

## RECOMENDACIONES DE MANEJO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS (DOACS) ANTI XA Y ANTI IIA

JOSÉ M. CERESETTO<sup>1</sup>, CARLOS TAJER<sup>2</sup>, CRISTINA DUBOSCO<sup>1</sup>, FEDERICO BOTTARO<sup>1</sup>, PATRICIA CASAS<sup>3</sup>, JORGE KORIN<sup>4</sup>, CARLOS FONDEVILA<sup>5</sup>, CARLA GIUMELLI<sup>6</sup>, ALEJANDRA SCAZZIOTA<sup>7</sup>, ANDREA ROSSI<sup>8</sup>, FERNANDO BOTTO<sup>9</sup>, MARIA ESTER ARISCANCELA<sup>9</sup>, MARTA MARTINUZZO<sup>10</sup>, EZEQUIEL ZAIDEL<sup>11</sup>, MARIO FITZ MAURICE<sup>12</sup>, CECILIA BAHIT<sup>13</sup>, FERNANDO VAZQUEZ<sup>10</sup>, SOLEDAD MOLNAR<sup>14</sup>, SIMÓN SAIZBERG<sup>15</sup>, PEDRO NEGRI ARANGUREN<sup>16</sup>, CLAUDIO ROSA<sup>17</sup>, JOSÉ LUIS FEDELE<sup>18</sup>, PABLO COMIGNANI<sup>1</sup>, GONZALO POMBO<sup>19</sup>, PABLO RAÑA<sup>20</sup>, YOLANDA ADAMCZUK<sup>21</sup>, ALEJANDRA MARTÍ<sup>2</sup>, ADRIÁN CHARASK<sup>5</sup>, DIANA PENCHASKY<sup>10</sup>, DARDO RIVEROS<sup>22</sup>, JAVIER MARIANI<sup>2</sup>, DOLORES PUENTE<sup>8</sup>, LUCIA CELEBRIN<sup>21</sup>, MARTÍN BOSIO<sup>1</sup>, ANDRÉS BRODSKY<sup>7</sup>, ANALÍA SANCHEZ LUCERO<sup>23</sup>, YANINA CASTILLO COSTA<sup>24</sup>, ALFREDO HIRSCHSON<sup>13</sup>, GUILLERMO ARBESÚ<sup>25</sup>, SUSANA VIÑUALES<sup>10</sup>, LUCÍA KAZELIAN<sup>26</sup>, ALBERTO MANEYRO<sup>27</sup>, VICTORIA GUTIERREZ<sup>1</sup>, MIGUEL CASTRO RIOS<sup>28</sup>, JUAN GAGLIARDI<sup>26</sup>, ADRIÁN LESCANO<sup>29</sup>, FERNANDA REPETTO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, <sup>2</sup>Hospital El Cruce Néstor Kirchner, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, <sup>3</sup>Centro de Hematología Pavlovsky, Buenos Aires, <sup>4</sup>Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, <sup>5</sup>Clínica Bazterrica, Buenos Aires, <sup>6</sup>Instituto de Cardiología de Corrientes Juan Franciso Cabral, Corrientes, <sup>7</sup>Hospital Nacional de Clínicas, José de San Martín Buenos Aires, <sup>8</sup>Hospital Universitario Fundación Favaloro, Buenos Aires, <sup>9</sup>Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, <sup>10</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, <sup>11</sup>Sanatorio Güemes, Buenos Aires, <sup>12</sup>Hospital de Agudos Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, <sup>13</sup>INECO Neurociencias Rosario, Santa Fe, <sup>14</sup>Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, <sup>15</sup>Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, <sup>16</sup>Instituto Privado de Hematología y Hemoterapia Paraná, Entre Ríos, <sup>17</sup>Hospital Universitario Austral, Provincia de Buenos Aires, <sup>18</sup>Hospital Privado de Rosario, Santa Fe, <sup>19</sup>Sanatorio Mater Dei, Buenos Aires, <sup>20</sup>Clínica Dr. Roberto Raña, Neuquén, <sup>21</sup>Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú, Buenos Aires, <sup>22</sup>Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, CEMIC, Buenos Aires, <sup>23</sup>Departamento de Hemostasia y Trombosis, IHEMA, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, <sup>24</sup>Clínica Santa Isabel, Buenos Aires, <sup>25</sup>Instituto Privado Arbesú, Godoy Cruz, Mendoza, <sup>26</sup>Hospital Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, <sup>27</sup>Hospital Penna, Buenos Aires, <sup>28</sup>Centro de Hematología Clínica de San Isidro, <sup>29</sup>Sanatorio Trinidad, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Los anticoagulantes orales directos han surgido como una de las herramientas que ha cambiado el manejo de la enfermedad trombótica en los últimos 15 años. Sus ventajas, desde el punto de vista de la facilidad de uso y menor riesgo de sangrado, especialmente de sangrado cerebral, han posicionado a estos nuevos anticoagulantes como la primera alternativa de tratamiento en las dos indicaciones más frecuentes en que necesitamos estas drogas, la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa. Sin embargo, no todos los pacientes pueden recibir estos agentes, no todos los anticoagulantes directos tienen las mismas propiedades y fundamentalmente, no todas las enfermedades con indicación de un anticoagulante pueden tratarse con ellos; con lo cual es necesario que todos los profesionales que están involucrados en el manejo de estos medicamentos estén obligados a conocerlos en profundidad, para poder decidir el mejor tratamiento en cada caso particular. Este documento de posición de expertos de diferentes especialidades de Argentina, presenta lineamientos para el uso correcto de los anticoagulantes directos en base a nueva evidencia y a la experiencia de uso de un amplio grupo de profesionales. La forma de relacionarnos con el tratamiento anticoagulante ha cambiado. Los médicos que trabajamos con ellos también debemos hacerlo.

**Palabras clave:** anticoagulantes orales directos, dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, recomendaciones

**Abstract** *Recommendations for the practical management of the direct oral anticoagulants anti Xa and anti Ila.* Direct oral anticoagulants have emerged as the drugs that have changed the management of the antithrombotic treatment in the last 15 years. Their advantages, like a more friendly way of anticoagulation and their lower risk of bleeding, especially in the brain, have positioned these new anticoagulants as the first drug of choice in the two most frequent indications of anticoagulation, atrial fibrillation, and the venous thromboembolic disease. However, not all the patients can receive these agents, not all the direct oral anticoagulants have the same characteristics, and most importantly, not all the diseases with an indication of an anticoagulant drug can be treated with them. Therefore, it is mandatory that all the faculties involved in the

management of these drugs must know them in depth, to decide the best treatment for the patient. This position paper, from a group of experts in anticoagulation in Argentina, can help the general practitioner in the daily use of direct oral anticoagulants based on the new evidence and the experience of a wide group of professionals. The way we relate to the anticoagulant treatment has changed in the last years. The doctors who work with them must also do so.

**Key words:** direct oral anticoagulants, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, recommendations

## Introducción al tratamiento anticoagulante con agentes orales directos

El tratamiento anticoagulante sigue siendo la mejor herramienta para prevenir y controlar un evento trombotico en diferentes enfermedades del territorio venoso y arterial. Su uso ha crecido en las últimas décadas y se calcula que el 5% de la población mundial recibirá alguna droga anticoagulante en su vida<sup>1</sup>. Existen diferentes agentes anticoagulantes, algunos de administración oral y otros parenterales (Tabla 1). Entre las drogas de administración oral, es cada vez más frecuente que los pacientes reciban los agentes anticoagulantes orales directos (ACOD o su sigla internacional en inglés DOACs), también denominados anticoagulantes NO anti-vitamina K (NOACs). Son medicamentos inhibidores específicos de factores de coagulación activados, que no requieren el ajuste de dosis con una determinación de laboratorio ya que tienen un efecto anticoagulante más predecible<sup>1-4</sup>. Con ellos se ha generado un nuevo escenario en la práctica de la anticoagulación<sup>5</sup>.

Todas las guías americanas y europeas<sup>6-9</sup> y las recomendaciones de consensos nacionales e internaciona-

les<sup>10-12</sup> hoy sugieren usar los DOACs como primera línea de tratamiento, antes que los clásicos antagonistas de la vitamina K (AVK) para pacientes con enfermedad tromboembólica (ETV) y fibrilación auricular (FA). Tanto las guías americanas como las europeas coinciden en que las ventajas de menor sangrado mayor y menor sangrado cerebral, sumado a la posibilidad de evitar controles hospitalarios y facilidades en la toma de una dosis fija sin interferencias con la dieta, permiten posicionar mejor a estos nuevos agentes sobre los dicumarínicos<sup>5-12</sup>.

En este trabajo se ha revisado la bibliografía más importante sobre los anticoagulantes directos y se han dado sugerencias de distintos referentes en el tema, para obtener un manuscrito actualizado, pero al mismo tiempo realista, sobre el mejor manejo de estos nuevos agentes en los diversos escenarios clínicos. Se trata de un documento de posición de un grupo de expertos en el manejo de DOACs que pretende dar lineamientos generales para el uso correcto de los anticoagulantes directos con una visión práctica, local y actualizada. La sistemática se basó en elaborar un manuscrito generado por los cuatro editores responsables y revisado por un equipo de referentes en el tema compuesto por seis he-

TABLA 1.– Diferencias entre los diferentes agentes anticoagulantes

	DOACs	AVK	HNF	HBPM
1) Oral	Sí	Sí	No	No
2) Rápido comienzo acción	Sí	No	Sí	Sí
3) Rápida desactivación	Intermedio	No	Sí	Intermedio
	12-24 h		4 h	12-24 h
4) Dosis fija	Sí	No	No	Sí
				ajustado a peso
5) Monitoreo para ajuste de dosis	No	Sí	Sí	Solo en situaciones especiales
6) Inhibe trombina ligado a fibrina o FXa en el complejo tenasa	Sí	No	No	No
7) Respuesta predecible	Sí	No	No	Sí
8) Amplia ventana terapéutica	Sí	No	No	No
9) Interferencia con drogas	Escasa	Sí	No	No
10) Interferencia con la dieta	No	Sí	No	No
11) Puede producir trombocitopenia	No	No	Sí	Sí
12) Eliminación renal	Sí			
	Intermedio	No	No	Sí

DOACs: anticoagulantes orales directos; AVK: antagonistas de la vitamina K; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular

matólogos (doctores Casais, Korin, Fondevila, Giumelli, Aris Cancela y Rossi) cuatro cardiólogos (doctores Botto, Zaidel, Fitz Maurice y Bahit), dos bioquímicos (doctoras Scazziotta y Martinuzzo) y un médico clínico (Dr Vazquez). Posteriormente, este texto fue reevaluado por los restantes autores del manuscrito para dar su conformidad final sobre las diversas aristas en el uso de los DOACs que se consideraron en el texto.

Estas recomendaciones para el manejo de los anticoagulantes orales directos han sido concebidas como una herramienta de uso dinámico y sencillo para el apoyo de la actividad diaria de diferentes especialidades que utilizan a los DOACs en su práctica habitual. Las sugerencias que figuran en este texto posiblemente contribuyan a esclarecer las dudas que surgen con respecto a un grupo de medicamentos que cada vez se utilizará en mayor frecuencia. Entender la herramienta y manejarla correctamente permitirá ayudar a un mayor número de pacientes. En este consenso participan cardiólogos, clínicos, bioquímicos y hematólogos porque todas estas áreas se relacionan íntimamente con el uso de los DOACs. Las clínicas de anticoagulación son el lugar natural de contacto en caso

de dudas o complicaciones con drogas antitrombóticas, por lo cual fomentamos el acceso de todos los enfermos anticoagulados a estas unidades, diseñadas para el manejo de un grupo singular de pacientes con alto riesgo de eventos tromboticos y hemorrágicos<sup>13</sup>.

El uso de los DOACs se ha incrementado en los últimos años, de manera tal que en algunos países de Europa y en los EE. UU. entre el 60 y 70% de los pacientes anticoagulados *de novo* empiezan su tratamiento con alguno de estos agentes<sup>14</sup>. En Latinoamérica, y concretamente en Argentina, posiblemente el porcentaje de anticoagulados con los DOACs sea cercano al 20 o 30%. Sin embargo, este número crece constantemente y es muy probable que en el futuro lleguen a ser los medicamentos más usados como antitrombóticos orales. Es muy importante entender que a pesar de que los DOACs son un grupo muy distinto de drogas comparado con los antagonistas de la vitamina K (Tabla 2), los pacientes que los reciben están anticoagulados y por ende tienen mayor riesgo de sangrado. Debemos considerar que las medidas de manejo e instrucciones sobre cuidados son fundamentales, sin importar de qué anticoagulante oral estemos hablando.

TABLA 2.– Diferencias entre los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos

<b>Anticoagulantes orales clásicos: AVK</b>	<b>Anticoagulantes orales directos: DOACs</b>
Cumarina: Agente natural descubierto en 1930	Agentes sintéticos producidos entre 1995 y 2000
Afecta factores e inhibidores de coagulación de síntesis K dependiente	Específico para un factor (factor IIa o Xa)
Efecto Indirecto en la hemostasia a través de la inhibición en la síntesis hepática de factores funcionalmente activos	Efecto directo y reversible sobre un factor activado determinado
Monitoreo ajustado con el valor del RIN	No requiere monitoreo de coagulación. No hay un método disponible para medir la efectividad del anticoagulante
Reversión de anticoagulación: Vitamina K (tarda 6 h en actuar) CCP o PFC	Antídoto Idarucizumab (para dabigatrán) Andexanet (para rivaroxabán y apixabán) no disponible en Argentina CCP si riesgo de vida
Estrecha ventana terapéutica	Amplia ventana terapéutica
Dosis variable ajustada con RIN	Dosis fija
Pueden usarse en insuficiencia renal severa	No debería usarse en falla renal severa o en pacientes en hemodiálisis
Amplia experiencia de décadas de uso en múltiples poblaciones	Menor experiencia, debido a su uso reciente, especialmente en ciertas poblaciones.
Manejo artesanal con gran consumo de sistema de salud	Efecto predecible que libera recursos de tiempo e infraestructura en Salud
Riesgo de sangrado mayor 1-5% por año	Riesgo de sangrado mayor se reduce 30-50% (especialmente en SNC)
Requiere TRT > 65%, facilitan identificar al paciente poco adherente	Requiere adherencia estricta, no identifican al paciente poco adherente

AVK: antagonistas de vitamina K; DOACs: anticoagulantes orales directos; TRT: tiempo en rango terapéutico; CCP: concentrado de complejo protrombínico; PFC: plasma fresco congelado; SNC: sistema nervioso central

Las personas que están en tratamiento con DOACs deben ser instruidos siempre por el médico que prescribe estos medicamentos<sup>15</sup>.

Por ejemplo, los pacientes deben estar en conocimiento de que no pueden recibir inyecciones intramusculares ni hacer una punción profunda de tejidos (pleurocentesis, punción lumbar, infiltración intraarticular) sin previa suspensión del agente, pero pueden vacunarse y recibir inyecciones subcutáneas. Tampoco pueden hacer actividades deportivas con alto riesgo de traumatismo como artes marciales, esquí, boxeo o lucha, etc. Siempre deben suspender el DOAC previo a una cirugía o extracción dentaria. Deben consultar al médico de inmediato en caso de hemorragias, aunque sean superficiales. El tratamiento anticoagulante, en la dosis correcta, rara vez es causa de sangrados espontáneos, por lo que, si estos ocurren, se debe descartar siempre una afección subyacente. En el caso de un traumatismo de cráneo siempre deben consultar a emergencias especialmente si hubo pérdida de conocimiento o es un traumatismo significativo porque se debe hacer una tomografía de cerebro de control. Los pacientes deben tener un teléfono de contacto con su médico o institución para cualquier emergencia. Como ya se ha mencionado, siempre puede ayudar el hecho de establecer un vínculo con la clínica de anticoagulación para educar al paciente. Un familiar debe ser instruido sobre el tratamiento anticoagulante y la importancia de no abandonarlo. Si es posible, entregarle al enfermo una cartilla o tarjeta donde se especifique la droga anticoagulante que recibe, la dosis y el motivo por el que se encuentra con este tratamiento. De esta forma se puede fomentar la adherencia del paciente al tratamiento<sup>13</sup>.

El sangrado sigue siendo la complicación más importante del uso de los agentes directos. La tasa informada de sangrado mayor con DOACs es de 4% en promedio<sup>16</sup>. Existe un grupo de pacientes que va a tener mayor riesgo de sangrado con el uso de las drogas anticoagulantes, especialmente en ciertas enfermedades del tubo digestivo en ancianos considerados frágiles<sup>17</sup>.

Entre los marcadores de riesgo de hemorragia podemos mencionar a la hipertensión arterial mal controlada, insuficiencia renal moderada o grave, la mala adherencia al tratamiento anticoagulante, el antecedente de un sangrado clínicamente significativo con otro anticoagulante, tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroides o con antiagregantes como aspirina y al abuso de alcohol o hepatopatía. Estos pacientes que tienen alto riesgo hemorrágico deberían ser supervisados en forma especial, posiblemente con una mayor contención familiar, medidas de gastro-protección, consultas más regulares/frecuentes con el médico y eventualmente, un ajuste de la dosis del medicamento anticoagulante<sup>14</sup>.

El objetivo de esta publicación es revisar las indicaciones y contraindicaciones de los anticoagulantes directos y dar pautas para el manejo práctico de estos nuevos

anticoagulantes en pacientes con diferentes escenarios clínicos. Dado que en este momento algunas de las propuestas solo son sugerencias de manejo y expresan la opinión de los autores basadas en consensos de expertos nacionales e internacionales, la decisión de la conducta a seguir dependerá fundamentalmente del mejor criterio médico frente a cada paciente individual.

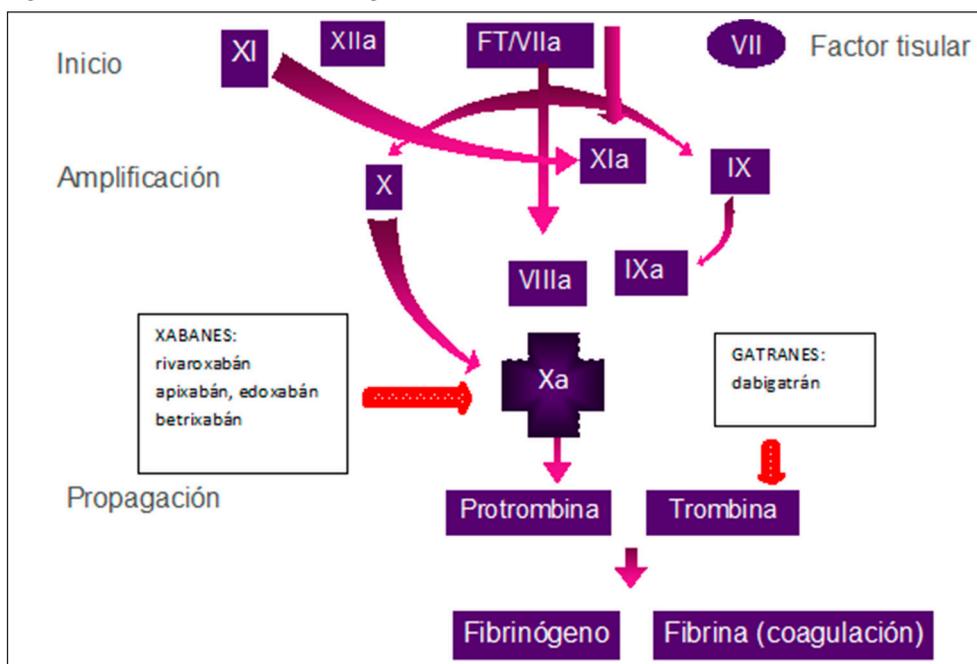
Los DOACs son agentes anticoagulantes orales que actúan inhibiendo en forma específica a los dos principales factores de la coagulación que intervienen en la formación de un trombo. Poseen una serie de ventajas, pero también algunas limitaciones, comparado con los clásicos anticoagulantes antagonistas de la vitamina K

Todos los médicos deben familiarizarse con sus propiedades, indicaciones y manejo, ya que su uso se ha incrementado significativamente en los últimos años.

### **Características de los anticoagulantes orales directos, mecanismo de acción, catabolismo, farmacocinética y forma de administración**

Los DOACs son medicamentos con un mecanismo de acción muy diferente a los anticoagulantes orales clásicos AVK, ya que inhiben en forma directa un solo factor en la hemostasia, ya sea a la trombina (factor IIa) o al factor Xa (Fig. 1). No necesitan control de laboratorio para evaluar la calidad del tratamiento y de hecho no existe por el momento una forma de monitoreo de su acción en sangre en la práctica diaria, que se correlacione con efectividad clínica o seguridad para evitar eventos hemorrágicos<sup>4-9</sup>. La dosis sugerida de cada uno de ellos es una dosis fija, sin ajustar al peso, pero se deben tomar ciertas precauciones en pacientes que pesan menos de 50 kg o más de 120 kg. Una ventaja de estos medicamentos es que los alimentos no interfieren con su acción. Además, poseen una amplia ventana terapéutica y menor interferencia medicamentosa. Todo esto hace que los DOACs tengan un efecto anticoagulante más estable y predecible que los AVK<sup>1-4</sup>. Otra de las ventajas de este grupo de drogas, es que todos ellos presentaron menor sangrado cerebral cuando se los comparó con los AVK<sup>17</sup>. Sin embargo, tienen algunas limitaciones como el riesgo potencial de mala adherencia al tratamiento, especialmente en ancianos que requieran uso prolongado del medicamento, al prescindir del monitoreo mensual de anticoagulación. Otro problema para considerar es que no todos los pacientes tendrán un antídoto disponible en forma inmediata, ya que únicamente contamos con agente reversor para el anti-trombínico dabigatrán y solo se puede acceder al mismo en centros de alta complejidad. Tampoco se podrán usar los DOACs en todas las indicaciones clínicas en las que ya conocemos que los AVK son efectivos: en algunos casos

Fig. 1. Sitio de acción de los anticoagulantes directos



la escasa experiencia o la falta de evidencia hará más prudente el uso de otro tratamiento anticoagulante, en otros los nuevos anticoagulantes no han funcionado y no pueden utilizarse<sup>4-9, 14</sup>. Un escenario diferente se presenta en el laboratorio de hemostasia, por que no tenemos la necesidad del monitoreo del RIN y solo contamos con pruebas más complejas para medir la concentración de DOACs en sangre. Esto genera un nuevo paradigma en el uso de las pruebas de coagulación. Tener un estudio preoperatorio normal dejará de ser de utilidad de manera universal en el paciente anticoagulado con DOACs. Por otro lado, conocer la concentración en sangre de los DOACs no parece tener sentido en la mayoría de los pacientes con lo que debemos acostumbrarnos a no medir los niveles plasmáticos de estos agentes salvo en situaciones excepcionales<sup>18-20</sup>. La dosis es un tema que requiere mucha atención, los DOACs tienen dosis diferentes para cada indicación (FA, tratamiento de ETV, profilaxis de ETV) y en algunos casos, dosis diferentes dentro de la misma indicación (primeros días del evento de ETV vs. subsiguientes; primeros meses de ETV vs. Tratamiento alejado; FA en > 75-80 años vs. más jóvenes). Algunos se dan 2 veces al día y otros en 1 sola toma<sup>4, 10, 20, 21</sup>. Todo lo anterior hace necesario que los DOACs sean manejados por médicos entrenados en el uso de estas drogas. Posiblemente una de las mayores limitaciones para el uso de DOACs sea el costo de la medicación para el paciente, comparado con el costo de los AVK.

**Inhibidores orales de la trombina o “gatrane”: etexilato de dabigatrán**

Actúan inhibiendo directamente a la trombina (en la vía final común de la formación del trombo) y la agregación plaquetaria inducida por trombina (Fig. 1) (Tabla 3).

El etexilato de dabigatrán es una prodroga oral que rápidamente se transforma en la droga activa dabigatrán, mediante la acción de múltiples esterasas del tubo digestivo, plasma e hígado<sup>4, 21-27</sup>. Tiene una escasa biodisponibilidad oral de 6% y requiere de un medio ácido para mejorar su absorción. Su forma de presentación es en cápsulas compuestas por pequeños *pellets* con una concentración de 75, 110 y 150 mg de dabigatrán y de ácido tartárico. Su efecto máximo como anticoagulante es muy rápido, entre las 2 y 3 horas de la ingesta. Solo el 35% de la droga se une a las proteínas del plasma, por lo que es el único anticoagulante directo potencialmente hemodializable. Tiene una vida media entre 12 y 17 horas, dependiendo de la función renal. La dosis no se ajusta por peso, pero varía según la indicación, edad y función renal del paciente. El dabigatrán atraviesa la barrera placentaria y no se puede usar durante el embarazo. Dado que se elimina principalmente por vía renal (80%), siempre debe calcularse el aclaramiento renal de creatinina mediante la fórmula de Cockcroft-Gault antes de iniciar un tratamiento con dabigatrán.

Aclaramiento de creatinina:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina en plasma (mg/dL)}} \times (0.85 \text{ si es mujer})$$

TABLA 3.- Características de los anticoagulantes orales directos

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Peso Molecular	628 Daltons	436 Daltons	460 Daltons	561 Daltons
Efecto	Anti IIa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo	Anti Xa directo
Vida media	12-14 h	5-9 h	12 h	9-11 h
	Anciano 16-18 h	Anciano 12-14h	Anciano 15 h	
Pico de acción	2 h	2-4 h	2-4 h	2 h
Unión proteínas del plasma	35%	> 90%	87%	50%
Biodisponibilidad oral	6%	66% sin alimentos / 100% con alimentos	50%	60%
Excreción	80% renal	40% renal	27% renal	40% renal
Interferencia con drogas	gp-P	gp-P - CyP3A4	gp-P- CyP3A4	gp-P-CyP3A4
Agente reversor	SI	Andexanet	Andexanet	Andexanet
	Idarucizumab	(No disponible) CCP	(No disponible) CCP	(No disponible) CCP

gp-P: Sistema de glicoproteína P; CyP3A4: citocromo P450 3A4; CCP: concentrado de factores protrombóticos

El dabigatrán es el DOAC que menor catabolismo hepático presenta y no tiene interferencia con medicamentos que afectan al citocromo P450. La interacción farmacológica es con los medicamentos que afectan el sistema de transporte de eflujos de la glicoproteína P (gp-P) (vía de eliminación intestinal). Para su seguimiento se debe controlar la función renal mediante el cálculo del aclaramiento de creatinina, al menos dos o tres veces por año en ancianos y así definir si se mantiene la misma dosis de dabigatrán. Este control también debe realizarse en toda circunstancia clínica que potencialmente pueda alterar la función renal, como cuadros febriles, deshidratación o ante medicamentos nefrotóxicos, especialmente en los adultos mayores. Las cápsulas de dabigatrán están envasadas en *blisters* para protegerlas de la humedad y la luz y no se deben sacar del envase original hasta su uso, para evitar la desnaturalización de la droga. Tampoco se puede masticar, romper o abrir la cápsula, por lo que no se debe utilizar en pacientes con problemas de deglución o si se requiere de una sonda nasogástrica para administrar el medicamento. El dabigatrán puede producir malestar gástrico o dispepsia, hasta en el 10% de los pacientes, la recomendación en estos casos es ingerir la cápsula con abundante agua o con alimentos y evitar el decúbito luego de administrar el medicamento. Si los síntomas digestivos persisten, a pesar de estas medidas, se debe considerar cambiar a otro DOAC. Pacientes con cirugía bariátrica, *bypass* gástrico o con gastrectomía no deben utilizar dabigatrán porque su absorción puede estar comprometida, así como en caso de ostomías de alimentación (gastrostomía o yeyunostomía) ya que dependiendo de la ubicación del ostoma la absorción estará comprometida. Una dosis perdida de dabigatrán puede tomarse hasta 6

horas posteriores al horario programado, transcurrido ese tiempo, se omite la dosis y se continúa con la siguiente dosis programada. No se deben tomar "dosis dobles" para compensar. Es el único anticoagulante directo que cuenta con un agente reversor específico en nuestro medio, el anticuerpo monoclonal idarucizumab<sup>28, 29</sup>. En Argentina, el dabigatrán cuenta con agentes genéricos de la droga.

#### **Inhibidores orales del factor Xa o "xabanes": apixabán, rivaroxabán y edoxabán**

Son inhibidores directos, reversibles y selectivos que bloquean al factor Xa (FXa). Actúan en una etapa más temprana de la hemostasia al inhibir al complejo protrombinasa. A diferencia de las heparinas son capaces de inhibir al FXa en forma independiente de la presencia de antitrombina. Se calcula que al inhibir una molécula del FXa se evita la formación de aproximadamente 1000 moléculas de trombina (inhibe la generación de trombina) (Fig. 1)<sup>4-10</sup>.

#### **Apixabán<sup>4, 9, 30</sup>**

Es un inhibidor específico del FXa capaz de unirse tanto al FXa circulante como al que se encuentra formando parte del complejo protrombinasa. Se presenta en comprimidos de 2.5 y 5 mg que contienen lactosa como excipiente, por lo que no debe indicarse si existe intolerancia o alergia a la misma. Tiene buena biodisponibilidad por vía oral (50%) y su absorción no se altera con los alimentos. Se puede triturar el comprimido para su administración por sonda nasogástrica. Su efecto máximo se produce luego de 2 a 3 horas de la ingesta y su vida media es de 12

horas. Se une en un 87% a la albúmina por lo que no es posible hemodializarlo ni ultrafiltrarlo. Es uno de los DOACs con menor eliminación renal (27%) por lo que debe ser preferido en caso de falla renal moderada. Si bien existen algunos estudios en los que se lo utilizó en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), o en hemodiálisis, aún el nivel de evidencia es pobre y solo algunas guías de tratamiento recomiendan su empleo en pacientes con falla renal grave. Presenta interferencia medicamentosa con drogas que alteran al citocromo CYP3A4 hepático y es sustrato del sistema de la gp-P. Se emplea en dosis fija en función de la enfermedad, pero se ajusta a cada persona, cuando la edad, peso y función renal son extremas. La presencia de dos de los siguientes tres factores, obliga a ajustar al apixabán a una dosis menor: pacientes mayores de 80 años, con peso menor a 60 kg o con un valor de creatinina > 1.5 mg%. Una dosis perdida de apixabán, porque no se tomó cuando correspondía, puede tomarse hasta 6 horas posteriores al horario programado, transcurrido ese tiempo, se omite la dosis y continúa con la siguiente. No se deben tomar "dosis dobles" para compensar. Los pacientes con pesos extremos, ya sea menor a 50 o mayor a 120 kilos, aumentan o reducen, respectivamente, un 30% la concentración de apixabán en sangre, cuando se ingiere en la dosis habitual. Se desconoce si esto tiene alguna consecuencia clínica. En Argentina no hay agentes genéricos de esta droga por el momento.

#### Rivaroxabán<sup>4,31</sup>

Es un inhibidor específico del FXa. Su forma de presentación es en comprimidos de 2.5; 10; 15 y 20 mg. Tiene una biodisponibilidad oral de 100% pero siempre debe administrarse con alimentos para favorecer su absorción con la dosis de 15 y 20 mg. Cuando no se administra con alimentos, la biodisponibilidad se reduce al 66% y esto puede generar una falla terapéutica del medicamento. Por lo tanto, el rivaroxabán se toma siempre con el almuerzo o la cena. En el caso de una sobredosis, el rivaroxabán no se absorbe en el tubo digestivo más allá de 50 mg (efecto techo por absorción limitada). Tiene un rápido comienzo de acción de 2 horas y una vida media de 9 a 11 horas.

Se administra en una dosis diaria única y esto le permitiría una mejor adherencia al tratamiento. El comprimido puede triturarse para su administración por sonda nasogástrica, pero su absorción se afecta si se administra en una posición distal al estómago, como ocurre con la sonda naso-yeyunal. Contiene lactosa como excipiente, por lo que no debe indicarse si existe intolerancia o alergia a la misma. Se une en gran medida a las proteínas del plasma (> 90%) y se elimina el 40% de la droga por vía renal,

lo que obliga a ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina, que siempre debe calcularse mediante la fórmula de Cockcroft-Gault antes de iniciar el tratamiento. Su perfil farmacocinético se afecta en la insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C) y no se recomienda su uso en estos pacientes. Como todos los anti FXa, tiene interferencia con medicamentos que afectan al citocromo CYP3A4 hepático y es sustrato del sistema de la gp-P, por lo que se debe corroborar que el paciente no reciba simultáneamente medicación que altere su concentración en sangre. En caso de que el paciente se olvide de tomar el rivaroxabán en el horario correspondiente, lo puede hacer hasta 12 horas pasado del horario habitual. Luego de las 12 horas se debe esperar al día siguiente, sin duplicar la dosis, excepto en el tratamiento inicial de la trombosis venosa, en el que pueden tomarse 2 comprimidos juntos de 15 mg. En Argentina se cuenta con gran cantidad de agentes genéricos de rivaroxabán

#### Edoxabán<sup>4</sup>

En Europa, EE. UU. y Japón está aprobado su uso en FA y tratamiento de ETV. Se presenta en comprimidos de 30 y 60 mg. Tiene una biodisponibilidad de 60% y rápido comienzo de acción, entre 1 y 2 horas. Se une 50% a las proteínas del plasma. Tiene eliminación renal del 40% por lo que debe ajustarse la dosis en pacientes con falla renal. También se cataboliza en el hígado. Posee la ventaja de poder administrarse en una sola toma diaria. La interferencia medicamentosa es con el sistema de la gp-P y el citocromo P450 CYP3A4 hepático. Aún no está disponible en Argentina.

En Argentina contamos con un agente antitrombótico directo denominado dabigatrán y con dos agentes anti-factor X activado, el rivaroxabán y el apixabán. Todos ellos tienen una farmacocinética y farmacodinamia característica y para poder utilizarlos adecuadamente debemos primero familiarizarnos con las propiedades de cada una de las diferentes drogas.

#### Indicaciones de los anticoagulantes orales directos en distintos escenarios clínicos

Los DOACs están aprobados para la prevención de un accidente cerebro vascular (ACV) o embolia sistémica en la fibrilación auricular que no tiene origen valvular (FANV), para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar), para profilaxis de la flebotrombosis en la artroplastia de cadera o rodilla y profilaxis alejada en enfermedad coronaria (solo para rivaroxabán).

## Fibrilación auricular

### Definición, clasificación, factores de riesgo de trombosis y de sangrado en fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es una taquiarritmia supra-ventricular caracterizada por una activación auricular no coordinada, muy irregular, que puede latir a 600-800 veces por minuto. Solo un pequeño número de estos impulsos eléctricos llega a los ventrículos, que pueden alcanzar una frecuencia de 180 latidos por minuto o mayor. La respuesta ventricular depende de las propiedades electrofisiológicas del nodo auriculoventricular y de otros tejidos de conducción, del tono vagal y simpático, de la presencia o ausencia de vías accesorias, y de la acción de fármacos. En el ECG se observan oscilaciones rápidas u ondas fibrilatorias (ondas f), que varían en amplitud, forma e intervalo y sustituyen a las ondas P. Genera una contracción auricular inefectiva, que predispone al desarrollo de coágulos y eventuales embolias, así como disminuye la eficiencia en el llenado ventricular, lo que sumado a la frecuencia elevada puede inducir insuficiencia cardíaca o incluso síncope. La prevalencia global de la FA en la población general se encuentra en torno al 1.5-6.2%. Por grupos etario es, aproximadamente, del 0.2-0.3% en 25-35 años, 3-4% en 55-60 años y 5-9% en mayores de 65 años, llegando al 10% en la década de los 80. Por sexos está en torno al 2.8% en mujeres y 5.9% en varones entre 65-69 años, llegando a 6.7% en mujeres y 8.0% en varones de 80 o más años. Se asocia a un aumento de 5 veces de riesgo de un accidente cerebro vascular<sup>32, 33</sup>.

### Clasificación de la fibrilación auricular

Se han propuesto varias clasificaciones y en forma general se distinguen cinco patrones basados en la presentación, duración y la forma de terminación de los episodios de FA (Tabla 4).

Valoración del riesgo de accidente cerebrovascular embólico: los factores de riesgo de embolias se resumen en el puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>34</sup>, acrónimo por sus iniciales en inglés: *Congestive heart failure* (Insuficiencia cardíaca congestiva), *Hypertension* (HTA) (hipertensión arterial), *Age ≥ 75* (edad ≥ 75 años), *Diabetes*, *Previous Stroke* (ACV), *Vascular disease* (enfermedad vascular), *Age 65-74* (edad entre 65 y 74 años), *Sex category female* (sexo femenino). Este puntaje delinea categorías de riesgo tromboembólico (Tabla 5) y es el preferido por las guías actuales para recomendar tratamiento: Cuando el puntaje es 0 = bajo riesgo no se indica anticoagulación oral, cuando es 1 = bajo moderado puede o no indicarse tratamiento (dependerá de la preferencia o eventuales hallazgos no incluidos en el puntaje, como por ejemplo dilatación de la aurícula izquierda), y ≥ 2 = moderado alto en todos los casos se sugiere anticoagulación oral. (Tabla 5). Como la mayoría de los puntajes basados en factores de riesgo clínico, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc funciona modestamente para predecir pacientes de alto riesgo que presentarán eventos tromboembólicos, pero aquellos identificados como bajo riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 (hombres), o 1 (mujeres) tienen consistentemente bajo riesgo de ACV o muerte (< 1%/año) y no requieren anticoagulación. El sexo femenino es un factor edad-dependiente de ACV más que un factor de riesgo por sí mismo. En estudios observacionales las mujeres sin otros factores de riesgo (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1) tuvieron bajo riesgo de ACV, similar al de los hombres con puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 0.

Estimación de riesgo de sangrado: Los pacientes tratados con anticoagulación incrementan el riesgo de sangrado, lo que ha llevado a intentar predecir ese riesgo con la elaboración de puntajes. Se han desarrollado diferentes propuestas dentro de las cuales la más popular y utilizada es el HAS-BLED<sup>35</sup> (Tabla 6). Este puntaje incluye la hipertensión arterial, la enfermedad renal, la enfermedad hepática, historia de ACV, sangrado previo o diátesis hemorrágica, RIN lábil, edad mayor a 65 años,

TABLA 4.– Clasificación de fibrilación auricular<sup>15</sup>

Patrón	Definición
Primer diagnóstico	Nunca detectada, independientemente de la gravedad de los síntomas
Paroxística	FA con terminación espontánea o con intervención en menos de 7 días
Persistente	FA que se sostiene más de 7 días. Incluye aquella que pueda ser interrumpida con cardioversión luego de 7 días
Persistente <i>long standing</i>	FA sostenida más de 12 meses en la que se elige una estrategia de control del ritmo
Permanente	FA que es aceptada por el médico y el paciente, por lo que no se llevarán a cabo intentos para restaurar el ritmo sinusal. Representa una actitud terapéutica del paciente y el médico más que un atributo fisiopatológico de la FA. El término no debe ser utilizado en el contexto de una estrategia de control de ritmo con terapia antiarrítmica o por ablación de FA. En ese caso la FA debería ser re-clasificada como persistente <i>long standing</i>

FA: fibrilación auricular

TABLA 5.– Score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Puntaje
ICC o FEVI <40%	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75	2
Diabetes	1
ACV/AIT/tromboembolismo arterial	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74	1
Sexo femenino	1

Riesgo de accidente cerebrovascular según puntaje CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	Tasa de ACV ajustado (%/año)
0	0
1	0.3
2	2.2
3	3.2
4	4
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, acrónimo por sus iniciales en inglés: Congestive heart failure (insuficiencia cardíaca congestiva), Hypertension (hipertensión arterial), Age ≥75 (edad ≥75), Diabetes, Previous Stroke o accidente cerebro vascular (ACV), Vascular disease (enfermedad vascular), Age 65-74 (edad 65-74 años), Sex category female (sexo femenino); ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; AIT: ataque isquémico transitorio.

TABLA 6.– a: Puntaje de HAS-BLED

Factores de riesgo y definición	Puntaje
Hipertensión no controlada PAS >160 mmHg	1
Función renal anormal (diálisis, trasplante, creatinina >2 mg/dl,)	1
Función hepática anormal (cirrosis, enzimas hepáticas x 3 límite superior de lo normal, bilirrubina x 2 límite superior de lo normal)	1
ACV (ACV isquémico o hemorrágico previo)	1
Historia de sangrado o diátesis hemorrágica (hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia severa)	1
RIN lábil (TRT<60% con AVK)	1
Añosos (edad mayor a 65 o paciente con fragilidad extrema)	1
Drogas (uso concomitante de AINEs, antiplaquetarios)	1
Exceso de alcohol	1
Puntaje máximo	9

ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antagonistas de la vitamina K; PAS: presión arterial sistólica; TRT: tiempo en rango terapéutico.

b: Riesgo de sangrado de acuerdo con el puntaje HAS-BLED

HAS-BLED	Tasa de sangrado mayor (% / año)
0 riesgo bajo	1.1
1 bajo- moderado	1
2 bajo-moderado	1.3
3 alto	3.7
4 alto	8.7
5 alto	12.5

medicamentos concomitantes que predisponen al sangrado y uso de alcohol. Este puntaje puede ser utilizado en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos y en ese caso la variable de RIN lábil se omite del cálculo. De acuerdo con el score HAS-BLED, los pacientes se dividen en tres categorías: 0 es bajo riesgo; 1-2 puntos es riesgo moderado y 3 o más puntos es alto riesgo de sangrado. Un alto riesgo de sangrado no debería impedir la indicación/uso de los anticoagulantes orales, debido a que el beneficio clínico neto es mayor en estos pacientes. Actualmente las guías recomiendan que la valoración formal del riesgo de sangrado contribuya al manejo de pacientes que toman anticoagulantes, poniendo atención en factores de riesgo modificables que deberían ser revalorados en cada visita. Los pacientes con alto riesgo de sangrado con factores de riesgo no modificables deberían ser controlados con mayor frecuencia. Esto es de particular importancia en los sujetos que tienen indicación de tratamiento antitrombótico como aquellos pacientes con FA sometidos a intervenciones coronarias percutáneas

El paciente con fibrilación auricular debe ser evaluado siempre sobre los factores de riesgo tromboticos y de sangrado antes de iniciar un tratamiento anticoagulante.

### **Manejo general de la anticoagulación en fibrilación auricular: A quién indicar un anticoagulante oral directo y a quién un antagonista de la vitamina K**

Los anticoagulantes orales sirven para disminuir el riesgo embólico de la FA. Los antagonistas de la vitamina K ejercen un beneficio notable en la reducción de embolias sistémicas y cerebrales.

En el metaanálisis de los 6 ensayos clínicos clásicos<sup>36</sup> que compararon warfarina contra placebo, la reducción de embolias fue de 62 % (IC 95% de 48 a 72%) en 2900 pacientes y la mortalidad se redujo en 1.5 muertes cada 100 tratados respecto del placebo. La warfarina, y por extensión el acenocumarol, constituye una indicación indudable cuando el puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc es  $\geq 2$ . Los DOACs han sido evaluados en ensayos controlados contra warfarina en estudios de grandes dimensiones en la FA como el RELY (dabigatrán), ROCKET (rivaroxabán) y ARISTOTELES (apixabán)<sup>37-39</sup>. Los tres agentes con que contamos en Argentina han demostrado eficacia y seguridad adecuadas en esta indicación y se los ha recomendado en todas las guías internacionales por encima del uso de los AVK en el tratamiento inicial de la FA. Cada agente tiene sus particularidades y el metaanálisis de los tres estudios detecta heterogeneidad e inconsistencia sobre algunos eventos. En conjunto se observa una modesta reducción de la incidencia de eventos combinados embólicos del 10% (IC 4 a 16%), de la mortalidad del 10% (IC 6 al 13%), en valores absolutos 0.4 por cada 100 tratados, reducción de los sangrados mayores del 24% (IC 95% 20 a 27%) y marcada disminución de las hemorragias intracerebrales del 54% (IC 47 al 61%)<sup>40</sup>. La dosis sugerida y las características diferentes de los estudios no permiten recomendar alguno de los anticoagulantes directos por encima de los otros, especialmente porque no se han hecho trabajos prospectivos comparativos entre ellos (Tabla 7). La indicación de un DOAC en esta enfermedad ha sido evaluada en la Fibrilación Auricular "No Valvular" (FANV.). En los estudios, la única enfermedad valvular excluida fue la estenosis mitral moderada a grave, de tal manera que no se excluyen para el uso de DOACs a

TABLA 7.- Dosis de anticoagulantes orales directos sugerida en fibrilación auricular

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Dosis en FA	150 mg c/12 h 110 mg c/ 12 h	20 mg c/24h	5 mg c/12 h
		Ajustado	Ajustado
Sugerencia	110 mg c/ 12 h en: - > 80 años - 75 - 80 años y riesgo hemorrágico elevado - CI Cr 30-50 ml/min	15 mg /día  - CI Cr <50 ml/min	2,5 mg c/ 12 h en: - $\geq 80$ años - < 60 kg de peso - creatinina >1.5 mg/dl (2 de 3 criterios presentes)
Criterios comunes para contemplar ajuste de dosis			
- Mayor riesgo de sangrado (HAS-BLED $\geq 3$ y/o antecedente de sangrado grave)			
- Medicación antiagregante (inhibidores P2Y12)			

FA: fibrilación auricular

pacientes con FA y otras valvulopatías más frecuentes como la insuficiencia mitral no reumática, la estenosis o la insuficiencia valvular aórtica.

**¿Cuándo están indicados los antagonistas de vitamina K?:** Si bien la recomendación de todas las guías es utilizar a los anticoagulantes directos sobre los AVK, no todos los pacientes pueden realizar este tratamiento con los anticoagulantes directos<sup>9</sup>. Se recomienda utilizar AVK por sobre DOACs en el caso de:

a) Los pacientes que tengan una contraindicación para los DOACs como interferencia de medicamentos, embarazo o pacientes pediátricos.

b) En caso de sospecha de mala adherencia al tratamiento anticoagulante o de dificultades socioeconómicas donde el médico juzgue improbable que el paciente pueda asumir el mayor costo del tratamiento con los DOACs.

c) Los tratados con un AVK que ya se encuentran estables con los dicumarínicos, con un tiempo en rango terapéutico > 65% y que no deseen cambiar el tratamiento.

d) Pacientes frágiles con función renal o hepática deteriorada o peso < 50 kg donde se requiera un estrecho monitoreo de coagulación que se puede lograr con la medición del RIN frecuente. Aquellos con riesgo de sangrado gastrointestinal (angiodisplasia colónica no resuelta, úlcera péptica activa o antecedente de hemorragia digestiva reciente).

e) En presencia de estenosis mitral reumática o válvula protésica mecánica.

**¿Cuándo están indicados los anticoagulantes orales directos?:** En general las guías recomiendan con preferencia el uso de DOACs en fibrilación auricular respecto de los AVK, lo que se ve limitado por sus mayores costos. Las indicaciones habituales son:

a) Pacientes tratados con AVK, adherentes al tratamiento, con un inadecuado control de anticoagulación (tiempo en rango terapéutico inferior al 65%) con dicumarínicos.

b) Para el inicio de tratamiento anticoagulante en pacientes sin comorbilidades o en plan de cardioversión eléctrica a corto plazo.

c) En situaciones donde no se puede controlar adecuadamente la anticoagulación por falta de laboratorio de hemostasia, o por dificultades para la extracción de sangre por venopuntura.

d) Cuando el paciente elige no realizar controles de coagulación.

En las próximas secciones se desarrollarán algunos contextos específicos y sus recomendaciones.

### **Manejo la de cardioversión eléctrica**

En la fibrilación auricular aguda la cardioversión es el tratamiento habitual si tiene menos de 48 horas (idealmente, menos de 24 horas) y se puede realizar sin la administración de anticoagulantes. Es recomendable

realizar un eco trans-esofágico previo para descartar la presencia de trombos. En la FA de más de 48 horas de evolución, cuando se desconoce el tiempo de aparición o en FA persistente, la cardioversión, tanto eléctrica como farmacológica, se asocia a un aumento del riesgo de eventos cardioembólicos entre 5% y 7%. Con tratamiento anticoagulante adecuado (RIN entre 2 y 3 en el caso de AVK por al menos 4 semanas) este riesgo se reduce a 0.8%<sup>41</sup>. La recomendación clásica es anticoagulación durante 3 semanas previas y al menos 4 semanas posteriores a la cardioversión. En el caso de que no se pudiera esperar por mala tolerancia a la arritmia, una alternativa es una anticoagulación rápida y efectuar un ecocardiograma trans-esofágico que descarte la presencia de coágulos auriculares previo al intento de cardioversión. Los DOACs han sido comparados en ambos contextos a través del sub-análisis de los ensayos controlados iniciales y en tres estudios prospectivos frente a la cardioversión, con resultados similares a los antagonistas de la vitamina K<sup>42</sup>. Pueden ser una alternativa a los AVK en este contexto para evitar el inconveniente de los frecuentes chequeos del RIN previos, la necesidad de drogas puente como la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o eventualmente la cancelación de la cardioversión porque el paciente tiene un RIN sub-terapéutico al momento del procedimiento. Para la cardioversión planificada se administran anticoagulantes por tres a cuatro semanas. Los DOACs están aprobados también para la indicación de cardioversión no demorada en pacientes previamente no anticoagulados, si en un control previo al procedimiento con ecocardiograma trans-esofágico no se observan trombos. En este caso el tratamiento debe iniciarse cuatro horas antes del procedimiento y mantenerse al menos por 4 semanas.

### **Manejo de la ablación con anticoagulantes orales directos**

La ablación es una indicación cada vez más frecuente en diferentes contextos clínicos de la FA. El procedimiento invasivo de una ablación aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas y es por eso que los consensos internacionales recientes recomiendan realizar este tipo de procedimientos bajo tratamiento anticoagulante ininterrumpido con antagonistas de la vitamina K intentando mantener un RIN entre 2.0 a 2.5, porque reduce los eventos trombóticos cuando se compara con la suspensión transitoria de warfarina y puenteo con HBPM. Sin embargo, en procedimientos de ablación complejos con alto riesgo de sangrado está indicada la suspensión transitoria del anticoagulante. Los DOACs en forma ininterrumpida son una alternativa para pacientes a quienes se les va a realizar una ablación de FA y su seguridad y eficacia ha sido explorada en varios ensayos comparativos con warfarina en todos los agentes (apixabán, dabigatrán, edoxabán, y rivaroxabán)<sup>43</sup>. Un metaanálisis de 29 estu-

dios observacionales y aleatorizados que abarcó más de 12 000 pacientes, confirmó un número inferior de eventos hemorrágicos con DOACs vs. AVK con una tasa baja y similar de complicaciones, por lo que puede considerarse a los DOACs el modo preferido de anticoagulación para aquellos derivados a este procedimiento<sup>44</sup>.

### **Anticoagulación en angioplastia coronaria y luego de síndrome coronario agudo**

Luego de un episodio coronario agudo es frecuente que se utilice la asociación de aspirina y un inhibidor P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel, ticagrelor o prasugrel) durante uno a 12 meses. Esta asociación es rutinaria luego de una angioplastia programada o de urgencia, con una duración variable de acuerdo con el tipo de *stent* utilizado. En los pacientes con fibrilación auricular y puntajes CHA<sub>2</sub>VAS<sub>2</sub>C de 2 o más es necesario agregar un anticoagulante oral, por lo que se incrementa el riesgo hemorrágico.

Se han publicado tres ensayos controlados que evalúan diferentes esquemas de asociación entre fármacos y duraciones, dos de ellos luego de una angioplastia programada o urgente. El estudio PIONEER AF-PCI<sup>45</sup> comparó rivaroxabán en diferentes dosis en doble esquema con clopidogrel contra un esquema triple con warfarina, aspirina y clopidogrel en 2124 pacientes. El estudio REDUAL-PCI<sup>46</sup> comparó dos dosis de dabigatrán en un doble esquema con clopidogrel o ticagrelor contra un esquema triple con warfarina, aspirina y clopidogrel o ticagrelor en 2725 pacientes. Estos dos estudios demostraron una reducción de la incidencia de sangrados mayores con el doble esquema respecto del triple, sin diferencias en eventos graves como infarto, ACV o muerte. En el grupo dabigatrán en dosis 110 mg cada 12 h se observó un incremento de la incidencia de infarto en los primeros meses que en un análisis ulterior sugirió que requeriría adicionar aspirina. El tercer estudio AUGUSTUS<sup>47</sup> incluyó pacientes luego de un síndrome coronario agudo (SCA) o una angioplastia y comparó en forma factorial warfarina vs. apixabán en dosis habituales, y en la otra rama factorial aspirina vs. placebo, en 4614 pacientes que recibían un inhibidor P2Y<sub>12</sub> (92% clopidogrel). El apixabán se asoció a menor sangrado mayor que la warfarina, y menor incidencia de hospitalización y mortalidad, sin diferencia en eventos isquémicos. La otra rama de aspirina se asoció a mayor incidencia de sangrado respecto del placebo sin diferencias en eventos isquémicos, hospitalización ni mortalidad. Los tres estudios tienen limitaciones porque no abarcan todo el espectro del problema. Los primeros dos porque no compararon un doble esquema con warfarina y clopidogrel, que había sido validado en el estudio WOEST<sup>48</sup>, lo que pudo haber incrementado la incidencia de sangrado atribuible al triple esquema y no al agente anticoagulante. Una segunda limitación es que se observó una tendencia no significativa a mayor infarto y trombosis

del *stent* en los pacientes sin aspirina, de modo que el tamaño de la muestra podría ser insuficiente para evaluar eficacia terapéutica.

Recomendaciones en SCA: Los estudios efectuados no son suficientes para definir con precisión la conducta por carecer de un tamaño muestral adecuado para evaluar eventos mayores clínicamente relevantes. Su mayor aporte es en la reducción de sangrado, con los reparos metodológicos que comentamos. Con esta información se han desarrollado dos guías internacionales con un enfoque algo diferente. Ambas han intentado manejar en forma balanceada los tres componentes del riesgo: el ACV cardioembólico, la recurrencia isquémica y el sangrado. De tal manera que reelaboraron la información con propuestas de conductas diferenciadas de acuerdo con el riesgo de trombosis del *stent* que está incrementado en los cuadros agudos, en lesiones muy proximales y de tronco, al riesgo embolígeno evaluado con el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc y los riesgos de sangrado evaluado con puntajes como el HAS-BLED. Ambas guías prefieren el uso de DOAC respecto de la warfarina por la menor incidencia de sangrado y similitud o beneficio en eventos clínicos. Dentro de los inhibidores P2Y<sub>12</sub> se prefiere el clopidogrel, y solo se indicaría ticagrelor en pacientes con alto riesgo isquémico y bajo riesgo de sangrado. La información sobre ticagrelor es escasa para usar con DOACs. Se excluye en este contexto al prasugrel por su mayor riesgo de sangrado.

En forma general, en aquellos pacientes de bajo riesgo de eventos trombóticos (angioplastia electiva sin hallazgos clínicos y angiográficos de alto riesgo) o alto riesgo de sangrado, la indicación será un anticoagulante directo asociado a clopidogrel sin aspirina. En pacientes con FA de bajo riesgo embólico, edad < 65 años, CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc score de 0-1, se optará por una doble antiagregación con ácido acetil salicílico (AAS) más clopidogrel o ticagrelor. En el otro extremo, en pacientes de alto riesgo clínico (diabetes, insuficiencia renal crónica, trombosis previa del *stent*, tabaquista) con lesiones anatómicas complejas (> de 2 *stent*, longitud del *stent* > 60 mm, bifurcaciones, oclusiones crónicas, lesión de tronco, enfermedad multi-vasos, angioplastia o síndrome coronario agudo de alto riesgo), la aspirina no se suspenderá tempranamente dependiendo también del riesgo de sangrado. Esta forma de dividir a los pacientes no fue evaluada prospectivamente en ningún ensayo, y no existe un criterio absoluto para aplicar estos resultados a todos los pacientes. En la tabla 8 resumimos la comparación entre la propuesta de los dos consensos más recientes sobre el tema, el norteamericano y el europeo. En el caso del consenso norteamericano<sup>49, 50</sup> (primera parte de la Tabla 8), la dosis de dabigatrán se ajustará al riesgo isquémico: en el caso de usar dabigatrán 110 mg cada 12 horas es conveniente durante el primer mes asociar aspirina. El consenso europeo<sup>51</sup> (segunda parte de la Tabla 8) se sugiere dosis bajas de dabigatrán si se usa triple esquema

TABLA 8.– Angioplastia en pacientes con fibrilación auricular. Esquema antitrombótico. Consenso de expertos norteamericanos<sup>50</sup>

	Recomendación Habitual	Riesgo alto de trombosis y bajo de sangrado	Riesgo bajo de trombosis y alto de sangrado
Peri-PTCA	Triple esquema (ACO + DAPT)		
• 1 mes	Doble	Triple	
• 3 meses	ACO +		Doble
• 6 meses	clopidogrel	Doble	
• 12 meses	o ticagrelor		ACO
• > 12 meses	ACO sin antiagregantes		

PTCA: angioplastia coronaria transluminal percutánea; ACO: anticoagulación oral

Angioplastia en pacientes con fibrilación auricular. Esquema antitrombótico. Consenso de expertos europeo<sup>51</sup>

	Riesgo isquémico elevado	Riesgo sangrado moderado	Riesgo sangrado muy alto
• 1 mes	Triple esquema	Triple	Doble
• 3 meses			
• 6 meses		Doble	
• 12 meses	Doble		
• > 12 meses	ACO sin antiagregantes		

DOACs: antociagulantes orales directos; ACO: anticoagulación oral; DAPT: doble antiagregación plaquetaria (aspirina + inhibidor P2Y12) Doble esquema: anticoagulante oral sumado a un antiagregante inhibidor P2Y12. En ambas guías se prefiere a los DOACs respecto a la warfarina. Triple esquema: anticoagulante oral sumado a un antiagregante inhibidor P2Y12 y como tercer componente la aspirina

y dosis altas, 150 mg, con esquema doble. La dosis de apixabán se recomendaba en forma clásica, 5 mg c/12 horas. Un detalle relevante para la toma de decisión es que, en los metaanálisis de los tres ensayos, incluyendo solo los pacientes con angioplastia, se observó un incremento de la incidencia de trombosis de los *stents* en los grupos con terapia doble<sup>52, 53</sup>.

Intentaremos hacer algunas puntualizaciones para disminuir el riesgo de sangrados por anticoagulación en FA y angioplastia o SCA como el uso de vía radial anticoagulado por FA se debe enfatizar una serie de medidas como el uso de vía radial para cateterismo, utilizar vainas más chicas, uso rutinario y prolongado de inhibidores de la bomba de protones como gastro protector, evitar el uso simultáneo de otros agentes antitrombóticos, en lo posible evitar los inhibidores IIb IIIa, y el puente con HBPM. Hoy las guías recomiendan no suspender el AVK en pacientes con AVK por FA que van a realizar cateterismo con colocación de *stents* en lugar de hacer puente con HBPM, por el mayor riesgo de sangrado que este procedimiento conlleva. Esto está fuertemente avalado por el estudio BRIDGE<sup>54</sup>. Queda por debatir si el bolo de heparina normalmente utilizado en el procedimiento debe evitarse o no.

### Enfermedad coronaria estable en pacientes con fibrilación auricular

Los pacientes con fibrilación auricular y enfermedad coronaria estable que no han sido revascularizados, y aquellos luego de transcurridos 12 meses post angioplastia, período durante el cual recibieron doble o triple terapia antitrombótica, clásicamente debieran continuar en forma crónica solo con anticoagulación vía oral. En casos que la estimación del riesgo hemorrágico esté aumentada, existe evidencia indirecta surgida de los estudios pivotaes de DOACs<sup>37-39</sup>, de metaanálisis<sup>55, 56</sup> y de un ensayo aleatorizado, que avala la suspensión de la AAS, continuando solo con monoterapia con el agente anticoagulante oral, preferentemente un DOAC frente a los AVK<sup>57</sup>. Esta conducta ha demostrado una tasa de eventos isquémicos/embólicos semejante a la terapia doble, pero con reducción significativa de la hemorragia mayor. A pesar de una calidad metodológica modesta, con algunas limitaciones, el ensayo aleatorizado japonés AFIRE, que comparó monoterapia con rivaroxabán versus rivaroxabán + AAS, demostró no-inferioridad en relación con el punto final compuesto cardiovascular

(ACV, embolismo sistémico, IAM, angina inestable que requiere revascularización y muerte total) y disminución significativa de la hemorragia mayor<sup>56</sup>. Por lo tanto, las guías clínicas avalan suspender la AAS y dejar solo el DOAC, excepto en aquellos casos en los que se considere un riesgo isquémico muy elevado, en general manifestado por eventos isquémicos recurrentes<sup>58, 59</sup>.

Debemos evaluar a cada caso en forma individual y compartir con el paciente las ventajas y desventajas de cada una de las drogas anticoagulantes para elegir el mejor tratamiento posible.

En caso de cardioversión eléctrica, ablación o que la arritmia se acompañe de un síndrome coronario agudo hay circunstancias particulares que considerar con los DOACs.

Los DOACs son una alternativa válida de anticoagulación en la FA. Todas las guías de manejo actual recomiendan su uso antes que los antagonistas de la vitamina K por su practicidad, facilidad de manejo y mejor perfil de seguridad, aunque existen situaciones en donde los dicumarínicos son una mejor opción en esta enfermedad.

### Otros escenarios cardiovasculares sin fibrilación auricular conocida

#### *Uso de anticoagulantes orales directos en enfermedad arterial periférica*

En un estudio aleatorizado en fase III se evaluó el uso de un DOAC a dosis bajas (rivaroxabán 2.5 mg dos veces al día) agregado al tratamiento estándar (aspirina con o sin clopidogrel) en sujetos con enfermedad arterial periférica sometidos a revascularización (*bypass* o angioplastia). Se observó una reducción significativa del 15% a tres años del criterio de valoración principal (isquemia aguda, amputación, infarto, ACV o muerte). Sin embargo, se incrementaron los sangrados: Incremento de sangrado mayor del 43% por puntaje TIMI,  $p = 0.07$ , y del 42% por puntaje ISTH  $p = 0.007$ <sup>60</sup>. El uso de otros DOACs en este contexto no fue evaluado. Por ello, consideramos que la anticoagulación crónica de la enfermedad arterial periférica no debe ser una práctica generalizada, y que el uso de DOAC en este escenario, sin fibrilación auricular, sería sólo con rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas en sujetos con elevado riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado.

#### *Uso de DOACs luego de un síndrome coronario agudo*

En pacientes en ritmo sinusal luego de un evento coronario agudo existe un riesgo residual importante de

complicaciones trombóticas alejadas con una incidencia de eventos combinados del 10-12 %, de infarto de miocardio del 6 a 8% y de muerte de 4.5 a 6%<sup>61</sup>. En un estudio aleatorizado en fase III se evaluó el uso de un DOAC a dosis bajas (rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas) agregado al tratamiento estándar (aspirina con o sin clopidogrel) en sujetos con un síndrome coronario agudo, 60% de ellos sometidos a revascularización. Se observó una reducción significativa del 16% del criterio de valoración principal (infarto, ACV, o muerte cardiovascular) en el seguimiento promedio de 13 meses. Sin embargo, se incrementaron muy significativamente los sangrados mayores un 246%<sup>62</sup>. Dado el incremento marcado en los sangrados y la pérdida de sujetos en el seguimiento, esta terapia no fue aprobada por FDA. El uso de otros DOACs no demostró beneficios (estudios REDEEM y APPRAISE)<sup>63, 64</sup>. Por ello, consideramos que la anticoagulación oral luego de un síndrome coronario agudo en pacientes con ritmo sinusal no debe ser una práctica generalizada, y que el uso de DOACs en estos casos se limita al rivaroxabán 2.5 mg cada 12 horas en sujetos seleccionados con elevado riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado. Probablemente sea reservado sólo para sujetos con eventos trombóticos coronarios recurrentes a pesar del uso de antiagregantes (Tabla 9).

#### *Uso de anticoagulantes orales directos como prevención secundaria de enfermedad cardiovascular*

En un estudio aleatorizado en fase III se evaluó el uso de un DOAC a dosis bajas (rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h) agregado al tratamiento estándar (aspirina) en sujetos con enfermedad cardiovascular de alto riesgo (enfermedad vascular periférica o enfermedad coronaria con 2 lechos vasculares o 2 factores de riesgo adicionales). Se excluyó a sujetos que requerían doble antiagregación, o anticoagulados por otros motivos (FA, ETV), así como a los considerados de alto riesgo de sangrado. Se observó una reducción del riesgo relativo de eventos del 24% lo que llevó a una interrupción precoz del estudio por sus beneficios. Sin embargo, se incrementaron 70% los sangrados mayores. Tanto los pacientes con enfermedad coronaria crónica como aquellos con enfermedad vascular periférica tuvieron beneficios significativos<sup>65, 66</sup>. El uso de otros DOACs como dabigatrán y apixabán en esta indicación no fue evaluado. Por ello, consideramos que la anticoagulación crónica como estrategia de prevención secundaria en sujetos con enfermedad coronaria o arterial periférica establecida no debe ser una práctica generalizada, y que el uso de DOACs en este contexto, sin fibrilación auricular, sería sólo con rivaroxabán 2.5 mg cada 12 h en sujetos con elevado riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado (Tabla 9).

TABLA 9.— *Antiagregación y anticoagulación en enfermedad vascular periférica sin fibrilación auricular*

Durante la hospitalización por evento trombótico arterial periférico	Luego de estabilización y por 1-3 años	Tratamiento crónico
Reperusión- revascularización	Posible uso de rivaroxabán 2.5 mg c/ 12 h + antiagregantes plaquetarios	Posible uso de rivaroxabán 2.5 mg c/ 12 h + AAS 100 mg, de acuerdo a un ensayo aleatorizado en fase 3 COMPASS trial
Heparina sódica o de bajo peso molecular. Ausencia de evidencias de uso de DOAC	(AAS con o sin clopidogrel de acuerdo con tipo de stent-prótesis utilizado), de acuerdo a un ensayo aleatorizado en fase 3. <i>VOYAGER-PAD</i>	Considerar incremento significativo de sangrados
Antiagregantes plaquetarios	Considerar incremento significativo de sangrados.	Sin evidencias acerca del uso de otros DOACs
	Sin evidencias acerca del uso de otros DOACs	

DOACs: anticoagulantes orales directos; AAS: ácido acetil salicílico

*Antiagregación y anticoagulación en la enfermedad coronaria sin fibrilación auricular*

Durante la hospitalización por síndrome coronario agudo	Luego de estabilización y por un año	Tratamiento crónico
Reperusión- revascularización	Posible uso de rivaroxabán 2.5 mg c/12 h + antiagregantes plaquetarios (AAS+p2y12). Atlas ACS2 TIMI 51	Posible uso de rivaroxabán 2.5 mg c/ 12 h + AAS 100 mg, de acuerdo a un ensayo aleatorizado en fase 3 COMPASS trial
Heparinas de bajo peso molecular o fondaparinux. Sin evidencias del uso de DOACs	Considerar incremento significativo de sangrados	Considerar incremento significativo de sangrados
Doble antiagregación plaquetaria	Sin beneficios con otros DOACs	Sin evidencias acerca del uso de otros DOACs

DOACs: anticoagulantes orales directos; AAS: ácido acetil salicílico

### **Trombo intracardíaco o miocardiopatía no compactada**

La presencia de un trombo en el ventrículo izquierdo hoy se ha reducido notablemente (de 21-46% a 4-15%), lo que está relacionado con la mejor y más rápida reperusión en el infarto de miocardio. Paradójicamente, el incremento en la supervivencia de pacientes con miocardiopatías de otras etiologías (cardiopatía congénita corregida, Takotsubo, miocardiopatía dilatada y otras como la cardiopatía de la enfermedad de Chagas en nuestro medio) podría estar relacionado con el hallazgo de trombos en el ventrículo izquierdo. El riesgo de una embolia sistémica es motivo de preocupación y cuando se detecta un trombo en el VI se indica tratamiento anticoagulante por al menos 3-6 meses. El uso de los anticoagulantes directos en este contexto se ha considerado como una alternativa con frecuencia, aún sin contar con estudios clínicos adecuados. Hemos hallado seis revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados hasta

el año 2021<sup>67-72</sup> donde se evaluaron pequeñas cohortes y estudios observacionales o caso-control con todos los nuevos anticoagulantes. En ellos, la tasa de resolución de trombos y eventos embólicos fue similar entre los asignados a DOACs o a warfarina. En la mayoría de los estudios se observó una menor incidencia de sangrados en sujetos que recibían los DOACs. Recientemente se conoció el resultado de un pequeño ensayo clínico prospectivo aleatorizado, abierto<sup>73</sup>, donde se pudo determinar la no inferioridad de apixabán (5 mg cada 12 horas) en comparación con warfarina en la tasa de resolución volumétrica del trombo a tres meses en sujetos con un infarto agudo de miocardio. En conclusión, consideramos que es aconsejable el uso de anticoagulantes ante el hallazgo de un trombo en el VI, pero la evidencia para el uso de DOAC en reemplazo de los antagonistas de la vitamina K aún es débil y debe considerarse en cada caso en particular. En el caso del miocardio no compacto se pueden inferir las mismas recomendaciones que para el trombo intracardíaco.

### **Anticoagulantes orales directos en prótesis valvulares cardíacas**

Válvulas mecánicas: no pueden indicarse los DOACs. En los pacientes con reemplazo valvular mitral o aórtico con prótesis mecánica se exploró en un ensayo dabigatrán en comparación con warfarina, con incremento de embolias y sangrado en el grupo dabigatrán<sup>74</sup>. No se han explorado los otros agentes en este contexto, por lo que no pueden utilizarse DOACs en prótesis mecánicas, sólo antagonistas de la vitamina K.

Válvula biológica en ritmo sinusal: no hay evidencias para DOAC. No existe adecuada experiencia para recomendar DOACs en los primeros 3 meses de anticoagulación luego de un reemplazo valvular biológico en pacientes con ritmo sinusal. La incidencia de embolias con válvulas biológicas es muy baja, del 1% en el primer año y en los estudios comparativos con warfarina no se ha demostrado una reducción clara, dado que para evaluarlo se requerirían ensayos de dimensiones inmensas<sup>75</sup>.

Válvula biológica con fibrilación auricular: ¿pueden indicarse anticoagulantes orales directos? Si la válvula reemplazada es biológica y requiere anticoagulación por fibrilación auricular existen dudas sobre la indicación de DOACs. La única información disponible es el subanálisis de los estudios controlados con muy pocos pacientes en esta condición que impide sacar conclusiones<sup>76,77</sup>. Es una opción aún no evaluada en ensayos clínicos y con alguna aceptación en la comunidad de cardiólogos<sup>78</sup>.

Reemplazo valvular aórtico percutáneo (TAVI): Como prevención de la trombosis de las valvas en ritmo sinusal: no puede indicarse DOACs como alternativa a la antiagregación. En los ecocardiogramas posteriores al implante valvular aórtico percutáneo (*Transcatheter Aortic Valve Implantation*) se observa en cerca del 10% de los casos trombosis no obstructiva de las valvas, lo que llevó a intentar comparar la antiagregación habitual con los DOACs. La posible indicación de un DOAC luego de TAVI, se exploró en el estudio GALILEO<sup>79</sup> que comparó rivaroxabán con la indicación rutinaria de antiagregantes plaquetarios, aspirina sumada a clopidogrel. El estudio fue detenido precozmente por resultados negativos, con incremento incluso de la mortalidad. Otro ensayo similar, el ATLANTIS<sup>80</sup> comparó apixabán con antiagregantes plaquetarios en pacientes en ritmo sinusal sin indicación de anticoagulación (n = 1049) y tuvo otra rama que comparó apixabán con warfarina en pacientes con indicación de anticoagulación por fibrilación auricular (n = 451) que comentaremos en el párrafo siguiente. En la comparación de apixabán con antiagregantes se observó una reducción del diagnóstico de hallazgos trombóticos en las valvas, que no tuvo implicancias clínicas: no se redujeron los eventos mayores, no bajó la tasa de sangrado y se incrementó la mortalidad no cardiovascular en forma significativa. El resultado de estos dos ensayos contraindica

los DOACs como alternativa a la antiagregación luego del TAVI. Como alternativa a la warfarina en pacientes con TAVI y fibrilación auricular: Indicación dudosa de DOAC. En la rama del estudio ATLANTIS con fibrilación auricular, apixabán no fue superior a los AVK en eventos mayores ni en sangrado. Si bien apixabán resulta una alternativa, no mostró ventajas. Otro estudio de mayores dimensiones con edoxabán, el ENVISAGE TAVI AF<sup>81</sup> en 1426 pacientes confirmó no inferioridad para el edoxabán respecto de los antagonistas de la vitamina K en el punto final primario (combinado de mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, ACV isquémico, eventos tromboembólicos graves, trombosis de la válvula o sangrado mayor), pero tuvo un 40% mayor riesgo de sangrados mayores en forma significativa. En forma general, el apixabán no ofreció ventajas y el edoxabán no estaría indicado por su mayor sangrado, lo que limita la indicación de DOACs en este contexto.

Los DOACs pueden utilizarse como anticoagulantes en pacientes con enfermedad cardíaca que no sea FA, pero el nivel de evidencia en ciertos casos es menor y los resultados de diferentes estudios en este campo no han resultado adecuados.

Debemos ser cautos al momento de usar estos agentes en algunas circunstancias como la afección arterial periférica o enfermedad coronaria estable, seleccionando los pacientes que no responden a antiagregantes o que tienen mayor riesgo trombótico. No todos los DOACs tienen evidencia de uso en enfermedad arterial crónica.

### **Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes orales directos**

#### **Tratamiento de la trombosis venosa profunda**

Los nuevos anticoagulantes directos tienen algunas ventajas para el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda (TVP) si lo comparamos con el tratamiento tradicional de HBPM y AVK. Por ejemplo, en algunos casos se puede evitar el uso inicial de heparinas, no se requiere el monitoreo diario de coagulación para llegar a un rango adecuado de dosis, no genera trombocitopenia inmune, tienen un rápido comienzo de acción y un menor riesgo de sangrados. Al no tener la interferencia con alimentos como los AVK, el control y las instrucciones para el paciente resultan más sencillos. De esta forma, con un perfil más amigable, los nuevos anticoagulantes orales permitirían, en muchos casos, el manejo desde el domicilio del enfermo, siempre que las condiciones de seguridad para pacientes ambulatorios con ETV estén

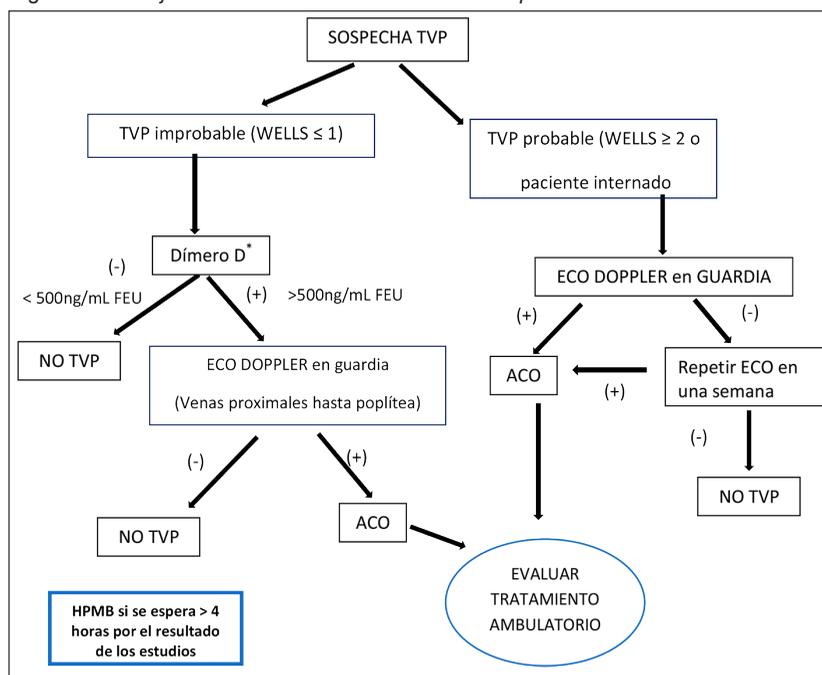
presentes (Fig. 2A). Todo esto ha llevado a sugerir el uso de DOACs como primera línea de tratamiento comparado a los AVK en las guías internacionales de tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV)<sup>82-84</sup>. Sin embargo, antes de indicar un DOAC en ETV, debemos estar seguros de que el paciente se puede tratar adecuadamente en forma ambulatoria y que reúne los requisitos para el uso de estos agentes como adherencia al tratamiento anticoagulante y capacidad para adquirir el medicamento. Para el uso de DOACs la función renal y hepática deben ser normales y también debemos descartar a aquellos con síndrome antifosfolípido (SAFL) o tumores con alto riesgo de sangrado. En el caso de la trombocitopenia inmune por heparina o de trombosis y trombocitopenia por la vacuna del COVID-19, si bien hay escasa evidencia para el uso de DOACs, al no contar con otras alternativas en nuestro medio como el heparinoides o bivalirudina podrían eventualmente usarse los nuevos agentes como tratamiento anticoagulante<sup>85</sup>.

En definitiva, en algunas circunstancias habrá que elegir entre un DOACo el tratamiento clásico de HBPM/AVK según sea adecuado para cada paciente individual por disponibilidad y posología del anticoagulante. En otras será preferible la internación en el hospital, si no cumple con criterios para tratamiento ambulatorio; y en otras se podría optar por una internación domiciliaria con una HBPM, supervisada por un profesional en el domicilio del paciente (de esta forma se resuelve el problema de acce-

so al tratamiento y permite un seguimiento más estrecho del cuadro). Otro escenario para el uso de DOACs en la ETV son los pacientes con mal control de anticoagulación con los AVK (TRT < 60%) y con buena adherencia y persistencia con el tratamiento<sup>9-11</sup>. También pueden utilizar un agente oral directo los sujetos que luego de 6 meses de anticoagulación requieran tratamiento a largo plazo de una ETV por no tener un factor desencadenante claro (ETV idiopática) y que prefieran no hacer los controles periódicos de anticoagulación<sup>86</sup>.

La dosis y forma de administración de cada uno de los anticoagulantes directos en la ETV es diferente y debe usarse según lo recomendado para cada droga<sup>83</sup> (Tabla 10). En el caso del rivaroxabán y apixabán pueden indicarse sin necesidad de heparina previa pero el dabigatrán debe recibir un curso de 5 días mínimo con HBPM o HNF. Para el rivaroxabán en el tratamiento la dosis inicial es de 15 mg cada 12 horas durante tres semanas y luego pasar a 20 mg/día hasta terminar el tratamiento. Si el paciente olvida una dosis debe recibir lo antes posible una nueva toma para completar los 30 mg del día y al día siguiente retoma el esquema habitual de 15 mg cada 12 horas. Para el anticoagulante directo apixabán, la dosis inicial es de 10 mg cada 12 horas en la primera semana y luego 5 mg cada 12 horas. Si el paciente NO tiene buena adherencia al tratamiento las virtudes de los DOACs desaparecen. Al ser un tratamiento oral que no requiere controles de coagulación se corre el riesgo, por parte del paciente, de

Fig. 2A.- Manejo ambulatorio de trombosis venosa profunda



ACO: anticoagulación; TVP: trombosis venosa profunda; FEU: unidades equivalentes de fibrinógeno HBPM: heparina de bajo peso molecular.

\*Dímero-D determinado por un método cuantitativo aprobado para exclusión de ETV

banalizar la terapéutica y por lo tanto tener complicaciones trombóticas o hemorrágicas mayores a las de los estudios clínicos. Por eso fidelizar la adherencia es fundamental<sup>85</sup>.

**Tratamiento del tromboembolismo pulmonar**

Los anticoagulantes directos posiblemente no sean la droga de elección en el paciente internado con un

tromboembolismo pulmoner (TEP) submasivo o masivo con riesgo de compromiso hemodinámico. Pero para la mayoría de los pacientes con riesgo intermedio/bajo y bajo son una excelente alternativa al inicio de anticoagulación en lugar de la heparina y AVK, con la ventaja del alta temprana al ser una droga oral (Fig. 2B). Para el subgrupo de pacientes considerado como de "muy bajo riesgo", podrían directamente manejarse en el domicilio

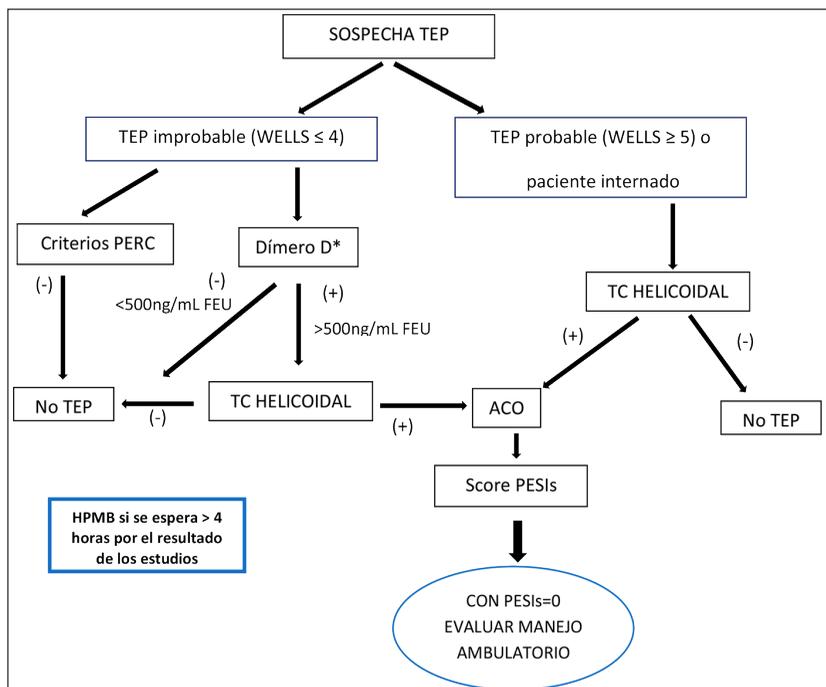
TABLA 10.– Dosis de anticoagulantes directos sugerida en enfermedad tromboembólica venosa

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Dosis en ETV	1° HBPM por 5-7 días Enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h o similar Luego dabigatrán 150 mg cada 12 h	No HBPM Rivaroxabán 15 mg c/ 12 h por 3 semanas Luego rivaroxabán 20 mg/día	NoHBPM Apixabán 10 mg c/12 h por 1 semana Luego apixabán 5 mg c/12 h
	Ajustado* 110 mg c/12 h - CI Creat < 50 ml x min - Alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) - Edad > 80 años - Gastritis/HDA previa	Ajustado* 15 mg /día - CI creat < 50 ml x min - Alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3) - Edad > 80 años - Medicación que interfiere gp-P y CYP3A4	Ajustado* 2,5 mg c/12 h ≥ 80 años, < 60 kg, creatinina >1.5 mg/dl (2 de 3 presentes) - Medicación que interfiere gp-P y CYP3A4 - Alto riesgo de sangrado (HAS-BLED ≥ 3)

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM:Heparina de bajo peso molecular; CI creat: aclaramiento de creatinina; HDA: hemorragia digestiva

\*El ajuste de dosis en ETV está sugerido por las agencias reguladoras de medicamentos, pero no hay evidencia de su uso en estudios clínicos randomizados.

Fig. 2B.– Manejo ambulatorio de tromboembolismo de pulmón



TEP: tromboembolismo de pulmón, ACO: anticoagulación, TC: tomografía computada; Criterios PERC: criterios de exclusión de embolismo pulmonar; Score PESIs: índice de gravedad de embolismo de pulmón. HBPM: heparina de bajo peso molecular

\*Dímero-D determinado por un método cuantitativo aprobado para exclusión de ETV

y recibir un DOAC siempre que cumplan con los criterios HESTIA. Estos pacientes tienen una puntuación del *score* PESI simplificado de “cero” (no deben tener ninguno de los siguientes: edad mayor a 80 años, cáncer, enfermedad cardiorrespiratoria crónica (EPOC), frecuencia cardíaca > 110 por minuto, tensión arterial < 100 mm Hg y saturación de oxígeno < 90 %)⁸³, ⁸⁷.

### **Crterios para evaluar internación o manejo ambulatorio con anticoagulantes directos en enfermedad tromboembólica venosa aguda.**

Un gran número de pacientes pueden beneficiarse con el manejo ambulatorio de la trombosis venosa profunda y así evitar la hospitalización⁸⁸. Si bien la realidad en Latinoamérica podría ser diferente⁸⁹ la primera recomendación de las guías 2021 de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) es ofrecer el tratamiento anticoagulante en el domicilio a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones, en lugar de internación⁶. Según algunos reportes hasta el 70% de los casos de TVP y hasta 20% de los pacientes con TEP podrían tratarse directamente en el domicilio⁹⁰-⁹². La conveniencia para el sistema de salud del tratamiento ambulatorio de la ETV abarca desde ventajas psicológicas para el paciente y la posibilidad de una reinserción laboral temprana hasta un ahorro económico en la institución y la posibilidad de descongestionar la ocupación de camas, liberando este recurso para otras enfermedades⁹³.

En ETV deberíamos considerar internar al paciente si presenta ciertas condiciones de riesgo para el manejo en el domicilio que son reconocidos como criterios HESTIA⁹⁰. En este grupo de enfermos es preferible una supervisión más estrecha hasta que la condición clínica mejore y el paciente pueda ser controlado ambulatoriamente. Estas son sugerencias prácticas de manejo para indicar la internación en una ETV:

1) Riesgo alto de sangrado (diátesis hemorrágica, plaquetopenia < 100 000/mm³, antecedente de hemorragia digestiva o de sangrado en el SNC, trauma reciente) o que tenga un sangrado activo.

2) TEP sintomático con marcadores de riesgo moderado/alto o con *score* PESI simplificado ≥ 1 (cualquiera de los siguientes: edad > 80 años, EPOC, insuficiencia cardíaca, cáncer, frecuencia cardíaca > 110 × minuto, tensión arterial < 100 mmHg, Saturación de oxígeno < 90% al aire).

3) TVP extensa con compromiso circulatorio y riesgo de *flegmasia dolens*. TVP ileo-femoral en paciente joven, con bajo riesgo de sangrado, donde se esté considerando el uso de fibrinolíticos y/o trombectomía.

4) Trombosis venosa que requiera analgesia endovenosa para calmar el dolor.

5) Mal estado general o alguna comorbilidad que requiera internación como: alto riesgo de caídas, anemia (hb < 10 g/dl), edad > 75 años en paciente frágil o menor de 18 años, falla renal (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), alco-

holismo, cáncer activo, infección que requiera internación, hepatopatía grave, hipertensión arterial grave no controlada.

6) Sospecha clínica de cáncer que requiera internación para confirmar el diagnóstico.

7) Embarazo

8) Pesos extremos (peso > 140 kg o < 50 kg)

9) Trombofilia de alto riesgo como SAFL de triple positividad.

10) ETV en postoperatorio de cirugía mayor reciente (< de 1 semana).

11) Paciente con difícil acceso al centro de salud por distancia o que no tiene contención o *compliance* con el tratamiento anticoagulante. Pacientes con dificultades socio-económicas en donde no tengamos garantizada la adherencia al tratamiento.

12) Trombosis venosa recurrente.

### **Uso de anticoagulantes orales directos en el paciente con trombosis y cáncer**

El uso de DOACs ha sido recientemente aceptada por algunas guías de manejo para pacientes con trombosis y cáncer y que tengan bajo riesgo de sangrado. Si bien la terapéutica con HBPM posiblemente siga siendo el tratamiento patrón en los pacientes con trombosis y cáncer, las nuevas guías americanas de hematología recomiendan usar a los DOACs antes que la HBPM y los AVK como primera alternativa anticoagulante en pacientes con ETV en el contexto de un tumor⁹⁴. Los estudios de pacientes con cáncer avanzado y trombosis con rivaroxabán y edoxabán han demostrado una eficacia superior a la HBPM, pero a costa de mayor sangrado⁹⁵, ⁹⁶. Los trabajos prospectivos con apixabán han demostrado igual eficacia y seguridad que la HBPM⁹⁷, ⁹⁸. La posibilidad del uso de un DOAC en trombosis y cáncer ha permitido una enorme ventaja por costo y confort para el paciente que no debe recibir inyecciones todos los días. Sin embargo, en algunos de los estudios de pacientes oncológicos, el sangrado mayor fue significativamente más alto que la HBPM, y ciertas subpoblaciones fueron excluidas de los ensayos clínicos, por lo que debemos ser cuidadosos al momento de elegir el paciente adecuado para los DOACs. En definitiva, la elección del mejor anticoagulante debe ser siempre personalizada, caso por caso. Existen cuatro variables que se deben tener en cuenta para definir el tratamiento anticoagulante en aquellos enfermos con un tumor maligno (Consentimiento del paciente, Labilidad, Origen del tumor y Tamaño del trombo, representados por la palabra C.L.O.T)⁹⁹-101:

a) CONSENTIMIENTO y posibilidades del paciente. Este debe ser el primer punto para considerar. Debemos evaluar con el paciente las alternativas de uso con HBPM o DOACs, su costo y cobertura médica, disponibilidad de tratamiento y tolerancia individualizada. Hay que considerar la situación en pacientes en etapa de cuidados paliati-

vos. En algunos casos donde la adherencia al tratamiento es difícil podría ser preferible el uso de anticoagulantes parenterales o de internación domiciliaria.

b) **LABILIDAD** del paciente. Representa el riesgo de sangrados de cada paciente individual determinado por factores particulares como:

- Insuficiencia renal grave (preferir HBPM 50% dosis y control con anti Xa)

- Plaquetopenia < 50000/mm<sup>3</sup> preferir HBPM según recomendaciones ISTH 2018<sup>102</sup>

- Insuficiencia hepática o aumento de enzimas hepáticas
  - Peso extremo (< 50 kg o caquexia o > 120 kg) preferir HBPM

- Mal estado general (ECOG III o IV clasificación de la OMS)

- Mucositis con alto riesgo de sangrados (gastritis, esofagitis o rectitis actínica)

- Medicación concomitante que afecte la concentración en sangre de DOACs al alterar su farmacocinética por interferir con el citocromo 3A4 o con el sistema de la gp-P. Drogas antitumorales que interfieran con los DOACs, antiangiogénicos o necesidad de doble tratamiento antiplaquetario

c) **ORIGEN** del tumor. Ciertos tumores no deben iniciar anticoagulación con DOACs por su alto riesgo de complicaciones hemorrágicas como en un tumor primario del SNC o en pacientes con metástasis cerebrales, leucemia aguda, tumor activo en estómago o esófago y cáncer de urotelio<sup>67</sup> Si bien el apixabán ha demostrado en los estudios un menor sangrado que los otros DOACs en tumores del tubo digestivo y genitourinario, fueron incluidos muy pocos pacientes con cáncer activo de la unión esófago-gástrica y por el momento no parece seguro usarlo en estos pacientes que tienen muy alto riesgo de sangrado. De igual modo, si bien han aparecido informes de tratamiento de ETV con DOACs en pacientes con tumores del SNC con menor sangrado que las HBPM, la evidencia aún es pobre y debemos hacer consideraciones caso por caso<sup>84</sup>.

d) **TAMAÑO** del trombo. En pacientes que tienen una gran carga trombótica como un TEP masivo/submasivo o con una TVP bilateral y con compromiso circulatorio no debemos usar inicialmente un DOAC sino heparina no fraccionada, por su efecto anticoagulante inmediato, capacidad antiinflamatoria y por la posibilidad eventual de tener que usar fibrinolíticos.

### **¿Cuáles son los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa en los que NO se debería considerar una anticoagulación inicial con anticoagulantes orales directos?**

En los estudios clínicos que evaluaron el uso de DOACs en ETV un grupo de pacientes fueron excluidos y por consiguiente no contamos con evidencia adecuada para su uso en forma eficaz y segura<sup>82-85</sup>. Entre los criterios

para uso de anticoagulación inicial con heparina (con o sin AVK posterior) debemos considerar a:

- Pacientes con TEP que estén inestables hemodinámicamente o con *flegmasia dolens* donde eventualmente se requiera el uso de fibrinolíticos. También un TEP submasivo que requiera monitoreo en terapia intensiva o considerado como de alto o moderado riesgo y portador de enfermedad pulmonar grave crónica que no puedan tolerar un nuevo evento embólico.

- Pacientes con insuficiencia renal grave o terminal (indicación de heparina no fraccionada endovenosa o subcutánea) o aquellos con insuficiencia hepática moderada o grave (hepatitis aguda o crónica, cirrosis o enzimas hepáticas aumentadas tres veces el valor máximo normal).

- Pacientes portadores de una TVP muy sintomática o extensa que requiera internación para control del dolor. En este caso la heparina es más efectiva para controlar y reducir el dolor por su efecto antiinflamatorio independiente del efecto antitrombótico.

- Pacientes con necesidad de procedimientos invasivos de urgencia como aquellos con sospecha de cáncer.

- Pacientes portadores de una trombofilia considerada de alto riesgo como SAFL y posiblemente déficit de antitrombina, defectos combinados y para algunos expertos, también el déficit de proteína C o S. En este caso es preferible el tratamiento con AVK.

- Pacientes donde se sospecha pobre adherencia al tratamiento anticoagulante o con limitaciones socioeconómicas para poder adquirir los DOACs.

- Pacientes con pesos extremos ya sea mayor a 120 kg (BMI > 40 kg/m<sup>2</sup>) o menores a 50 kg de peso debido a la escasa experiencia con los anticoagulantes directos en estos grupos<sup>77</sup>.

- Pacientes con cáncer activo o bajo quimioterapia considerados por su localización o por medicación concomitante como de alto riesgo de sangrado. En este caso es preferible la HBPM.

- Pacientes con TVP/TEP recurrente estando en rango adecuado con los AVK.

- Pacientes que estén medicados con drogas formalmente contraindicadas con los DOACs por ejemplo portadores de HIV con antirretrovirales, trasplantados que utilicen drogas inmunosupresoras como tacrolimus y ciclosporina, infecciones que requieran antibióticos o antimicóticos que interfieren con los anticoagulantes directos como tuberculosis o infección de prótesis que ingieran rifampicina.

- Pacientes con cirugía bariátrica, cirugía abdominal reciente, síndrome de intestino corto o cualquier condición que pueda afectar la absorción de los DOACs.

### **Uso de bajas dosis de anticoagulantes orales directos como profilaxis extendida**

Dos estudios han evaluado el uso de una dosis 50% menor de rivaroxabán (EINSTEIN CHOICE) y apixabán

(AMPLIFY EXTENSION) comparado con placebo o aspirina, luego de 6 meses de anticoagulación convencional en un total de 5800 pacientes que requerían anticoagulación prolongada<sup>103, 104</sup>. El dabigatrán no se ha evaluado en ETV para profilaxis extendida con una dosis menor. Los trabajos con DOACs en la población con una ETV sin factor de riesgo claro muestran una no significativa reducción en sangrados comparado con aspirina o placebo con una eficacia muy superior al comparador y equivalente a la rama que permaneció anticoagulada con la dosis habitual del DOAC (1.5% de nuevos eventos tromboticos en la rama de dosis baja del anticoagulante contra 6.3% de la rama placebo). Esto los posiciona como una alternativa interesante con un riesgo de sangrado equivalente a aspirina, pero con una protección antitrombótica semejante a un anticoagulante en dosis plena<sup>86</sup> especialmente en sujetos sin factor desencadenante claro (ETV idiopática o primaria) o que tienen tan solo un factor de riesgo menor<sup>86</sup>. Sin embargo, en los dos estudios de profilaxis extendida se excluyeron a aquellos pacientes con muy alto riesgo trombotico como los que padecen trombosis recurrente, trombofilia de alto riesgo, con cáncer activo, o con un peso mayor a 120 kg<sup>105, 106</sup>. En estos pacientes no debemos utilizar la dosis reducida. La dosis aprobada para uso a largo plazo de apixabán es 2.5 mg cada 12 horas y 10 mg una vez por día para el rivaroxabán.

#### **Anticoagulantes orales directos en enfermedad tromboembólica venosa: estudios del "mundo real"**

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados son el estándar para demostrar la eficacia y seguridad de una nueva droga o tratamiento, los estrictos criterios de inclusión y exclusión pueden poner en duda la generalización de sus resultados a la población no seleccionada. Se estima que alrededor del 20% de los pacientes con ETV tienen alguno de los criterios de exclusión de los utilizados en los estudios clínicos y habitualmente también presentan mayor riesgo de TEP y de sangrado<sup>107</sup>. Los llamados Estudios del Mundo Real (EMR) comprenden estudios observacionales no aleatorizados, estudios de fase IV, registros prospectivos de pacientes, análisis retrospectivos de bases de datos de asistencia sanitaria o bases de datos de reclamos. Los EMR buscan confirmar las observaciones de los ensayos aleatorizados en cohortes que reflejen la práctica diaria (pacientes añosos, pesos extremos, con comorbilidades) y con un seguimiento habitualmente más prolongado que el de los ensayos clínicos<sup>14, 108, 109</sup>. En ETV los EMR nos aportan evidencia sobre eficacia y seguridad de los DOACs en general, en la población de pacientes frágiles y sobre la incidencia de síndrome post trombotico (SPT) en pacientes tratados únicamente con DOACs. Además, ofrecen evidencia sobre la persistencia en el tratamiento anticoagulante en pacientes tratados con DOACs.

a) Eficacia y seguridad: Son numerosos los registros o estudios de cohorte sobre el uso de DOACs en pacientes con ETV; la mayoría muestran concordancia con los hallazgos de los estudios randomizados en cuanto a incidencia de retrombosis y hemorragia mayor<sup>108-114</sup>. El Registro Global de Anticoagulantes en el Campo en Tromboembolismo Venoso (GARFIELD-VTE) es un estudio prospectivo, de no intervención, diseñado para evaluar las estrategias terapéuticas en pacientes con ETV tratados según las prácticas locales habituales<sup>109</sup>. El registro comparó los efectos de los DOACs y los antagonistas de la vitamina K a los 12 meses después del diagnóstico de ETV. Incluyó 7987 pacientes, 60% recibían DOACs (80% rivaroxabán, 13% apixabán, 5% dabigatrán y 2% edoxabán). No hubo diferencias significativas en edad y sexo en ambos grupos de tratamiento. La recurrencia de ETV fue similar en ambos grupos al igual que el riesgo de hemorragia mayor. Los sitios de sangrado más frecuentes en pacientes con DOACs fueron uterino (16.2% vs. 15.3% en pacientes con AVK) y el tracto gastrointestinal superior (13.5% vs. 8.3% en pacientes con AVK) o inferior (16.2% vs. 19.4% en pacientes con AVK). Sin embargo, la mortalidad por todas las causas a 12 meses de tratamiento fue menor en los tratados con DOACs. Además, los que recibían DOACs tenían menos probabilidades de sufrir una hemorragia fatal que aquellos con AVK (1.4% vs. 4.3%). En el registro Dresden<sup>113, 114</sup> en los tratados con rivaroxabán (N = 418, media de seguimiento: 862 días) la tasa de ETV recurrente y de sangrado mayor fue de 1.9% y 3.8% respectivamente. En tratados con apixabán (N = 352, mediana de seguimiento 22 meses) la tasa de ETV recurrente y sangrado mayor fue 1.3/100 pacientes-año y 1.5/100 pacientes-año, respectivamente.

b) Pacientes frágiles: El Registro Informatizado de Enfermedad Trombo Embólica (RIETE) investigó el uso de DOACs versus anticoagulación estándar en pacientes frágiles con ETV<sup>115</sup>. El registro definió como frágil a los de 75 años o más, y/o con aclaramiento de creatinina < 50 mL/minuto y/o con peso < 50 kg. El punto final para evaluar fue la combinación de ETV recurrente o hemorragia mayor durante el tratamiento inicial (DOACs vs. HBPM) y durante la terapia a largo plazo (DOACs vs. AVK). Entre enero 2013 y abril 2018 se incluyeron 10054 pacientes (terapia inicial: N = 9049 y largo plazo: N = 6636). En el tratamiento inicial los que recibían DOACs eran más jóvenes, tenían menos probabilidades de presentar TEP (en comparación con TVP) y era menos probable que tuvieran cáncer, anemia o insuficiencia renal que los tratados con HBPM, pero tenían más ETV no provocada, ETV previa e insuficiencia cardíaca crónica. Los que recibieron DOACs tuvieron una tasa significativamente menor del resultado combinado y de mortalidad que los que recibieron HBPM. No hubo ETV recurrente en los tratados inicialmente con DOACs. El riesgo de hemorragia mayor también fue menor en el grupo tratado con DOACs

que en los que recibieron HBPM. Ninguno que recibiera inicialmente DOACs murió de TEP o hemorragia. Cuando se evaluó la terapia a largo plazo, los que recibían DOACs tenían menos probabilidades de tener insuficiencia renal y más probabilidades de tener ETV previa, insuficiencia cardíaca crónica o una hemorragia mayor reciente que los que recibían AVK a largo plazo. La mediana de la duración del tratamiento con DOACs fue la mitad que la de los AVK (96 vs. 172 días, respectivamente). La proporción de los que recibieron la dosis recomendada de DOACs fue para rivaroxabán 65%, para apixabán 68%, para dabigatrán 55% y para edoxabán 61%; muchos de estos pacientes tenían antecedentes de hemorragia grave reciente, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática o trombocitopenia.

c) Síndrome posttrombótico: Se define como SPT a los signos y síntomas de insuficiencia venosa crónica de distinta gravedad que suceden entre los 3-6 meses hasta 2 años luego de una TVP aguda y que pueden afectar la calidad de vida, producir discapacidad y representar una carga para el paciente y el sistema de salud. La incidencia de SPT a los 2 años luego de una TVP aguda es de 20-50% cuando se utiliza el *score* de Villalta<sup>111</sup>. En pacientes con anticoagulación sub terapéutica, el riesgo de SPT es 2-3 veces mayor que en aquellos con anticoagulación en rango. El registro nacional danés de pacientes<sup>116</sup> evaluó acasi 20 000 pacientes con un primer episodio de ETV (45% con TEP), tratados con warfarina (N = 11.390, 57%) o con rivaroxabán (N = 8.567, 43%). La incidencia de SPT a 3 años fue 0.55/100 pacientes-año y 0.53/100 pacientes-año en tratados con warfarina y rivaroxabán, respectivamente. El estudio US MarketScan<sup>117</sup>, que incluye datos de bases de datos comercial y de Medicare, evaluó 10463 pacientes con TVP tratados con rivaroxabán y 26494 tratados con AVK, entre enero 2012 y junio 2015. Rivaroxabán se asoció con una reducción de 23% (IC 95%16-30) de STP comparado con warfarina (3.69 vs 4.73 eventos por 100 pacientes-año, respectivamente). El beneficio del uso de rivaroxabán versus warfarina se mantuvo en forma significativa aun cuando se evaluó únicamente SPT con úlcera venosa (1.11 vs. 1.38 eventos por 100 personas-año, respectivamente). Prandoni y col.<sup>118</sup> evaluaron una cohorte prospectiva de 309 pacientes ambulatorios con TVP proximal, tratados con DOACs (84% rivaroxabán, 12% apixabán, 4% dabigatrán) seguidos durante 3 años. Compararon la incidencia de trombosis residual y de SPT en la cohorte prospectiva y en una cohorte histórica de 1036 pacientes tratados con AVK entre 2003 y 2009. La presencia de SPT fue 40% menor en el grupo de DOACs vs. AVK. Dos metaanálisis recientes que incluyeron, además de RCT, estudios de cohorte prospectivos, estudios de corte transversal y retrospectivos, observaron menor incidencia de SPT con DOACs versus AVK<sup>119-120</sup>. En el metaanálisis de Li y col.<sup>119</sup> la incidencia de STP en los diferentes estudios fue muy variable tanto en los pacientes

tratados con rivaroxabán (14%-50%) como en los tratados con AVK (5%-67%). En total, el STP se produjo en 28% en el grupo de rivaroxabán y en 42% en el grupo de los AVK. En el análisis global, independientemente del diseño de los estudios, el rivaroxabán se asoció con una significativa menor incidencia de STP. Este beneficio se mantuvo al considerar los diferentes grados de severidad del SPT. Karathanos y col.<sup>120</sup> observaron similares resultados (SPT en pacientes tratados con rivaroxabán vs. warfarina).

d) Persistencia en el tratamiento: El Registro Dresden<sup>113, 114</sup> ofrece evidencia sobre la persistencia de pacientes en el tratamiento con rivaroxabán y apixabán. A los 6 meses, 58% y 68% de aquellos en tratamiento con rivaroxabán y apixabán, respectivamente, continuaban en tratamiento.

Los DOACs son una alternativa correcta para el tratamiento inicial de la ETV, especialmente para el paciente que se manejará ambulatoriamente, que tiene cáncer sin factores de riesgo de sangrado o que hará un tratamiento anticoagulante corto y no desea concurrir al monitoreo de la anticoagulación. También en el que no logra un adecuado TRT a pesar de la correcta adherencia o que requiere tratamiento anticoagulante a largo plazo con una dosis menor del agente antitrombótico.

Estos pacientes no necesitan un control de coagulación para ajustar la dosis del medicamento, pero deben concurrir a la consulta del profesional para tener un seguimiento cercano de su enfermedad, especialmente en la etapa aguda de la misma.

Habitualmente los pacientes elegidos para manejo ambulatorio tienen escasas comorbilidades y en la práctica cotidiana del consultorio tienen bajo riesgo de sangrado, buena adherencia al tratamiento y pueden hacerse responsables del mayor compromiso que significa iniciar un tratamiento anticoagulante en el domicilio.

### **Profilaxis antitrombótica en enfermedad tromboembólica venosa con anticoagulantes directos**

#### **Artroplastia de cadera y rodilla. Profilaxis alejada con anticoagulantes orales directos.**

Si bien todas las guías internacionales (ACCP 2012, NICE 2019, AAOS 2013, Europa 2018)<sup>121-124</sup> de profilaxis antitrombótica incluyen hoy a la aspirina (AAS) como una alternativa válida para la tromboprofilaxis en la cirugía de reemplazo de cadera y de rodilla, NO todos los pacientes pueden manejarse solo con antiagregantes plaquetarios<sup>125</sup>. Es claro que el escenario de la tromboprofilaxis y

el riesgo tromboembólico ha cambiado en los últimos 20 años y esto ha favorecido la posibilidad de uso de AAS. Por un lado los puntos finales de los trabajos de investigación han cambiado, hoy solo se consideran como válidos los estudios que describen eventos clínicos sintomáticos de ETV y no la trombosis detectada en flebografías. En estos trabajos la aspirina ha tenido un buen desempeño en pacientes sin riesgo elevado de trombosis. Por otro lado, diversos factores han impactado favorablemente a la cirugía ortopédica mayor, reduciendo el riesgo elevado de trombosis. La cirugía utiliza hoy técnicas diferentes, menos cruentas, el uso rutinario de ácido tranexámico ha reducido significativamente el sangrado y el requerimiento de transfusiones y especialmente, se ha desarrollado un nuevo concepto forzando una "deambulación precoz", que es uno de los pilares para la menor incidencia de ETV. Existe un grupo de pacientes que son en promedio más jóvenes (menores de 75 años y sin comorbilidades) que han recibido una cirugía denominada *fast track*, que ya caminan antes de las primeras 48-72 horas del procedimiento quirúrgico y que con frecuencia son egresados de la institución en forma temprana entre el segundo y cuarto día pos-operatorio<sup>126</sup>. Estos pacientes, que son de muy bajo riesgo tromboembólico, deben recibir una HBPM en la internación y podrían recibir tromboprofilaxis a partir del quinto día con aspirina únicamente, como recomiendan las últimas guías internacionales<sup>127</sup>. Para los pacientes de alto riesgo tromboembólico se sugiere, en cambio, una profilaxis más intensiva. Los DOACs son una alternativa conveniente a las drogas parenterales para la prevención del tromboembolismo venoso postoperatorio en la artroplastia de cadera y rodilla con muy alto riesgo tromboembólico. En estos pacientes no basta solo con aspirina para la profilaxis a largo plazo. Los DOACs han demostrado eficacia y seguridad equivalente a las HBPM en profilaxis de ETV en artroplastia de cadera y rodilla. En los estudios prospectivos evaluados mediante una ve-

nografía, comparado con HBPM el rivaroxabán demostró mayor eficacia, pero a costa de mayor sangrado, el dabigatrán resultados semejantes y apixabán menor sangrado con igual trombosis<sup>128-131</sup>. Las siguientes características elevan el riesgo de ETV en el postoperatorio y por ende se sugiere utilizar profilaxis antitrombótica con HBPM o DOACs en lugar de aspirina:

- Paciente mayor de 75 años y con dificultades en la deambulación
- Procedimiento de revisión de cadera
- Diagnóstico concomitante de cáncer activo o en tratamiento con quimioterapia
- Antecedente de ETV previa
- Antecedentes de trombofilia
- Inmovilidad prolongada posoperatoria o que no deambula al alta
- Antecedente de otra cirugía mayor reciente

La duración de la tromboprofilaxis debiera ser de 30 a 40 días en artroplastia de cadera y 15 a 30 días en personas sometidas a artroplastia de rodilla dependiendo de la existencia de estos criterios de alto riesgo tromboembólico<sup>121</sup>. Entre las ventajas de los DOACs, comparado con las HBPM, se destacan la simplicidad de la vía oral, que los costos de los DOACs son menores y que no requieren personal de enfermería para la aplicación del medicamento<sup>122, 124</sup>.

La dosis y comienzo de administración de los DOACs depende del agente utilizado (Tabla 11). En ninguna circunstancia se deben utilizar DOACs como tromboprofilaxis previo a la cirugía, su uso siempre es posterior a la misma. En el caso de dabigatrán la dosis inicial en artroplastia de cadera y rodilla es a las cuatro horas del cierre quirúrgico y ajustada al 50%, es decir dos cápsulas de 75 mg (en total 150 mg) en una toma. Luego se administra una dosis de 220 mg una vez al día (dos cápsulas de 110 mg). Esta dosis se ajusta en mayores de 75 años o que estén en tratamiento con ciertos medicamentos como

TABLA 11.– Dosis de anticoagulantes directos en artroplastia de cadera y rodilla

Droga/ Procedimiento	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
1° toma	4 h del PO*	8 h del PO	12-24 h del PO
1° dosis*	110 mg por única vez	10 mg 1 vez por día	2.5 mg cada 12 h
Dosis subsiguientes	220 mg/día, 1 vez × día	10 mg 1 vez por día	2.5 mg cada 12 h
1° dosis ajustada**	75 mg 4 h PO por única vez**		
Dosis ajustadas subsiguientes	150 mg/día 1 vez × día		
Duración en RTR		15 días	
Duración en RTC y RTR con aumento riesgo trombosis		30 días	

PO: post operatorio ; RTR:reemplazo total de rodilla; RTC: reemplazo total de cadera

\*La primera dosis de dabigatrán en el día 1 posoperatorio es el 50% de la dosis de los días subsiguientes. Desde el día 2 siempre usar la dosis plena. \*\*Ajustar si: CI Cr 30-50 ml/min, > 75 años, < 50 kg peso, uso de amiodarona, quinidina o verapamilo

amiodarona o verapamilo o que tengan un aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml por minuto. En estos casos la dosis de inicio se ajusta y será de una sola cápsula de 75 mg de dabigatrán y luego una cápsula de 150 mg por día hasta completar el tratamiento<sup>131</sup>. Para el rivaroxabán la primera dosis es a las ocho horas de la cirugía y se da en forma fija 10 mg por día sin ajuste por peso u otros factores<sup>129, 130</sup>. Para el apixabán la dosis de inicio es al día siguiente de la cirugía (entre 12 y 24 horas del cierre quirúrgico) y se da en forma fija 2.5 mg cada 12 horas<sup>128</sup>. Si se utiliza HBPM durante la internación y luego, al momento del alta, se decide rotar a un DOAC (uso fuera de prospecto) se debe iniciar el anticoagulante directo 24 horas luego de la última dosis de la HBPM.

**Fractura de cadera:** La evidencia actual es insuficiente para indicar un DOAC en cirugía por fractura de cadera, aunque se ha planteado su uso (fuera de prospecto) luego del alta para la profilaxis extendida durante 30 días como está sugerido en el reciente consenso argentino intersocietario de fractura de cadera<sup>132</sup>. No deben utilizarse DOACs durante la internación en el período previo a la cirugía en pacientes con fractura de cadera, en este caso se debe usar siempre una HBPM.

#### Otros escenarios para tromboprofilaxis con anticoagulantes orales directos en cirugía

En enfermedad quirúrgica de miembros inferiores infrapantalar la utilización de DOACs es una alternativa creciente por su facilidad y comodidad de uso, a pesar de que aún no hay estudios clínicos que validen esta indicación. La dosis propuesta es la misma que para el RTC y RTR. El estudio PRONOMOS demostró buen desempeño del rivaroxabán 10 mg en cirugía ortopédica NO mayor de miembros inferiores comparado con la HBPM<sup>133</sup>.

Por el contrario, en la cirugía abdominal de alto riesgo tromboembólico no se recomienda el uso de los DOACs como profilaxis antitrombótica<sup>122</sup>. Los nuevos agentes tienen una alta concentración de la droga activa en el tubo digestivo (por la excreción del sistema de la gp-P o en el caso del dabigatrán por la baja biodisponibilidad de la droga) y es probable que esto incremente el riesgo de sangrado local en el lecho quirúrgico, por lo que no se han hecho estudios en este tipo de cirugía<sup>4</sup>. Sin embargo, en un estudio piloto de 400 pacientes con tumores ginecológicos que no incluye cirugía del tubo digestivo, se ha

utilizado apixabán 2.5 mg cada 12 horas comparado con enoxaparina por un mes en profilaxis alejada en cirugía de cáncer de útero y de ovario con resultados semejantes de seguridad y de eficacia a las HBPM<sup>134</sup>.

#### Manejo de la anestesia neuraxial (anestesia raquídea o epidural/espinal) con anticoagulantes orales directos

Ciertas circunstancias con el uso de drogas anticoagulantes en este tipo de anestesia pueden aumentar el riesgo de producir un hematoma espinal o epidural y paraparesia o paroplejía asociada al procedimiento. Esto ocurre en el caso de una cirugía espinal previa, punción lumbar traumática o reiterada, el uso de catéter epidural continuo y el uso concomitante de antiagregantes o anticoagulantes (Tabla 12). El uso de DOACs en este escenario no ha sido correctamente evaluado en estudios clínicos, pero debemos considerar las medidas sugeridas con otros anticoagulantes. En caso de catéter de analgesia retirar el catéter al menos 5 horas antes de la dosis inicial del DOAC<sup>15</sup>

#### Profilaxis con anticoagulantes orales directos en pacientes clínicos internados

Ninguno de los anticoagulantes directos que tenemos en nuestro medio han demostrado utilidad por sobre las HBPM en profilaxis primaria en pacientes clínicos internados y por lo tanto no deben utilizarse en ese contexto. Solo el betrixabán y rivaroxabán han sido aprobados por la FDA para la profilaxis extendida en pacientes inicialmente hospitalizados por motivos clínicos. Betrixabán 160 mg (dosis de carga) seguido por 80 mg por día, durante 35 a 42 días (tromboprofilaxis extendida) redujo el riesgo de eventos de ETV en comparación con enoxaparina 40 mg por día, durante 10 a 14 días y sin incrementar la incidencia de sangrado mayor<sup>135</sup>. Rivaroxabán 10 mg por día ha sido aprobado en pacientes clínicos de riesgo<sup>136</sup>. Se ha propuesto para quienes tienen factores de riesgo persistentes o de alto riesgo al momento del alta como edad mayor a 75 años, antecedente de cáncer activo o de ETV previa o la presencia de valores de dímero-d elevado (valor superior normal  $\times 2$ ) o la suma de dos de los siguientes: antecedente de tromboflebitis superficial, obesidad, várices o insuficiencia venosa crónica, tera-

TABLA 12.– *Tiempo de toma de anticoagulantes directos en relación con la anestesia neuroaxial*

Droga	Tiempo desde la última toma de DOACs hasta la inserción del catéter	Tiempo desde el retiro del catéter neuroaxial hasta la 1° toma de DOACs
Todos los DOACs	48 h*	5 h*

DOACs: anticoagulantes orales directos

\*Se puede requerir un tiempo mayor de acuerdo con el tipo de droga y función renal

pia hormonal, paresia de MMII, uso de eritropoyetina o trombofilia<sup>86</sup>. En la actualidad también se ha sugerido el uso de bajas dosis de rivaroxabán de 10 mg por día para pacientes con COVID-19 con marcadores de alto riesgo de ETV para el uso luego del alta por un mes<sup>137, 138</sup>.

Los DOACs se han utilizado también en la tromboprofilaxis de pacientes que realizan vuelos prolongados debido a la facilidad de su uso, sin embargo, no hay estudios clínicos respaldando a los anticoagulantes directos en este escenario clínico y no han sido aprobados para esta indicación específica. Como se puede ver en algunas guías cuando se utilizan los DOACs como tromboprofilaxis en vuelos se administran a la dosis habitual de profilaxis antitrombótica, y solo en pacientes considerados de muy alto riesgo trombótico como los portadores de trombofilias de alto grado, los que tienen un antecedente de ETV y los pacientes oncológicos<sup>139, 140</sup>.

### **Profilaxis con anticoagulantes orales directos en cáncer para pacientes ambulatorios con quimioterapia**

Si bien la recomendación actual en las guías internacionales es solo hacer profilaxis primaria en pacientes oncológicos con mieloma múltiple y en algunas subpoblaciones con tumores de alto riesgo trombótico y bajo riesgo de sangrado, hoy un mayor número de casos podrían beneficiarse de la prevención antitrombótica, especialmente con los DOACs, por su facilidad de manejo y costo. Estos deben ser sujetos con alguna forma de evaluación que determine alto riesgo de ETV y sin riesgo de sangrado semejantes a los pacientes de tratamiento de trombosis y cáncer con DOACs<sup>95, 100, 141, 142</sup>. En dos estudios con apixabán (estudio AVERT)<sup>143</sup> y con rivaroxabán (estudio CASSINI)<sup>144</sup> se utilizó como marcador de riesgo trombótico al *score* de Khorana  $\geq 2$ . En estos pacientes con tumores muy trombogénicos como cáncer gástrico, de páncreas o pulmón, con enfermedad oncológica localmente avanzada o con metástasis y quimioterapia con platino o gemcitabina se puede considerar el uso de anticoagulantes directos por seis meses en lugar de HBPM. Los pacientes reclutados en los estudios mencionados eran pacientes con riesgo bajo de sangrado por no tener plaquetopenia, contar con una adecuada función renal, no tener tumores localizados en tubo digestivo o en SNC y tampoco tener interferencia de la quimioterapia con los DOACs. En estos casos, con bajo riesgo de sangrado, el uso de profilaxis primaria con DOACs redujo significativamente los eventos trombóticos sin aumentar el sangrado. El riesgo de sangrado en ambos estudios fue bajo ( $< 2\%$ ) y el sitio de sangrado fue predominantemente digestivo. La dosis de tromboprofilaxis solo fue evaluada para apixabán, 2.5 mg cada 12 horas y para rivaroxabán, 10 mg una vez por día.

La indicación de tromboprofilaxis con DOACs ha cambiado en los últimos años en cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores con la cirugía *fast track* en pacientes con bajo riesgo trombótico. Hoy los DOACs se pueden indicar en aquellos con muy alto riesgo de ETV y su practicidad permite extender la prevención en una forma mas amigable comparado con las HBPM. Debemos comprender que los DOACs tienen limitaciones y es necesario conocer las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

En algunas circunstancias se ha planteado el uso de DOACs como prevención primaria de trombosis, como en pacientes con cáncer donde el nivel de evidencia aún es escaso pero alentador. El uso fuera de prospecto de DOACs no debe hacerse como una conducta rutinaria, ya que no se pueden homologar los resultados de otros anticoagulantes a todas las indicaciones de tromboprofilaxis.

### **Tratamiento de trombosis en sitios inusuales con anticoagulantes orales directos**

#### **Trombosis de senos venosos cerebrales**

El único DOAC evaluado en un estudio clínico aleatorizado en esta enfermedad es el dabigatrán y los resultados fueron semejantes al tratamiento anticoagulante tradicional con heparina y AVK con lo que podríamos usarlo en la dosis de 150 mg cada 12 horas luego de cinco días de heparina. Como consideraciones especiales debemos excluir del uso de DOACs a pacientes con transformación hemorrágica de la trombosis cerebral, que estén en coma, que requieran anticonvulsivantes, ya que la mayoría de ellos interfieren con los DOACs o que la trombosis de senos venosos cerebrales sea secundaria a un tumor, traumatismo o infección local<sup>145-146</sup>.

#### **Trombosis esplácnica**

No hay adecuada evidencia para justificar el uso de DOACs, especialmente porque la mayoría de ellos tienen un importante catabolismo hepático y muchos de estos pacientes tienen compromiso de la función hepática y alto riesgo de sangrado digestivo por hipertensión portal, plaquetopenia asociada a hiperesplenismo o por una mayor concentración del DOAC asociado al deterioro del citocromo 3A4<sup>147</sup>. El rivaroxabán, por ejemplo, está contraindicado en sujetos con falla hepática moderada y grave (Child Pugh B y C). También los pacientes que tienen una trombosis mesentérica pueden tener una absorción errática de los DOACs por congestión intestinal y esto podría afectar su efectividad. En aquellos casos

con trombosis esplácnica y antecedente de hemorragia digestiva por várices esofágicas no controladas, trombosis asociada a cáncer o que tengan cirrosis avanzada no se debería considerar a los DOACs como una alternativa válida, porque no conocemos su eficacia y riesgo de complicaciones en este contexto. Recientemente se ha planteado el uso de DOACs en pacientes sin cirrosis y con trombosis portal incidental o sintomática<sup>147, 148</sup>. En este caso el dabigatrán es, de los anticoagulantes directos, el que se elimina en menos del 10% por el hígado y no requiere del citocromo 3A4 hepático para su catabolismo<sup>24</sup>, además de tener un agente reversor disponible. Pero de todas formas su uso será fuera de prospecto, ya que no hay estudios adecuados usando este agente, solo aislados informes de casos con cirrosis leve Child-Pugh A<sup>147</sup>.

El uso de DOACs en trombosis de sitios inusuales como la de senos venosos cerebrales o trombosis esplácnica solo cuenta con escasa evidencia y en todos los casos se deben considerar primero otras alternativas terapéuticas y las limitaciones de cada uno de ellos en estas enfermedades. Su indicación debe ser consensuado con el paciente, entendiendo que hoy no está aprobado su uso por las autoridades regulatorias en Argentina.

### Rol del laboratorio de hemostasia en el tratamiento con anticoagulantes orales directos

El rol del laboratorio en los anticoagulados con DOACs va a depender del objetivo del estudio, si es solo detectar la presencia de la droga anticoagulante o medir su concentración en forma cuantitativa. Si bien no es necesario el monitoreo de laboratorio de los DOACs para ajustar su dosis, hay que recordar que tanto las pruebas basales como los ensayos especiales realizados en el laboratorio

de hemostasia, podrían verse afectados por la presencia de los anticoagulantes directos en el plasma. El grado de afectación dependerá de la concentración del DOAC en sangre al momento de la extracción de la muestra, lo cual a su vez dependerá de la dosis que recibe el paciente y del tiempo transcurrido desde la ingesta de la droga: si es en el valle (24 o 12 horas desde la última toma, según si requiere 1 o 2 tomas diarias) o en el pico (2-4 horas de la toma), así como también de la variabilidad interindividual. La Tabla 13 muestra las concentraciones esperadas en el pico y en el valle de los DOACs comunicadas en los ensayos clínicos.

Las pruebas básicas de hemostasia no son útiles para predecir complicaciones hemorrágicas o trombóticas en anticoagulados con DOACs. Aunque se mencionó que no es necesario medir el efecto anticoagulante de estos nuevos agentes, existen situaciones clínicas en las que puede ser útil contar con la determinación cuantitativa de estas drogas<sup>149-150</sup> con distintos objetivos:

- Frente a un procedimiento o cirugía no programada, o previo a la anestesia peridural/ neuroaxial, o a la realización de procedimientos invasivos de emergencia como punción lumbar.

- Para facilitar la toma de decisiones en caso de complicaciones hemorrágicas, especialmente sangrado mayor, o trombóticas, por ejemplo, si hubiera necesidad de administrar trombolíticos de urgencia frente a un evento isquémico cerebral.

- Para determinar si existe bioacumulación del medicamento por interacciones medicamentosas o por un deterioro inesperado de la función hepática o renal, especialmente en añosos con aclaramiento de creatinina en el límite de lo normal.

- En el caso de una intervención quirúrgica programada con alto riesgo de sangrado, en la que se necesite certificar la ausencia de cualquier anticoagulante.

- Para comprobar la adherencia del paciente al tratamiento anticoagulante, o si toma una dosis mayor a la recomendada.

TABLA 13.- Concentración de anticoagulantes directos esperada en el pico y en el valle en pacientes anticoagulados<sup>149</sup>

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Dosis	150 mg dos veces por día	20 mg una vez por día	5 mg dos veces por día	60 mg una vez por día
Concentración en el pico ng/mL Mediana (25-75 percentilo)	175 (117-275)	249 (184-343)	171 (91-321)	170 (125-245)
Concentración en el valle ng/mL Mediana (25-75 percentilo)	91 (61-143)	44 (12-137)	103 (41-230)	36 (19-62)

### **Detección cualitativa de los anticoagulantes orales directos a través de las pruebas básicas de coagulación**

Los DOACs, debido a su efecto anti-IIa o anti-Xa pueden interferir en los ensayos de punto final coagulométrico. Estudios realizados con plasmas normales adicionados *in vitro* con droga o plasmas de pacientes anticoagulados con ellas, han demostrado que el efecto depende tanto del tipo de droga, como del par "reactivo/sistema de detección del coágulo" utilizado, sumado a una gran variabilidad intra e interindividual<sup>149-154</sup>. Cada profesional debería conocer el comportamiento del sistema que utiliza tanto para el tiempo de protrombina (TP) como para el tiempo de trombotoplastina parcial activado (APTT) y cómo son afectados por la presencia de los DOACs en su propio laboratorio.

**Tiempo de protrombina:** Para una dada concentración, el dabigatrán prolonga el tiempo de protrombina (TP) en forma concentración dependiente con una amplia variabilidad entre los distintos reactivos. Para 200 ng/mL de dabigatrán en sangre, la relación TP paciente/TP normal varía entre 1.33 y 1.88 dependiendo del reactivo utilizado. Para el rivaroxabán, el TP también se prolonga de forma diferente de acuerdo con el origen de la trombotoplastina y al tipo de detección del coágulo que se utilice. Para 120 ng/mL de rivaroxabán en sangre, la relación TP paciente/TP normal varía de 1.15 y 1.56, dependiendo del par "reactivo/sistema de detección". Un TP normal, usando reactivos sensibles, sugiere que el nivel de rivaroxabán no es alto, pero no se puede excluir totalmente su presencia<sup>149-154</sup>. Para el apixabán, el TP solo se prolonga a concentraciones más elevadas que para el rivaroxabán e incluso puede ser normal hasta concentraciones de apixabán de 200 ng/mL cuando se utilizan algunos reactivos que demostraron ser muy poco sensibles. Por lo tanto, un TP normal en un paciente anticoagulado con apixabán, no excluye la presencia de la droga a concentraciones terapéuticas. El motivo de la diferencia de comportamiento de las distintas trombotoplastinas a la presencia de rivaroxabán o apixabán en plasma no ha sido esclarecido aún. La prolongación del TP tiende a una meseta a concentraciones muy elevadas de la droga por lo que no se alcanzan valores de TP superiores al rango de medición, a diferencia de lo que ocurre con los anticoagulantes orales AVK. En anticoagulados con DOACs no se recomienda informar el TP como RIN.

**Tiempo de trombotoplastina parcial activado (APTT):** Está prolongado de manera no lineal con la concentración de dabigatrán. Los distintos reactivos comerciales difieren en su sensibilidad. La relación APTT paciente/APTT normal ha sido informada entre 1.43 y 1.71 para diferentes reactivos y una concentración de dabigatrán de 100 ng/mL. Un APTT normal no excluye la presencia de dabigatrán en sangre<sup>149-154</sup>. El Tiempo de Coagulación Activado (ACT) medido en segundos, se prolonga por la

presencia de dabigatrán y esto complica la interpretación de esta prueba en pacientes que están recibiendo heparina por un evento coronario. Para el rivaroxabán el APTT se prolonga, también en forma no lineal, pero en mucho menor medida que para dabigatrán. Este efecto es similar, pero aún mucho menor para el apixabán.

**Tiempo de trombina (TT):** El TT es demasiado sensible a la presencia de dabigatrán en sangre (>150 segundos para un normal de 15-17 s), aún a concentraciones correspondientes al valle, y no es útil para evaluar la concentración de droga. Un TT normal descarta la presencia de dabigatrán, pero si el TT está prolongado no indica necesariamente alta concentración de la droga. Si bien hay autores que sugieren que valores de TT menores a tres veces el límite superior normal del ensayo aseguran concentraciones de dabigatrán <50 ng/mL (que podrían considerarse seguras para abordar una cirugía) los diferentes sistemas de detección de los coagulómetros y la distinta concentración de la trombina empleada como reactivo en el ensayo impiden generalizar un valor de corte de TT para una concentración segura de dabigatrán<sup>149,150,155</sup>. Por este motivo se sugiere que cada laboratorio establezca su valor de TT expresado en segundos que asegure una concentración de dabigatrán menor de 50 ng/mL. El TT no se ve alterado por la presencia de los DOACs anti Xa<sup>149-153, 155</sup>.

Los dispositivos al pie de la cama (POC) para la determinación de TP, APTT y el ACT presentaron una pobre correlación y baja sensibilidad a la presencia de DOACs. En estudios comparativos se ha observado que los resultados están dentro de los valores de referencia, aunque las muestras contengan DOACs a concentraciones terapéuticas, por lo que no está recomendado su uso<sup>149-150</sup>.

### **Interferencia de los anticoagulantes orales directos en las pruebas de hemostasia**

La interferencia de los distintos DOACs, aún a bajas concentraciones, sobre las distintas pruebas de hemostasia ha sido ampliamente demostrada. El conocimiento del efecto de la presencia de los DOACs sobre el ensayo que se está realizando es de vital importancia para evitar errores diagnósticos en el momento de la validación de los resultados. La Tabla 14 resume los efectos de los diferentes anticoagulantes directos sobre los distintos ensayos de coagulación. Como regla general se podría decir que en mayor o menor medida se ven afectados todos los ensayos de punto final coagulométrico<sup>149, 150, 156-158</sup>.

Para una dada concentración de dabigatrán, la mayor o menor influencia sobre la determinación de fibrinógeno (método de Clauss) está relacionada con la concentración de trombina presente en el reactivo. Aquellos reactivos con concentración de trombina menor a 100 NHI/mL generan resultados falsamente disminuidos. El fibrinógeno "derivado del tiempo de protrombina" produce valores

TABLA 14.– Interferencia de los anticoagulantes directos en los ensayos de hemostasia

Comportamiento del ensayo	Dabigatran		Drogas anti Xa directas	
	Ensayo coagulable	Ensayo cromogénico	Ensayo coagulable	Ensayo cromogénico
Prolonga el tiempo de coagulación a mayor concentración de la droga	TP <sup>1, 2</sup> APTT <sup>1, 2</sup> TT Tiempo de ECARIN		TP <sup>1, 2, 3</sup> APTT <sup>1, 2, 3</sup>	
Disminución del analito medido a mayor concentración de DOACs	FBG por Clauss <sup>4</sup> Actividad de factores FII, FV; FVII y FX < FVIII, FIX, FXI y FXII PC coagulable > 25 ng/mL		Actividad de Factores FII, FV, FVII y FX > FVIII, FIX; FXI y FXII	Actividad de Factores FVIII FIX
Aumento del analito medido a mayor concentración de DOACs	PS coagulable > 25 ng/mL APCr ensayos basados en APTT, DRVV o protrombinasa desde concentraciones de valle	AT, ensayo basados en inhibición de trombina >25 ng/mL	FBG derivado del TP PC coagulable Apixaban > 750 ng/mL Rivaroxaban >220 ng/mL PS coagulable Apixaban > 470 ng/mL Rivaroxaban > 35 ng/mL APCr Rivaroxaban y Apixaban a concentraciones PICO	AT, ensayo basados en inhibición de FXa Apixaban > 40 ng/mL Rivaroxaban > 100 ng/mL
Relación entre la presencia de DOACS y resultado falsamente positivo	Anticoagulante lúpico > 25ng/mL		Anticoagulante Lúpico Apixaban > 80ng/mL Rivaroxaban > 10 ng/mL	

TP: tiempo de protrombina; APTT: Tiempo de tromboplastina parcial activada; TT: tiempo de trombina; FBG: fibrinógeno; PC proteína C; PS: proteína S; APCr: resistencia a proteína C activada; DRVVT: tiempo de veneno de víbora de Russell. FXa: Factor X activado; AT: antitrombina

1: dependiendo del reactivo, 2: el grado de efecto depende de la concentración, 3: el apixabán usualmente no los afecta y 4: depende de la concentración de trombina.

Se señala para cada prueba el nivel de anticoagulantes directos a partir del cual se afecta el ensayo<sup>148, 149, 155-158</sup>

El dabigatrán no afecta las siguientes pruebas: FBG derivado del tiempo de protrombina, tiempo de reptilasa, AT ensayo basado en anti Xa; PC cromogénica; PS libre inmunoturbidimétrica, FXIII funcional o inmunoturbidimétrico, FVIII cromogénico y factor von Willebrand antigénico y actividad. Las drogas anti Xa directas no afectan FBG método de Clauss; TT, tiempo reptilasa tiempo de ECARIN, AT ensayo de inhibición de trombina, PC cromogénica, PS libre inmonológica, FXIII funcional o antigénico, plasminógeno y Factor von Willebrand antígeno y actividad

falsamente aumentados en los anticoagulados con rivaroxabán y en menor medida con apixabán, dependiendo de la tromboplastina utilizada en el ensayo, siendo más marcado con tromboplastinas de cerebro de conejo<sup>157</sup>. Un punto para remarcar es que la presencia de cualquiera de los DOACs en plasma genera resultados falsos positivos de anticoagulante lúpico, razón por la cual deben excluirse su

presencia en plasma antes de realizar el diagnóstico<sup>156, 158</sup>. Si bien algunos autores sugieren que la suspensión de los DOACs durante 3 días antes de realizar los estudios, dependiendo de la función renal, sería suficiente para evitar la interferencia, otros mencionan que el tiempo de suspensión debería ser mayor, debido a que el tiempo de veneno de víbora de Russell diluido se ve influido por

concentraciones muy bajas de apixabán o rivaroxabán<sup>158</sup>. Lo aconsejable ante la duda, es excluir la presencia de dabigatrán realizando el TT y la de rivaroxabán o apixabán realizando un ensayo de actividad anti-Xa. Otra opción es remover el DOAC del plasma en estudio, antes de realizar las pruebas. Para ello existen diversos métodos aún no disponibles en Argentina como por ejemplo:

- a) DOAC - Stop (agente adsorbente, Haematex Research, Hornsby NSW, Australia)
- b) DOAC Remove (carbón activado, 5 Diagnostics, Suiza).
- c) DP-Filter (filtros, 5-Diagnóstica)
- d) DOAC filter (filtros, Diagnóstica Stago, Francia)

Estos métodos no son intercambiables y deben utilizarse con precaución en el caso de realizar pruebas de anticoagulante lúpico.

### **Determinación cuantitativa de anticoagulantes orales directos**

El método de referencia para la determinación cuantitativa de los DOACs es la cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masa (HPLC/MS) pero no está disponible en los laboratorios clínicos. Actualmente existen pruebas específicas para medir la concentración en sangre de los DOACs cuyos resultados se expresan en concentración plasmática de la droga (ng/mL, expresados como dabigatranemia, rivaroxabanemia y apixabanemia). Sin embargo, los reactivos disponibles para estas determinaciones cuantitativas no han sido investigados aún en relación con eventos clínicos y no deben utilizarse para ajustar o modificar la dosis del medicamento en pacientes bajo tratamiento con estos anticoagulantes. El límite de detección de estas pruebas para los DOACs es de 25-50 ng/ml y muestran buena correlación con las determinaciones realizadas por HPLC / MS hasta una concentración de 500 ng/ml. Las concentraciones determinadas deben ser interpretadas en el contexto de la historia clínica del paciente, el tipo de DOAC, el tiempo desde la última dosis hasta el momento de toma de la muestra y el potencial impacto en la decisión clínica sobre el paciente. (Tabla 14) (ej. previo a procedimientos invasivos y cirugías, estrategias de reversión, etc)<sup>149, 150, 154</sup>.

Determinación de dabigatrán: Los métodos adecuados para la cuantificación de dabigatrán incluyen el tiempo de coagulación con ecarina (TCE), el ensayo de ecarina cromogénico (ECE), la inhibición del tiempo de trombina diluido (ITT o DTI) y la determinación de la actividad anti-FIIa cromogénico. Son todas pruebas automatizables con coeficiente de variación (CV) inter ensayo de menos de 15%. Utilizando calibradores de dabigatrán con matriz plasmática, estos métodos han demostrado ser comparables entre ellos y con HPLC/MS<sup>149, 151</sup> (Tabla 15) (Anexo 2). Utilidad de la determinación de dabigatrán en pacientes tratados con idarucizumab: dado que podría

existir un efecto rebote debido a la disociación idarucizumab-dabigatrán entre las 12-24 horas posteriores a su administración, la determinación de dabigatrán plasmático podría ser de utilidad para decidir si es necesario infundir una segunda dosis del antídoto<sup>159</sup>.

Determinación de apixabán o rivaroxabán: Los niveles de apixabán y rivaroxabán en sangre se determinan por el método cromogénico de actividad anti Xa (anti- Xa), sin agregado de antitrombina. Se deben emplear calibradores y controles específicos, ya sea para apixabán o rivaroxabán y no pueden intercambiarse entre ellos, ni usar otros controles de anti-Xa, como el de las HBPM. Numerosos estudios han demostrado que los ensayos que determinan la actividad anti-Xa por método cromogénico son muy sensibles a la presencia de la droga anticoagulante en cuestión y correlacionan muy bien con HPLC/MS. Si no se dispone de los calibradores específicos, se puede realizar el ensayo de actividad anti- Xa calibrado con HBPM, sólo para excluir la presencia de la droga, pero no para cuantificarla. Para una dada concentración de rivaroxabán y apixabán los valores de actividad anti -Xa con la metodología de HBPM son diferentes con cada dupla coagulómetro/reactivo (Tabla 15)<sup>151, 154, 160, 161</sup>. Utilidad de la determinación de rivaroxabán o de apixabán en pacientes tratados con andexanet alfa: Las guías internacionales (FDA; EMEA) no recomiendan evaluar los niveles de rivaroxabán o apixabán post infusión de andexanet. No obstante, se podría medir el nivel de anticoagulante para evaluar si se utilizará un régimen de baja o alta dosis de andexanet. Por otro lado, los métodos de anti Xa han demostrado tener limitaciones en medir correctamente la concentración de droga en presencia del agente reversor. Uno de los problemas es que la dilución del plasma con que se realizan los ensayos podría causar la disociación del inhibidor del complejo andexanet-rivaroxabán o andexanet-apixabán) elevando falsamente los niveles de droga anticoagulante medida. La determinación de los niveles de anti Xa no debería demorar el inicio del tratamiento con el reversor, sobre todo en pacientes con sangrado intracraneal<sup>150</sup>.

### **Requerimientos de calidad en la determinación cuantitativa de anticoagulantes orales directos**

Las muestras de sangre para la determinación cuantitativa de DOACs deben extraerse en tubos con citrato de sodio 3.2% cumpliendo las recomendaciones de una muestra adecuada para estudios de coagulación<sup>162, 163</sup>. Las muestras deben procesarse antes de las 8 horas de extraídas para la determinación cuantitativa de dabigatrán, rivaroxabán o apixabán; también pueden conservarse a -20 °C tres meses o a -80°C durante un año<sup>149, 150</sup>. Los ensayos deben ser validados/verificados por los laboratorios según corresponda, antes de utilizarlos para informar los resultados de pacientes. Para la verificación se deben realizar estudios de precisión,

TABLA 15.— Anticoagulantes orales directos y pruebas específicas disponibles en nuestro país

Ensayo	DOACs	Requerimiento	Sensibilidad	Linealidad
HPLC/MS	Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán	Equipamiento habitualmente no disponible en laboratorios clínicos	LOD aprox 1 ng/mL LOQ 3 ng/mL	Sí
Inhibición de trombina diluida (HemosIL DTI, Instrumentation Laboratory)	Dabigatrán	Calibradores y controles específicos	10 ng/mL	Sí
Inhibición de trombina cromogénica (INNOVANCE DTI assay, SIEMENS)	Dabigatrán	Calibradores y controles específicos	20	Sí
Ensayo cromogénico con Ecarin (STA-ECA II, Stago)	Dabigatrán	Calibradores y controles específicos	10 ng/mL	Sí
Tiempo de coagulación con Ecarin (STA - ECA 1, Stago)	Dabigatrán	Calibradores y controles específicos	15 ng/mL	Sí
Ensayo de anti Xa (HemosIL Liquid AntiXa, Instrumentation Laboratory) (STA-Liquid Anti Xa (STAGO) INNOVANCE liquid anti Xa (SIEMENS)	Rivaroxabán Apixabán Edoxabán	Calibradores y controles específicos	10 ng/mL	Sí

HPLC/MS: cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masa

veracidad y linealidad. Se recomienda utilizar metodologías cuyos CV sean menores de 15% (máximo 20% en los valores cercanos al LOQ). Los laboratorios deben utilizar controles internos de la calidad y participar en programas externos de evaluación de la calidad para la determinación cuantitativa de DOACs (Programas de acceso en Argentina: CAP *College American Pathologists*; ECAT *European action for thrombosis*). En caso de no acceder a estos últimos, al menos deben hacerse comparaciones de muestras de pacientes con laboratorios pares especializados.

Si bien no existen valores comunicables establecidos en el pico de actividad de los DOACs debido a la alta variabilidad intra e interindividual en la concentración de droga, en el valle una concentración de DOAC mayor a 200 ng/mL se considera un valor comunicable.

El laboratorio de hemostasia con los DOACs puede resultar de utilidad en casos específicos.

Pacientes con una misma concentración de DOAC presentan diferentes resultados de TP y APTT de acuerdo con el reactivo utilizado y el momento de la toma de la muestra.

Un TP normal en un paciente con rivaroxabán o apixabán no excluye niveles clínicamente relevantes de la droga en plasma. El cálculo del RIN no es de utilidad con los DOACs.

Un APTT normal no excluye la presencia de dabigatrán a niveles clínicamente relevantes.

Un TT normal asegura la ausencia de dabigatrán en plasma, pero no es de utilidad para los agentes anti Xa.

Existe una marcada interferencia en algunas pruebas de coagulación con los DOACs, con lo que siempre debemos estar atentos a suspenderlos antes de realizar estos estudios, como por ejemplo para el dosaje de factores de coagulación o para estudios de trombofilia, especialmente de anticoagulante lúpico.

Las pruebas específicas para medir la concentración de DOACs en sangre pueden ser de utilidad en algunas circunstancias, como ante una cirugía de urgencia o ante un sangrado, pero no se necesita hacer un monitoreo de coagulación rutinario con los DOACs y los resultados de estas mediciones no se han correlacionado hasta el momento con eventos clínicamente relevantes de trombosis o de sangrado.

### Uso correcto de los anticoagulantes orales directos

La facilidad de uso de los DOACs, sin la necesidad de monitoreo de coagulación para el ajuste de dosis por un especialista en hematología, ha generado un nuevo escenario para el manejo de la anticoagulación en estos pacientes. Ahora tenemos la posibilidad de que todos los profesionales médicos puedan iniciar y mantener un tratamiento anticoagulante con los agentes directos. Como es de esperar, este preconcepto “facilista” de que es muy sencillo anticoagular a un paciente puede generar errores en la indicación, forma de uso y dosis de una droga potencialmente peligrosa justamente por su acción anticoagulante<sup>5-12</sup>. Es por esto por lo que todos los facultativos que indiquen un tratamiento con los DOACs deben conocer algunas normas de manejo del paciente anticoagulado.

#### Educación del paciente anticoagulado<sup>5-10</sup>

El paciente con DOACs necesita un mayor cuidado al recibir las instrucciones sobre el tratamiento anticoagulante al comienzo de éste, simplemente porque luego no requiere de citas mensuales de monitoreo y se corre el riesgo de que cometa errores en el manejo. El hecho de que no tengan interferencia con los alimentos y que sean muy pocos los medicamentos que los afectan, junto con la posibilidad de usar una dosis fija, hace que frecuentemente se dejen de lado las instrucciones sobre lo que significa estar anticoagulado. Uno de los problemas más frecuentes con estos nuevos agentes es la falta de adherencia al tratamiento. En el caso de los AVK, si un paciente no toma el medicamento con la frecuencia que le indica su médico, ya sea por olvido o por desidia, es muy posible que lo detectemos en sus controles de RIN. Mediante la educación permanente, los controles de RIN más frecuentes y un contacto estrecho con la familia, este

problema se puede solucionar. Esto no pasará con los DOACs ya que no se necesitan controles de monitoreo. Por lo tanto, las instrucciones iniciales deberán ser una prioridad para cualquier profesional que comience un tratamiento con estos nuevos agentes.

#### Educación del médico

El médico que indique un DOAC deberá asegurarse de que la enfermedad a tratar cuente con datos provenientes de estudios clínicos adecuados que demuestren beneficio y seguridad del agente anticoagulante y además debe verificar que el paciente a tratar sea similar a los que participaron de los estudios clínicos. Por ejemplo, los estudios en FA excluyeron pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, ACV reciente (menor a 7 días para apixabán y 14 días para dabigatrán o rivaroxabán), con recuentos de plaquetas < 100 000/mm<sup>3</sup>, con una cirugía en los últimos 30 días, con antecedente de sangrado grave (cerebral, ocular, retroperitoneal, espinal, gastrointestinal o articular), en el caso de embarazo o lactancia o si tenían antiplaquetarios aparte de aspirina 100 mg por día<sup>37-39</sup>. Todos estos criterios de exclusión de los estudios aleatorizados han demostrado que aumentan significativamente el riesgo de un evento hemorrágico si no son considerados a la hora de definir la anticoagulación.

También deberá asegurarse de elegir la dosis adecuada para la afección y las condiciones comórbidas de cada caso individual. Un error frecuente es la sub-dosificación, generalmente justificada en una sobrevaloración del riesgo de sangrado. Hasta la mitad de los pacientes que reciben dosis reducidas de DOACs no tienen criterio para dicha reducción. El resultado de esta dosificación incorrecta es un aumento de la mortalidad de hasta el 25%<sup>164</sup>. En pacientes con historia de sangrado, el uso de dosis reducidas de DOACs no mostró beneficios, ya que entre el 18 y 24% presentó un nuevo evento hemorrágico<sup>165</sup>. Un estudio de la vida real en 55000 pacientes con FA mostró que el uso de dosis reducidas de DOACs se acompañó de similar o más eventos trombóticos sin reducción del sangrado respecto de la warfarina<sup>166</sup>. La información deberá ser analizada críticamente considerando el beneficio/riesgo individual de cada DOAC y/o cada dosis en cada enfermedad.

Finalmente, el médico deberá limitar la indicación de los DOACs a aquellas dolencias donde su eficacia ya ha sido demostrada mediante estudios clínicos de diseño adecuado. Extrapolar indicaciones asumiendo que deberían funcionar de la misma forma por tratarse todos de “agentes anticoagulantes” es incorrecto y puede exponer al paciente a fallos peligrosos como ya sabemos que ocurre en reemplazos valvulares mecánicos, SAFL triple positivo, miocardiopatía dilatada sin FA, luego de reemplazo valvular trans-catéter (TAVI) o en un ACV de origen incierto y sin fuente cardioembólica evidente (ESUS)<sup>85</sup> donde los DOACs no están indicados.

### Inicio de anticoagulación con anticoagulantes orales directos<sup>4-12</sup>

A diferencia de los AVK, el efecto anticoagulante de los DOACs será inmediato y completo. Siempre se debe contar con un laboratorio basal antes de iniciar el tratamiento anticoagulante con estos agentes, que debe incluir un hemograma con recuento de plaquetas, creatinina, hepatograma (TGO/TGP, bilirrubina total), TP y aPTT. En el caso de cualquier trastorno basal de la hemostasia como recuento de plaquetas  $< 100\ 000/\text{mm}^3$ , TP o aPTT alterados se debe replantear la conducta respecto a la indicación de un DOAC y consultar con el hematólogo. Previo al uso de los anticoagulantes directos es necesario interrogar al paciente acerca de antecedentes de sangrado digestivo alto y bajo, especialmente si se piensa indicar dabigatrán o rivaroxabán, ya que en los ensayos clínicos se los ha asociado a mayor hemorragia gastrointestinal que la warfarina. Los sujetos con hepatopatía moderada o grave tampoco pueden recibir un DOAC como primera alternativa de anticoagulación. Siempre se debe calcular el aclaramiento de creatinina, ya que la dosis tanto de dabigatrán como de rivaroxabán, se ajusta con un aclaramiento  $< 50\ \text{ml}/\text{minuto}$ . Si el valor del aclaramiento de creatinina es menor a  $30\ \text{ml}/\text{minuto}$  no se recomienda el uso rutinario de los nuevos anticoagulantes por el riesgo de bioacumulación. Tal vez la única excepción es el apixabán, que ha sido evaluado en pacientes con falla renal grave en algunos estudios comparado con warfarina<sup>167</sup>. Cada uno de los DOACs requiere una dosis y forma de administración diferente, por lo que conviene familiarizarse con al menos una de estas drogas para el manejo habitual. Por ejemplo, el dabigatrán solo se puede retirar del *blister* inmediatamente antes de su ingesta y no se puede guardar en un pastillero. El rivaroxabán siempre debe ingerirse con el almuerzo o la cena para mejorar su absorción con los alimentos. El apixabán y dabigatrán siempre se administran cada 12 horas en el tratamiento anticoagulante.

### Valoración del riesgo de sangrado, concepto de paciente frágil<sup>168-171</sup>

El sangrado es el principal efecto secundario de cualquier anticoagulante, principal motivo de consulta a los servicios de emergencias y la causa más frecuente de abandono del tratamiento anticoagulante<sup>170</sup>. En trabajos prospectivos, el sangrado grave comunicado con los AVK fluctúa entre 1 y 3% por año, pero en series de casos con pacientes más frágiles por edad o comorbilidades, puede alcanzar entre 2 y 15% por año, con una mortalidad asociada al sangrado que oscila entre 10 y 30%<sup>6-8</sup>. El sangrado digestivo es el más frecuente y totaliza las dos terceras partes de los episodios de sangrado mayor, con

una mortalidad relativamente baja, entre 15 y 18%. Una hemorragia cerebral, en el paciente anticoagulado con AVK, tiene una mortalidad entre 40 y 50% y totaliza cerca del 90% de todas las muertes asociadas con anticoagulación<sup>169</sup>. Pero todos estos parámetros epidemiológicos han cambiado con los anticoagulantes directos. El riesgo de sangrado cerebral es 70% menor con DOACs y los porcentajes de mortalidad y secuelas por sangrado son significativamente inferiores. Por el contrario, el sangrado digestivo es 40% más frecuente con los DOACs comparado con la warfarina, especialmente con la dosis mayor de dabigatrán de 150 mg cada 12 horas, rivaroxabán 20 mg o edoxabán 80 mg, por lo que en pacientes con antecedente de hemorragia en el tracto gastrointestinal se recomienda utilizar un AVK o eventualmente apixabán<sup>171,172</sup>. La ingesta de aspirina o AINEs con los DOACs duplica el riesgo de sangrado mayor y clínicamente relevante en los estudios de FA y ETV por lo que su uso debe ser restringido. El tratamiento gastro-protector puede ayudar, pero debemos enfatizar la prioridad de limitar el uso de estos agentes<sup>173</sup>. Otro grupo de pacientes con mayor riesgo de sangrado por DOACs son las mujeres fértiles donde se ha descrito que el rivaroxabán puede aumentar el sangrado menstrual en el 20-25%<sup>174</sup>.

Si bien existen diferentes evaluadores de riesgo de sangrado como el *score* ATRIA, es el *score* predictor HAS-BLED el que tiene un valor predictivo en 7 trabajos de 0.65 (rango 0.60-0.69) y que resultó el mejor evaluador de riesgo de sangrado para DOACs. El riesgo bajo (0 puntos) corresponde a 1/3 de los pacientes. Se recomienda con un puntaje de HAS-BLED  $\geq 3$ , tener precaución con el tratamiento anticoagulante, eventualmente ajustar la dosis del medicamento a una menor y tener una revisión del paciente en forma frecuente. El *score* HAS-BLED es el utilizado en las guías de la Sociedad Europea de Cardiología, la Sociedad Cardiovascular Canadiense, las guías NICE 2014 y guías de la Sociedad Americana de Cardiología AHA/ACC/HRS 2014. En el predictor HAS-BLED el punto de "RIN lábil" no se puede aplicar a los DOACs. Se ha sugerido que pacientes con una puntuación  $\geq 3$  de HAS-BLED deben intentar corregir los factores de riesgo de sangrado modificables, pero no deben dejar de estar anticoagulados porque el riesgo trombótico generalmente es mayor<sup>35</sup>.

Los pacientes con un peso menor a 50 kg y con deterioro renal podrían tener mayor riesgo de sangrado con los DOACs, ya que la farmacocinética y farmacodinamia del anticoagulante podrían verse afectadas; pero el impacto clínico de la bioacumulación de droga no fue aún correctamente evaluado. Es posible que en estos pacientes frágiles sea mejor considerar el uso de los AVK con un estricto monitoreo de la anticoagulación, pero la decisión final debe tomarse en conjunto con el paciente y caso por caso<sup>175</sup>.

### Ajuste de dosis de los anticoagulantes orales directos de acuerdo con el riesgo de sangrado

Es frecuente ver que en ETV se administra una dosis menor a la recomendada para el tratamiento anticoagulante inicial con los DOACs. Sin embargo, la dosis ajustada, ha sido evaluada en estudios clínicos prospectivos solo en pacientes con FA o en profilaxis en cirugía ortopédica mayor y no se ha testado en el tratamiento de aquellos con ETV. Las razones que justifican ajustar la dosis de los DOACs son: falla renal moderada y grave, edad mayor a 80 años, pesos extremos, interferencia con medicamentos que afecten al citocromo 3A4 hepático o al sistema de la gp-P o pacientes con alto riesgo de sangrado<sup>17, 22, 165</sup>. Si bien el uso de una dosis menor y ajustada es una medida acertada en ciertos pacientes, los informes de uso de DOACs que surgen de grandes bases de datos, refieren un uso mucho mayor de la dosis baja. Por ejemplo, la dosis ajustada de apixabán de 2.5 mg cada 12 horas fue testada en la FA en un acotado número de pacientes, pero con buenos resultados<sup>39</sup>. En el caso del dabigatrán, una dosis de 75 mg por día fue aprobada por la FDA para los que padecen falla renal grave, pero solo en base a su comportamiento farmacocinético y sin evidencia clínica adecuada<sup>176</sup>. Para el rivaroxabán, una dosis de 2.5 mg cada 12 horas (la denominada *baby dose*) ha sido aprobada para el síndrome coronario estable, pero su uso en pacientes con FA y ETV no debe recomendarse<sup>62</sup>. A favor del uso de dosis ajustada, en un registro reciente denominado STAR 2 para mayores de 85 años, la mayor incidencia de sangrado mayor, comparado con la warfarina, se asoció a la dosis plena de los DOACs por no tener en cuenta la edad y otras comorbilidades<sup>170</sup>. Para pacientes con sobrepeso hasta 120 kg o un índice de peso corporal menor a 40 mg/m<sup>2</sup> no se requiere un ajuste de dosis de DOACs. Personas con un peso mayor posiblemente podrían recibir apixabán o rivaroxabán en la dosis habitual, pero con una evidencia pobre<sup>177-178</sup>.

### Interacciones con otros medicamentos, alimentos o hierbas medicinales

Una de las ventajas de los DOACs sobre los AVK es su bajo potencial de interacción con los alimentos y con otros medicamentos, si bien algunas drogas o hierbas medicinales deben ser tenidas en cuenta ante la posibilidad de interferencia como esta especificado en el prospecto de cada uno de ellos<sup>176, 179, 180</sup>. Por el momento, sin embargo, la mayoría de la evidencia proviene de estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y muy pocas publicaciones han evaluado eventos clínicos de trombosis o de sangrado, especialmente en pacientes añosos o con falla renal asociado a interferencia medicamentosa<sup>181, 182</sup>. Todos los DOACs son sustrato del sistema de transporte de la gp-P, una bomba de transporte que los elimina

hacia la luz de la pared intestinal. Inhibidores potentes de la gp-P provocarán que se acumule el anticoagulante en el torrente sanguíneo<sup>4-10</sup>. Pertenecen a este grupo la dronedarona, quinidina, tacrolimus, ciclosporina, antirretrovirales inhibidores de la proteasa (ritonavir, saquinavir, trepanavir) y antimicóticos azólicos como el ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol o posaconazol. Estas drogas aumentan significativamente la concentración de los DOACs y está contraindicado su uso conjunto con los anticoagulantes directos<sup>15</sup>. Por ejemplo, el ritonavir aumenta 160% la concentración del rivaroxabán y el ketoconazol aumenta entre 150 y 200% los niveles en sangre de los tres agentes anticoagulantes directos. Los inhibidores menos potentes de la gp-P como amiodarona, eritromicina, claritromicina, diltiazem o verapamilo, no aumentaron la tasa de sangrado de los DOACs en los estudios clínicos, pero pueden afectar la cantidad de droga disponible en sangre cuando se combinan con otros factores en pacientes frágiles y así aumentar el riesgo de hemorragias. El diltiazem aumenta 30-40% la concentración del apixabán, y la amiodarona y quinidina entre 12 y 58% al dabigatrán, mientras que la claritromicina aumenta entre 49 y 54% al dabigatrán y al rivaroxabán. Se sugiere que la toma de dabigatrán sea por lo menos 2 horas posteriores a la ingesta de verapamilo, ya que aumenta su concentración entre 23 y 54%, y ajustar la dosis de 220 a 150 mg/día en la profilaxis de artroplastia de cadera y rodilla. Los inductores potentes de la gp-P como rifampicina están contraindicados también, ya que producen una reducción importante en la concentración de los DOACs en el plasma entre 5 y 66% para el dabigatrán y rivaroxabán y 50% para el apixabán<sup>181-182</sup>. Otros inductores menos potentes como la carbamazepina, fenobarbital y fenitoína no son recomendados en conjunto con el uso de DOACs. También hay interferencia con medicamentos que afectan al citocromo CYP 3A4 hepático, específicamente con los agentes anti Xa, ya que esta enzima metaboliza 33% del rivaroxabán y 25% del apixabán. Así, los inhibidores potentes de esta enzima hepática como ketoconazol y otros antimicóticos azólicos, y antiretrovirales para tratamiento de HIV como ritonavir no pueden usarse junto con anticoagulantes anti Xa directos. Por otro lado, los inductores potentes del citocromo 3A4 provocan acumulación del anticoagulante y tampoco pueden usarse. Entre ellos se encuentra la rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan (Tabla 16).

Otros medicamentos que debemos considerar porque pueden alterar a los DOACs son los que modifican el pH gástrico. Antiácidos con base en hidróxido de aluminio, magnesio o bicarbonato sólo pueden ser administrados dos horas posteriores a la ingesta del dabigatrán, pero no interfieren con los otros anticoagulantes directos. En cambio, los inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol, omeprazol, etc.) no afectan a los DOACs<sup>181</sup>.

Tabla 16.– Interferencia medicamentosa de los anticoagulantes orales directos

No hay interferencia clínica	Precaución o ajuste de dosis
Inhibidores menos potentes de CYP3A4 y/o gp-P: diltiazem, naproxeno, amiodarona, verapamilo	– Inhibidores menos potentes de gp-P: azitromicina, claritromicina, eritromicina, captopril, carvedilol, diltiazem, verapamilo, propafenona, fluconazol
Rivaroxabán: claritromicina, eritromicina, fluconazol	– Dabigatrán: verapamilo, quinidina, hidróxido de aluminio (antiácido) amiodarona
Apixabán: quinidina, diltiazem, naproxeno	– Apixabán: ISRS como fluoxetina o venlafaxina (antidepresivos)
Micofenolato mofetil	– Antiinflamatorios no esteroideos (AINES), aspirina, clopidogrel
<b>No se recomienda o contraindicado</b>	
Inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 y gp-P:	
– Antimicóticos azólicos sistémicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol). - Inhibidores de la proteasa de HIV (ritonavir, nelfinavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir).	
– Inductores potentes de la gp-P como rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y hierba de San Juan (antidepresivo-hipérico)	
– Para el dabigatrán: dronedarona	
– Inmunosupresores como tacrolimus y ciclosporina solo con control médico	
– Fármacos que alteran la hemostasia: Heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux, bivalirudina, otros anticoagulantes orales directos, trombolíticos, prasugrel, ticagrelor, antiagregantes inhibidores del receptor de GP IIb/IIIa y antagonistas de la vitamina K excepto en puente anticoagulantes orales directos a antagonistas de la vitamina A	
– Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina solo con control médico	

CYP3A4: citocromo 3A4; gp-P: sistema de glicoproteína P; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; HIV: inmunodeficiencia humana; AINES: anti inflamatorios no esteroideos; GP IIb/IIIa: glicoproteína 2b3a.

Aunque en teoría los alimentos o las hierbas medicinales inhibitoras/inductoras del CYP3A4 o gp-P podrían interferir con la farmacocinética de los DOACs no hay evidencia directa de que esta interacción ocurra<sup>182</sup>.

Uso simultáneo de otros anticoagulantes: Como norma general no se recomienda el uso conjunto de un agente anticoagulante directo y otras drogas que alteren la hemostasia, como la HNF, HBPM, bivalirudina, fondaparinux, trombolíticos, prasugrel, ticagrelor y antiagregantes potentes inhibidores del receptor de la GP IIb/IIIa. Solo ha sido evaluado el uso simultáneo de los AVK cuando se hace el puente de un nuevo anticoagulante a un dicumarínico, por el lento comienzo de acción de los AVK y la necesidad de superponer las dos drogas para mantener el efecto anticoagulante. También se ha usado simultáneamente un DOAC con bajas dosis de heparina intravenosa para el mantenimiento de un catéter arterial (hasta 10000 U/día HNF)<sup>183</sup>. La administración concomitante de un DOAC y clopidogrel o aspirina aumentó 60% el sangrado mayor en pacientes con FA, similar a lo que ocurre con

los dicumarínicos y solo en casos muy específicos debemos superponer ambas drogas. Estos pacientes podrían beneficiarse de inhibidores de la bomba de protones<sup>15</sup>. En el SCA la evidencia muestra mayor riesgo de sangrado con estos nuevos agentes en pacientes con triple terapia anti-trombótica (aspirina más clopidogrel o ticagrelor o prasugrel, asociado a un DOAC) y no debería utilizarse en este contexto<sup>184</sup>. La recomendación en este caso es utilizar un agente directo solo con clopidogrel.

### **Contraindicaciones de los anticoagulantes orales directos** <sup>4-10, 22, 32, 82</sup>

Se consideran contraindicaciones para los anticoagulantes orales directos a las siguientes:

1) Falla renal grave/hemodiálisis (es una contraindicación relativa para algunos DOACs con menor aclaramiento renal como el apixabán).

2) Hepatopatía grave asociada a trastornos en las pruebas de coagulación (*Child Pugh B o C*). Pacientes

con hepatograma alterado previo al inicio del tratamiento fueron excluidos de los estudios clínicos (TGO x 2 el valor límite superior normal y bilirrubina > 1.5 veces el normal) y se recomienda precaución en su uso.

3) Paciente que podría necesitar el uso de fibrinolíticos (inestable hemodinámicamente en un TEP o con *flegmasia dolens*) o ante un ACV isquémico agudo en ventana para fibrinolíticos.

4) Reemplazo valvular cardíaco mecánico o FA con enfermedad valvular reumática.

5) Embarazo/lactancia. Potencial de embarazo sin uso apropiado de métodos anticonceptivos (doble barrera).

6) Paciente menor a 18 años (están en marcha estudios para la población pediátrica).

7) Necesidad de medicamentos con interacción significativa con los DOACs como ritonavir, antimicóticos azólicos (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), rifampicina, tacrolimus, ciclosporina. Doble tratamiento antiagregante.

8) Mala adherencia al tratamiento anticoagulante o falta de supervisión si el paciente no comprende los riesgos de éste.

9) Hemorragia activa clínicamente significativa, coagulopatía clínicamente relevante, plaquetopenia (< 50000/mm<sup>3</sup>) o paciente considerado con muy alto riesgo de sangrado por su médico tratante\*.

10) Alergia a la droga o sus excipientes.

\* Entidades descritas con alto riesgo de sangrado (algunas de estas circunstancias pueden no ser contraindicaciones absolutas de anticoagulación y deben valorarse individualmente los riesgos y beneficios del tratamiento): Úlcera gastrointestinal activa, neoplasias con alto riesgo de sangrado (metástasis en el SNC, tumores de urotelio o de la región esófago-gástrica), lesión o trauma espinal o cerebral reciente, politraumatismo grave, antecedente de sangrado clínicamente relevante reciente, antecedente de hemorragia cerebral espontánea o con angiopatía amiloide, presencia de várices esofágicas, bronquiectasias sangrantes o antecedente de hemorragia pulmonar, malformación arterio-venosa o aneurisma vascular con riesgo de sangrado, cirugía espinal en SNC, cirugía ocular en el último mes, derrame pericárdico, endocarditis infecciosa, hipertensión arterial no controlada, anestesia neuroaxial programada.

### **Seguimiento, adherencia y persistencia en el tratamiento con anticoagulantes orales directos**

La posibilidad de evitar el monitoreo mensual de anticoagulación con los DOACs es una ventaja tentadora, especialmente en pacientes con dificultades para acceder a una clínica de anticoagulación como en el caso de trastornos en la deambulación, agenda laboral o escolar estricta, malos accesos venosos y distanciamiento al centro de referencia. Esto se ha potenciado en el último

año con la pandemia del COVID-19, donde trasladarse a un centro de monitoreo implicaba un riesgo. Los nuevos agentes evitan la necesidad del chequeo mensual de coagulación, pero igualmente los pacientes bajo tratamiento con DOACs deben concurrir al médico con cierta regularidad<sup>15, 185</sup>. Se sugiere que la primera consulta programada sea al mes de iniciado el tratamiento con uno de los nuevos anticoagulantes para evaluar su adherencia y tolerancia. Las posteriores consultas deben realizarse cada 3-6 meses dependiendo de la función renal y de las características del paciente; y cada vez que surja un sangrado, un procedimiento que requiera la interrupción de la anticoagulación o alguna duda sobre el tratamiento con DOACs<sup>10</sup>. Una vez estabilizado el paciente, y si se mantiene sin complicaciones, se debe programar el control una vez por año con estudios de laboratorio, que deben incluir un hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma y creatinina en sangre<sup>85</sup>.

Debido a que estos pacientes no harán el monitoreo mensual de coagulación es posible esperar una menor adherencia y persistencia con el tratamiento, con alrededor de 30% de pobre adherencia y persistencia con DOACs y esto se ha asociado a una mayor incidencia de complicaciones trombóticas y de muerte<sup>106, 184</sup>. La mala adherencia o el abandono del tratamiento anticoagulante es un problema tanto para los AVK como para los DOACs. En tratamientos crónicos de cualquier medicamento se calcula que entre 25% y 35% de los pacientes abandonará en el curso de un año dicho tratamiento<sup>108</sup>. La ausencia del contacto mensual con el médico y el costo más elevado son dos dificultades adicionales que presentan los nuevos agentes directos.<sup>184</sup> Sin embargo, en diferentes estudios en los que se evaluó el nivel de abandono al tratamiento anticoagulante, los pacientes fueron más adherentes a los DOACs que a los AVK<sup>185</sup>. En el caso de aquellos pacientes poco adherentes al tratamiento, que olvidan con frecuencia la toma del anticoagulante, es preferible rotar el medicamento a warfarina, cuya vida media prolongada de 40 horas permite mantener en forma más estable el efecto anticoagulante en el tiempo. Otras recomendaciones sugeridas para optimizar la adherencia es educar correctamente sobre la importancia del tratamiento anticoagulante y alertar sobre las consecuencias del abandono de éste. Se le pueden entregar instrucciones o recomendaciones por escrito, una tarjeta de identificación de paciente anticoagulado y acceso a sistemas de alerta telefónico<sup>186</sup>. También hay que instruir a la familia sobre la importancia de la anticoagulación y eventualmente, se puede recomendar el seguimiento con consultas regulares en una clínica especializada en hemostasia.

### **Cambio de otro anticoagulante a anticoagulantes orales directos y viceversa<sup>9, 15</sup>**

El período de transición entre dos anticoagulantes suele ser poco considerado en las indicaciones para los pa-

cientes y sin embargo tiene cuatro veces más riesgo de trombosis o de sangrado, por lo que su trascendencia es clave cuando instruimos a los enfermos anticoagulados.

- Para pasar de una HBPM como la enoxaparina a un DOAC, debemos administrar la primera dosis del anticoagulante directo en el horario en que hubiera sido administrada la dosis subsiguiente de la HBPM. Por ejemplo, si le correspondiera la dosis de HBPM a las 9 de la mañana, debe recibir el DOAC a las 9 de la mañana. Si, por el contrario, se quiere rotar de un DOAC a una HBPM, se debe esperar 12 horas desde la última dosis terapéutica, en el caso de estar usando dabigatrán o apixabán o 24 horas desde la última ingesta si se trata de rivaroxabán, para dar la dosis de enoxaparina. Si la función renal es inadecuada, como el DOAC se bioacumula, el tiempo de espera puede extenderse más de 24 horas<sup>9</sup>

- Para HNF intravenosa por infusión continua, se debe dar la primera dosis de DOAC dos horas antes de suspender la perfusión de heparina. En el otro sentido, para pasar de un DOAC a heparina endovenosa, al igual que con la HBPM, debemos esperar 12 horas desde la última dosis de dabigatrán o apixabán y 24 horas desde la de rivaroxabán.

- Más complejo es para el caso de los AVK por su lento comienzo de acción. Para pasar de acenocumarol o warfarina a un DOAC comenzar con el anticoagulante directo cuando el RIN es menor a 2.5. Esto generalmente ocurre luego de 48-72 horas de suspendida la warfarina y 24-48 horas luego de suspender el acenocumarol, si estaba en rango adecuado (RIN 2-3). En los pacientes que rotemos de un DOAC a AVK, se requiere la administración simultánea de ambas drogas (cabalgamiento de ambos medicamentos) hasta alcanzar un RIN mayor a 2, esto es al menos por 3 a 5 días. Se ha reportado un mayor número de eventos isquémicos cerebrales cuando la transición del DOAC es inadecuada por lo que deben extremarse los cuidados en este caso. Para pacientes con función renal normal se puede suspender el agente directo luego de 3 a 5 días del uso simultáneo de AVK con RIN >2. Si el aclaramiento de creatinina es entre 30 y 50 ml/minuto se debe suspender el DOAC antes, 2-3 días luego del inicio de AVK. Sólo monitorear el RIN para medir los AVK en el valle del efecto del anticoagulante directo (antes de la siguiente dosis) y luego de suspendido el DOAC, ya que estos interfieren con el valor del TP (especialmente el rivaroxabán) y podrían dar un RIN falsamente elevado<sup>9</sup>.

### **Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos**

Estos pacientes al estar anticoagulados deben suspender el tratamiento transitoriamente frente a una cirugía. El tiempo que un enfermo permanecerá sin DOACs depende del balance entre el riesgo trombotico basal y el riesgo de sangrado por el procedimiento y debe calcularse en

forma previa en cada caso particular. Los anticoagulantes directos NO necesitan HBPM como reemplazo al suspenderlos, como ocurre con los dicumarínicos, porque se ha visto que el puente con HBPM aumenta el sangrado con DOACs<sup>15, 54</sup>. El tiempo de suspensión dependerá de tres factores, el funcionamiento del riñón, el riesgo de sangrado del procedimiento y el riesgo de tromboembolismo por suspender la anticoagulación<sup>187, 188</sup>:

1) Función renal: Siempre calcular la depuración o aclaramiento de creatinina antes de una cirugía especialmente con los DOACs que tienen mayor excreción renal como dabigatrán y rivaroxabán. En pacientes con deterioro renal el DOAC debe suspenderse más tiempo.

2) Riesgo de sangrado del procedimiento (Tabla 17): Existen procedimientos que tienen alto riesgo de sangrado y que, por lo tanto, deben regresar a una hemostasia normal y suspender el anticoagulante unos días antes de la cirugía. Estos procedimientos pueden ser sencillos técnicamente, pero implican un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, solo por el hecho de estar anticoagulado. Son intervenciones, por ejemplo, en las que no es sencillo detectar un sangrado clínicamente relevante (biopsias/punciones sin posibilidad de control de hemostasia) o donde el riesgo de sangrado es inaceptable por el sitio donde ocurre. También se debe considerar como parte de este grupo al paciente con mayor riesgo de sangrado por sus comorbilidades (enfermedad cardíaca, hepática, respiratoria o renal) o pacientes con medicación antiplaquetaria concomitante. Ciertas cirugías requieren una hemostasia "completamente normal" como la neurocirugía y el tiempo de suspensión en este caso siempre es mayor.

En procedimientos de alto riesgo hemorrágico se debe suspender cinco vidas medias del DOAC previo a la cirugía para eliminar más del 95% de la concentración terapéutica de la droga. El dabigatrán debe tener una ventana de 2-3 días de suspensión si el aclaramiento de creatinina es > 50 ml/minuto, 4 días si es de 30-50 ml/minuto y mayor a 5 días en pacientes con falla renal grave. Para el apixabán y el rivaroxabán la suspensión es de 48 horas con una función renal normal y con aclaramiento de creatinina 30-50 ml/minuto la última dosis 2-3 días previo al procedimiento.

Anestesia neuroaxial (epidural o espinal): Se la debe considerar como un procedimiento con alto riesgo de sangrado con un mínimo de 24-48 horas sin medicación cuando la función renal es normal. Se recomienda contar con un TP y APTT normal. En caso de catéter de analgesia retirar el catéter al menos 5 horas antes de la dosis inicial del DOAC<sup>15</sup>

Para procedimientos de bajo riesgo de sangrado la conducta con los DOACs es sencilla y basta solo con suspender al menos una dosis previa (ventana de 12-24 horas sin anticoagulante) o eventualmente, se puede directamente no suspender la anticoagulación en pacientes con alto riesgo tromboembólico. En procedimientos

TABLA 17.– Riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados según el procedimiento

Riesgo de sangrado Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cirugía superficial o menor de piel o TCS</li> <li>– Cateterismo cardíaco, ablación por radiofrecuencia simple</li> <li>– Cirugía de cataratas con anestesia tópica</li> <li>– Cirugía laparoscópica, endoscopia sin biopsia</li> <li>– Exodoncias simples o colocación de implantes</li> <li>– Inyecciones intramusculares</li> </ul>
Riesgo de sangrado Moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Punción arterial o venosa en un sitio no compresible (vía central)</li> <li>– Extracción odontológica compleja o múltiple</li> <li>– Cirugía abdominal menor (hernia) o cirugía de hemorroides</li> <li>– Cirugía ortopédica menor</li> </ul>
Riesgo de sangrado Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cirugía cardiovascular central y cirugía vascular periférica, aneurisma aórtico, cirugía de marcapasos, cardio desfibrilador o cardio ablaciones complejas</li> <li>– Neurocirugía, punción lumbar o anestesia espinal, anestesia regional</li> <li>– Cirugía ortopédica mayor de miembros inferiores</li> <li>– Cirugía plástica reconstructiva, cirugía del rostro</li> <li>– Cirugía mayor oncológica</li> <li>– Cirugía urológica de próstata o de vejiga. Biopsia de próstata o renal</li> <li>– Cirugía de cámara posterior del ojo, cirugía de glaucoma o con anestesia retrobulbar</li> <li>– Pólipo de tubo digestivo (especialmente grandes pólipos sésiles). banding en várices esofágicas, esfinterectomía retrógrada endoscópica</li> <li>– Cualquier cirugía mayor (&gt; 45 minutos de duración) incluida cirugía de cabeza y cuello, cirugía abdominal, cirugía de tórax, o biopsia hepática</li> </ul>

TCS: tejido celular subcutáneo

con riesgo moderado de sangrado se debe suspender el DOAC entre 2 y 3 vidas medias antes de la cirugía (24-48 horas). Si el aclaramiento de creatinina es 30-50 ml/minuto hay que suspender 48-72 horas previo al procedimiento mínimo<sup>187, 188</sup>.

3) Riesgo muy alto de trombosis por la enfermedad de base: El riesgo de trombosis y sus consecuencias es mayor en la enfermedad arterial que en la venosa. Se considera como de alto riesgo trombótico a un evento tromboembólico venoso o arterial agudo que ocurrió en los últimos tres meses, al reemplazo valvular mecánico mitral o con historia de embolia y a la FANV con alto riesgo embólico (puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq$  6). En estos casos donde es imperioso reiniciar la anticoagulación tempranamente se recomienda usar en forma inicial una HBPM y solo recomenzar con los DOACs a 48-72 horas de la cirugía<sup>187, 188</sup>.

En caso de una cirugía de urgencia, como todos los DOACs tienen una vida media de al menos 12 horas, se debe intentar posponer la cirugía todo lo posible para que se elimine la mayor cantidad del anticoagulante<sup>15</sup>. Es muy importante, en estos casos, tratar de determinar con cierta certeza el tiempo transcurrido desde la última toma del medicamento. En la eventualidad de que solo hayan pasado 2 a 4 horas de la ingesta del anticoagulante directo, se debe administrar al paciente carbón activado para adsorber a la droga antes de que ingrese al organismo. Ante una urgencia, una alternativa solo para el dabigatrán

es el uso del agente reversor idarucizumab que eliminará por completo a la droga en minutos y nos permitirá realizar la cirugía en forma segura<sup>29</sup>. En caso de no contar con el antídoto específico, para el dabigatrán si la cirugía es imperiosa se podría efectuar una hemodiálisis previa al procedimiento, aunque esto rara vez se puede hacer en un paciente crítico<sup>28</sup>. Para los otros agentes directos anti Xa al no contar con un agente reversor en nuestro medio y no ser pasibles de hemodiálisis, eventualmente la única alternativa es hacer la cirugía con una hemostasia prolija y solo en caso de sangrado usar concentrados de agentes prohemostáticos, si este lo amerita<sup>8-12</sup>.

El estudio de coagulación pre-quirúrgico clásico (TP, APTT y hemograma) no es necesario con los pacientes anticoagulados con DOACs puesto que resultará normal aún en pacientes con niveles terapéuticos de DOACs<sup>10, 155</sup>. Solo en algunos casos aislados las pruebas básicas de coagulación pueden ayudarnos con estos agentes a tomar una decisión por la información que nos brindan sobre el nivel del anticoagulante en sangre. El valor considerado como seguro para un procedimiento de alto riesgo de sangrado es una concentración menor a 30 ng/ml del anticoagulante ya que en el estudio PAUSE valores por encima de 30 ng/ml en estos pacientes se asociaron a 5% de sangrado con apixabán y 14% con rivaroxabán<sup>189</sup>. Para procedimientos sin tanto riesgo hemorrágico basta con valores menores a 50 ng/ml para una cirugía segura (Tabla 18).

TABLA 18.— Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos

Rivaroxabán - Apixabán	Vida media	Riesgo bajo/moderado de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Cl creat > 30 ml/min	8-10 h	24-48 h suspendido	2 a 3 días suspendido
Cl creat < 30 ml/min	> 12 h	48 h suspendido individualizar	3-4 días suspendido individualizar
<b>Dabigatrán etexilato</b>			
Cl creat > 50 ml/min	13 h (11-22)	24 h	2-3 días
Cl creat 30-50 ml/min	18 h (13-23)	48 h	3-4 días
Cl creat < 30 ml/min	28 hs (22-35)	3 días individualizar	> 5 días individualizar

El reinicio de la anticoagulación dependerá del estado hemostático (sangrado por drenajes, etc.), del riesgo hemorrágico de la cirugía y de la urgencia para reiniciar la trombotoprofilaxis. Hay que considerar que los DOACs tienen un efecto inmediato como anticoagulantes por lo que en pacientes de mayor riesgo hemorrágico jamás se debe retomar el medicamento antes de 24-48 horas de pasada la cirugía y con una hemostasia ya normalizada. En procedimientos con bajo riesgo de sangrado se puede reiniciar el tratamiento luego de 12 horas posteriores a la cirugía<sup>189</sup>. En cirugía mayor o con alto riesgo de sangrado reiniciar el anticoagulante directo solo 48-72 horas luego de la cirugía con la dosis habitual. En cirugía urológica reiniciar el DOAC cuando desaparece la hematuria. En cirugías con alto riesgo de sangrado o que persisten con sangrado por los drenajes o de la herida quirúrgica comenzar primero con heparina o HBPM en dosis de profilaxis o intermedia (de acuerdo con el riesgo trombotico y hemorrágico) y solo reincorporar el DOAC luego de algunos días de la cirugía, cuando el riesgo de hemorragia sea menor<sup>10</sup>.

### **Insuficiencia renal y anticoagulantes orales directos**

Los pacientes con falla renal moderada y grave son un grupo complejo para el tratamiento anticoagulante, ya que tienen mayor riesgo de FA, de tromboembolismo venoso, de sangrados y mayor mortalidad, independientemente del agente anticoagulante que utilicemos<sup>190-193</sup>. Aún si usamos un AVK o heparina no fraccionada, que no tienen aclaramiento renal, el riesgo de complicaciones tromboticas y, especialmente hemorrágicas, es más alto que en los pacientes con función renal normal y se recomienda, en el caso de la warfarina, reducir la dosis 20% y mantener un TRT mayor a 70% con controles de RIN más frecuentes<sup>191</sup>.

Con los DOACs el problema es más complejo porque tienen diferente aclaramiento renal<sup>15</sup>. La concentración

plasmática de dabigatrán en falla renal grave aumentará hasta 6 veces, con el rivaroxabán aumentará 64% y con el apixabán 44%<sup>190</sup>. Sin embargo, a pesar de que no hay estudios clínicos adecuados en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/minuto la alternativa de usar una dosis ajustada de DOACs está aprobada por la FDA para falla renal grave<sup>192</sup>. A este respecto, la decisión de cuál de los DOACs utilizar debe ser individualizada, dada la falta de estudios prospectivos en quienes tienen daño renal extremo. Por ejemplo, la FDA ha aprobado el uso de 75 mg de dabigatrán cada 12 horas (basado en la farmacocinética de la droga) para pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml por minuto, pero esta dosis no está aprobada por la ANMAT y no parece una buena alternativa hasta que tengamos evidencia clínica de la seguridad de su uso. El apixabán es el DOAC con menor aclaramiento renal y en algunos estudios como el RENAL-AF una dosis de 5 o 2.5 mg cada 12 h ha demostrado menor sangrado que los AVK<sup>191</sup>. El estudio AXADIA evalúa la eficacia y seguridad de apixabán en pacientes con falla renal grave, también con resultados muy alentadores, pero por el momento la evidencia es escasa y al no ser estudios con una muestra adecuada las guías no recomiendan el uso generalizado de apixabán en esta circunstancia<sup>194</sup>.

Se ha sugerido, como forma de monitoreo en estos casos de falla renal, evaluar la función renal cada 3 a 6 meses en pacientes con insuficiencia renal moderada y cada 1 a 3 meses en la insuficiencia renal grave, y también en cada oportunidad donde se sospeche que la función renal pueda disminuir o deteriorarse.

### **Evento isquémico o hemorrágico cerebral en pacientes tratados con DOACs<sup>8, 9, 15</sup>**

Esta es una complicación grave que tiene alta morbimortalidad y debe ser tratada en forma urgente en una unidad especializada donde instaurar las medidas generales de cuidado de pacientes con ACV de acuerdo con las guías

internacionales de manejo. Primero se debe descartar con una imagen un sangrado en el SNC. En un paciente con FA ante un nuevo evento isquémico hay que considerar para definir la conducta el riesgo de sangrado, gravedad del ACV, mejoría o no del cuadro desde su instauración, uso de medicación concomitante y comorbilidades. Es muy importante conocer la adherencia al tratamiento y la intensidad de la anticoagulación. También deberá considerarse la posibilidad de isquemia cerebral no cardioembólica (ACV de origen vascular, por ejemplo, obstrucción carotídea) y descartar la presencia de trombos intracavitarios o en la orejuela por fallo en la anticoagulación. Los pacientes con ACV no hemorrágico y síntomas leves o moderados que presenten mejoría desde su llegada a la emergencia solo requieren control. Debemos hacer un estudio de coagulación y asegurarnos de la adherencia al tratamiento con los DOACs.

Los pacientes con eventos isquémicos más graves bajo un anticoagulante directo podrían, en algunos casos especiales, ser considerados para el uso de trombolíticos, si se encuentran en el período de ventana de hasta 5 horas del inicio de los síntomas del ACV. Además, no deben tener deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina > 50 ml/minuto) no deben haber recibido el anticoagulante en las últimas 48 horas (al menos 4 vidas medias) y tener pruebas basales de coagulación normales o dosaje de DOACs menor a 30 ng/mL. En el caso de dabigatrán se han publicado pacientes que recibieron idarucizumab como reversor seguidos de trombólisis<sup>195-198</sup>.

### **Reinicio de anticoagulación con anticoagulantes orales directos luego de un evento trombótico o hemorrágico cerebral**

El reinicio de la anticoagulación luego de un sangrado cerebral podría considerarse luego de un cuidadoso análisis de riesgo/beneficio. En especial si la causa fue no traumática, si el sangrado fue profundo y las neuroimágenes no muestran micro sangrados y no son sugestivas de angiopatía amiloide. En estos casos, con los anticoagulantes directos se sugieren pautas similares a los AVK. Aguardar para el reinicio al menos dos y hasta cuatro a ocho semanas del sangrado y utilizar la menor dosis eficaz del DOAC<sup>198</sup>.

El reinicio de la anticoagulación con un DOAC, luego de un evento trombótico cerebral dependerá de la gravedad del ictus, riesgo de recidiva y presencia de transformación hemorrágica. Considerar un período sin anticoagulación según el tipo de ACV utilizando la regla del 1-3-6-12 que significa esperar para el reinicio del DOAC un día en el caso de un AIT (evento isquémico transitorio), 3 días en un ACV menor sin secuelas, 6 días en un ACV moderado con secuelas motoras y al menos 12-14 días en caso de un evento mayor con secuelas graves. En todos los casos controlar que no haya una transformación hemorrágica.

Se deben descartar primero otras afecciones no cardioembólicas que pueden provocar isquemia, como un infarto cerebral profundo por hipertensión o una obstrucción carotídea por placas ateromatosas<sup>8, 9</sup>. El fallo terapéutico en pacientes adherentes, en especial si el riesgo cardioembólico es elevado, fue descrito en pacientes con bajas concentraciones de DOAC. En estos casos se sugiere modificar otros factores de riesgo vascular, agregar estatinas y rotar a dabigatrán 150 mg o AVK que permiten un monitoreo cercano. En casos recurrentes se podrá considerar el cierre de la orejuela.

Los DOACs son anticoagulantes que permiten una mayor libertad en el manejo de los pacientes anticoagulados, pero justamente por eso debemos instruir adecuadamente a los enfermos tratados con estos agentes. La educación del paciente y de su familia pasa a ser especialmente relevante y para ello los profesionales de la salud que indiquen DOACs deben poder manejarlos apropiadamente, evitando situaciones de riesgo para el paciente.

Es prioritario asegurarnos de la adherencia y persistencia con el tratamiento, de que la dosis y la indicación del medicamento sea la correcta, de que los pacientes tengan una función renal adecuada para el DOAC que prescribimos y que cuenten con asesoramiento disponible ante una intervención quirúrgica o ante un sangrado o un nuevo evento trombótico.

Debemos conocer las contraindicaciones de los DOACs y que, a pesar de tener menos interferencia con otros medicamentos, de todas formas, algunos de ellos interfieren en el catabolismo y la concentración de DOACs en sangre.

### **Manejo de sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes orales directos**

#### **Medidas generales para el paciente con sangrado y anticoagulantes orales directos**

La hemorragia es el principal efecto adverso de los anticoagulantes y se asocia a un aumento en la mortalidad. Los eventos de sangrado con DOACs, en comparación con AVK, son menos graves, requieren menor cantidad de transfusiones, menor cantidad de días de internación, y tienen mejor pronóstico<sup>199, 200</sup>. Una de las características más relevantes de los DOACs es la franca disminución (cerca a 70%) en la incidencia de sangrado intracraneal en comparación con los AVK, así como menor volumen, expansión y mortalidad del hematoma intracraneal<sup>201</sup>. Aún a pesar de estas ventajas en términos de seguridad, frecuentemente tendremos que enfrentarnos con pacien-

tes que tengan algún episodio de sangrado mayor bajo tratamiento anticoagulante con DOACs<sup>202, 203</sup>. Este tipo de complicaciones deben ser siempre tratadas como una urgencia (Fig. 3). La gravedad del sangrado y la presentación clínica es determinante del comportamiento médico frente a estas situaciones.

Generalmente los sangrados menores son transitorios y no requieren ajuste de dosis del DOAC. Se sugiere solo suspender transitoriamente una dosis del anticoagulante o simplemente el retraso en el horario de la próxima toma. Se debe verificar que la dosis sea la correcta para el paciente, que la función renal sea adecuada para esa dosis, revisar la medicación concomitante u otros cambios o modificaciones en la rutina del paciente. En caso de epistaxis anterior se debe evaluar la cauterización local de la mucosa nasal. Ante una hematuria descartar una infección urinaria o un factor local como un pólipo. La hipermenorrea asociada a rivaroxabán podría requerir un cambio en el anticoagulante.

Por el contrario, ante un sangrado clínicamente significativo o grave la conducta no es diferente a un sangrado por otra droga anticoagulante. Cada centro debería desarrollar protocolos propios de manejo de sangrado que incluyan medidas generales de soporte y el uso, eventualmente, de agentes reversores o de factores prohemostáticos, además de recomendaciones de control hemodinámico, manejo de fluidos y monitoreo de la coagulación acorde con la gravedad de la hemorragia. Se debe suspender inmediatamente el anticoagulante oral directo y cualquier otro agente antitrombótico concomitante que el paciente pudiera estar recibiendo, como AAS. Se deberá hacer el mayor esfuerzo para registrar la dosis y hora de la última toma del DOAC, y si pasaron < 2-4 horas de la toma es razonable la administración de carbón activado 1 g/kg (30-60 gramos de carbón activado diluido)

que reduce cerca de 50% la absorción del anticoagulante directo en las primeras horas. Si pasaron más de 6 horas desde la ingesta la efectividad del adsorbente se reduce a menos del 30%<sup>203, 204</sup>.

La presencia de compromiso hemodinámico es siempre un signo de sangrado mayor que compromete potencialmente la vida y su manejo debiera ser similar al del sangrado crítico. En este punto es importante considerar transfundir plaquetas si el paciente se encuentra recibiendo concomitantemente antiagregantes plaquetarios (ticagrelor requiere mayor cantidad de concentrados por ser un inhibidor reversible de las plaquetas). Se debe obtener urgente un laboratorio con hemograma y recuento de plaquetas, TP, APTT, TT (para determinar la presencia de dabigatrán), creatinina y hepatograma. La complejidad en la toma de decisiones sobre el uso de hemoderivados hace recomendable que en forma temprana se consulte con especialistas en hematología para acompañar el caso<sup>15</sup>. Se deben implementar de inmediato medidas para controlar el sitio de sangrado (por ejemplo, de ser posible compresión directa del lugar de sangrado). En una hemorragia digestiva considerar hacer estudios endoscópicos (video-endoscopia digestiva alta y video-colonoscopy) para poder implementar medidas hemostáticas locales. Este aspecto es, frecuentemente, una situación de discordia entre los equipos de atención en emergencia y el servicio de gastroenterología. Es recomendable buscar el momento apropiado para realizar los estudios endoscópicos de urgencia en este contexto y corregir los factores que podrían modificarlo. Esta conducta debe ser discutida con antelación a la presentación de una emergencia, mediante el desarrollo de protocolos institucionales. En algunos casos puede ser necesario el equipo de radiología intervencionista<sup>15, 203-206</sup>.

Fig. 3.– Manejo de sangrado con los anticoagulantes orales directos



DOAC: anticoagulante oral directo, VEDA: videoendoscopia, GR: glóbulos rojos; IV: intra venoso; CFP: concentrado factores protrombóticos, aCFP: concentrado factores protrombóticos activados

En ciertas situaciones de mayor gravedad se deberá considerar la opción de revertir el efecto de la droga anticoagulante con medicación específica. Estas situaciones comprenden: todo sangrado que amenace la vida del enfermo, sangrado mayor persistente, a la caída de hemoglobina > 5 g/dl, necesidad de transfusión > 4 unidades de glóbulos rojos (UGRD), sangrado que produce descompensación hemodinámica y que no responde luego de al menos 1 hora de reanimación con fluidos (o con requerimiento de inotrópicos para sostener la presión), o pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos en el contexto de un sangrado mayor. También es importante tener en cuenta los sangrados que comprometen “espacios pequeños no compresibles” o que comprometan la funcionalidad de órganos como cualquier hemorragia en el sistema nervioso central, intraocular, pericárdio, retroperitoneal, vía aérea (esto incluye epistaxis posterior), hemotórax o intraarticular/muscular. Estas situaciones requieren fuertemente la consideración de revertir el efecto del DOAC<sup>203, 204</sup>. Debemos tener en consideración que utilizar alguno de los antidotos para un agente anticoagulante no es equivalente a revertir la causa del sangrado y siempre se deberá realizar el mayor esfuerzo en hallar el origen del sangrado y eventualmente tratar o realizar acciones para mitigar la pérdida de sangre con las medidas apropiadas para cada caso. Todo sangrado en un paciente anticoagulado requiere de una estrategia que permita determinar si existe una lesión que causó el evento, independientemente de las acciones necesarias para cohibir y manejar la hemorragia desde la hemostasia<sup>206</sup>. Es en estas situaciones en las que se considerará la reversión del efecto de la droga anticoagulante.

Deberemos tener en cuenta que existen métodos de reversión específicos (agentes reversores específicos para la droga que está recibiendo el paciente) e inespecíficos (productos prohemostáticos que podrían favorecer la trombosis)<sup>203-205</sup>.

### **Agentes prohemostáticos o reversores inespecíficos**

El uso de plasma fresco congelado, concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados no deben usarse para manejo de sangrado en quienes están bajo tratamiento con DOACs, ya que no poseen efecto alguno para controlar el sangrado provocado por estos anticoagulantes. Tan solo se deben considerar en el contexto de un sangrado masivo que requiera reposición de factores de hemostasia. Tampoco será de utilidad el sulfato de protamina (agente reversor de la heparina no fraccionada y en menor medida de heparina de bajo peso molecular) o la vitamina K (droga que puede revertir el efecto de los AVK en el mediano plazo). En situaciones críticas, y ante la imposibilidad de contar con agentes reversores específicos, se deben utilizar concentrados de factores protrombóticos (CFP)

para intentar revertir el efecto de los DOACs. La dosis propuesta es 25-50 U/kg y puede repetirse según la respuesta clínica para todos los DOACs<sup>207, 208</sup>. Si es posible, se debe preferir CFP que contengan 4 factores (factores VII-II-IX y X) sobre los concentrados de 3 factores (concentrado con factores II-IX-X). El CFP activado es también una alternativa si no contamos con un agente reversor específico (aCFP en dosis 50-80 U/kg hasta un máximo de dosis de 200 U/kg/ día), especialmente en el caso de dabigatrán; sin embargo, no hay datos clínicos adecuados sobre su eficacia y seguridad. El Factor VII activado recombinante (dosis 90 µg/kg) ha sido menos consistente en los estudios en voluntarios sanos y se recomienda como última alternativa en pacientes con sangrado crítico por un DOAC sin respuesta a otras medidas como los CFP<sup>207</sup>. Otros agentes que pueden usarse como adyuvantes son el ácido tranexámico (dosis de 15-30 mg/kg endovenoso o 1000 mg en infusión de 10 minutos); especialmente en sangrados mucosos o asociados a trauma grave. Otra medida adicional, en el caso del dabigatrán, es forzar la diuresis, ya que se elimina predominantemente por vía renal. Y debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas (35%) el dabigatrán es el único DOAC potencialmente hemodializable. Una hemodiálisis de 2 a 4 horas reduce 50-60% la concentración de dabigatrán, pero en un paciente con un sangrado crítico generalmente hacer este procedimiento no es posible<sup>15, 203-206</sup>.

### **Agentes reversores específicos**

Sin lugar a duda estos son los agentes de elección ante las situaciones de emergencia descriptas. En la actualidad existen dos drogas que poseen esta funcionalidad: 1) idarucizumab: una fracción de un anticuerpo monoclonal humanizado que revierte en forma específica el efecto del dabigatrán, y único agente reversor disponible en Argentina; y 2) andexanet-alfa: un factor Xa recombinante modificado que no posee actividad enzimática y que posee capacidad de revertir el efectos de todos los inhibidores directos (xabanes: rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán) e indirectos (heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux) del FXa. Sin embargo, el andexanet-alfa, se encuentra comercialmente disponible solo en EE.UU. y Europa. Una particularidad del uso de estos agentes reversores es que ambas drogas fueron evaluadas en ensayos clínicos no controlados en los que la decisión de reversión se basó en elementos clínicos independientemente del resultado de pruebas o estatus de coagulación del paciente. Por lo que la recomendación sobre el uso en emergencias de estos reversores se basa en la valoración clínica de la situación sin requerir el resultado de cualquier prueba de coagulación. Esto es así, no solo porque su uso está únicamente indicado en situaciones críticas (de amenaza de vida) donde no podemos esperar los resultados de estudios de hemostasia,

sino también por la falta de disponibilidad y complejidad de las pruebas específicas de coagulación para valorar el efecto de los DOACs y por la poca utilidad clínica de las pruebas de coagulación basales.

El idarucizumab es el agente reversor del dabigatrán, y se encuentra aprobado para su uso desde 2015 en Argentina y en más de 60 países del mundo. Se trata de la fracción variable de un anticuerpo monoclonal específico que demostró efectividad en estudios hechos en pacientes con sangrado crítico o con requerimiento de cirugía de urgencia (requerimiento quirúrgico dentro de las 6 horas de presentación en la emergencia)<sup>209-211</sup>. La dosis para utilizar en todos los casos en que se considere la reversión de dabigatrán es de 5 gramos intravenosos: 2 frascos de 2.5 g cada uno administrados por vía intravenosa en bolo lento o infusión rápida, con un tiempo entre frasco no mayor a 10 a 15 minutos. Su dosis de 5 g es fija, independientemente de la edad, función renal o dosis de dabigatrán que estuviera tomando el paciente<sup>206-211</sup>. Los frascos ya poseen la droga preparada para la administración sin requerimiento de reconstitución o preparación específica. El idarucizumab revierte en minutos el efecto del dabigatrán en forma completa, sostenida e inmediata normalizando las pruebas de coagulación. No se han registrado complicaciones protrombóticas asociadas a su uso, si bien no hay estudios aleatorizados controlados que lo hayan comparado con estrategias de reversión inespecíficas<sup>212</sup>. Tampoco se ha observado generación de autoanticuerpos con significado clínico en los estudios clínicos<sup>213</sup>. Como el efecto del anticuerpo es de apenas unas horas, se puede reiniciar el tratamiento con dabigatrán a las 24 horas del uso del antídoto ya que no tiene efecto residual, si bien en un paciente con sangrado mayor no se recomienda el uso de dabigatrán tan cercano al evento clínico. Al no poseer efecto sobre otras drogas antitrombóticas, es posible iniciar estrategias de tromboprofilaxis (HBPM, por ejemplo) dentro de las 24 horas de haberlo administrado. Refrigerado a temperatura entre 2° a 8 °C su vida útil es cercana a 30 meses<sup>209</sup>.

El andexanet es un agente reversor de inhibidores del FXa que no está disponible en nuestro medio. La dosis del andexanet es diferente según el tiempo transcurrido desde la última ingesta del anticoagulante, y también debe ajustarse acorde al DOAC anti-Xa que se quiera revertir<sup>202</sup>. Por ejemplo, para apixabán se utiliza una dosis menor que la dosis recomendada para rivaroxabán, y a su vez esta se debe ajustar acorde a si pasaron más de ocho horas de la última toma del DOAC. Su administración es en forma de bolo endovenoso asociado a una infusión continua de entre 2 a 4 horas posterior al bolo, por lo que, si bien su efecto es inmediato, para lograrlo se debe completar la administración completa demorando todo el proceso entre 3 a 4 horas mínimo. El agente viene en viales como polvo liofilizado que debe ser reconstituido para su administración. Todas estas circunstancias dificultan su manejo en

emergencias. El estudio clínico que promovió su aprobación contempló la reversión en situaciones clínicas de sangrado que amenaza la vida, por lo cual no se encuentra aprobado en la actualidad para reversión en contexto de requerimiento de procedimientos quirúrgicos de emergencias<sup>214</sup>. Si bien posee una corta vida media, su efecto reversor de los inhibidores del FXa hace que potencialmente sea difícil iniciar en forma temprana estrategias de tromboprofilaxis con HBPM. A diferencia del idarucizumab, el uso de andexanet se ha asociado a una elevación de factores pro-trombóticos posteriores a su infusión y eventualmente a un aumento del riesgo de trombosis, por lo que su uso debe preservarse específicamente a situaciones que amenazan la vida en donde la relación riesgo/beneficio avale su utilización<sup>214</sup>. El costo de este agente reversor es significativamente más caro que el del reversor del dabigatrán. Pero tiene la ventaja de inhibir a cualquiera de los agentes anti Xa incluidas las HBPM y pentasacáridos.

### **Protocolo sugerido de manejo de sangrado severo con anticoagulantes orales directos<sup>15, 203-206</sup>**

- 1) Se debe suspender inmediatamente el anticoagulante directo y cualquier otro agente antitrombótico como antiagregantes.
- 2) Registrar la dosis y hora de la última toma del DOAC con la familia.
- 3) Si pasaron menos de 2-4 horas de la toma administrar carbón activado 1 g/kg (30-60 g de charcoal activado diluido) que reduce 50% la absorción del anticoagulante en las primeras horas. No usarlo si pasaron más de 6 hrs de la ingesta del DOAC.
- 4) Hacer el sostén hemodinámico de acuerdo con la pérdida de sangre (manejo de sangrado crítico).
- 5) Considerar transfusión de plaquetas si toma antiagregantes (ticagrelor requiere mayor cantidad de concentrados por ser un inhibidor reversible de las plaquetas).
- 6) Se debe obtener urgente un laboratorio con hemograma y recuento de plaquetas, TP, APTT, TT (para el dabigatrán), creatinina y hepatograma.
- 7) Siempre se debe notificar al hematólogo para que participe en la toma de decisiones.
- 8) Se deben implementar de inmediato medidas para controlar el sitio de sangrado (compresión directa del lugar de sangrado).
- 9) En una hemorragia digestiva considerar hacer una video endoscopia alta y baja de urgencia para poder implementar medidas hemostáticas locales. En algunos casos puede ser necesario el equipo de radiología intervencionista.
- 10) El uso de plasma fresco congelado o crioprecipitados no corregirá el sangrado producido por los DOACs y no debe usarse. Tampoco el sulfato de protamina o vitamina K.
- 11) En el caso del dabigatrán se recomienda forzar la diuresis y debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas

cas (35%) es el único potencialmente hemodializable si no contamos con el antídoto. Una hemodiálisis de 2-4 horas reduce 50-60% la concentración de dabigatrán, pero en un paciente con un sangrado crítico generalmente esto no es posible.

12) Ante un sangrado con riesgo de vida considerar el uso de agentes prohemostáticos como CFP y CFP activados o de agentes reversores específicos como idarucizumab yandexanet

El manejo del sangrado con DOACs debe estar siempre protocolizado en la institución donde se atiende el paciente y debe ser multidisciplinario y apropiado a las características del evento.

De acuerdo con la gravedad de la hemorragia y al tipo de anticoagulante directo debemos considerar el uso de agentes prohemostáticos, de agentes reversores específicos y de agentes coadyuvantes para detener el sangrado.

Los DOACs son anticoagulantes y como tales provocarán un mayor riesgo de hemorragias, especialmente en pacientes frágiles con comorbilidades, que ingieran simultáneamente antiagregantes o que deterioren su función renal.

### Rol de las clínicas de anticoagulación para el uso de los anticoagulantes orales directos

Las clínicas de anticoagulación originalmente fueron diseñadas para dar a los pacientes cuidado efectivo y seguro sobre el uso de los AVK. Sin la necesidad del monitoreo del RIN y ajuste personalizado de dosis, con estos nuevos agentes se ha cuestionado el rol de las unidades de control de pacientes anticoagulados, especialmente cuando se promociona la independencia que nos brindan los DOACs, que permite evitar la consulta mensual con el análisis de sangre. Pero con la diversidad de drogas anticoagulantes con que contamos y la posibilidad de indicación por parte de médicos generales, posiblemente las clínicas de anticoagulación deban redimensionarse, con nuevos roles en el manejo de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales.

La clínica de anticoagulación puede ser una herramienta útil para reforzar la eficacia y seguridad de los DOACs<sup>215, 216</sup>. Basta con considerar algunas de las características de una clínica de anticoagulados para entender el rol que pueden desempeñar: 1) Tienen disponibilidad para la consulta con un especialista en anticoagulación y para un rápido control ambulatorio luego de ser evaluados en la emergencia con el tratamiento inicial. 2) Tienen la posibilidad de una educación sistemática del paciente que comienza un tratamiento con estos agentes, sin

necesidad de concurrir todos los meses al monitoreo de sangre. En este sentido la clínica es fundamental para el asesoramiento de médicos y pacientes al momento de seleccionar el anticoagulante ideal, la dosis y duración del tratamiento para cada caso. El médico a cargo debe considerar el tiempo en rango terapéutico, si estaba medicado con un AVK, la adherencia al tratamiento, indicaciones y contraindicaciones de cada medicamento, los costos y disposición del paciente. 3) Las clínicas de anticoagulación pueden reforzar y estimular la adherencia y persistencia con el tratamiento anticoagulante. Se sabe que, con el tiempo, como en todo tratamiento crónico, se pierde la *compliance* con la ingesta de la medicación, especialmente si el paciente no percibe un beneficio clínico con el uso del anticoagulante. 4) También deben ayudar a minimizar los riesgos de sangrado adaptando la consulta para resolver dudas en cada paciente individual; y ante la eventualidad de una hemorragia es el lugar natural de consulta sobre uso de drogas prohemostáticas y eventualmente, de agentes reversores específicos. 5) En la clínica de anticoagulación se debe expandir el conocimiento sobre el uso correcto de los DOACs, que se modifica permanentemente y así evitar errores comunes que hemos visto en profesionales no habituados a manejar estos medicamentos<sup>13, 215</sup>.

El paciente anticoagulado debe tener un lugar de contacto para resolver una complicación relacionada con el tratamiento anticoagulante, ya sea trombótica o hemorrágica. También podrá consultar en todo momento sobre como suspender el tratamiento en forma segura ante una cirugía o un procedimiento odontológico y especialmente sobre cuándo reiniciarlo sin riesgo de sangrado. Aún en el caso de un sangrado menor, como una epistaxis auto-limitada o la presencia de hematomas, se generará una situación de angustia en el paciente y la tendencia será suspender toda la medicación antitrombótica. Esto tiene una trascendencia clínica relevante ya que, dependiendo del paciente, puede quedar expuesto a una complicación trombótica innecesaria. Contar con un consultor para estas circunstancias en una clínica de anticoagulación ayudara a resolver las dudas y mejorar la *compliance* con el tratamiento. El paciente anticoagulado debe poder acceder a la receta del medicamento con tiempo, debe tener la posibilidad de un contacto para la emergencia y, sobre todo, debe conocer todas las ventajas y desventajas de los DOACs. El ámbito de la clínica de anticoagulación es el lugar adecuado para definir con el hematólogo cuánto tiempo debe permanecer anticoagulado y con que dosis, si se requieren o no estudios complementarios como un seguimiento con ecografía, si hay que medir marcadores como el dímero-d o incluso si se debe solicitar un estudio de trombofilia<sup>85, 215</sup>. Es el lugar donde el paciente puede ser instruido sobre la trascendencia de no suspender el tratamiento antes de tiempo, donde el contacto con el grupo familiar puede ayudar a aceptar y comprender

la importancia de la anticoagulación. Es donde el hematólogo podrá considerar desescalar la dosis de un tratamiento según el riesgo de cada caso individual. La clínica de anticoagulación debe priorizar la educación del paciente, y si es posible, entregarle material escrito incluido una cartilla con información sobre el tratamiento anticoagulante y que cosas tiene permitido o no hacer (ver anexo 2). También es el lugar donde, como todo paciente anticoagulado, pueda eventualmente firmar el consentimiento informado sobre lo que significa estar anticoagulado, en el que figuren los riegos y eventuales complicaciones de este tratamiento.

Las clínicas de anticoagulación son el lugar natural para la consulta y educación de los pacientes anticoagulados. Los DOACs son medicamentos nuevos y no siempre los médicos que los prescriben pueden resolver todos los escenarios de estos complejos pacientes.

Contar con un centro de consulta disponible las 24 horas para el asesoramiento de médicos y pacientes sin duda ayudará a optimizar el tratamiento con los anticoagulantes orales directos.

## Conclusiones

Desde hace unos años el manejo de los pacientes anticoagulados ha cambiado y lo que parecía que nunca llegaría se ha instalado en nuestra actividad cotidiana con nuevos medicamentos que tienen un perfil farmacodinámico más favorable y que provocan menos sangrados y no requieren del control mensual de coagulación ni de frecuentes cambios de dosis. Múltiples estudios prospectivos simultáneos, con más de 50 mil pacientes aleatorizados para recibir un DOAC o el tratamiento convencional con heparina y AVK han permitido sumar una cantidad de evidencia que avala su uso, como nunca había pasado con otro agente anticoagulante. Y la experiencia con estudios de la vida real ha corroborado los resultados de los trabajos aleatorizados con DOACs, pero en una población mucho más numerosa y heterogénea, sin los estrictos criterios de exclusión de los estudios clínicos prospectivos que se hicieron inicialmente para validar estos medicamentos. En algún aspecto estas publicaciones de fase IV simulan mejor la forma en que usamos en el consultorio cotidiano a los DOACs y pareciera que son igualmente seguros y efectivos. Sin embargo, su uso debe ser correctamente valorado por el profesional de salud, que muchas veces, por no estar acostumbrado al manejo de pacientes anticoagulados, comete errores y hasta puede generar un daño. No de-

bemos dejar de considerar que la educación de nuestros colegas es prioritaria con una clase diferente de drogas que resultan mucho más sencillas de utilizar, pero que al mismo tiempo pueden provocar complicaciones de sangrado o de trombosis tan frecuentemente como las que ocurren con los clásicos AVK.

Si el paciente NO tiene buena adherencia al tratamiento las virtudes de los DOACs desaparecen. Al tratarse de un medicamento oral que no requiere controles de coagulación se corre el riesgo, por parte del paciente, de banalizar al tratamiento anticoagulante y por lo tanto de tener complicaciones trombóticas y de sangrado que no se vieron en los estudios clínicos. Por eso fidelizar la adherencia es fundamental. El ajuste de dosis para cada paciente individual y la decisión de cuál de todos los DOACs disponibles utilizar es otro problema que debe enfrentar el médico que inicia un tratamiento anticoagulante. Y no siempre se toma la mejor alternativa, adecuada a la posibilidad de sangrado y de trombosis de cada caso, con el riesgo de provocar complicaciones, solo por elegir mal el agente anticoagulante.

Es posible que aprovechar la experiencia de las clínicas de anticoagulación sea, en este sentido, una ventaja. De esta forma es claro que no podemos cerrar las puertas de este recurso que ya tenemos disponible, y que puede solucionar las frecuentes eventualidades y consultas que surgen en el complejo mundo del paciente anticoagulado.

Debemos aprender a usar los anticoagulantes orales directos sabiamente, considerando no solo los mejores resultados de los estudios clínicos, sino también las diferentes realidades de cada paciente, de tal manera que las ventajas de estas drogas nuevas se vean reflejadas en un cambio que beneficie a todos.

Estas recomendaciones para el manejo de DOACs buscan orientar al médico sobre problemas cotidianos al momento de usar alguno de los nuevos agentes anticoagulantes. Los DOACs son mejores medicamentos y si los sabemos utilizar en forma correcta estaremos brindando un beneficio al sistema de salud, pero especialmente a nuestros pacientes del consultorio, que en definitiva es lo único que importa.

**Agradecimientos:** A la Pontificia Universidad Católica Argentina en cuyo marco se desarrolló este Consenso y especialmente a la directora del Posgrado de alta gestión de Calidad en Servicios de Salud de la Facultad de Medicina, Dra. María Cristina Ferrari.

A los laboratorios Bayer SA, Boehringer Ingelheim y Pfizer de Argentina por haber contribuido con los fondos necesarios para esta publicación. Cabe aclarar que ninguno de los laboratorios participó del contenido ni en las recomendaciones del manuscrito.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

- Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost* 2011; 9 Suppl 1: 12-9.
- Burnett AE, Mahan CE, Vazquez SR, Oertel LB, Garcia DA, Ansell J. Guidance for practical management of the direct oral anticoagulants (DOACs) in VTE treatment. *J Tromb Thrombolysis* 2016; 41: 206-32.
- Lippi G, Gosselin R, Favaloro EJ. Current and emerging direct oral anticoagulants: state-of-the-art. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 490-501.
- Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. New antithrombotic drugs: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl): e120S-e151S.
- Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013; 13: 33-41.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American society of hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020; Oct 13: 44693-738.
- Cesarman-Maus G, Ruiz-Argüelles GJ. News in the Indications of direct oral anticoagulants according to the american college of chest physicians 2016 guidelines. *Curr Drug Metab* 2017; 18: 651-56.
- NICE guidelines: Anticoagulants, including direct-acting oral anticoagulants (DOACs). En <https://www.nice.org.uk/guidance/kt16>; consultado septiembre 2021.
- Albaladejo GE, García Frade J, Lopez Fernandez MF, et al. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (sociedad española de hematología y hemoterapia/sociedad española de trombosis y hemostasia) ed 2021. En: <https://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>; consultado noviembre 2021.
- Ceresetto JM. Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación. *Acta Bioquím Clin Latinoam* 2016; 50: 181-92.
- Pengo V, Crippa L, Falanga A, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011; 106: 868-76.
- Tran H, Joseph J, Young L, et al. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Intern Med J* 2014; 44: 525-36.
- Barnes GD, Nallamothu BK, Sales AE, Froehlich JB. Reimagining anticoagulation clinics in the era of direct oral anticoagulants. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 182-5.
- Banerjee A, Lane DA, Torp-Pedersen C, Lip GYH. Net clinical benefit of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus no treatment in "real world" atrial fibrillation population: a modelling analysis based on a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2012; 107: 584-9.
- Heidbuechel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-51.
- Majeed A, Hwang HG, Connolly SJ, et al. Management and outcomes of major bleeding during treatment with dabigatran or warfarin. *Circulation* 2013; 128: 2325-32.
- Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363-72.
- Douxflis J, Tamigniau A, Chatelain B, Goffinet C, Dogné JM, Mullier F. Measurement of non-VKA oral anticoagulants versus classic ones: the appropriate use of hemostasis assays. *Thromb J* 2014, 4: 12-24.
- Konkle BA. Monitoring target-specific oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014: 329-33.
- Dale BJ, Chan NC, Eikelboom JW. Laboratory measurement of the direct oral anticoagulants. *Br J Haematol* 2016; 172: 315-36.
- DeWald TA, Becker RC. The pharmacology of novel oral anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 217-33.
- Huisman MV, Lip GYH, Diener HC, Brueckmann M, van Ryn J, Clemens A. Dabigatran etexilate for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: resolving uncertainties in routine practice. *Thromb Hemost* 2012; 107: 838-47.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-50.
- Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 292-303.
- Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1354-73.
- Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor. *Circulation* 2011; 123: 1436-50.
- Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1885-9.
- Singh T, Maw TT, Henry BL, et al. Extracorporeal therapy for dabigatran removal in the treatment of acute bleeding: a single center experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1533-9.
- Ceresetto J, Bottaro F. Idarucizumab: antídoto del dabigatran. *Revista Hematología* 2019; 22: 315-21.
- Byon W, Garonzik S, Boyd RA, Frost CE. Apixaban: a clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic review. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1265-79.
- Harder S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thromb J* 2014; 12: 22.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.
- Lip GYH. Stroke in atrial fibrillation: epidemiology and thromboprophylaxis. *J Thromb Hemost* 2011; 9 (Suppl 1): 344-51.
- Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ.

- Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-72.
35. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJG, 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.
  36. Green CJ, Hadorn DC, Bassett K, Kazanjian A. Anticoagulation in chronic nonvalvular atrial fibrillation: a critical appraisal and meta-analysis. *Can J Cardiol* 1997; 13: 811-5.
  37. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-51.
  38. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-91.
  39. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-92.
  40. Doval H, Tajer C. Arritmias, Fibrilación Auricular. En Evidencias en cardiología, IX ed., Tomo IV Buenos Aires, Argentina: Ediciones Gedic 2019, Vol. 4, pp 800-90.
  41. Gallagher MM, Hennessy BJ, Edvardsson N, et al. Embolic complications of direct current cardioversion of atrial arrhythmias: association with low intensity of anticoagulation at the time of cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 926-33.
  42. Brunetti ND, Tarantino N, De Gennaro L, Correale M, Santoro F, Di Biase M. Direct oral anti-coagulants compared to vitamin K antagonists in cardioversion of atrial fibrillation: an updated meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 45: 550-6.
  43. Brunetti ND, Tricarico L, Tilz R, et al. Lower major bleeding rates with direct oral anticoagulants in catheter ablation of atrial fibrillation: An updated meta-analysis of randomized controlled studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2020; 34: 209-14.
  44. Ge Z, Faggioni M, Baber U, et al. Safety and efficacy of nonvitamin K antagonist oral anticoagulants during catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2018; 36: e12457.
  45. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423-34.
  46. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-24.
  47. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509-24.
  48. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-15.
  49. Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2018 update. *Circulation* 2018; 138: 527-36.
  50. Angiolillo DJ, Bhatt D, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. A North American perspective: 2021 Update. *Circulation* 2021; 143: 583-96.
  51. Lip GYH, Collet J, Haude M, 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. *Europace* 2019; 21: 192-3.
  52. Sullivan AE, Nanna MG, Rao SV, et al. A systematic review of randomized trials comparing double versus triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2020; 96: E102-E109.
  53. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019; 40: 3757-67.
  54. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-33.
  55. Lee S, Rhee T, Kang D, et al. Meta-analysis of oral anticoagulant monotherapy as an antithrombotic strategy in patients with stable coronary artery disease and nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2019; 124: 879-85.
  56. Ullah W, Sattar Y, Shaukat M, Fischman D. Safety and efficacy of anticoagulant monotherapy in atrial fibrillation and stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2020; 81: 54-9.
  57. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2019; 381: 1103-13.
  58. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498.
  59. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612-76.
  60. Bonaca, MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020; 382: 1994-2004.
  61. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-57.
  62. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 366: 9-19.
  63. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al.; Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2781-9.
  64. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. results of the apixaban for prevention of acute ischemic and safety events (APPRAISE) trial. *Circulation* 2009; 119: 2877-85.
  65. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1319-30.
  66. Aboyans V, Bauersachs R, Mazzolai L, et al. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working

- group on cardiovascular pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2021; 42: 4013-24.
67. Camilli M, Lombardi M, Del Buono MG, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for the treatment of left ventricular thrombosis: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: e21-e25.
  68. Kido K, Ghaffar YA, Lee JC, et al. Meta-analysis comparing direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with left ventricular thrombus. *PLoS One* 2021; 16: e0252549.
  69. Dalia T, Lahan S, Ranka S, et al. Warfarin versus direct oral anticoagulants for treating left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Thromb J* 2021; 19: 7.
  70. Trongtorsak A, Thangjui S, Kewcharoen J, et al. Direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Cardiol* 2021; 76: 933-42.
  71. Saleiro C, Lopes J, De Campos D, et al. Left ventricular thrombus therapy with direct oral anticoagulants versus vitamin k antagonists: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2021; 26: 233-43.
  72. Gue YX, Spinthakis N, Egred M, Gorog DA, Farag M. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants versus warfarin for patients with left ventricular thrombus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiol* 2021; 142: 147-51.
  73. Alcalai R, Butnaru A, Moravsky G, et al. Apixabán vs. warfarin in patients with left ventricular thrombus, a prospective multicenter randomized clinical trial. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; pvab057.doi: 10.1093/ehjcvp/pvab057.
  74. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-14.
  75. Masri A, Gillinov AM, Johnston DM, et al. Anticoagulation versus antiplatelet or no therapy in patients undergoing bioprosthetic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2017; 103: 40-80.
  76. Carnicelli A, De Caterina R, Halperin J, et al. Edoxabán for the prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation and bioprosthetic valves. *Circulation* 2017; 135: 1273-75.
  77. Pokorney SD, Rao MP, Wojdyla DM et al. Apixaban use in patients with atrial fibrillation with bioprosthetic valves: insights from ARISTOTLE. *Circulation* 2015; 132: A17277.
  78. Kalra A, Raza S, Jafry B, et al. Off-label use of direct oral anticoagulants in patients receiving surgical mechanical and bioprosthetic heart valves. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e211259.
  79. Dangas GD, Tijssen JG, Wöhrle J, et al. A controlled trial of rivaroxaban after transcatheter aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2020; 382: 120-9.
  80. Collet JP, Montalescot G at the American College of Cardiology Virtual Annual Scientific Session (ACC 2021), May 15, 2021. Anti-Thrombotic Strategy to Lower All cardiovascular and Neurologic Ischemic and Hemorrhagic Events after Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis - ATLANTIS. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2021/05/14/01/58/ATLANTIS>
  81. Van Mieghem N, Unverdorben M, Hengstenberg C, et al. Edoxaban versus vitamin K antagonist for atrial fibrillation after TAVR. *N Engl J Med* 2021; 385: 2150-60.
  82. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-69.
  83. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2016; 149: 315-52.
  84. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood* 2020; 135: 305-16.
  85. Korin J. Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos. *Revista Hematología* 2017; 21: 302-9.
  86. Cohen AT, Hunt BJ. Is there a role for low-dose DOACs as prophylaxis? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2019; 2019:187-93.
  87. Ceresetto JM. Fibrinolíticos en tromboembolismo de pulmón. Nuevas alternativas para una indicación controvertida. *Medicina (B Aires)* 2018; 78: 265-71.
  88. Koopman MM, Prandoni P, Piovello F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. The tasman study group. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-7.
  89. Neumann I, Izcovich A, Aguilar R, et al. ASH, ABHH, ACHO, Grupo CAHT, Grupo CLAHT, SAH, SBHH, SHU, SOCHHEM, SOMETH, Sociedad Panameña de Hematología, SPH, and SVH 2021 guidelines for management of venous thromboembolism in Latin America. *Blood Adv* 2021; 5: 3032-46.
  90. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the hestia study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1500-7.
  91. Condliffe R. Pathways for outpatient management of venous thromboembolism in a UK centre. *Thromb J* 2016; 14: 47.
  92. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378: 41-8.
  93. Othieno R, Okpo E, Forster R. Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 1:CD003076.
  94. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv* 2021; 5: 927-74.
  95. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615-24.
  96. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017-23.
  97. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 411-21.
  98. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382: 1599-607.
  99. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 496-520.
  100. Carrier M, Wang TF. Direct oral anticoagulants and cancer-associated VTE: good for all, or just some? *Blood* 2020; 136: 669-73.
  101. Patel HK, Khorana AA. Anticoagulation in cancer patients: a summary of pitfalls to avoid. *Curr Oncol Rep* 2019; 21: 18.
  102. Samuelson BT, Lee A, Khorana AA, et al. Manage-

- ment of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018; 16: 1246-9.
103. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9: 841-4.
  104. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
  105. Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Benefits and risks of extended treatment of venous thromboembolism with rivaroxaban or with aspirin. *Thromb Res* 2018; 168: 121-9.
  106. Suryanarayan D, Schulman S. When the rubber meets the road: adherence and persistence with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and old oral anticoagulants in the real world—a problem or a myth? *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 852-9.
  107. Beyer-Westendorf J. What have we learned from real-world NOAC studies in venous thromboembolism treatment? *Thromb Res* 2018; 163: 83-91
  108. Lee LH. DOACs - advances and limitations in real world. *Thromb J* 2016; 14(Suppl 1): 17
  109. Bounameaux H, Haas S, Farjat AE, et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thromb Res* 2020; 191: 103-12.
  110. Ten Cate-Hoek AJ. Prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2: 209-19.
  111. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol* 2017; 226: 103-9.
  112. Kucher N, Aujesky D, Beer JH, et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS venous thromboembolism registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2016; 116: 472-9.
  113. Keller L, Marten S, Hecker J, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Venous thromboembolism therapy with rivaroxaban in daily-care patients: results from the dresden NOAC registry. *Int J Cardiol* 2018; 257: 276-82.
  114. Beyer-Westendorf J, Marten S, Tittl L, Naue C, Bornhäuser M. Venous thromboembolism therapy with apixaban in daily care patients: results from the Dresden NOAC registry. *TH Open* 2021; 5: e143-e51.
  115. López-Núñez JJ, Pérez-Andrés R, Di Micco P, et al. Direct oral anticoagulants or standard anticoagulant therapy in fragile patients with venous thromboembolism. *TH Open* 2019; 3: e67-e76.
  116. Søgaard M, Nielsen PB, Skjøth F, Kjældgaard JN, Coleman CI, Larsen TB. Rivaroxaban versus warfarin and risk of post-thrombotic syndrome among patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2018; 131: 787-94.
  117. Coleman CI, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, Mahan CE, Spyropoulos AC. Postthrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or warfarin for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2018; 24: 575-82.
  118. Prandoni P, Ageno W, Mumoli N, et al. Recanalization rate in patients with proximal vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Thromb Res* 2017; 153: 97-100.
  119. Li R, Yuan M, Cheng J, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus vitamin-K antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2020; 196: 340-8.
  120. Karathanos C, Nana P, Spanos K, et al. Efficacy of rivaroxaban in prevention of post-thrombotic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2021; 9: 1568-76.
  121. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2): e278S-e325S.
  122. National Guideline Centre (UK). Venous thromboembolism in over 16s: Reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018 Mar. PMID: 29697228.
  123. Stewart DW, Freshour JE. Aspirin for the prophylaxis of venous thromboembolic events in orthopedic surgery patients: a comparison of the AAOS and ACCP guidelines with review of the evidence. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 63-74.
  124. Venclauskas L, Llau JV, Jenny JY, Kjaersgaard-Andersen P, Jans Ø. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis: day surgery and fast-track surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35: 134-8.
  125. Diep R, Garcia D. Does aspirin prevent venous thromboembolism? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020: 634-41.
  126. Gromov K, Kristensen BB, Jørgensen CC, Hansen TB, Kehlet H, Husted H. Fast-track total knee arthroplasty. *Ugeskr Laeger* 2017; 179: V04170300, Danish. PMID: 28918788.
  127. Jørgensen CC, Petersen PB, Reed M, Kehlet H. Recommendations on thromboprophylaxis in major joint arthroplasty - many guidelines, little consensus? *J Thromb Haemost* 2019; 17: 250-3.
  128. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med* 2010; 363: 2487-98.
  129. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2765-75.
  130. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358: 2776-86.
  131. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2007; 370: 949-56.
  132. Primer Consenso sobre Fractura de Cadera en el Adulto Mayor [Coordinadores Acad. Jorge Neira; Acad. Julio Ravioli; Roberto Chuit], Buenos Aires: Academia Nacional de Medicina, 2021. En: <https://anm.edu.ar/wp-content/uploads/2021/11/Consenso-Fractura-Cadera-Adulto-Mayor.pdf>.
  133. Samama CM, Laporte S, Rosencher N, et al. Rivaroxaban or enoxaparin in nonmajor orthopedic surgery. *N Engl J Med* 2020; 382: 1916-25.
  134. Guntupalli SR, Brennecke A, Behbakht K, et al. Safety and efficacy of apixaban vs enoxaparin for preventing postoperative venous thromboembolism in women undergoing surgery for gynecologic malignant neoplasm: A randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2020;3: e207410.
  135. Cohen AT, Harrington RA, Goldhaber SZ, et al. Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2016; 375: 534-44.
  136. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, et al; Rivaroxaban for

- thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368: 513-23.
137. Ramacciotti E, Agati LB, Calderaro D, et al. Medically ill hospitalized patients for COVID-19 thrombosis extended prophylaxis with rivaroxaban therapy: rationale and design of the MICHELLE trial. *Am Heart J* 2021; 242: 115-22.
  138. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50: 72-81.
  139. Grupo CAHT y SAC. Toma de posición intersocietaria sobre recomendaciones para la prevención de eventos tromboticos venosos en viajes. *Rev Argent Cardiol* 2018; 86 (Supl 3): 1-8.
  140. Nunnally B, Josseaume J, Duchateau FX, et al. Anticoagulation and non-urgent commercial air travel: a review of the literature. *Air Med J* 2015; 34: 269-77.
  141. Wang TF, Zwicker JI, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1772-8.
  142. Wang Y, Wang M, Ni Y, Liang Z. Direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis in ambulatory patients with cancer. *Hematology* 2020; 25: 63-70.
  143. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019; 380: 711-9.
  144. Khorana AA, McNamara MG, Kakkar AK, et al. Assessing full benefit of rivaroxaban prophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer: thromboembolic events in the randomized CASSINI trial. *TH Open* 2020; 4: e107-e12.
  145. Mimier MK, Janczak DT, McBane RD, et al. Thrombosis of atypical location: how to treat patients in the era of direct oral anticoagulants? *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 604-8.
  146. Nepal G, Kharel S, Bhagat R, et al. Safety and efficacy of direct oral anticoagulants in cerebral venous thrombosis: a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2022; 145: 10-23.
  147. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5: 265-77.
  148. Naymagon L, Tremblay D, Zubizarreta N, et al. The efficacy and safety of direct oral anticoagulants in noncirrhotic portal vein thrombosis. *Blood Adv* 2020; 4: 655-66.
  149. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et al. International council for standardization in haematology (ICSH) recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2018; 118: 437-50.
  150. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, et al. 2021 update of the international council for standardization in haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2021; 121: 1008-20.
  151. Gosselin RC, Adcock DM, Douxfils J. An update on laboratory assessment for direct oral anticoagulants (DOACs). *Int J Lab Hematol* 2019; 41 (Suppl 1): 33-9.
  152. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 277-90.
  153. Gosselin RC, Adcock DM. The laboratory's 2015 perspective on direct oral anticoagulant testing. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 886-93.
  154. Testa S, Legnani C, Tripodi A, et al. Poor comparability of coagulation screening test with specific measurement in patients receiving direct oral anticoagulants: results from a multicenter/multiplatform study. *J Thromb Haemost* 2019; 14: 2194-201.
  155. Xu X, Liang Q. Dabigatran monitoring was influenced by thrombin time reagent with different thrombin concentration. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25: doi: 10.1177/1076029619867137.
  156. Martinuzzo ME, Forastiero R, Duboscq C, et al. False-positive lupus anticoagulant results by DRVVT in the presence of rivaroxaban even at low plasma concentrations. *Int J Lab Hematol* 2018; 40: e99-101.
  157. Duboscq C, Martinuzzo ME, Ceresetto J, et al. The fibrinogen prothrombin time-derived method is not useful in patients anticoagulated with low molecular weight heparins or rivaroxaban. *J Thromb Haemost* 2018;doi: 10.1111/jth.14158.
  158. Siriez R, Dogné JM, Gosselin R, Laloy J, Mullier F, Douxfils J. Comprehensive review of the impact of direct oral anticoagulants on thrombophilia diagnostic tests: practical recommendations for the laboratory. *Int J Lab Hematol* 2021; 43: 7-20.
  159. Van Ryn J, Stangier J, Haertter S, 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.
  160. Martinuzzo ME, Duboscq C, Lopez MS, et al. Rivaroxaban levels in patients' plasmas are comparable by using two different anti xa assay/coagulometer systems calibrated with two different calibrators. *Clin Lab* 2018; 64: 1091-5.
  161. Billoir P, Barbay V, Joly LM, Fresel M, Chrétien MH, Le Cam Duchez V. Anti-Xa oral anticoagulant plasma concentration assay in real life: rivaroxaban and apixaban quantification in emergency with LMWH calibrator. *Ann Pharmacother* 2019; 53: 341-7.
  162. Adcock DM, Hoefner DM, Kottke-Marchant K, Marlar RA, Szamosi DI, Warunek. Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma based coagulation assay and molecular hemostasis assays; Approved Guideline-Fifth Edition. *CLSI H21-5* 2008; 28: 1-33.
  163. Gosselin RC, Marlar RA. Preanalytical variables in coagulation testing: setting the stage for accurate results. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45: 433-48.
  164. Camm AJ, Cools F, Virdone S, et al. Mortality in patients with atrial fibrillation receiving nonrecommended doses of direct oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1425-36.
  165. Barra ME, Fanikos J, Connors JM, Sylvester KW, Piazza G, Goldhaber SZ. Evaluation of dose-reduced direct oral anticoagulant therapy. *Am J Med* 2016; 129: 1198-204.
  166. Nielsen PB, Skjøth F, Søgaard M, Kjældgaard JN, Lip GYH, Larsen TB. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356: 510.
  167. Stanifer JW, Pokorney SD, Chertow GM, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and advanced chronic kidney disease. *Circulation* 2020; 141: 1384-92.
  168. Chen A, Stecker E, A Warden BA. Direct oral anticoagulant use: a practical guide to common clinical challenges. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e017559.
  169. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlisater FA, Tsuyuki RT. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch. Int. Med* 2000; 160: 41-6.
  170. Poli D, Antonucci E, Ageno W, et al. Oral anticoagulation in very elderly patients with atrial fibrillation: results from the prospective multicenter START2-REGISTER study. *PLoS One* 2019; 14: e0216831.

171. Lobraico-Fernandez J, Baksh S, Nemeč E. Elderly bleeding risk of direct oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Drugs R D* 2019; 19: 235-45.
172. Chai-Adisaksopha C, Crowther M, Isayama T, Lim W. The impact of bleeding complications in patients receiving target-specific oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2014; 124: 2450-8.
173. Steiner T, Böhm M, Dichgans M, et al. Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants (DOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102: 399-412.
174. Myers B, Webster A. Heavy menstrual bleeding on rivaroxaban - comparison with apixabán. *Br J Haematol* 2017; 176: 833-5.
175. Koscielny J, Rosenthal C, von Heymann C. Update on direct oral anticoagulants (DOACs). *Hamostaseologie* 2017; 37: 267-75.
176. Prospecto de dabigatrán para su uso en la República Argentina, ANMAT. En: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2012/Dispo\\_0301-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0301-12.pdf); consultado agosto 2021.
177. Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1308-13.
178. Sebaaly J, Kelley D. Direct oral anticoagulants in obesity: an updated literature review. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 1144-58.
179. Prospecto de apixaban para su uso en la República Argentina, ANMAT. En: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Noviembre\\_2014/Dispo\\_7799-14.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2014/Dispo_7799-14.pdf); consultado septiembre 2021.
180. Prospecto de rivaroxaban para su uso en la República Argentina, ANMAT. En: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/Abril\\_2020/Dispo\\_2301-20.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2020/Dispo_2301-20.pdf); consultado septiembre 2021.
181. Herink MC, Zhuo YF, Williams CD, DeLoughery TG. Clinical management of pharmacokinetic drug interactions with direct oral anticoagulants (DOACs). *Drugs* 2019; 79:1625-34.
182. Di Minno A, Frigerio B, Spadarella G, et al. Old and new oral anticoagulants: food, herbal medicines and drug interactions. *Blood Rev* 2017; 31: 193-203.
183. Reilly PA, Conrad CA, Faaij RA, et al. Concomitant use of P-glycoprotein inhibitors with dabigatran or warfarin in the RE-LY trial (abstract 129). *Eur Heart J* 2011; 32: 6.
184. Vranckx P, Valgimigli M, Heidbuchel H. The significance of drug-drug and drug-food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 55-61.
185. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13: e005969.
186. Banerjee A, Benedetto V, Gichuru P, et al. Adherence and persistence to direct oral anticoagulants in atrial fibrillation: a population-based study. *Heart* 2020; 106: 119-26.
187. Spyropoulos AC, Brohi K, Caprini J, et al. and, Scientific and standardization committee communication: guidance document on the periprocedural management of patients on chronic oral anticoagulant therapy: recommendations for standardized reporting of procedural/surgical bleed risk and patient-specific thromboembolic risk. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 1966-72.
188. Gallo M, Penchasky D, Ceresetto J et al. Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos. *Guías de diagnóstico y tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología* 2021; 303-10.
189. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019; 179: 1469-78.
190. Wang Z, Xiang Q, Hu K, et al. Comparison of the safety and efficacy of direct oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation or venous thromboembolism in patients with renal impairment: Systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2021; 21: 643-57
191. Königsbrügge O, Meisel H, Beyer A, et al. Anticoagulation use and the risk of stroke and major bleeding in patients on hemodialysis: from the VIVALDI, a population-based prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2021; 19: 2984-96.
192. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol* 2019; 42: 774-82.
193. Pokorney S, Chertow GM. Renal hemodialysis patients allocated apixabán versus warfarin in atrial fibrillation - RENAL-AF, presented at the american heart association annual scientific sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, November 16, 2019. ClinicalTrials.gov identifier NCT02942407.
194. Reinecke H, Jürgensmeyer S, Engelbertz C, et al. Design and rationale of a randomised controlled trial comparing apixaban to phenprocoumon in patients with atrial fibrillation on chronic haemodialysis: the AXADIA-AFNET 8 study. *BMJ Open* 2018; 8: e022690.
195. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams Jr HP. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator: a science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009; 40: 2945-8.
196. Matute MC, Guillan M, Garcia-Caldentey J, et al. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemostasis* 2011; 106: 178-9.
197. Dempfle CE, Hennerici MG. Dabigatran and stroke thrombolysis. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30: 203-5.
198. Milling TJ Jr, Spyropoulos AC. Re-initiation of dabigatran and direct factor Xa antagonists after a major bleed. *Am J Emerg Med* 2016; 34: 19-25.
199. Makam RCP, Hoaglin DC, McManus DD, et al. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants approved for cardiovascular indications: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0197583
200. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res* 2014; 134: 627-32.
201. Ahmed A, Ahmed R, Ali SS, et al. Intracerebral hemorrhage outcomes in patients using direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists: a meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2020; 198: 106146.
202. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost* 2015; 113: 931-42.
203. Siegal D, Cuter A, Reversal of novel anticoagulants in patients with major bleeding. *J Thromb. Thrombolysis* 2013; 35: 391-8.

204. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23: 1612-76.
205. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019; 94: 697-709.
206. Bottaro FJ, Margan MM, Duboscq C, Ceresetto JM. Experiencia con idarucizumab como agente reversor de dabigatrán. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 405-10.
207. Elg M, Carlsson S, Gustafsson D. Effect of activated prothrombin complex concentrate or recombinant factor VIIa on bleeding time and thrombus formation during anticoagulation with a direct thrombin inhibitor. *Thromb Res* 2001; 101: 145-57.
208. Erenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-79.
209. Schiele F, van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-62.
210. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015; 373: 511-20.
211. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017; 377: 431-41.
212. Schmohl M, Glund S, Harada A, et al. Idarucizumab does not have procoagulant effects: assessment of thrombosis biomarkers in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2017; 117: 269-76.
213. Norris S, Ramael S, Ikushima I, et al. Evaluation of the immunogenicity of the dabigatran reversal agent idarucizumab during Phase I studies. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1815-25.
214. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med* 2016; 375: 1131-41.
215. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J, et al. Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para el uso de antagonistas de la vitamina K. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Suppl 4): 1-26.
216. Mohammad I, Korkis B, Garwood CL. Incorporating comprehensive management of direct oral anticoagulants into anticoagulation clinics. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 1284-97.

## ANEXO 1: Modelo de cartilla para el paciente anticoagulado con anticoagulantes orales directos

### INSTRUCCIONES PARA EL PACIENTE

#### DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDO

TELÉFONO DE CONTACTO:

ANTE UNA EMERGENCIA CONSULTE A:

– CARDIÓLOGO/CLÍNICO DE REFERENCIA:

– HEMATÓLOGO DE REFERENCIA:

– TELÉFONO DE CONTACTO ANTE UNA URGENCIA:

NIVEL DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO en FA

SCORE CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC: RIESGO MODERADO (1 punto) RIESGO ALTO (> 1 punto)

Insuficiencia cardíaca:(1punto) Enfermedad vascular arterial (1punto)

Hipertensión arterial en tratamiento:(1punto) Sexo femenino:(1 punto)

Edad entre 65 y 74 años:(1punto) Diabetes:(1punto)

Edad mayor a 75 años:(2 puntos) Historia de ACV/AIT:(2 puntos)

Sumar 1 punto por cada una de las condiciones presentes excepto para ACV/AIT y edad mayor a 75 años que suma 2 puntos cada uno.

CÁLCULO DE ACLARAMIENTO DE CREATININA:

RIESGO DE SANGRADO:

DOSIS DE ANTICOAGULANTE INDICADA:

Fecha de inicio de anticoagulación:

¿Toma ASPIRINA?

### RECOMENDACIONES PARA EL PACIENTE TRATADO CON ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

¿QUE ES ESTAR ANTICOAGULADO? SU DOCTOR LE HA INDICADO UN TRATAMIENTO MUY IMPORTANTE PARA USTED. Este tratamiento se llama anticoagulación oral y evita que se formen trombos o coágulos en su organismo. Normalmente la sangre circula en forma líquida por el corazón sin coagularse, pero en su caso la sangre puede formar un trombo que al desprenderse podría provocar un grave daño cerebral o una embolia pulmonar.

En algunos casos el riesgo de formar un coágulo se debe a un trastorno en el ritmo cardíaco denominado FIBRILACION AURICULAR. Esta arritmia muchas veces no produce ninguna molestia y otras veces solo genera un aumento en los latidos cardíacos. Hasta parece una enfermedad benigna sin mayores consecuencias. Sin embargo, existe la posibilidad de que, si usted tiene ciertos factores predisponentes, por culpa de la arritmia se formen coágulos de sangre en las paredes de su corazón y provocar un ACCIDENTE CEREBRO VASCULAR o ACV. Más de la mitad de estos temidos cuadros son mortales o dejan importantes secuelas neurológicas. Por lo tanto, prevenir esta complicación es probablemente la mejor medida de tratamiento que su médico puede tomar para protegerlo.

Otras veces se necesita estar anticoagulado porque se formó un coágulo en una pierna o en el pulmón TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA O TROMBOEMBOLISMO DE PULMON. En estos casos la duración del tratamiento dependerá de los factores que desencadenaron la trombosis, por lo que debe consultar con un hematólogo hasta cuándo debe permanecer anticoagulado.

En nuestro país existen diferentes medicamentos utilizados como anticoagulantes orales que impiden la formación de coágulos en el corazón en pacientes de alto riesgo. Recuerde que la ASPIRINA no es un anticoagulante por lo que no puede reemplazar a estos medicamentos. Los anticoagulantes directos que usted recibe son muy distintos a los clásicos antagonistas de la vitamina K como acenocumarol o warfarina. Existen tres ANTICOAGULANTES DIRECTOS EN ARGENTINA, EL DABIGATRÁN, EL APIXABÁN Y EL RIVAROXABÁN.

Entre otras ventajas, estos medicamentos no requieren controles de coagulación para verificar su efectividad y no se necesita tener una dieta diferente, puesto que no son afectados por los alimentos. Actúan inhibiendo en forma específica a ciertos factores de la coagulación. Al ser un anticoagulante diferente muchos médicos no están familiarizados con su manejo. Esta cartilla nos ayudará a utilizarlo bien. Por favor léala con cuidado, si es posible con su familia.

### QUÉ DEBE HACER TOMANDO ANTICOAGULANTES DIRECTOS

1) TOME TODOS LOS DÍAS SIN EXCEPCIÓN el MEDICAMENTO ANTICOAGULANTE. Algunos de ellos se toman una vez al día y otros dos veces al día (uno por la mañana y otro por la noche) Es muy importante que no abandone el tratamiento, ni siquiera por unos pocos días, porque en ese tiempo pueden formarse nuevamente los coágulos. NO TOMAR EL MEDICAMENTO SIGNIFICA NO ESTAR PROTEGIDO.

SI SE LE PASA EL HORARIO DE TOMAR EL ANTICOAGULANTE puede tomar el comprimido olvidado ESE MISMO DÍA. Si pasaron más de 12 horas, no lo tome y retome la siguiente dosis al horario habitual, pero no duplique la dosis.

2) Algunos de estos anticoagulantes se pueden guardar en un pastillero, pero tenga cuidado que no lo confunda con sus otros medicamentos. Por el contrario, el dabigatrán NO SE PUEDE SACAR DEL ENVASE (BLISTER) donde viene originalmente. Recuerde que siempre es recomendable conservar los medicamentos en su envase original. MANTENGA LOS COMPRIMIDOS DEL ANTICOAGULANTE EN UN LUGAR SEGURO, FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

3) ESTOS ANTICOAGULANTES SE PUEDEN TOMAR CERCANOS O ALEJADOS DE LAS COMIDAS porque no tienen ninguna interferencia con la dieta, por lo que usted puede ingerir cualquier tipo de alimentos sin inconvenientes, incluidas las verduras de hoja verde. El RIVAROXABÁN DEBE INGERIRSE CON ALMUERZO O CENA SIEMPRE.

4) Tenga siempre con usted esta GUÍA DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE. Recuerde que no todos los médicos están familiarizados con los nuevos anticoagulantes así que en cada consulta muestre su cartilla. ESTA CARTILLA DEBE SER SU CARTA DE PRESENTACIÓN ANTE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD.

5) En caso de viaje recuerde siempre llevar cantidad suficiente de comprimidos y su cartilla de anticoagulado.

6) COMUNÍQUESE DE INMEDIATO CON SU MÉDICO EN CASO DE SANGRADOS INUSUALES, recuerde que usted esta anticoagulado y que su sangre se encuentra más “licuada” que lo habitual.

7) AVISE A SU MÉDICO AL MENOS UNA SEMANA ANTES DE UNA CIRUGÍA O EXTRACCIÓN DENTARIA porque posiblemente tenga que suspender el anticoagulante previo al procedimiento.

### QUÉ NO DEBE HACER TOMANDO ANTICOAGULANTES DIRECTOS

1) EVITE LAS INYECCIONES INTRAMUSCULARES y no realice ningún procedimiento que requiera una punción profunda sin suspender el anticoagulante. Consulte a su médico antes.

2) CUÍDESE DE GOLPES Y CAÍDAS, su sangre está más liviana que lo habitual. En caso de un traumatismo importante consulte al Hospital de inmediato.

3) NO TOMÉ ASPIRINA O ANTIINFLAMATORIOS (como el ibuprofeno) a menos que su médico se lo indique. En caso de fiebre o dolor tome PARACETAMOL. Recuerde que el riesgo de sangrados se incrementa si toma juntos un anticoagulante más aspirina.

4) LOS NIÑOS Y LAS MUJERES EMBARAZADAS NO PUEDEN TOMAR ESTE MEDICAMENTO porque puede atravesar la placenta y podría ser peligroso para su bebe. Si usted es una mujer en edad fértil debe usar un método anticonceptivo eficiente. Consulte a su médico ante esta situación. Tampoco se pueden tomar anticoagulantes directos en la lactancia.

5) LA INGESTA EXCESIVA DE ALCOHOL ES UN RIESGO POTENCIAL PARA EL PACIENTE ANTICOAGULADO, por lo que no debe sobrepasarse en la ingesta de bebidas alcohólicas.

6) Los pacientes con enfermedad HEPÁTICA grave no deben ingerir estos medicamentos.

PACIENTES CON RIESGO DE SANGRADO AUMENTADO: Existe un grupo de pacientes que puede tener un mayor riesgo de sangrado con el uso de cualquier anticoagulante, especialmente en ancianos. Si usted tiene alguna de estas características consulte con su médico hematólogo para una mejor supervisión.

- Hipertensión arterial no controlada
- Insuficiencia renal moderada o grave
- Insuficiencia o cirrosis hepática
- Sangrado clínicamente significativo previo con otro anticoagulante o con aspirina
- Tratamiento crónico con anti-inflamatorios no esteroides o con aspirina
- Abuso de alcohol

### SUSPENSIÓN PREVIO A UNA CIRUGÍA

Antes de realizar una cirugía, aún en un procedimiento quirúrgico menor (por ejemplo: extracción dentaria, endoscopías, cateterismo, biopsia y otros) se debe suspender entre 1 a 3 días la administración del anticoagulante directo, dependiendo del riesgo de sangrado de la cirugía. Incluso en algunos casos se debe suspender por más tiempo. Consulte con su hematólogo como debe suspender este anticoagulante y si requiere algún monitoreo especial de coagulación en la evaluación pre-quirúrgica. Nunca reinicie el anticoagulante luego de la cirugía sin tener el consentimiento de su hematólogo.

### MANEJO DE UNA HEMORRAGIA

La aparición de SANGRADOS es una posible complicación conocida de todos los anticoagulantes. Es muy importante que deje de tomarlo si aparece algún sangrado significativo y que se comunique al teléfono de emergencia que figura en la cartilla o que se presente a la guardia de emergencias de su hospital. COMUNÍQUESE CON SU MÉDICO EN CASO DE SANGRADOS como hematomas o moretones espontáneos o de gran tamaño, sangrado abundante por nariz o encías, sangre en la orina o sangrado/color negro en la materia fecal.

ANTE UN SANGRADO GRAVE:

1) SUSPENDA LA INGESTA DEL ANTICOAGULANTE y CONCURRA AL HOSPITAL.

2) DEBEN TOMARSE MEDIDAS DE CONTROL DE SANGRADO LOCALES COMO UNA VIDEOENDOSCOPIA, SI SE TRATA DE UNA HEMORRAGIA DIGESTIVA.

3) DEPENDIENDO DEL ANTICOAGULANTE QUE ESTÉ USANDO EN CASO DE SANGRADO CON RIESGO DE VIDA, SU MÉDICO EVENTUALMENTE PODRÍA UTILIZAR AGENTES REVERSORES O CONCENTRADOS DE FACTORES PROTROMBÍNICOS PARA CONTROLAR EL SANGRADO.

### CONTROLES MÉDICOS

Estos anticoagulantes directos no necesitan los controles mensuales de coagulación. Para iniciar el tratamiento solo debe tener un laboratorio basal con tres simples pruebas: hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma y creatinina. De todas formas, la consulta para supervisar el tratamiento debe hacerse mínimo cada 3 meses y como el especialista en anticoagulación es el hematólogo, concurra a su consultorio para que lo conozca. Algunos de estos agentes anticoagulantes no pueden usarse si existe insuficiencia renal, con lo que los pacientes con un aclaramiento de creatinina menor a 30 ml x minuto deber ser asesorados por su médico antes de recibir un anticoagulante directo. Durante el tratamiento con estos medicamentos, especialmente en los mayores a 80 años, debe evaluarse la creatinina cuando se sospeche que el funcionamiento del riñón puede deteriorarse.

## INTERFERENCIA CON OTROS MEDICAMENTOS

LOS ANTICOAGULANTES DIRECTOS NO TIENEN INTERFERENCIA CON LA MAYORÍA DE LOS MEDICAMENTOS, PERO EXISTEN CIERTAS DROGAS CON LOS QUE NO SE PUEDEN COMBINAR. Debemos tener en cuenta que NO se deben tomar junto con antimicóticos AZÓLICOS de uso oral como el KETOCONAZOL, ITRACONAZOL y otros azoles. Sin embargo, no hay riesgo con estos antimicóticos cuando se usan localmente en piel y mucosas como cremas. Tampoco se pueden ingerir con medicamentos para el tratamiento de la infección por HIV como RITONAVIR y otros antirretrovirales o con la RIFAMPICINA. El uso frecuente de ANTI-INFLAMATORIOS como DICLOFENAC, NAPROXENO o KETOPROFENO puede alterar la función renal y aumentan el riesgo de hemorragias por lo que requiere del consentimiento de su médico.

## ANEXO 2: Fundamentos de los ensayos para medir cuantitativamente anticoagulantes orales directos

### Métodos para determinar la concentración de dabigatrán en sangre

Todos estos métodos que se detallan a continuación emplean calibradores y controles específicos de dabigatrán.

#### 1. Ensayo de inhibidor directo de trombina (*Hemoclot Thrombin Inhibitors, ANIARA*)

**Fundamento:** Se agrega  $\alpha$ - trombina humana altamente purificada en exceso a una dilución de plasma citratado del paciente con un *pool* de plasmas normales (liofilizado y reconstituido) provisto por el fabricante y se registra el tiempo de coagulación. El tiempo de coagulación es directamente proporcional a la concentración de dabigatrán. Se realiza una curva de calibración con plasmas calibradores de concentración de dabigatrán conocida. Puede ser automatizable.

Linealidad: hasta 500 ng/mL

Límite de detección: 50 ng/mL

#### 2. Ensayo de inhibidor directo de trombina (*HemosIL Direct Thrombin Inhibitor assay (DTI), Instrumentation Laboratory*)

Es un tiempo de trombina modificado (diluida) que permite determinar cuantitativamente la concentración de dabigatrán en plasma.

**Fundamento:** Se agrega trombina bovina de aproximadamente 1.5 UNIH/mL a una dilución de plasma citratado del paciente con un *pool* de plasmas normales (liofilizado y reconstituido) provisto en el *kit* y se registra el tiempo de coagulación. Es un método automatizable en la que el tiempo de coagulación es directamente proporcional a la concentración de dabigatrán. Se realiza una curva de calibración con plasmas calibradores de concentración de dabigatrán conocida. Los resultados se expresan en ng de dabigatrán/ml. Es automatizable

Linealidad en equipo específico: 20-2000 ng/mL

Límite de cuantificación: 20 ng/mL

#### 3. Ensayo de inhibidor directo de trombina cromogénico (*INNOVANCE DTI Assay, SIEMMENS*)

**Fundamento:** Se añade trombina bovina en exceso al plasma citratado del paciente; en una segunda etapa la trombina residual reacciona con un sustrato cromogénico específico que libera para-nitro anilina (color amarillo), la densidad óptica leída a 405 nm es inversamente proporcional a la concentración de dabigatrán.

Límite de cuantificación: 20 ng/mL

#### 4. Tiempo de Ecarin

ECARIN es un veneno derivado de *Echis carinatus* capaz de convertir la trombina en meizotrombina, la cual es inhibida por el dabigatrán

Existen dos métodos que utilizan Ecarin con diferente detección del punto final. Tiempo de Ecarin coagulable y Tiempo de Ecarin cromogénico.

##### Tiempo de Ecarin coagulable

**Fundamento:** El Ecarin agregado a plasma citratado activa la protrombina a meizotrombina que convierte el fibrinógeno en fibrina. El tiempo de coagulación es directamente proporcional a la concentración de dabigatrán. Los resultados se expresan en ng de dabigatrán /ml.

La desventaja del método coagulable es que niveles bajos de protrombina o hipofibrinogenemia podrían causar falsa prolongación de los tiempos de coagulación Existen variaciones entre los diferentes ensayos en la dilución de la muestra, el tipo de diluyente, temperatura de incubación y concentración de Ecarin lo que produce ensayos con distinto límite de detección y diferente sensibilidad a la presencia de dabigatrán. Es fácilmente automatizable.

Límite inferior de cuantificación: alrededor de 25 ng/mL.

##### Ensayo de ECARIN cromogénico (ECA-II, STAGO)

**Fundamento:** El ecarin activa la protrombina a meizotrombina quien libera para-nitroanilina de un sustrato cromogénico específico; la concentración de para-nitroanilina, leída a 405 nm, es inversamente proporcional a la concentración de dabigatrán. Los resultados se expresan en ng de dabigatrán /ml. Es una técnica automatizable. Se han informado coeficientes de variación menores al 10%.

Límite inferior de cuantificación: 15 ng/mL

### Métodos para determinar la concentración de inhibidores de FXa

**Ensayo cromogénico Anti Xa** (*STA Liquid Anti Xa, Stago; HemosIL Liquid anti Xa, Instrumentation Laboratory, Innovance Anti Xa assay, SIEMMENS*)

La concentración de los inhibidores específicos de anti-Xa, apixabán, rivaroxabán y edoxabán se mide a través de métodos cromogénicos equipo específicos calibrados con los calibradores de la droga a determinar. Son precisos y poco afectados por la variabilidad interindividual.

**Fundamento:** el plasma citratado del paciente que contiene DOACs se hace reaccionar con FXa en exceso; en una segunda etapa el FXa residual reacciona con un sustrato cromogénico específico liberando para-nitroanilina (color amarillo), cuya densidad óptica, leída a 405 nm, es inversamente proporcional a la concentración de DOACs presente. Los resultados se expresan en ng de DOACs /ml. Son métodos automatizables.

La curva de calibración se realiza con el DOACs a medir: calibradores de apixabán, de rivaroxabán o de edoxabán específicos

No deben utilizarse los ensayos de anti Xa suplementados con antitrombina ya que sobreestiman la concentración de los DOACs

No debe utilizarse la determinación de heparinemia para determinar los niveles de los DOACs. Si se utilizara esta técnica sólo serviría de manera inequívoca para excluir la presencia del DOACs si da cero.

Límite de cuantificación para los distintos métodos para rivaroxabán y apixabán: aproximadamente 30 ng/mL