primera dosis. Por ello el paso de AVK a dabigatrán es muy sencillo; asumiendo que la anticoagulación se alcanza en el momento de iniciar el fármaco, solo se requiere esperar a que el INR del paciente esté por debajo de 2 para poder empezar con dabigatrán.

En los pacientes heparinizados, el cambio a dabigatrán se realizará administrando dabigatrán en lugar de la dosis de heparina prevista.

La concentración máxima del fármaco se alcanzará a las 0,5-2 h tras la administración de la dosis, con una semivida de 12-14 h, por lo que conocer la farmacocinética ayuda a tomar decisiones en las distintas situaciones clínicas a las que nos enfrentemos.

¿EN QUÉ CASOS SE DEBE PRESCRIBIR LA DOSIS BAJA DE DABIGATRÁN?[1]

La dosis habitual de dabigatrán es de 300 mg/día, administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día. Dabigatrán puede administrarse también en dosis reducida, de 220 mg/día, que consiste en 2 cápsulas de 110 mg separadas 12 h.

La dosis baja de 110 mg está indicada en pacientes de 80 años o mayores o bien en aquellos pacientes que estén en tratamiento concomitante con verapamilo.

Existen otras circunstancias en las que puede considerarse la selección de la dosis baja de dabigatrán, en base a la evaluación individual del riesgo tromboembólico y del riesgo de hemorragia del paciente. Son ejemplo de ello los pacientes entre 75 y 80 años, los pacientes con bajo peso corporal, los que presentan un elevado riesgo de hemorragia (trombocitopenias, trastornos de la coagulación, etc.) o aquellos con gastropatía conocida (reflujo gastroesofágico importante, gastritis o esofagitis).

¿QUÉ FÁRMACOS PUEDEN INTERACCIONAR CON DABIGATRÁN?

A diferencia de otros ACOD, dabigatrán no tiene metabolismo hepático por la vía de la isoenzima 3A4 del citocromo P450, por lo que no interaccionará con fármacos que se metabolicen por esta vía. Dabigatrán tampoco se metaboliza por la vía del citocromo P450 y no interacciona con los fármacos que utilizan esta vía.

No se recomienda el uso concomitante con otros fármacos anticoagulantes.

Está contraindicado el uso concomitante de dabigatrán con los inhibidores potentes de la GP-P: ketoconazol (por vía sistémica), ciclosporina, itraconazol o dronedarona y asociación en dosis fijas glecaprevir/pibrentasvir. Dado que los estudios in vitro sugieren una inhibición potente de la GP-P, no se recomienda el tratamiento concomitante con tacrolimus pese a que faltan datos clínicos (la experiencia clínica con everolimus sugiere una inhibición menos potente de la esperada, pero es muy limitada).

Los fármacos que tengan un efecto inhibidor de la GP-P aumentarán las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, mientras que los inductores de la GP-P comportarán una disminución de estas:

- Concentraciones plasmáticas aumentadas con: amiodarona, verapamilo, quinidina, claritromicina y ticagrelor.
- Concentraciones plasmáticas disminuidas con: rifampicina, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), carbamazepina y fenitoína.

El tratamiento concomitante con verapamilo conlleva prescripción de dosis reducida de dabigatrán (110 mg/12 h).

El riesgo de hemorragia puede aumentar en pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

¿QUÉ INFORMACIÓN FUNDAMENTAL DEBE CONOCER EL PACIENTE EN TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN?

Cualquier paciente anticoagulado debe comprender los riesgos y los beneficios del tratamiento que se le ha prescrito.

En el momento de prescribir un fármaco anticoagulante hay que informar al paciente de las indicaciones de dicho tratamiento; en qué consiste la FA y por qué es importante prevenir el ictus. La comprensión por parte del paciente y la toma de decisiones compartidas son fundamentales a la hora de asegurar una buena adherencia terapéutica. Debe ser consciente de lo que supone estar anticoagulado e informar a todos los profesionales sanitarios responsables de su asistencia y seguimiento. Tiene que ser capaz de detectar las situaciones de potencial riesgo de hemorragia y saber cómo actuar en dicho momento; en qué casos deberá acudir a Urgencias, cuándo debe consultar con su médico de familia y alertar a los demás especialistas de su medicación. En los pacientes con dificultades de comprensión, o de edad avanzada, conviene informar también a los familiares cercanos prestando especial atención a quienes asuman el rol de cuidadores principales. Deben saber cómo actuar ante eventuales problemas del cumplimiento o errores en la toma del fármaco; qué hacer en caso de olvido de dosis o de sobredosificación.

El envase de Pradaxa® contiene una tarjeta para el paciente con la información fundamental que debe conocer.

Es recomendable instar al paciente a leer esta tarjeta y a llevarla siempre consigo para poder mostrarla a los diferentes profesionales sanitarios que le atiendan.

¿QUÉ HACER EN CASO DE OLVIDO DE DOSIS?

Con los ACOD se puede tomar una dosis olvidada hasta que haya transcurrido el 50% del intervalo de dosificación. Por tanto, en el caso de dabigatrán, el paciente puede tomar una dosis olvidada hasta 6 h después de la programada[19].

Pasadas estas 6 h, ya no se recomienda recuperar la dosis perdida, sino continuar la pauta de una cápsula cada 12 h. No se debe tomar una dosis doble para compensar dosis individuales olvidadas[1,19].

El paciente debe conocer bien los riesgos del olvido de una dosis, ser consciente de la importancia de la anticoagulación en su caso y del cumplimiento terapéutico.

¿QUÉ HACER EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN?

En caso de que, por error, el paciente tome una dosis doble de dabigatrán, se puede optar por renunciar a la próxima dosis planificada (es decir, después de 12 h) y reiniciar la toma después de 24 h. Ante una sobredosificación mayor se debe considerar el riesgo de hemorragia. Para ello hay que tener en cuenta los antecedentes, las comorbilidades y otros tratamientos del paciente; así como realizar una exploración física completa[19].

Las pruebas de coagulación pueden ser un soporte a la hora de valorar la intensidad de la anticoagulación. Niveles normales de TTPa pueden excluir niveles elevados de dabigatrán, sin embargo hay que recordar que esta prueba es cualitativa[19].

En casos de hemorragias potencialmente mortales, dabigatrán cuenta con un agente de reversión específico (idarucizumab) de uso hospitalario y que puede administrarse en los Servicios de Urgencias. Se consigue así una reversión rápida y eficaz de la anticoagulación con dabigatrán, sin efecto rebote[1].

También se puede considerar el uso de concentrados de factores de la coagulación (activados o no activados), así como del factor VIIa recombinante (aunque faltan datos sobre la utilidad y el potencial efecto tromboembólico secundario). Pese a que la experiencia clínica ha demostrado una utilidad limitada, conviene saber que, dado que la unión a proteínas es baja, dabigatrán es dializable en caso de sobredosificación[1].

¿QUÉ CARACTERÍSTICAS PUEDE PRESENTAR EL ANÁLISIS DE LA COAGULACIÓN EN PACIENTES CON DABIGATRÁN?

Aunque, en general, Pradaxa® no requiere una monitorización rutinaria de la anticoagulación, la medición de la anticoagulación debida a dabigatrán puede ser de ayuda para detectar una exposición excesiva a dabigatrán en presencia de factores de riesgo adicionales[1].

El tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) pueden proporcionar información útil, pero los resultados se deben interpretar con precaución debido a la variabilidad entre pruebas. La prueba del INR es poco fiable en pacientes en tratamiento con Pradaxa® y se han notificado aumentos de INR correspondientes a falsos positivos. Por tanto, no se deben realizar las pruebas de INR[1].

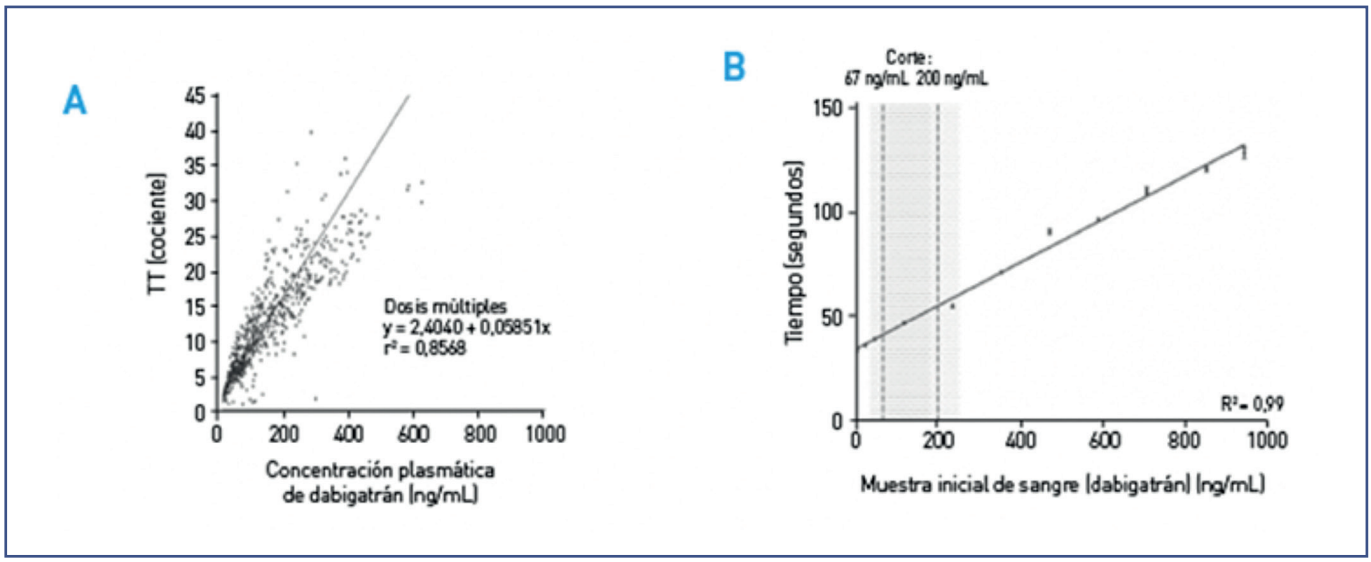
El TTPa provee una estimación cualitativa del efecto anticoagulante de dabigatrán; un valor normal, siempre que se utilicen reactivos, excluye niveles significativos del fármaco si un reactante sensible es usado, mientras que un TTPa prolongado sugiere niveles en rango terapéutico o supraterapéutico[20].

El tiempo de trombina (TT) es la prueba más sensible para detectar la presencia de dabigatrán, incluso a muy bajas concentraciones del fármaco. Un TT en rango normal excluye la presencia de concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes (que pueden contribuir a hemorragia o a riesgo de hemorragia en cirugía) de dabigatrán, pero un TT prolongado no logra discriminar entre concentraciones clínicamente importantes o niveles insignificantes[21].

El TCE es una prueba específica de generación de trombina y parece tener una buena correlación con los valores plasmáticos de dabigatrán[1].

Es importante recordar que los resultados de las pruebas de coagulación pueden variar en función de la concentración plasmática: serán más altos a las 2 h de la administración del fármaco (concentración plasmática máxima) que a las 10-16 h (concentración plasmática mínima o concentración valle, momento en el que idealmente debería obtenerse la muestra para una correcta valoración)[1,22].

Concentración plasmática de dabigatrán, tiempo de trombina (A) y tiepo de trombina diluido (B)[22].



¿QUÉ HACER CON LOS INYECTABLES DE USO HABITUAL EN ATENCIÓN PRIMARIA (INTRAMUSCULARES, INFILTRACIONES, ETC.)?

Las punciones para extracción de muestras para análisis no suponen un riesgo especial y pueden realizarse sin necesidad de retirar el fármaco, recordando la importancia de la compresión local para minimizar la aparición de hematomas.

Las inyecciones intramusculares son una práctica común en Atención Primaria y pueden generar dudas en el paciente anticoagulado. En principio, conllevan un bajo riesgo de hemorragia y no requieren la retirada de dabigatrán.

Sin embargo, es recomendable administrarlas en el momento de concentración plasmática mínima; es decir, a las 10-16 h posteriores a la toma de la última dosis. Se recomienda aplicar compresión mantenida en la zona de administración para minimizar el riesgo de hematoma.

Las infiltraciones periarticulares suponen un bajo riesgo de hemorragia y las recomendaciones son las mismas que para las inyecciones intramusculares; sin embargo, las infiltraciones intraarticulares conllevan riesgo de hemartrosis. Habrá que individualizar cada caso, estudiando riesgos y beneficios y valorando la indicación del procedimiento que se va a realizar. En pacientes con riesgo de hemorragia pero bajo riesgo trombótico se puede suspender puntualmente una dosis de dabigatrán y reiniciarlo 12 h después.

¿CUÁNDO DEBEMOS RETIRAR EL TRATAMIENTO CON DABIGATRÁN?

El uso de dabigatrán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr <30 mL/min), por ello, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda una estrecha monitorización clínica[1,17].

En los pacientes con hemorragia activa clínicamente relevante está contraindicado el uso de dabigatrán, como el de cualquier otro anticoagulante. También está contraindicado en la insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia[1,17].

Habrá que considerar las situaciones de alto riesgo de hemorragia, pues también supondrán una contraindicación para el tratamiento anticoagulante: hemorragia intracraneal reciente, neoplasia con alto riesgo de hemorragia, presencia de varices esofágicas, úlcera gástrica activa, aneurismas vasculares mayores del sistema nervioso central, malformaciones arteriovenosas con riesgo de hemorragia, etc[1,17].

Hay que plantear la retirada del tratamiento cuando se sospeche una hemorragia y mientras se esclarece el origen de esta: descenso brusco de la presión arterial, taquicardia, descenso del hematocrito, etc[1,17].

En algunos casos dabigatrán se administrará de forma concomitante con fármacos antiagregantes plaquetarios, por lo que estos pacientes tendrán un riesgo mayor de hemorragia[1,17].

Es fundamental individualizar cada caso sopesando riesgos y beneficios y, en caso de duda, consultar con un especialista en hematología y coagulación[1,17].

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pradaxa 150 mg cápsulas duras. 2018. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html.

14. 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 J Cardiothorac Surg. 2016;50:e1-e88.

15. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAMe-TT(2)R(2) score. Chest. 2013;144:1555-63.

16. Freedman B, Potpara TS, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet. 2016;388:806-17.

17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de Prescripción de Pradaxa® (dabigatrán etexilato). 2019.

18. FEASAN. Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados. Available from: http://anticoagulados.info/

19. 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.

20. Enriquez A, Baranchuk A, Corbalan R. [Management of bleeding associated with direct oral anticoagulants: update on reversal strategies]. Rev Med Chil. 2019;147:73-82.

21. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. J Am Coll Cardiol. 2017;70:3042-67.

22. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld KH, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate--a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. Thromb Haemost. 2010;103:1116-27.

23. Domènech P, Fontcuberta J, García-Frade LJ, López-Fernández MF, Marco P, Vicente V. Uso del dabigatrán en situaciones especiales. Madrid: Acción Médica. 2009.

MANEJO
DABIGATRÁN
CIRUGÍA

/ ACERCA DE LOS PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS O INVASIVOS /

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN EN CIRUGÍA ELECTIVA Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS?

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; ClCr: Aclaramiento de creatinina; AVK: Antagonistas de la vitamina K; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; INR: Cociente internacional normalizado; CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; FA: Fibrilación auricular; FANV: Fibrilación auricular no valvular; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; SAF: Síndrome antifosfolípido; SCA: Síndrome coronario agudo; TCE: Tiempo de coagulación de ecarina; TP: Tiempo de protrombina; TT: Tiempo de trombina; TTd: Tiempo de trombina diluido; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TEP: Tromboembolia pulmonar; TEV: Tromboembolia venosa; TPV: Trombosis venosa profunda.

¿QUÉ FACTORES DEBEN TOMARSE EN CONSIDERACIÓN PARA ABORDAR UN PROCEDIMIENTO INVASIVO DURANTE UNA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA EN UN PACIENTE ANTICOAGULADO CON DABIGATRÁN?

El riesgo hemorrágico de la intervención, el riesgo tromboembóvlico de la patología que ha motivado la anticoagulación en el paciente y la función renal.

CLASIFICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS SEGÚN SU RIESGO TROMBOEMBÓLICO[19]

1. Intervenciones con riesgo hemorrágico mínimo	2. Intervenciones con riesgo hemorrágico bajo	3. Intervenciones con riesgo hemorrágico alto
• Extracción de ≤ 3 piezas dentales • Intervenciones odontológicas menores • Catarata con anestesia local • Cirugía dermatológica menor • Endoscopias sin biopsia ni extirpación	• Endoscopias con biopsia o extirpación • Implante de marcapasos • Ablación cardíaca derecha	• Ablación cardíaca izquierda • Anestesia espinal o epidural • Punción lumbar • Resección transuretral • Litotricia extracorpórea • Biopsia hepática o renal • Cirugía abdominal • Cirugía torácica • Neurocirugía

¿CÓMO SE CLASIFICA EL RIESGO TROMBOEMBÓLICO EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE?

Riesgo	FANV	TEV
Alto	Puntuación CHA $_2$DS$_2$-VASc 7-9 Ictus/AIT < 3 meses	TEV reciente (< 3 meses) Trombofilia grave (déficit de proteína C o S. antitrombina. defectos múltiples u homocigotos. SAF)
Moderado	Puntuación CHA $_2$DS$_2$-VASc: 5-6 Ictus/AIT > 3 meses	TEV durante 3-12 meses previos TEV recurrente TEV + cáncer activo
Bajo	Puntuación CHA $_2$DS$_2$-VASc:1-4	TEV > 12 meses

AIT: accidente isquémico transitorio; escala de nesgo trombótico CHA2DS2-VASc insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años (doble), diabetes *mellitus*, ictus (doble), enfermedad vascular edad 65-74 años y sexo (mujer); FANV: fibrilación auricular no valvular; SAF: síndrome antifosfolípido; TEV: tromboembolia venosa.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE CONOCER LA FUNCIÓN RENAL EN LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS CON DABIGATRÁN ANTES DE UNA CIRUGÍA O INTERVENCIÓN?

Porque dabigatrán se elimina en gran medida por el riñón (85%). Por tanto, su vida media depende, del aclaramiento renal, según se muestra en la siguiente tabla:

Tasa de filtración glomerular (ClCr) [ml/min]	Media geométrica (CV geométrico %; rango) semivida [h]
≥ 80	13,4 (25,7 %; 11,0-21,6)
≥ 50 - < 80	15,3 (42,7 %;11,7-34,1)
≥ 30 - < 50	18,4 (18,5 %;13,3-23,0)
≤ 30	27,2 (15,3 %; 21,6-35,0)

ClCr: aclaramiento de creatinina.

¿CÓMO SE DEBE ABORDAR UN PROCEDIMIENTO CON BAJO RIESGO DE HEMORRAGIA?

En el caso de dabigatrán, dado que su farmacocinética es predecible y depende de la función renal, la decisión de cuándo interrumpir depende del valor del aclaramiento de creatinina (ClCr) y del riesgo hemorrágico de la intervención según se muestra en la siguiente figura:

Días hasta la cirugía X=última dosis de ACO		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Dabigatrán	Riesgo hemorrágico bajo				X (ClCr <50)	X (ClCr 50-79)	X (ClCr ≥80)		Cirugía procedimiento

¿CÓMO SE DEBE ABORDAR UN PROCEDIMIENTO CON RIESGO DE HEMORRAGIA MODERADO O ALTO?

Se deben respetar unos intervalos de seguridad entre la última toma de dabigatrán y la realización del procedimiento o cirugía. Estos intervalos dependerán del riesgo de hemorragia del procedimiento o cirugía y de la función renal, según se muestra en la siguiente tabla[1].

Función renal (ClCr en ml/min)	Semivida estimada (horas)	Se debe suspender Pradaxa® antes de una cirugía programada	
		Alto riesgo de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13	2 días antes	24 horas antes
≥ 50-< 80	~ 15	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18	4 días antes	2-3 días antes

ClCr: aclaramiento de creatinina.

Ante la necesidad de una cirugía o un procedimiento invasivo urgente, se recomienda en todos los pacientes realizar una analítica con hemograma, función renal y pruebas de coagulación. Muy importante conocer el tiempo desde que se tomó la última dosis del fármaco[24].

En principio, un TTPa normal excluiría la presencia de concentraciones significativas del fármaco[20].

Para los pacientes en tratamiento con ACOD, si el estudio de hemostasia muestra actividad anticoagulante, debe plantearse la demora máxima de la cirugía al menos 2 semividas de eliminación del ACOD si la función renal es normal (24 horas), según la situación clínica del paciente. En pacientes tratados con dabigatrán que requieran una intervención urgente, es deseable que hayan transcurrido como mínimo 12 h desde la última toma y se deberá optar por la anestesia general. Sólo en caso de cirugía que no admita demora, se considerará la administración del antídoto específico de dabigatrán: idarucizumab[24].

El principal factor a tener en cuenta para reintroducir la anticoagulación es haber conseguido una adecuada hemostasia durante la intervención y la ausencia de hemorragia tras el procedimiento. El momento de reinicio debe determinarse conjuntamente con el equipo quirúrgico/intervencionista. Para los pacientes con riesgo hemorrágico bajo/moderado se ha de reiniciar la ACO a las 24 horas de la cirugía, para aquellos pacientes con riesgo hemorrágico alto se recomienda reiniciar la ACO entre 48 a 72 horas después sin necesidad de uso de terapia puente[24].

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN EN UN PACIENTE QUE PRECISA EXTRACCIÓN DE UNA ÚNICA PIEZA DENTAL?

EJEMPLO PRÁCTICO

Si la extracción es por la tarde, no sería necesario omitir ninguna dosis. Sin embargo, si la extracción se fuera a realizar por la mañana, se debería omitir la dosis de dabigatrán del desayuno para respetar el intervalo mínimo de 6-8 h.

Se recomienda que se aplique en la zona de la extracción una gasa con ácido tranexámico y que posteriormente se hagan enjuagues con este cada 8 h durante 24 h. Se debe evitar, además, la administración de antiinflamatorios no esteroideos[19].

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN EN UN PACIENTE QUE VA A SOMETERSE A UNA BIOPSIA DE PRÓSTATA?

EJEMPLO PRÁCTICO

Si el paciente tiene un ClCr > 80 mL/min, un intervalo de 24 h entre la última toma del fármaco y la realización de la biopsia sería suficiente para una hemostasia normal (se omitirían 2 dosis: la de la noche anterior y la de la mañana de la intervención). En pacientes con insuficiencia renal, el intervalo sin dabigatrán debería ser más prolongado.

Para su reinicio, deberían pasar al menos 6 h desde la intervención.

Si se respeta este intervalo, no es necesaria la administración de terapia puente con HBPM[19].

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN EN UN PACIENTE QUE VA A SOMETERSE A UNA COLECISTECTOMÍA ELECTIVA?

EJEMPLO PRÁCTICO

Si el paciente tiene un ClCr > 80 mL/min, un intervalo de 48 h entre la última toma del fármaco y la realización de la intervención sería suficiente para una hemostasia normal (se omitirían 4 dosis: la de la antevíspera por la noche, las 2 tomas del día previo y la de la mañana de la intervención). En pacientes con insuficiencia renal, el intervalo sin dabigatrán debería ser más prolongado según se muestra en la tabla anterior.

Si se respetan estos intervalos, no es necesaria la administración de terapia puente con HBPM previa a la intervención.

Tras la cirugía, se reiniciará dabigatrán cuando se haya establecido una hemostasia adecuada entre 48 y 72 horas después de la intervención sin necesidad de terapia puente[19].

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pradaxa 150 mg cápsulas duras. 2018. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html.

19. 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.

20. Enriquez A, Baranchuk A, Corbalan R. [Management of bleeding associated with direct oral anticoagulants: update on reversal strategies]. Rev Med Chil. 2019;147:73-82.

AGENTE DE REVERSIÓN

/ ACERCA DE LA REVERSIÓN /

¿CÓMO MANEJAR SITUACIONES QUE PUEDEN REQUERIR DEL AGENTE DE REVERSIÓN?

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular; AIT: Accidente isquémico transitorio; ClCr: Aclaramiento de creatinina; AVK: Antagonistas de la vitamina K; ACOD: Anticoagulantes orales de acción directa; INR: Cociente internacional normalizado; CPRE: Colangiografía retrógrada endoscópica; CCP: Concentrado de complejo protrombínico; FA: Fibrilación auricular; FANV: Fibrilación auricular no valvular; HBPM: Heparina de bajo peso molecular; SAF: Síndrome antifosfolípido; SCA: Síndrome coronario agudo; TCE: Tiempo de coagulación de ecarina; TP: Tiempo de protrombina; TT: Tiempo de trombina; TTd: Tiempo de trombina diluido; TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activado; TEP: Tromboembolia pulmonar; TEV: Tromboembolia venosa; TPV: Trombosis venosa profunda.

¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS GENERALES QUE DEBEN TOMARSE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS?

- Revisar la historia clínica donde debemos averiguar: fármaco que toma, grado de adherencia al tratamiento y tiempo desde la última toma.
- Realizar las exploraciones complementarias pertinentes para evaluar el estado de coagulación, comprobar el hemograma y la función renal.
- También debe tenerse en cuenta la clasificación del procedimiento a seguir en función de su riesgo hemorrágico.

CLASIFICACIÓN DE PROCEDIMIENTOS SEGÚN SU RIESGO HEMORRÁGICO[19]

1. Intervenciones con riesgo hemorrágico mínimo	2. Intervenciones con riesgo hemorrágico bajo	3. Intervenciones con riesgo hemorrágico alto
• Extracción de ≤ 3 piezas dentales • Intervenciones odontológicas menores • Catarata con anestesia local • Cirugía dermatológica menor • Endoscopias sin biopsia ni extirpación	• Endoscopias con biopsia o extirpación • Implante de marcapasos • Ablación cardíaca derecha	• Ablación cardíaca izquierda • Anestesia espinal o epidural • Punción lumbar • Resección transuretral • Litotricia extracorpórea • Biopsia hepática o renal • Cirugía abdominal • Cirugía torácica • Neurocirugía

- Además se debe valorar siempre el riesgo hemorrágico e isquémico del paciente. Para esto se proponen 5 categorías basándose en variables clínicas, generando así distintos escenarios y algunas consideraciones generales.

DEFINICIONES DE CONSENSO PARA LAS CATEGORÍAS DE RIESGO TROMBÓTICO PERIOPERATORIO[24]

Riesgo	FANV	TEV
Alto	Puntuación CHA_2DS_2-VASc 7-9 Ictus/AIT < 3 meses	TEV reciente (< 3 meses) Trombofilia grave (déficit de proteína C o S. antitrombina. defectos múltiples u homocigotos. SAF)
Moderado	Puntuación CHA_2DS_2-VASc: 5-6 Ictus/AIT > 3 meses	TEV durante 3-12 meses previos TEV recurrente TEV + cáncer activo
Bajo	Puntuación CHA_2DS_2-VASc:1-4 Sin ictus/AIT previo	TEV > 12 meses

DEFINICIONES DE CONSENSO PARA LAS CATEGORÍAS DE RIESGO HEMORRÁGICO PERIPROCEDIMIENTO[24]

Bajo	Intermedio	Alto
< 1 %	> 1 %	
• Hemostasia adecuada • Una posible hemorragia no supone riesgo vital ni compromete resultado de cirugía • No requiere transfusión	• Hemostasia quirúrgica puede ser difícil • La hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención	• La hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía

¿CÓMO MEDIR EL EFECTO ANTICOAGULANTE DE LOS ACOD?

NIVELES PLASMÁTICOS Y ESTUDIOS DE COAGULACIÓN EN PACIENTES TRATADOS CON ACOD[19]

Impacto esperado de los ACOD en las pruebas de coagulación de rutina				
	Dabigatrán	Apixaban	Edoxabán	Rivaroxaban
TP	↑	(↑)	↑(↑)	↑↑(↑)
TTPa	↑↑(↑)	(↑)	↑	↑
TCA	↑(↑)	↑	↑	↑
TT	↑↑↑↑	—	—	—

DABIGATRÁN[25]:

- Prolonga el TTPa y mínimamente el TT.
- El TTPa solo proporciona una medida cualitativa, pero no cuantitativa.
- El TE proporciona una información más precisa del efecto anticoagulante (más sensible y exacto que el TTPa).
- El TT es muy sensible y útil para detectar la presencia del fármaco en plasma, pero no sirve para monitorizar dosis
- El ensayo del inhibidor de la trombina Hemoclot® puede proporcionar información en Urgencias acerca de la actividad anticoagulante.

RIVAROXABAN[25]:

- Prolonga el TTPa y el TP, y no tiene efecto sobre el TT.
- El INR no es útil para monitorizar los efectos de rivaroxaban.
- La determinación de la actividad antiXa mediante métodos cromogénicos tiene una mayor sensibilidad y precisión que el TP.

APIXABAN[25]:

- Prolonga el TP y el TTPa de manera discreta, con un elevado grado de variabilidad.
- Métodos cromogénicos de medición de actividad antiXa, como el ensayo cromogénico de Rotachrom® Heparin podrían ser útiles en situaciones como sobredosis, hemorragia o cirugía de urgencia.

EDOXABÁN[19]:

- Prolonga el TP y el TTPa de manera discreta, con un elevado grado de variabilidad.
- Se puede calcular el efecto en la anticoagulación mediante un ensayo antifactor Xa cuantitativo calibrado que puede ayudar en la toma de decisiones clínicas en situaciones concretas como, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

¿CUÁL ES EL MANEJO DEL SANGRADO BAJO TERAPIA CON ANTICOAGULANTES DIRECTOS?

EN SANGRADO LEVE:

- Se pueden controlar retrasando la ingesta del ACOD por un máximo de una dosis.
- En los casos de epistaxis o gingivorragia se puede realizar un tratamiento con agentes fibrinolíticos locales.
- Se debe reconsiderar la elección del ACO y su dosificación.

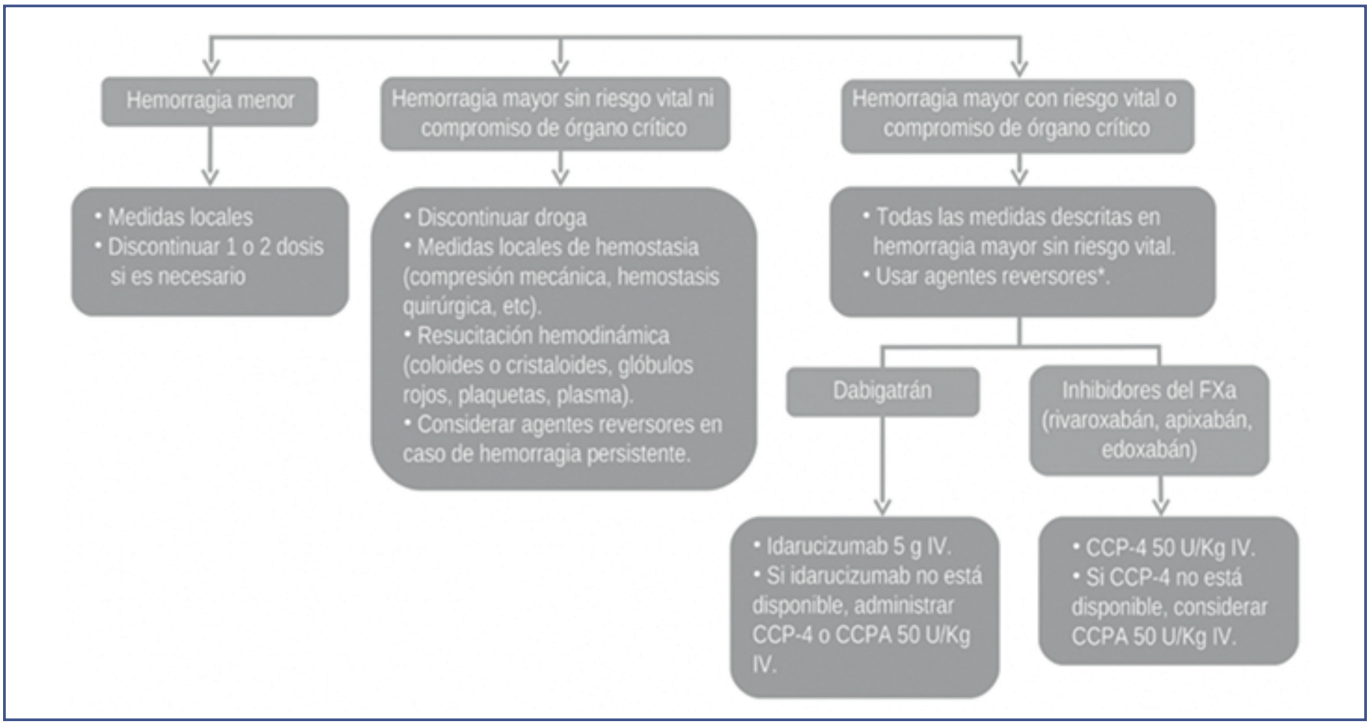
EN SANGRADO GRAVE QUE NO AMENAZA LA VIDA:

- Suspensión del anticoagulante oral.
- Las medidas principales a utilizar son el tratamiento de la causa de base y dar medidas de soporte estándar (como compresión mecánica, hemostasia endoscópica o quirúrgica, reemplazo de fluidos, transfusiones y otros).
- Considerar el uso de idarucizumab.

EN SANGRADO GRAVE QUE AMENAZA LA VIDA:

- Mismas medidas propuestas en los pacientes con sangrado moderado y además:
- En el caso de dabigatrán considerar el uso de idarucizumab.
- Para los demás ACOD la administración de complejo concentrado protrombínico y complejo concentrado protrombínico activado puede ser una opción (siempre valorando el riesgo tromboembólico) teniendo en cuenta que no cuentan con un agente de reversión comercializado.

MANEJO DE LA HEMORRAGIA ASOCIADA AL USO DE ACOD[20]



¿QUÉ HACER FRENTE A UNA PUNCIÓN LUMBAR?

Los procedimientos invasivos como la anestesia epidural y la punción lumbar entran en la categoría de "alto riesgo de sangrado" y requieren que el paciente tenga una función hemostática adecuada. Por lo tanto, no se recomienda la realización de este tipo de procedimientos en pacientes bajo tratamiento ininterrumpido con ACOD. De esta manera, se tendrá que interrumpir su administración por hasta cinco vidas medias (correspondiente a 3 días en inhibidores de FXa y de 4 a 5 días para dabigatrán). La anticoagulación podrá reiniciarse 24 horas después de la intervención[19]. En caso de tener que realizar una punción lumbar sin posibilidad de demora y estar el paciente en tratamiento con dabigatrán, se puede plantear el uso de idarucizumab.

Los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas a los que hay que realizar una punción lumbar o epidural tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos eventos puede estar aumentado por el uso postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. Tras retirar el catéter, debe transcurrir un intervalo de al menos 2 horas antes de la administración de la primera dosis de Pradaxa®[1].

Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa afectación neurológica, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgente. Antes de la intervención neuroaxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis[26].

¿CÓMO MANEJAR LA ANTICOAGULACIÓN EN CASO DE CIRUGÍA URGENTE?

Ante la necesidad de una cirugía o un procedimiento invasivo urgente, se recomienda en todos los pacientes realizar una analítica con hemograma, función renal y pruebas de coagulación. Muy importante conocer el tiempo desde que se tomó la última dosis del fármaco.

Para los pacientes tratados con AVK, la intervención o procedimiento se podrá realizar de manera urgente si se obtiene un valor de INR <1,5. Para casos con valores más altos, se tendrá que valorar la urgencia del procedimiento[24]:

- Si el paciente puede esperar 8–12 horas, bastaría con administrar 10 mg de vitamina K por vía intravenosa.
- En caso de necesidad de cirugía inmediata: se recomienda la administración de concentrado de complejo protrombínico (CPP) 25–50 UI/kg de peso en función del INR actual y objetivo.

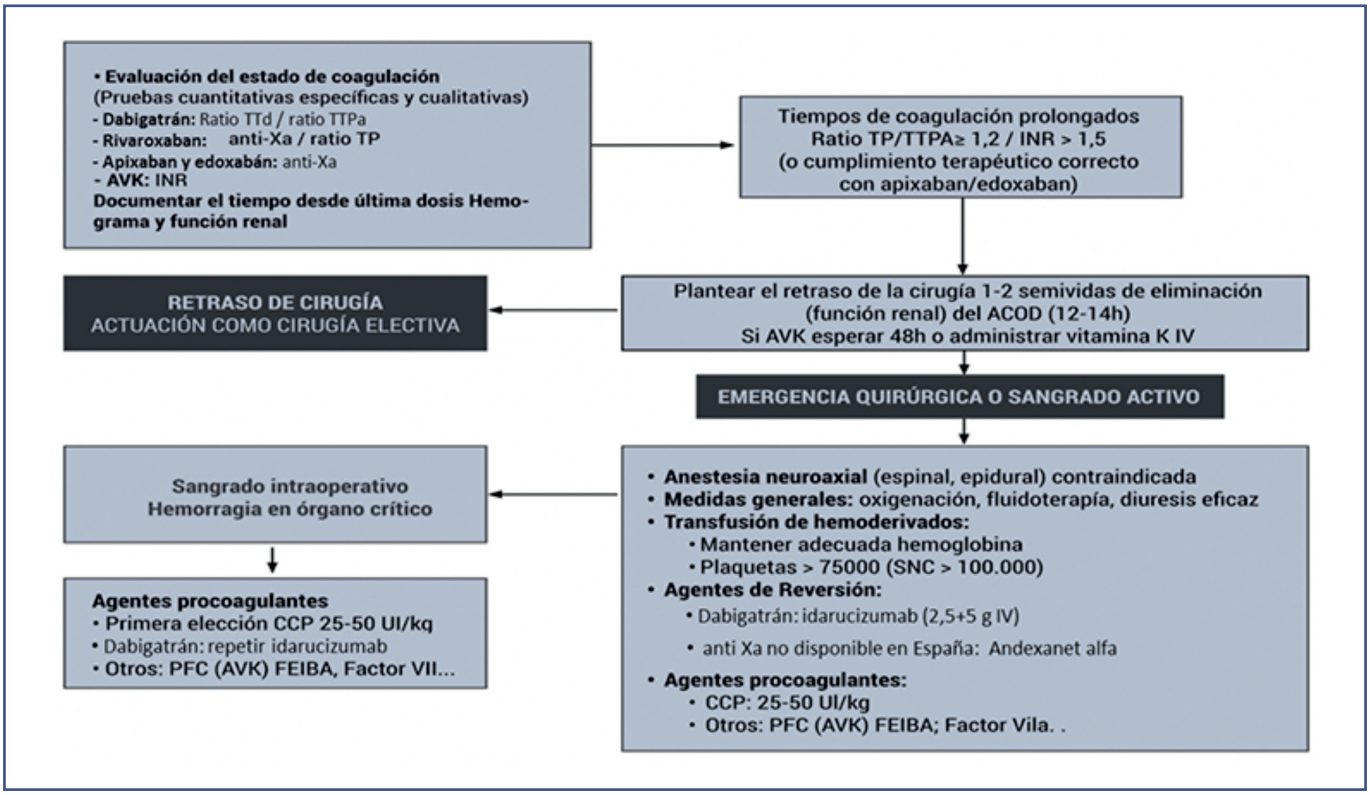
Para los pacientes en tratamiento con ACOD, si el estudio de hemostasia muestra actividad anticoagulante, debe plantearse la demora máxima de la cirugía al menos 2 semividas de eliminación del ACOD si la función renal es normal (24 horas), según la situación clínica del paciente. Si se requiere de una intervención inmediata las recomendaciones serían las siguientes[24]:

- Dabigatrán: Administración de idaricizumab.
- Rivaroxaban, apixaban y edoxabán: CCP 25–50 UI/kg.

Como podemos ver, dabigatrán es el único de los ACOD que cuenta con un agente de reversión específico en España. Se trata de idarucizumab (Praxbind®), indicado en caso de requerir intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes o en el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas[13].

El manejo de los pacientes en tratamiento anticoagulante y necesidad de cirugía urgente se recoge en la siguiente figura:

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES EN TERAPIA ANTICOAGULANTE QUE REQUIEREN CIRUGIA URGENTE[24]



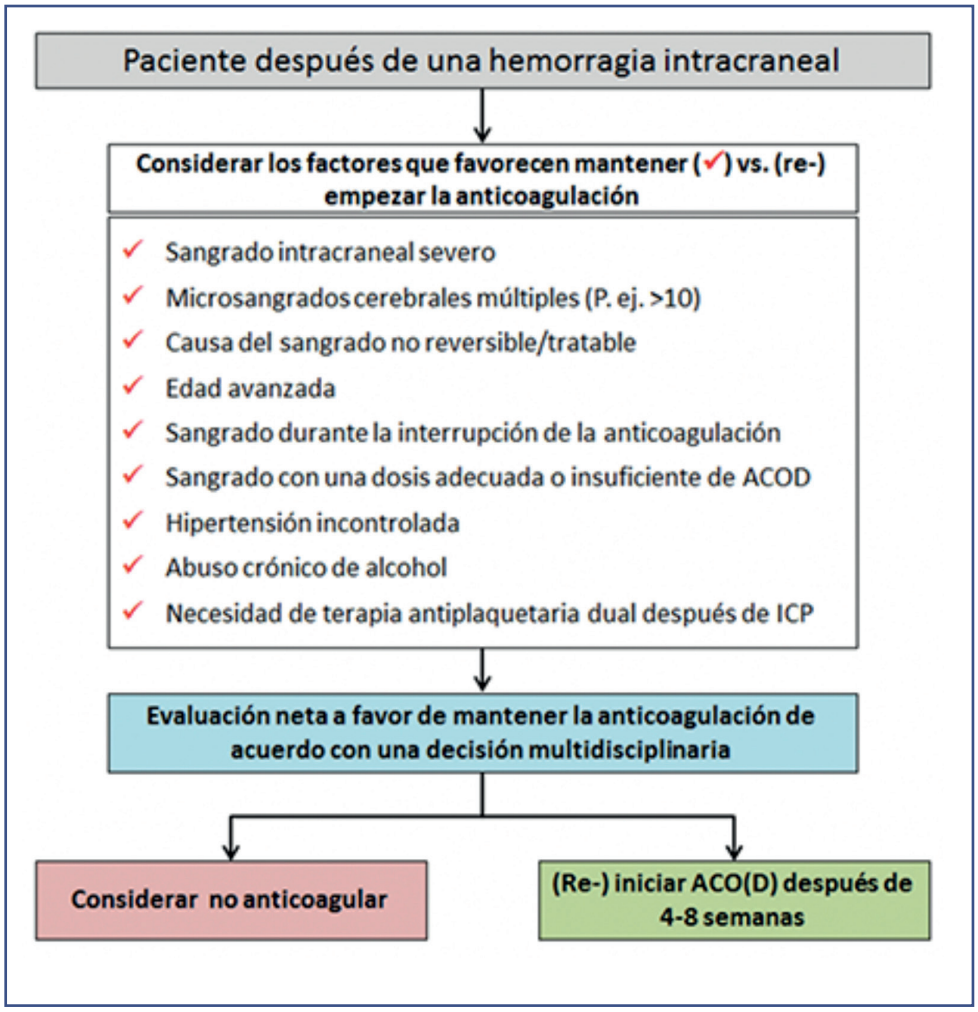
AVK: antagonista de la vitamina K; ACOD: anticoagulante oral directo; CCP: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado; SNC: sistema nervioso central; TP: tiempo de protrombina; TTd: tiempo de trombina diluido; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; INR: I*nternational Normalized Ratio*.

¿QUÉ HACER ANTE UNA HEMORRAGIA INTRACRANEAL?

En consonancia con las recomendaciones para los pacientes en tratamiento anticoagulante oral con warfarina, en aquellos pacientes que estén recibiendo ACOD se necesitará suspender la medicación y hacer un control urgente y adecuado de la tensión arterial para evitar el posible aumento del hematoma. Para los casos de pacientes que se encuentren en tratamiento con dabigatrán y presenten un episodio de HIC, es posible el uso de Idarucizumab como agente de reversión[19].

El beneficio o el riesgo de iniciar anticoagulación oral tras una HIC no ha sido investigado en ningún estudio prospectivo, y los pacientes con historial de este tipo de eventos fueron excluidos de los estudios que compararon el tratamiento con ACOD o AVK[14].

En pacientes con FA, la anticoagulación oral puede ser reiniciada después de 4–8 semanas, especialmente si se ha tratado la causa o el factor de riesgo de la hemorragia y que dicho tratamiento lleva a menos recurrencias del ictus isquémico y a menor mortalidad. Si se reinicia la anticoagulación, parece razonable considerar un anticoagulante con un riesgo hemorrágico bajo. Adicionalmente, se recomienda valorar la decisión de reiniciar o no el tratamiento con ACO por un equipo multidisciplinario formado por médicos/neurólogos especialistas en ictus, cardiólogos, neurorradiólogos y neurocirujanos teniendo en cuenta las características individuales del paciente[14,19].



¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN CUANDO EXISTE UNA FRACTURA?

En función de la zona y tipo de fractura la clasificación de riesgo hemorrágico será la siguiente[27]:

Bajo	Moderado	Alto
• Cirugía del antepie (deformidades y fracturas) • Cirugía de las fracturas de los huesos del tarso • Cirugía de la fractura del radio distal y diáfisis	• Cirugía de la fractura de cadera (prótesis parcial y osteosíntesis) • Cirugía de la fractura de fémur (diafisaria y distal) • Cirugía de la fractura de la tibia (proximal y diafisaria) • Cirugía de la fractura del húmero (proximal y diafisaria)	• Cirugía de la fractura de la pelvis y sacro

Para el manejo adecuado de dabigatrán en este contexto clínico, debe tenerse en cuenta el riesgo hemorrágico y la función renal del paciente de la siguiente manera[24]:

Días hasta la cirugía X=última dosis de ACO		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
Dabigatrán	Riesgo hemorrágico bajo				X (ClCr <50)	X (ClCr 50-79)	X (ClCr ≥80)		Cirugía procedimiento
	Riesgo hemorrágico medio-alto			X (ClCr <50)	X (ClCr 50-79)	X (ClCr ≥80)			Cirugía procedimiento

¿QUÉ HACER FRENTE A UNA HEMORRAGIA DIGESTIVA?

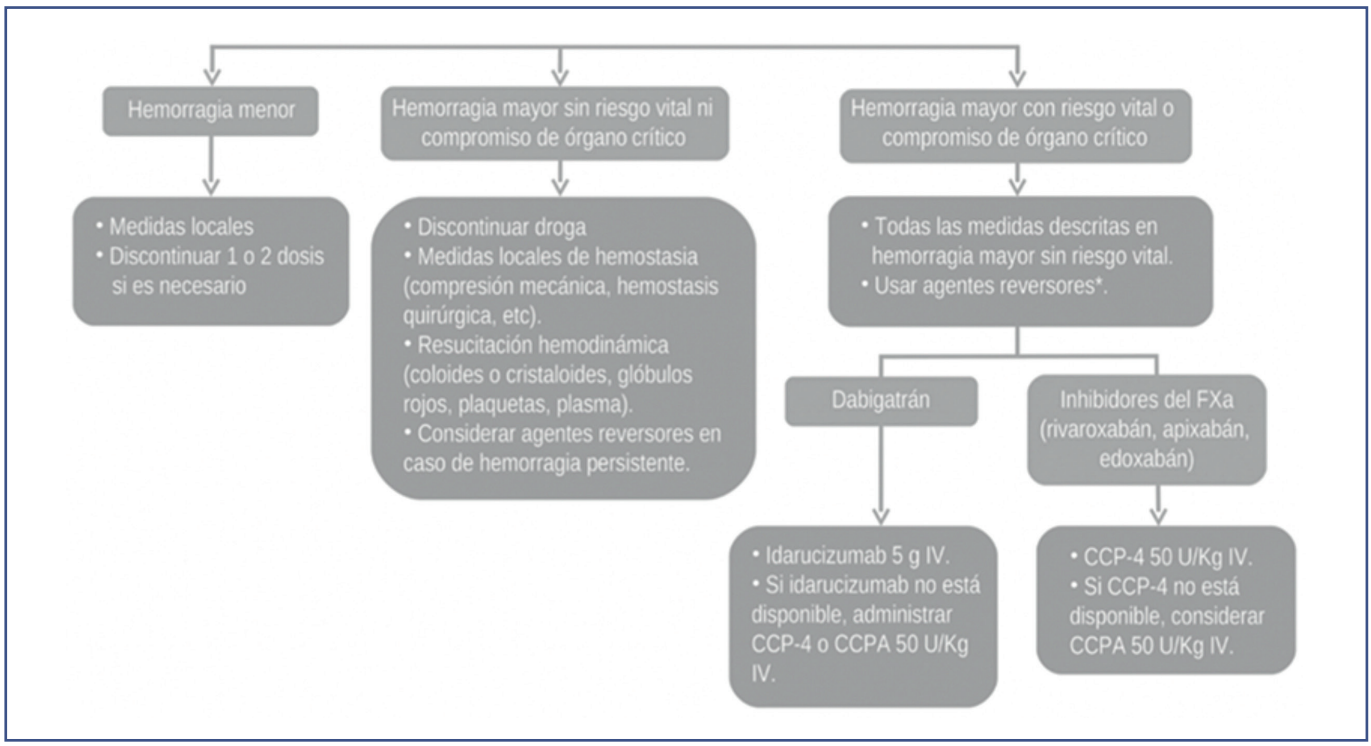
El manejo de la hemorragia digestiva, deberá ir en consonancia con el manejo de cualquier otro tipo de hemorragia en el paciente anticoagulado. Es así como la estrategia de manejo de este tipo de complicaciones en pacientes en tratamiento con ACOD se basa en un análisis de la situación clínica de la siguiente manera[19]:

- Evaluación del tipo de sangrado: leves, graves que no amenazan la vida, o que amenaza la vida
- Evaluación del paciente y su tratamiento: hora exacta de toma de la última dosis, régimen de dosificación prescrito, función renal, otros factores que influyen en las concentraciones plasmáticas y hemostasia (como la medicación concomitante).

- Evaluación de estado de coagulación mediante pruebas básicas o específicas.

Posteriormente, habrá de realizarse el manejo del episodio hemorrágico según la severidad de la siguiente manera:

MANEJO DE LA HEMORRAGIA ASOCIADA AL USO DE ACOD[20]



En el caso de un paciente hemodinámicamente estable, que presente hemorragia oculta o hemorragia menor del tracto digestivo inferior, se puede realizar una endoscopia electiva sin interrumpir la administración del ACOD[28].

En la mayoría de los casos de hemorragias leves, la anticoagulación se puede reiniciar, simplemente retrasando u omitiendo una única dosis. Todas las otras hemorragias, particularmente aquellas que amenazan la vida, requieren una reevaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios de reiniciar anticoagulación[19].

En la mayoría de los casos de hemorragias secundarias (p. ej., postraumáticas) o debidas a causas reversibles (p. ej., sangrado genitourinario debido al cáncer) la anticoagulación se puede reanudar una vez que la causa de la hemorragia se haya eliminado[19].

En hemorragias graves y que amenazan la vida en las que no se encuentra causa secundaria o reversible clara, los riesgos de reiniciar la anticoagulación puede superar los beneficios[19].

¿CÓMO MANEJAR LA CARDIOVERSIÓN ELÉCTRICA?

La cardioversión conlleva un riesgo inherente de ictus en pacientes no anticoagulados, lo cual se puede reducir sustancialmente con la administración de tratamiento anticoagulante. Es importante iniciar inmediatamente la anticoagulación de pacientes programados para cardioversión[14].

Los pacientes que se han mantenido en FA durante más de 48 h deben comenzar la anticoagulación al menos 3 semanas antes de la cardioversión y después continuar el tratamiento durante 4 semanas (en pacientes hombres con

CHA_2DS_2-VASc de 0 o mujeres de 1) o de manera indefinida (en pacientes hombres con CHA_2DS_2-VASc ≥1 o mujeres ≥ 2). La ACO se debe mantener indefinidamente a los pacientes con riesgo de ictus[14,19].

Cuando se desea realizar una cardioversión precoz, la ecografía transesofágica (ETE) puede excluir la mayoría de los trombos en la aurícula izquierda y permitir la cardioversión inmediata[14].

En un subanálisis preespecificado del ensayo RE-LY, se comparó el tratamiento durante al menos tres semanas con dabigatrán (110 o 150 mg cada 12 horas) frente a warfarina en un total de 1.983 cardioversiones (1.270 participantes). En este estudio, no se encontraron diferencias significativas en la tasa de ictus y hemorragia mayor a los 30 días tras la cardioversión (0,8, 0,3 y 0,6%, respectivamente). Por tanto, se concluyó que dabigatrán fue comparable a warfarina en pacientes anticoagulados que requieren cardioversión, siendo la frecuencia de estos eventos baja con ambas dosis de dabigatrán, presentándose como alternativa razonable para los pacientes anticoagulados que requieren cardioversión[29].

¿CÓMO MANEJAR ACOD EN LA FASE AGUDA DE UN ICTUS?

La trombolisis intravenosa utilizando el activador del plasminógeno tisular recombinante (rtPA) es el tratamiento de elección en los pacientes que experimentan un ictus isquémico y se ha observado una mayor probabilidad de supervivencia sin discapacidades significativas cuando esta es administrada dentro de las 4,5 horas posteriores al inicio del ictus[14,30].

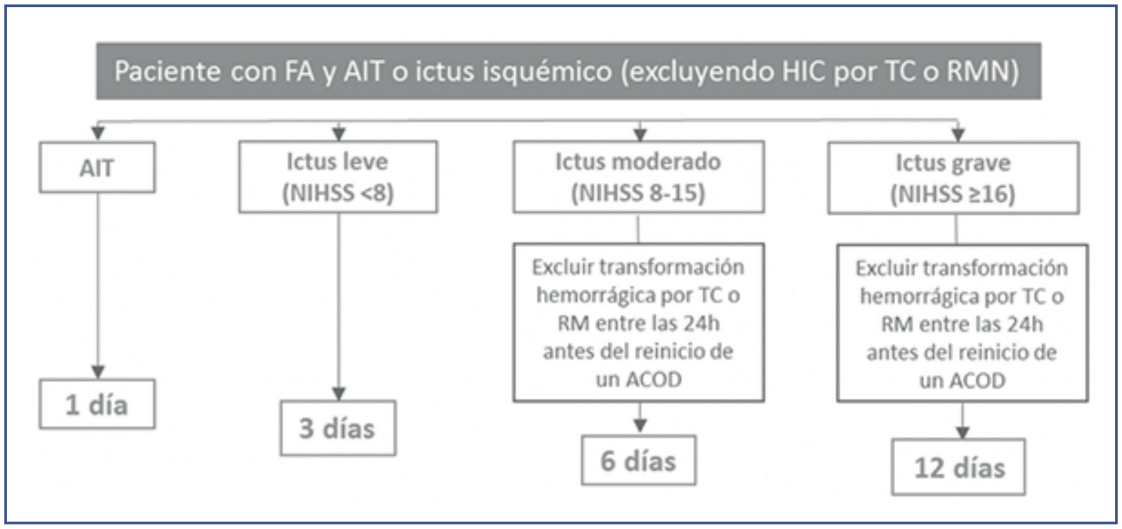
Para pacientes anticoagulados con AVK la trombolisis solo debe usarse en caso de INR <1,7. Esta recomendación está basada en el hecho de que el aumento de los valores de INR están asociados a un incremento en el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC), aunque no hay evidencia clínica que apoye su uso en rangos específicos de INR[14,30].

En el caso de pacientes en tratamiento anticoagulante con ACOD, y teniendo en cuenta que su vida media oscila entre 8 y 17 h, no se recomienda realizar la trombolisis hasta 24 (o 48) horas después de la última administración del fármaco, tiempo correspondiente a 2–4 vidas medias (esta última es una recomendación de expertos y aún debe ser evaluada en ensayos clínicos). Adicionalmente, los niveles plasmáticos de rivaroxaban, apixaban y edoxabán podrán evaluarse de manera cuantitativa y deberán ser menores a 30ng/mL si son medidos más de 4 horas después de su administración[19,30].

En lo que respecta a la anticoagulación con dabigatrán, el r-TPA también se puede administrar a pacientes tratados con este fármaco si el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) es normal y su última toma fue antes de las últimas 48 horas (según consenso de expertos)14. Adicionalmente, existen recomendaciones de expertos que sugieren el uso de idarucizumab como agente de reversión específico de dabigatrán previo a la trombolísis o trombectomía en pacientes con un episodio agudo (<4,5 horas) de ictus isquémico, cuando la última toma de dabigatránn haya sido <24 horas (96 h si la TFG<30 ml/mimn)[31].

En cuanto al inicio de la anticoagulación después de un episodio de ictus isquémico o un accidente isquémico transitorio (AIT), parece que el riesgo de hemorragia con la anticoagulación parenteral con heparinas excede el beneficio relativo a la prevención del ictus en los primeros días tras uno de estos eventos por lo que estas no deberán ser utilizadas en este contexto[14].

El reinicio de la anticoagulación oral después de un episodio ictus isquémico depende de su severidad[14,19].



En aquellos pacientes que han sufrido un ictus grave con riesgo de transformación hemorrágica está aconsejado repetir las pruebas de imagen cerebral para determinar el momento óptimo para iniciar la anticoagulación. De igual forma está recomendado el uso de ACOD sobre los AVK teniendo en cuenta que estos ofrecen mejores resultados en cuanto a la menor incidencia de HIC e ictus hemorrágico[14].

¿QUÉ HACER FRENTE A UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO?

La coexistencia de FA con el síndrome coronario agudo (SCA) o la enfermedad coronaria crónica plantea preocupación en el momento de realizar tratamiento conjunto con diferentes fármacos antitrombóticos tras una ICP. Es así como en pacientes que han sido sometidos a este tipo de procedimientos, la doble terapia antitrombótica con ácido acetilsalicílico (AAS) y antagonistas del P2Y12, junto con la adición del tratamiento con anticoagulantes orales para la prevención del ictus en la FA (triple terapia antitrombótica) se asocia con alto y mayor riesgo hemorrágico[14,19].

El estudio RE-DUAL PCI evaluó la seguridad y la eficacia de dos pautas de doble terapia antitrombótica con dabigatrán (150 o 110 mg 2v/d) más un inhibidor del P2Y12 [clopidogrel o ticagrelor] sin AAS frente a la triple terapia antitrombótica con warfarina [más un inhibidor P2Y12 (clopidogrel o ticagrelor) y aspirina (entre 1 – 3 meses)] en 2.725 pacientes con FA tras 120 horas de haber sido sometidos a una ICP. Ambas dosis de dabigatrán (autorizadas para FANV) se evaluaron de manera independiente y la duración de la triple terapia siguió la recomendación de las guías (en función del tipo de stent, el AAS se suspendió 1 mes después de la implantación de un stent metálico convencional y 3 meses después de la implantación de un stent fármaco-activo). La media de días desde la ICP hasta la aleatorización fue de 1,7[32].

En este estudio, a doble terapia antitrombótica con dabigatrán más un antagonista de P2Y12 redujo de forma significativa el riesgo de hemorragias frente a la triple terapia con warfarina, mostrando no inferioridad en el riesgo de acontecimientos tromboembólicos en general. Las pautas de doble terapia con dabigatrán, usando anticoagulación a dosis completas con dosis de 110 mg o 150 mg dos veces al día, redujeron de forma significativa el riesgo de hemorragias mayores[32].

Las recomendaciones más recientes de las sociedades científicas europeas en esta situación clínica son las siguientes[33-36]:

- Terapia antitrombótica triple (TAT) con AAS, clopidogrel y ACO (De preferencia ACOD) durante 1 mes es la estrategia por defecto en los pacientes en los que se implanta un stent, con independencia del tipo de dispositivo implantado.
- TAT al menos 1 mes en pacientes con alto riesgo isquémico por SCA o con otras características anatómicas o del procedimiento, que supera al riesgo hemorrágico.
- Tratamiento antitrombótico doble (TAD) inicial con ACO (De preferencia ACOD) y clopidogrel (de preferencia) o AAS en pacientes con riesgo hemorrágico elevado y superior al riesgo isquémico.

- En pacientes con FANV debe recomendarse los ACOD de manera rutinaria.
- Los ACOD deben usarse a la mínima dosis efectiva para la prevención del ictus que haya sido evaluada en los ensayos de FA.
- Puede considerarse el uso de la dosis de 15 mg de rivaroxaban (en lugar de 20 mg), aunque su eficacia en la prevención del ictus no ha sido suficientemente evaluada.
- Cuando se usa en TAD, la dosis de dabigatrán preferida es la de 150 mg/12h, a menos estén presentes criterios de reducción de dosis según ficha técnica.
- En caso de usar AVK, el INR objetivo debe estar en el rango bajo y el TRT debe ser > 65%-70%.
- El uso de ticagrelor o de prasugrel como parte del TAT no está recomendado.
- Debería considerarse la interrupción del tratamiento antiagregante y dejar solo ACO (de preferencia ACOD) al cabo de 12 meses tras el procedimiento, aunque puede continuarse añadiendo un antiagregante en casos seleccionados según el riesgo isquémico.

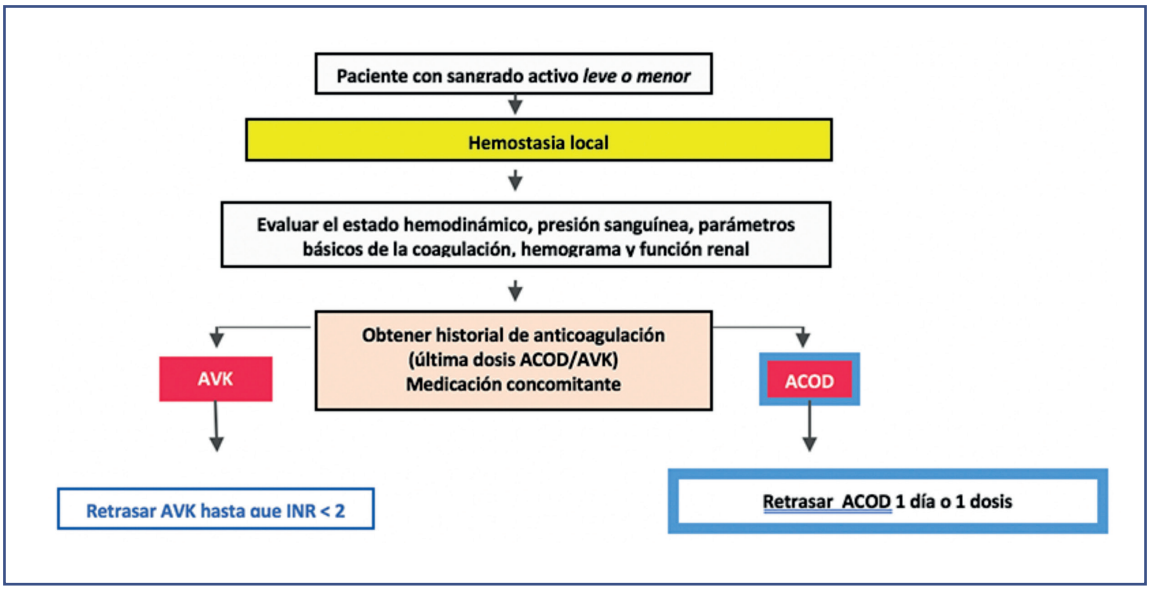
Adicionalmente, en todos los pacientes habría de considerarse y aplicarse dentro de lo posible una serie de medidas que contribuyen a minimizar el riesgo de sangrado y que pueden realizarse antes, durante y después del ICP.

¿CÓMO MANEJAR DABIGATRÁN FRENTE A UNA EPISTAXIS EN URGENCIAS?

Las hemorragias leves como la epistaxis en pacientes en tratamiento con ACOD no deben subestimarse ya que suelen ser una causa frecuente de interrupción del tratamiento. Los pacientes deben ser informados de los signos y síntomas de una posible hemorragia y se les ha de indicar cuándo consultar en caso de la ocurrencia de un episodio. De igual forma, se les ha de informar el riesgo tromboembólico asociado a una posible interrupción del tratamiento sin indicación médica[19].

Al encontrarnos ante un paciente en tratamiento con ACOD y con epistaxis lo primero que debemos hacer es realizar una exploración física del paciente, evaluar los parámetros básicos de coagulación, las posibles interacciones o errores de dosificación y la hora de la última toma del ACOD para la toma de decisiones[14].

Las hemorragias leves generalmente se pueden controlar retrasando la toma del fármaco por un máximo de una dosis. En el caso de la epistaxis, puede hacerse un manejo con antifibrinolíticos locales[14,19].



Tratamiento del sangrado activo leve en pacientes que reciben anticoagulación según ESC 2016.

BIBLIOGRAFÍA

19. 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.

20. Enriquez A, Baranchuk A, Corbalan R. [Management of bleeding associated with direct oral anticoagulants: update on reversal strategies]. Rev Med Chil. 2019;147:73-82.

24. 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;71:553-64.

25. Sánchez M, Escolar G, Reverter JC. Hemorragias en pacientes anticoagulados: utilidad real de los antídotos y modo de actuación con los nuevos anticoagulantes orales. Emergencias. 2013;25:482-90.

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Pradaxa 150 mg cápsulas duras. 2018. [Consultado en febrero de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08442011/FT_08442011.html.

26. Suero Méndez C. Los nuevos anticoagulantes orales en la fibrilación auricular: preguntas y respuestas para el urgenciólogo. Emergencias. 2013;25:123-36.

14. 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 J Cardiothorac Surg. 2016;50:e1-e88.

27. SVivas 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. Material suplementario. Rev Esp Cardiol. 2018;71.

28. Chung H, Mutch MG. Special Considerations in the GI Bleeding Patient. Clin Colon Rectal Surg. 2020;33:35-41.

29. Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, Yang S, Chernick M, Aikens TH, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. Circulation. 2011;123:131-6.

30. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J. 2017;38:860-8.

31. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, Campbell B, Cloud G, Davalos A, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: Expert opinion. Int J Stroke. 2017;12(1):9-12.

32. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2017;377:1513-24.

33. Lip GYH, Collet JP, Haude M, Byrne R, Chung EH, Fauchier L, et al. 2018 Joint European consensus document on the management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous cardiovascular interventions: a joint consensus document of the European Heart Rhythm Association (EHRA), European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Latin America Heart Rhythm Society (LAHRS), and Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Europace. 2019;21:192-3.

34. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, Eikelboom JW, Price MJ, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic Therapy in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Oral Anticoagulation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Circulation. 2018;138:527-36.

35. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019.

36. Ruiz-Nodar JM, Luis Ferreiro J. Tratamiento antitrombótico tras revascularización percutánea en pacientes con indicación crónica de anticoagulación oral. REC: interventional cardiology. 2019;1:41-50.