
 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 1 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- 02.3.3- HEM-01

Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria- Área Sanitaria IV

REGISTRO DE EDICIÓN DEL DOCUMENTO		
EDITADO	REVISADO	APROBADO
Dr. Ángel Bernardo Gutiérrez Unidad de Hemostasia y Trombosis Coordinador Laboratorios de Hematología Dra. Inmaculada Soto Ortega Jefe de Sección de Hemostasia y Trombosis Fecha: 29/06/2020	Dr. José María García Gala Jefe de Servicio de Hematología Dra. Inmaculada Soto Ortega Jefe de Sección de Hemostasia y Trombosis Dr. Ángel Bernardo Gutiérrez* Dr. José Ramón Corte Buelga Fea Servicio de Hematología Dr. Daniel Martínez Carballeira Fea Servicio de Hematología Dra. Sonia M.* Vázquez Aller FEA Unidad de Hemostasia y Trombosis *Coordinador Laboratorios de Hematología Fecha: 29/06/2020	Dr. José Antonio Vecino González Dirección de Asistencia Sanitaria Área IV <div style="text-align: center;">  Gerencia Área Sanitaria IV Gerencia </div> Fecha: 29/06/2020
REGISTRO DE CAMBIOS		
22/06/2020	Ed. I	Edición inicial
29/06/2020	Ed. 2	Modificaciones en los apartados 2 y 6.



 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 2 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

Tabla de contenido

1. Introducción	3
2. Recomendaciones en el seguimiento de pacientes anticoagulados con ACOD en AP. Manejo en situaciones con insuficiencia renal o hepática.	3
3. Actuación ante procedimientos invasivos menores: extracciones dentales	6
4. Interacciones farmacológicas y ACOD:	7
5. Toma correcta de ACOD y actuación ante un olvido de dosis:	10
6. Transiciones entre ACOD y HBPM:	11
Bibliografía	12

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
	Ed. 2 Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

I. Introducción

Los pacientes anticoagulados con anticoagulantes de acción directa (ACOD) precisan de un seguimiento clínico y analítico regular para minimizar complicaciones hemorrágicas y/o trombóticas, aunque no de una forma tan frecuente, específica y demandante como los anticoagulados con Antivitaminas K (AVK).

Así mismo el seguimiento de estos pacientes ha demostrado aumentar la adherencia a estos fármacos lo que resulta fundamental para que estos tratamientos sean eficaces y seguros.

Mientras que los seguimientos iniciales del paciente recaen en Hematología, una vez que la Sección de Hemostasia y Trombosis (SHT) de este Servicio estima que el paciente presenta una anticoagulación estable y ha recibido la educación sanitaria completa para seguir correctamente el tratamiento pautado, se puede integrar su control en el seguimiento habitual que del paciente crónico hace su médico de AP.

Aunque el paciente sea derivado a control en AP, la conexión de los MAP con la SHT debe ser fluida y bidireccional con objeto de que se comenten las incidencias que sean precisas o para que de forma consensuada se valore si el paciente debe volver a las consultas externas de Hemostasia para manejar una complicación puntual o realizar un nuevo enfoque de la estrategia antitrombótica.


2. Recomendaciones en el seguimiento de pacientes anticoagulados con ACOD en AP. Manejo en situaciones con insuficiencia renal o hepática.

Parámetros clínicos y analíticos a chequear en las revisiones de pacientes con ACOD:

- **Evaluar la presencia de eventos trombóticos y hemorrágicos desde la visita previa**
- **Evaluar la adherencia al fármaco y reforzar sobre la misma. Comprobar que la toma es correcta**
- **Evaluar la presencia de efectos adversos**
- **Realizar Hemograma, bioquímica básica con función renal y pruebas de función hepática**
- **Chequear la presencia de nuevas medicaciones que puedan interferir en el tratamiento antitrombótico**
- **Reevaluar el riesgo hemorrágico y trombótico del paciente. Modificación de los factores de riesgo hemorrágico en lo posible, en particular: HTA no controlada (sistólica > 160 mmHg), evitar la toma de otros fármacos que predispongan al sangrado (por ejemplo, aspirina, AINE consumo excesivo de alcohol)**
- **Reforzar aspectos educacionales sobre la anticoagulación**

Indicaciones Transversales en cualquier punto del proceso de seguimiento:

- **Trasversal a lo anterior: acudir a su centro de control ante incidencias**
- **Monitorización de niveles del fármaco a petición de la Unidad de Hemostasia y Trombosis cuando lo considere indicado**

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
	Ed. 2 Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

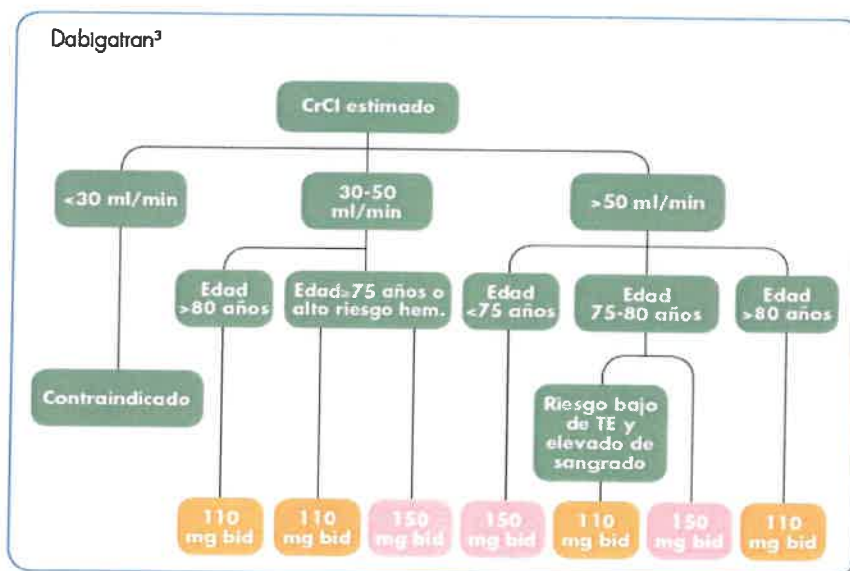
Con respecto a la realización de controles analíticos en pacientes con aclaramiento de creatinina superiores a 50 ml/min se realizará una determinación anual de Hemograma y Bioquímica que incluya función renal y pruebas de función hepática.

En casos de insuficiencia renal entre 30-50 ml/min se deberá realizar un control analítico como el descrito anteriormente cada 3-6 meses

Los pacientes con IRC grave (FG < 30 ml/min) están muy escasamente representados en los ensayos clínicos pivotaes, por lo que los escasos datos clínicos disponibles existentes proceden de algunos registros internacionales o estudios en vida real. Además, estos fármacos recogen en sus respectivas fichas técnicas la contraindicación a su uso en pacientes con IRC terminal en el caso de los anti-Xa (FG < 15 ml/min) e incluso en casos de IRC grave (FG < 30 ml/min) para Dabigatrán.

Si algún paciente precisase un cambio de dosis por empeoramiento de la función renal o valoración de cambio a otro fármaco antitrombótico, se derivará (previa solicitud) de consulta ambulatoria a la SHT del HUCA para valorar el caso en concreto y adoptar las medidas pertinentes.

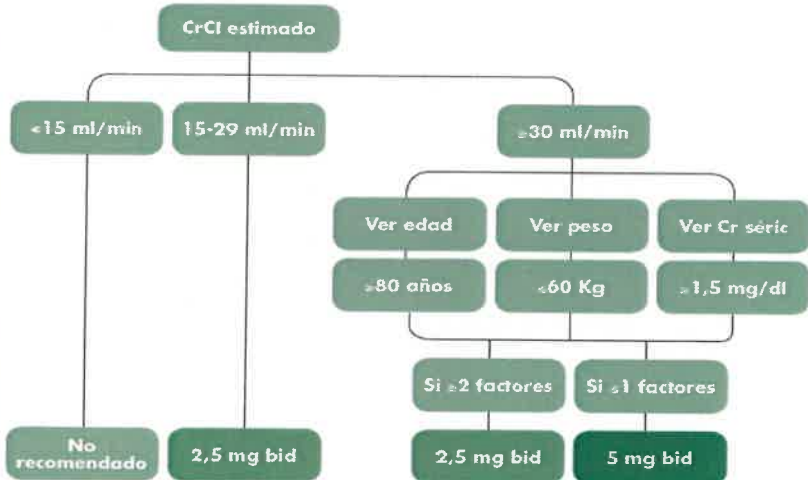
A modo de resumen se reflejan a continuación las dosis de los distintos ACOD según ajuste por peso, edad o función renal:



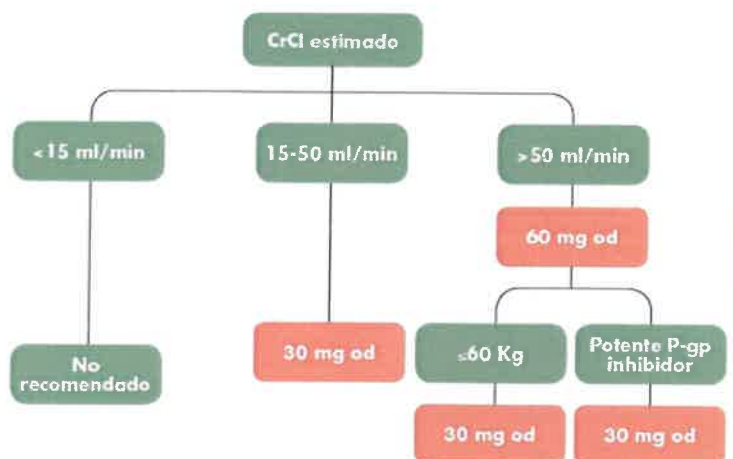
Ribaroxavan¹




Apixaban²



Edoxaban⁴



 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 6 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

Las dosis reducidas de ACOD sólo deben ser usadas en los supuestos que se indican en su ficha técnica (ver figura anterior), dado que si se usan dosis reducidas en pacientes sin criterios para dicha reducción, el riesgo trombótico se incrementa por cinco al igual que la morbimortalidad para los pacientes.

En la anticoagulación con ACOD en pacientes con hepatopatía se deben tener en cuenta las siguientes contraindicaciones:

- **Dabigatrán:** insuficiencia o enfermedad hepática que pueda afectar a la supervivencia
- **Rivaroxabán:** hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C
- **Apixabán:** pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado
- **Edoxabán:** pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante


Ante cuadros de insuficiencia hepática no conocida en pacientes con ACOD, se deberá retirar el mismo y será necesario recurrir a las HBPM a dosis intermedias o terapéuticas como fármaco que ofrece mayor seguridad frente a las complicaciones hemorrágicas.

Si la alteración hepática se mantiene, o se considera que puede estar relacionada con el ACOD, se recomienda derivar al paciente a la SHT para valorar el tratamiento antitrombótico más adecuado.

3. Actuación ante procedimientos invasivos menores: extracciones dentales

Si se va a proceder a la extracción de no más de dos piezas dentales no contiguas se debe actuar de la siguiente forma:

- En el caso de los ACOD no se tomará la dosis inmediatamente anterior en el caso de los administrados cada 12 horas y se mantendrá una diferencia mínima de 12-16 horas entre la toma del ACOD y la extracción en el caso de los que se administran cada 24 horas
- Se reiniciará la anticoagulación con ACOD a las 6-8 h del procedimiento si no hay datos de sangrado activo


 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Ed. 2 Fecha: 29/06/2020

- Después de la extracción y para cualquier tipo de anticoagulante, se irriga la zona con el contenido de una ampolla de 500 mg de ácido tranexámico (Amchafibrin® 500 mg) y se recomienda que a continuación se apliquen puntos de sutura
- Posteriormente el paciente debe hacer compresión de la zona con una gasa empapada con ácido tranexámico (Amchafibrin®) durante 20 minutos
- No comerá ni beberá nada durante la hora siguiente. Evitará las acciones de succión en lo posible en las 8-12 horas tras la extracción
- Durante un mínimo de 2 días el paciente hará enjuagues cada 6 horas con el contenido de una ampolla de ácido tranexámico y durante al menos 2 minutos
- En caso de que se precisen más de dos extracciones dentales o la realización de implantes, se deberá suspender el TAO siguiendo las recomendaciones indicadas en el **protocolo de Manejo del tratamiento antitrombótico en periprocedimiento de cirugía y situaciones especiales – Área Sanitaria IV**

4. Interacciones farmacológicas y ACOD:

A diferencia de los fármacos AVK, los inhibidores directos de la trombina y del FXa presentan menos interacciones farmacológicas y dietéticas que los AVK. Sin embargo, hay que tener presente que estos fármacos son el sustrato de la glucoproteína P (GP-P) con lo que los fármacos inhibidores de la GP-P aumentan su absorción, causando un incremento en las concentraciones plasmáticas de los ACOD; por otra parte, los inductores de la GP-P causan el efecto contrario.

Dabigatrán no se metaboliza por el sistema del citocromo P450 (CYP), por lo que **tiene pocas interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos que se metabolizan por este citocromo, pero los anti Xa sí se metabolizan** de forma parcial por él, con lo que los fármacos que actúen sobre el P450 pueden influir en las concentraciones de estos ACOD en sangre.


 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01
		Página 8 de 12

	Evitar	Precaución
Dabigatrán	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de dabigatrán: ketoconazol sistémico*, ciclosporina*, itraconazol*, dronedarona*, tacrólimus, inhibidores de la proteasa - Disminuyen Cp de dabigatrán: rifampicina, hierba San Juan, carbamazepina, fenitoína 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de dabigatrán: verapamilo (↓ dosis dabigatrán), amiodarona, posaconazol, quinidina, claritromicina (precaución en IR), simvastatina
Rivaroxabán	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de rivaroxabán: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, dronedarona - Disminuyen Cp de rivaroxabán: rifampicina, hierba San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de rivaroxabán: claritromicina (precaución en IR)
Apixabán	<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de apixabán: ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa - Disminuyen Cp de apixabán: hierba San Juan 	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuyen Cp de apixabán: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital (precaución en FA; no usar en TEV)
Edoxabán		<ul style="list-style-type: none"> - Aumentan Cp de edoxabán (utilizar dosis de 30 mg): ketoconazol, ciclosporina, dronedarona, eritromicina - Disminuyen Cp de edoxabán: rifampicina, hierba San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital

Tabla 1. Listado de fármacos que no se deben usar o se deben usar con precaución con los distintos ACOD


Recomendaciones generales para manejar interacciones en pacientes con ACOD:

- Los inductores de la GP-P pueden disminuir la concentración plasmática de los ACOD, por lo que no se recomienda la administración concomitante. Rifampicina, carbamazepina, fenitoína o fenobarbital pueden disminuir la concentración plasmática de los ACOD y por tanto tampoco se recomienda su asociación con ninguno de ellos
- Los inhibidores de la GP-P como dronedarona, ketoconazol, ciclosporina o eritromicina podrán aumentar las concentraciones de ACOD por lo que hay que administrarlos con precaución
- Están contraindicados, en caso de administración sistémica, los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol)
- Dabigatrán también está contraindicado con ciclosporina y tacrólimus

 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 9 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

- *Cuando se deba usar un fármaco con interacciones conocidas con los ACOD (de forma imperativa porque no haya otras alternativas terapéuticas) que no contraindiquen su uso (fármacos con los que se debe tener precaución), se debe enviar al paciente al Servicio de Hematología (SHT) para monitorización de niveles de ACOD y decidir con su resultado la actuación más adecuada*
- Los productos de herboristería también pueden interaccionar con los ACOD, por lo que debe tenerse en cuenta:
 - **La administración conjunta de ACOD y de plantas con propiedades anticoagulantes o antiagregantes puede aumentar el riesgo hemorrágico de la misma manera que se ha comentado para los AVK**
 - *Las plantas o productos de herboristería con efecto antiagregante y profibrinolíticos son: ajo, alfalfa, angélica, angélica china, anís verde, arándano, árnica, borraja, castaño de Indias, diente de león fucus, ginkgo, ginseng, manzanilla común, meliloto, jengibre, onagra, piña, primavera, sauce, trébol rojo, ulmaria y uña de gato*
 - **El hipérico (*Hypericum perforatum*) o hierba de san Juan puede reducir las concentraciones plasmáticas de los ACOD con efecto anti-Xa que tienen un metabolismo mayoritario por el CYP3A4 y reducir así su eficacia, por lo que se recomienda evitar su administración en pacientes anticoagulados con rivaroxabán, apixabán o edoxabán. El efecto inductor potente del CYP3A4 y de la glucoproteína P puede mantenerse incluso hasta 2 semanas tras suspender el tratamiento. Las concentraciones de dabigatrán también descienden de forma importante con el hipérico, por lo que tampoco se debe usar junto a este ACOD**

A pesar de todo lo expuesto, no es fácil predecir la respuesta anticoagulante con ACOD ante un fármaco determinado, ya que dicha respuesta es dependiente tanto de la sensibilidad individual como de otras interacciones, como la dependencia de la dosis, la duración del tratamiento y el efecto de la polimedicación. Ante cualquier duda, comentar siempre con un experto en Hemostasia.


 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 10 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- O2.3.3- HEM-01

5. Toma correcta de ACOD y actuación ante un olvido de dosis:

En la siguiente tabla se especifica cómo tomar cada ACOD y qué debe recomendarse al paciente ante una toma olvidada.

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Actitud ante un olvido de dosis	Tomar dosis omitida solo si hay un intervalo de 6h o más hasta la siguiente dosis	Tomar en el mismo día tan pronto como sea posible	Tomar dosis omitida solo si hay un intervalo de 6h o más hasta la siguiente dosis	Tomar en el mismo día tan pronto como sea posible
<i>Nunca duplicar dosis al día o toma siguiente. Seguir tomando las siguientes dosis como anteriormente</i>				
Posibilidad de triturar o partir	No, tragar cápsula entera	Si	Si	Si
Posibilidad de usar pastilleros	Sí, pero manteniendo en su blíster	Si	Si	Si
Toma de alimentos	Con o sin alimentos	Mejor con alimentos	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos

Tabla 2. Toma correcta de ACOD


 SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS	Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		Página 11 de 12
Ed. 2	Fecha: 29/06/2020	Código: DOC- 02.3.3- HEM-01

6. Transiciones entre ACOD y HBPM:

Paso de HBPM a ACOD: interrumpir HBPM y comenzar ACOD cuando corresponda la siguiente dosis de HPBM.

Transición de ACOD a HBPM: iniciar la HBPM a la dosis que se indique en el momento en el que corresponda la siguiente toma del ACOD.

Tener en cuenta: vigilar función renal y ajustar las HPBM según su ficha técnica

 <p>SERVICIO DE SALUD DEL PRINCIPADO DE ASTURIAS</p>	<p>Recomendaciones para el manejo y seguimiento de los pacientes en tratamiento con ACOD en Atención Primaria - Área Sanitaria IV</p>	GERENCIA ÁREA SANITARIA IV
		<p>Ed. 2 Fecha: 29/06/2020</p>

Bibliografía

1. Manejo del tratamiento antitrombótico en periprocedimiento de cirugía y situaciones especiales – Área Sanitaria IV. Comisión de Terapia Antitrombótica Area IV. 2019.
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393.
3. Steffel J, Verhamme P, Potpara T, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330-1393.
4. Petidier Torregrossa R, Abizanda Soler P, Noguero García A, Gonzalo Lázaro M, Gutiérrez Rodríguez J, Gil Gregorio P et al. Anticoagulación en población anciana con fibrilación auricular no valvular. Artículo de revisión. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2018; 53(6):344-355.
5. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016: <https://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2016/ACO%20Informe.pdf>.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Posicionamiento Terapéutico UT_ACOD/V5/21112016. 2016. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
7. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. About Herbs, Botanicals & Other Products. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>.
8. Lexicomp® drug interactions. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist