

# PRÁCTICAS SEGURAS EN ANTICOAGULACIÓN ORAL

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ ERRORES MÁS FRECUENTES EN EL MANEJO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL (TAO)
- ▶ ANTES DE INICIAR LA TERAPIA
- ▶ AL INICIAR LA TERAPIA
- ▶ EN EL SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA
- ▶ EN LA FINALIZACIÓN DE LA TERAPIA

## INTRODUCCIÓN

La terapia anticoagulante oral (TAO), tanto con los antagonistas de la vitamina K (AVK: acenocumarol y warfarina), como con los anticoagulantes orales directos (ACOD: apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán), es cada vez más utilizada en nuestro medio en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) y en la prevención y tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV)<sup>1</sup>. En la CAPV existen actualmente alrededor de 66.400 pacientes en tratamiento con TAO, lo que supone el 2,9% de la población general y el 12,4% de los mayores de 65 años. En cuanto al tipo de TAO, el 76,3% de los pacientes reciben AVK y el 23,7% ACOD. Existe gran variabilidad entre las distintas OSI en lo que se refiere al uso poblacional y al tipo de TAO utilizada.

Los anticoagulantes son medicamentos de manejo complejo y estrecho margen terapéutico, y están frecuentemente implicados en eventos adversos relacionados con medicamentos. Por todo ello, son considerados medicamentos de alto riesgo<sup>1,2</sup>.

Según un estudio realizado en España entre 2010 y 2013<sup>3</sup>, la incidencia anual de hospitalizaciones por reacciones adversas relacionadas con anticoagulantes aumentó en el periodo estudiado, suponiendo el 6,38% de las hospitalizaciones por efectos adversos relacionados con medicamentos, con una mortalidad del 10%.

La Estrategia de Seguridad del Paciente 2020 de Osakidetza<sup>4</sup> incluye entre sus líneas de acción corporativas las «Buenas prácticas asociadas a la utilización de medicación», con un apartado específico sobre los anticoagulantes orales. El Ministerio de Sanidad publicó en 2016 un documento sobre las prácticas seguras en el uso de anticoagulantes orales<sup>1</sup>, que propone la implementación de buenas prácticas en el uso de la TAO, dirigidas a las instituciones sanitarias, profesionales sanitarios y pacientes, familiares o cuidadores.

Los riesgos de la TAO, su uso creciente, especialmente de los ACOD, la proliferación de múltiples documentos con recomendaciones variables y, en ocasiones contradictorias, la disponibilidad de nuevas evidencias en el manejo de estos fármacos y la falta de actualización de algunos documentos y protocolos hacen necesaria una revisión de las recomendaciones relacionadas con la prescripción y uso de la TAO.

Este boletín trata de dar respuesta a aquellos aspectos prácticos relacionados con la seguridad de la TAO que con mayor frecuencia generan dudas entre los profesionales sanitarios y que conducen a errores y a situaciones de riesgo para los pacientes. Se ha enfocado desde un punto de vista extrahospitalario, más orientado al uso crónico de la TAO en la FANV que a la prevención y tratamiento del TEV.

## ERRORES MÁS FRECUENTES EN EL MANEJO DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL

Los eventos adversos relacionados con la TAO se atribuyen en muchas ocasiones a errores de medicación, que pueden ocurrir en todas las etapas de su utilización (tabla 1)<sup>1,2</sup>.

Tabla 1. Errores más frecuentes en el manejo de la TAO<sup>1,2</sup>

<b>Prescripción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– No documentar de forma clara la prescripción</li> <li>– Errores de dosificación por no considerar las características del paciente (edad, función renal o hepática)</li> <li>– Desconocimiento de las interacciones</li> <li>– Errores en el rango de INR (2-3 vs. 2,5-3,5)</li> </ul>
<b>Administración en centros sanitarios</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Equivocación de la dosis de acenocumarol (1 mg y 4 mg)</li> <li>– No seguir precauciones específicas, como la de evitar la administración de fármacos por vía intramuscular</li> </ul>
<b>Transiciones asistenciales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Falta de comunicación entre los profesionales sanitarios y entre éstos y pacientes o cuidadores</li> <li>– Retrasos en la anticoagulación, errores de posología, omisión o duplicidad</li> </ul>
<b>Información a pacientes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Falta de información y educación a pacientes y cuidadores</li> <li>– Falta de adherencia al tratamiento</li> </ul>
<b>Seguimiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Fallos en la documentación del INR (AVK)</li> <li>– Falta de seguimiento de la función renal u otros parámetros (ACOD)</li> </ul>

<b>Finalización</b>	– No documentar la duración del tratamiento
<b>Otros</b>	– En el periodo perioperatorio – En las transiciones entre distintas TAO y entre TAO y HBPM – Al asociar la TAO con antiagregantes

INR: International Normalized Ratio.

## ANTES DE INICIAR LA TERAPIA

Antes de iniciar la TAO, es necesario realizar una valoración global del paciente, que incluya<sup>1</sup>: valoración del riesgo tromboembólico y hemorrágico, estudio de hemostasia, función renal y hepática, y el grado esperable del cumplimiento terapéutico, entre otros. En pacientes con FANV candidatos a recibir TAO, la decisión acerca de su inicio debería realizarse tras una discusión informada médico-paciente sobre los beneficios, riesgos e inconvenientes de la terapia<sup>5</sup>, en el nivel asistencial en el que se indique el tratamiento.

## ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE LOS AVK Y DE LOS ACOD?

Las **ventajas de los AVK** frente a los ACOD incluyen<sup>5,6</sup>:

- Amplia experiencia de utilización a largo plazo y familiaridad en su manejo por parte de los clínicos.
- Bajo coste y amplia disponibilidad. A diferencia de los ACOD, están financiados en todas las indicaciones aprobadas (ver apartado «¿Cuáles son las indicaciones aprobadas y financiadas de los ACOD?»).
- Existe antídoto efectivo (vitamina K<sub>1</sub> y complejo protrombínico) y amplia experiencia en revertir el efecto anticoagulante. En el caso de los ACOD, solo existe antídoto para dabigatrán<sup>7</sup>.
- Se pueden utilizar en caso de insuficiencia renal grave.
- Su actividad se mide a través del INR, que es indicativo de la adherencia al tratamiento.
- Es posible asegurar que se alcanza el efecto anticoagulante deseado, incluso en pacientes con insuficiencia renal avanzada, pacientes con peso corporal extremo (p. ej. más de 120 kilos) o que toman medicación concomitante que puede interactuar con el AVK.
- La duración del efecto es más prolongada que la de los ACOD, por lo que la omisión de una dosis es menos problemática.
- Indicados en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

Las **ventajas de los ACOD** frente a los AVK incluyen<sup>5,6,8</sup>:

- No requieren control de INR, por lo que suponen una menor carga del tratamiento y menor número de visitas de control para el paciente. Los ACOD son preferibles a los AVK en pacientes que presentan dificultades para el control del INR con AVK.
- Tienen menor riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) que los AVK.
- Su efecto anticoagulante es inmediato. Con los AVK se requieren entre 3-5 días para alcanzar el efecto anticoagulante, y entre 2-4 semanas para una anticoagulación terapéutica estable con la dosificación «de carga lenta» utilizada habitualmente en FANV.
- No tienen interacciones relevantes con los alimentos.
- Pueden utilizarse en pastilleros (en el caso de dabigatrán debe estar dentro de su blíster). Los AVK, debido a su dosificación variable, habitualmente no se utilizan en pastilleros.

## ¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES APROBADAS Y FINANCIADAS DE LOS ACOD?

### Fibrilación auricular no valvular

- **Indicación aprobada** en fichas técnicas de todos los ACOD<sup>9</sup>: prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV, con uno o más factores de riesgo tales como: ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo, insuficiencia cardíaca  $\geq$  clase II escala NYHA, edad  $\geq$  75 años, diabetes mellitus, hipertensión.

- Entre los pacientes que cumplen los requisitos anteriores, en el contexto de Osakidetza, son **financiables con visado** los tratamientos de pacientes que además cumplen alguno de los requisitos siguientes:
  - Paciente que ha iniciado tratamiento con un AVK en el que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3), a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico en los últimos 6 meses (excluyendo el primer mes de tratamiento para el ajuste inicial de la dosis) sea inferior al 65% (método Rosendaal) o cuando el porcentaje de valores de INR dentro de rango terapéutico sea inferior al 60%.
  - Paciente con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de warfarina o acenocumarol.
  - Imposibilidad de acceso al control del INR del paciente.
  - Paciente con antecedentes de HIC en el que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.
  - Paciente con ictus isquémico que presente criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC, definido como la combinación de escala HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
  - Paciente en tratamiento con un AVK que sufre episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.

### Prevención del tromboembolismo venoso tras cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La indicación aprobada y financiada de los ACOD dabigatrán, rivaroxabán y apixabán es la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo total de cadera o rodilla. La duración del tratamiento oscila entre 2 y 5 semanas y se requiere informe de prescripción y diagnóstico por un médico especialista en Traumatología de Osakidetza.

### ACOD en indicaciones aprobadas no financiadas

Existen situaciones y presentaciones en las que los ACOD tienen la indicación aprobada en ficha técnica pero no son financiables:

- Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV (para pacientes que no cumplen los requisitos de visado –ver apartado anterior–).
- Prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos.

A partir de enero de 2019 Presbide permitirá incluir la prescripción de un ACOD en indicaciones en las que no son financiables.

## AL INICIAR LA TERAPIA

### PRESCRIPCIÓN

Una vez decidido el inicio de la TAO con AVK o ACOD, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones para una prescripción adecuada mediante los sistemas de prescripción electrónica (Presbide/e-Osabide):

- Asegurarse de que el paciente recibe la información adecuada, verbal y escrita, incluyendo el diagnóstico, la duración del tratamiento, pauta y rango terapéutico y el ajuste de dosis<sup>10</sup>.
- Asegurarse de que la prescripción queda correctamente registrada en el programa de prescripción (Presbide/e-Osabide), en el mismo nivel asistencial en el que se indica la TAO. Incluir el tratamiento anticoagulante en aplicaciones informáticas para la gestión de la anticoagulación (como TAONet®) no es una prescripción, como tampoco lo es el informe clínico al alta por sí solo (no es dispensable en las farmacias).
- AVK: si se indica en atención hospitalaria, pero la estabilización de la dosis se va a realizar en atención primaria (AP), el prescriptor debe asegurarse de que el paciente comprende la necesidad de solicitar cita en AP a la mayor brevedad posible.

“ Al inicio de la TAO, asegurarse de que el paciente recibe la información adecuada, verbal y escrita, incluyendo el diagnóstico, la duración del tratamiento, pauta y rango terapéutico y el ajuste de dosis ”

- ACOD: si se indica en atención hospitalaria y se solicita desde allí el visado, lo habitual, si cumple las condiciones, es que el visado sea aceptado. No obstante, es imprescindible informar al paciente de que, en caso de que en la farmacia no le puedan dispensar el ACOD debido a un visado denegado, el paciente debe ponerse en contacto con el médico para la prescripción de un tratamiento alternativo, generalmente un AVK.
- ACOD: prescripción sin visado. A partir de enero de 2019 será técnicamente posible prescribir en Presbide un ACOD para indicaciones no financiadas. Para evitar errores (especialmente en las transiciones asistenciales) y permitir la trazabilidad del tratamiento, es importante incluir estas prescripciones en Presbide.

## CUANDO SE INICIA UNA PRESCRIPCIÓN DE AVK EN FIBRILACIÓN AURICULAR ¿ES NECESARIO INICIAR DE FORMA SIMULTÁNEA EL TRATAMIENTO CON UNA HBPM?

En pacientes con FANV, fuera del ámbito hospitalario, la anticoagulación lenta con AVK es segura y alcanza los valores estables de INR en rango terapéutico en 2-4 semanas en la mayor parte de los pacientes, por lo que no es necesaria la anticoagulación rápida con HBPM mientras se alcanzan dichos valores<sup>8,11</sup>. En este tipo de pacientes, el uso inicial de HBPM junto con AVK se ha asociado a mayor riesgo de sangrado, sin diferencia de eventos tromboticos<sup>12</sup>.

En la mayor parte de los pacientes con FANV que inician un tratamiento con un AVK, no es necesaria la terapia simultánea con HBPM hasta alcanzar el rango terapéutico<sup>13</sup>. No obstante, en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo (p.ej. ictus o AIT reciente o trombo intracardiaco, pacientes con prótesis valvulares cardiacas de alto riesgo, etc.) y bajo riesgo de hemorragia intracraneal es razonable el uso de HBPM al inicio<sup>13</sup>.

“ En la mayor parte de los pacientes con FANV que inician un tratamiento con un AVK, NO es necesaria la terapia simultánea con HBPM hasta alcanzar el rango terapéutico ”

## ACOD: POSOLOGÍA, USO EN INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA Y CONTRAINDICACIONES

La tabla 2 recoge la posología de los ACOD en FANV, sus contraindicaciones y su uso en insuficiencia renal y hepática.

“ La dosificación de ACOD debe tener en cuenta la función renal, la edad y el peso, entre otros ”

Tabla 2. **ACOD: posología en fibrilación auricular, ajuste de dosis y contraindicaciones. Adaptado de<sup>5,9,14</sup>**

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<b>Posología habitual</b>	150 mg/12h	20 mg/24h	5 mg/12h	60 mg/24h
<b>Ajuste de dosis</b>	110 mg/12h en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad ≥ 80 años</li> <li>- Tratamiento con verapamilo</li> </ul> Valoración individual (150 mg/12h vs. 110 mg/12h): ClCr 30-50 y/o edad 75-79 años, gastritis, esofagitis o reflujo gastroesofágico, peso < 50 kg, otros	15 mg/24h: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR moderada (ClCr 30-49) y grave (ClCr 15-29)</li> </ul>	2,5 mg/12h: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IR grave (ClCr 15-29)</li> <li>- Pacientes con ≥ 2 criterios entre: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl</li> </ul>	30 mg/24h: pacientes con ≥ 1 criterios entre: IR moderada o grave (ClCr 15-50), peso ≤ 60 kg, tratamiento con ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol
<b>Contraindicaciones generales/ situaciones a evitar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alergia al principio activo o excipiente</li> <li>- Hemorragia activa clínicamente significativa</li> <li>- Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor<sup>a</sup></li> <li>- Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto transiciones desde/hacia ACOD o uso de heparina no fraccionada para mantener permeabilidad de catéter central</li> </ul>			

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
<b>Contraindicaciones generales/ situaciones a evitar</b> (continuación)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Embarazo y lactancia</li> <li>– Hipertensión grave no controlada</li> <li>– Prótesis valvulares cardíacas</li> <li>– Ver «insuficiencia renal y hepática» (tabla 2) e interacciones (tabla 4)</li> </ul>			
<b>Contraindicación en IR</b>	ClCr < 30	ClCr < 15	ClCr < 15	ClCr < 15
<b>Insuficiencia hepática:</b> Contraindicado	Hepatopatía que puede afectar la supervivencia	Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia <sup>a</sup> , incluye cirrosis Child Pugh B y C	Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia <sup>a</sup>	Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de hemorragia <sup>a</sup>
Precaución	No recomendado: enzimas hepáticas >2xLSN		Child Pugh A o B, enzimas hepáticas >2xLSN, bilirrubina total ≥ 1,5xLSN	Enzimas hepáticas >2xLSN, insuficiencia hepática leve a moderada, bilirrubina total ≥ 1,5xLSN

<sup>a</sup> Riesgo hemorrágico alto: úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes. ClCr: aclaramiento de creatinina (ml/min), calculado preferiblemente según la fórmula de Cockcroft – Gault: [enlace a la calculadora](#). FANV: fibrilación auricular no valvular. FT: ficha técnica. IR: insuficiencia renal. LSN: límite superior de la normalidad.

## INTERACCIONES DE LA TAO

A continuación se describen las interacciones más relevantes de la TAO<sup>9,15,16</sup>.

### a) Interacciones con otros fármacos que aumentan el riesgo de sangrado (comunes a AVK y ACOD):

- Antiagregantes: aspirina, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel, dipiridamol. Es importante documentar de forma inequívoca si está indicado el uso concomitante de TAO junto con antiagregación y su duración
- Otros fármacos con acción anticoagulante (contraindicación): heparina no fraccionada, HBPM, fondaparinux
- AINE y Coxibs
- Corticoesteroides
- Antidepresivos ISRS o IRSN

Tabla 3. Interacciones de los antagonistas de vitamina K. Adaptado de<sup>9,15</sup>

Aumentan el efecto de AVK	Disminuyen el efecto de AVK
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Agentes antiarrítmicos: amiodarona, quinidina, propafenona</li> <li>– Antibióticos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina</li> <li>• Cefalosporinas de 2ª y 3ª generación</li> <li>• Eritromicina, claritromicina</li> <li>• Fluoroquinolonas</li> <li>• Tetraciclinas</li> <li>• Cotrimoxazol</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Antifúngicos: fluconazol, miconazol, voriconazol</li> </ul> </li> <li>– Estatinas (simvastatina, fluvastatina) y fibratos</li> <li>– Otros: alopurinol, hormonas tiroideas, andrógenos, disulfiram, tamoxifeno, capecitabina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Rifampicina</li> <li>– Carbamazepina</li> <li>– Fenobarbital</li> <li>– Inhibidores de la proteasa</li> <li>– Anticonceptivos orales</li> <li>– Colestiramina</li> <li>– Inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina)</li> <li>– Alimentos ricos en vitamina K</li> </ul>

b) **Interacciones de AVK** (ver tabla 3). Se metabolizan principalmente por el CYP2C9 y, en menor medida, por el CYP2C19 y CYP3A4, por lo que pueden interactuar con inductores o inhibidores de estas enzimas. Si no es posible evitar estas combinaciones, es necesario monitorizar el INR al iniciar o finalizar estos tratamientos concomitantes.

Por otra parte, acenocumarol puede aumentar la concentración sérica de fenitoína y el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas<sup>9</sup>.

c) **Interacciones de los ACOD** (ver tabla 4). Los ACOD se metabolizan principalmente por el CYP3A4 (a excepción del dabigatrán y mínimamente del edoxabán) y son sustrato de la glicoproteína P (gp-P); por tanto, pueden interactuar con fármacos inductores o inhibidores de éstos. Esta interacción será más relevante si la interacción afecta a varias vías metabólicas. Los inhibidores de gp-P aumentan las concentraciones plasmáticas de los ACOD y los inductores las disminuyen.

Tabla 4. **Interacciones de los ACOD. Adaptado de<sup>9,15,17</sup>**

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

<sup>a</sup> Contraindicación según la ficha técnica. Cp: concentraciones plasmáticas. FA: fibrilación auricular. TEV: tromboembolismo venoso

d) **Plantas/suplementos alimenticios<sup>18</sup>**

- Con acción anticoagulante: arándano, fucus vesiculosus, uña de gato, manzanilla, dong quai (*Angelica sinensis*), onagra, alholva (*Trigonella*), ajo, jengibre, ginkgo, alcohol, castaño de indias, trébol, reishi, cúrcuma, sauce blanco, papaya, taurina.
- Disminuyen el efecto anticoagulante (acción coagulante): alfalfa, Ginseng (americano y asiático), té verde, regaliz, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

## INFORMACIÓN AL PACIENTE

La información y educación al paciente con TAO debería incluir<sup>1,2,17</sup>:

- Clarificar los objetivos del tratamiento y la necesidad de una supervisión estrecha.
- Seguir exactamente las instrucciones indicadas por el profesional sanitario, incluyendo la actitud a seguir ante un olvido de dosis (ver tabla 5).
- Informar al profesional sanitario de las enfermedades que sufran y de toda la medicación que tomen, evitando la automedicación.

- Al recoger una hoja de control de TAO o pauta de tratamiento, comprobar sus datos de identificación, dosis y pauta.
- La necesidad de que siempre que acudan a una consulta médica (incluyendo el odontólogo) o al hospital, se identifiquen y comuniquen a los profesionales sanitarios que les atiendan que están en tratamiento con TAO.
- Los principales riesgos y efectos adversos de la TAO, incluyendo los síntomas de hemorragia y el riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una inadecuada anticoagulación por omisión de dosis o falta de adherencia.
- La conducta a seguir ante procedimientos de riesgo (extracciones dentarias, intervenciones quirúrgicas, etc.) y ante situaciones de emergencia o traumatismos.
- En el caso de los AVK, la importancia de evitar cambios importantes en la dieta (especialmente los cambios en alimentos con alto contenido en vitamina K) y de seguir los controles del INR.

Tabla 5. **Recomendaciones para los pacientes con TAO. Adaptado de**<sup>9,17</sup>

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	AVK
<b>Actitud ante olvido de dosis</b>	Tomar dosis omitida solo si > 6 horas hasta siguiente dosis	Tomar el mismo día del olvido, tan pronto como sea posible			
	No duplicar la dosis del día siguiente Seguir tomando las siguientes dosis como anteriormente				
<b>Toma de alimentos</b>	Con o sin alimentos	Con alimentos (dosis de 15 y 20 mg)*	Con o sin alimentos	Con o sin alimentos	A la misma hora del día, preferiblemente antes de la cena
<b>Posibilidad de partir o triturar</b>	No, tragar cápsula entera	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Posibilidad de usar en pastilleros</b>	Sólo si se mantiene en su blíster	Sí	Sí	Sí	No (dosis variable)

\* Dosis de 10 mg: pueden tomarse con o sin alimentos

## EN EL SEGUIMIENTO DE LA TERAPIA

### MONITORIZACIÓN DEL INR CON AVK

Los AVK se monitorizan mediante el INR, que se correlaciona con los resultados clínicos. Los intervalos de monitorización dependen de la estabilidad de medidas previas y de la dosis, así como de los cambios en el estado clínico<sup>6</sup>.

Los programas de anticoagulación como TAONet® emiten recomendaciones acerca de la dosificación de acenocumarol y warfarina, según el INR. Estos ajustes automáticos deben acompañarse de un juicio clínico, especialmente en las siguientes situaciones: pacientes dados de alta recientemente del hospital, inicio o reinicio reciente, periodos de muy alto riesgo (p.ej. 4-6 semanas tras un tromboembolismo agudo), ingreso en un centro sociosanitario con mayor supervisión del tratamiento (el INR puede aumentar por mayor adherencia al tratamiento)<sup>19</sup>, pacientes pluripatológicos, pacientes que reciben dosis muy bajas, pacientes con INR muy variables, etc. Diversos estudios han demostrado que la dosificación basada en algoritmos automáticos mejora de forma significativa el control del INR cuando se compara con el cálculo manual realizado por profesionales médicos<sup>6,8</sup>.

“ Los programas de anticoagulación como TAONet® emiten recomendaciones acerca de la dosificación de acenocumarol y warfarina, según el INR ”

Ante un control deficiente del INR, se debe pensar en problemas de adherencia o en un insuficiente aporte o deficiencia de vitamina K<sup>6</sup>.

Existe la opción de autocontrol por parte del paciente. Diversos estudios han demostrado que los pacientes adecuadamente instruidos que utilizan autocontrol de la anticoagulación con AVK obtienen resultados iguales o superiores a los que se realizan en las unidades de anticoagulación o en el medio ambulatorio. No obstante, el autocontrol no es apropiado para todos los pacientes, ya que requiere una educación al paciente y habilidad para utilizar el dispositivo, así como una política institucional que favorezca esta opción de tratamiento<sup>6,8</sup>.

## MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON ACOD

Es necesario realizar un seguimiento regular de los ACOD, de forma que se valoren los siguientes aspectos<sup>5,9,20</sup>:

- Evaluar la adherencia y reforzar en cada visita la importancia de seguir el tratamiento y tomar la medicación según la posología recomendada. Para ello se recomienda consultar la pantalla de Presbide sobre adherencia. En caso de los ACOD prescritos como no financiados, las dispensaciones pueden no quedar reflejadas en Presbide, por lo que se deben utilizar otros métodos para evaluar la adherencia (preguntar al paciente, test de Morisky Green, etc.).
- Preguntar acerca de efectos adversos como el sangrado.
- Revisar y valorar en la historia si ha habido algún evento tromboembólico.
- Además de los tratamientos concomitantes que se reflejan en Presbide, preguntar si toma medicamentos sin receta, especialmente AINE, aspirina y productos de herboristería con interacciones relevantes (p.ej. hierba de San Juan).
- Función renal: debe evaluarse antes de iniciar el tratamiento y después anualmente. Se recomienda evaluarla con más frecuencia en pacientes muy ancianos o frágiles o cuando se sospeche una disminución de la función renal (p.ej. hipovolemia, deshidratación, medicación concomitante).
- Hematimetría.
- Función hepática.

## MANEJO PERIOPERATORIO

Un boletín INFAC reciente ha abordado el manejo de la medicación en el periodo perioperatorio, de forma general. En 2018 se ha publicado un documento<sup>21</sup> de gran relevancia sobre el «Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico», coordinado por la Sociedad Española de Cardiología y en el que han participado representantes de la mayoría de las sociedades científicas relacionadas, que aborda de forma clara y exhaustiva las recomendaciones a seguir en pacientes anticoagulados y antiagregados, en las distintas cirugías ([Artículo y Anexo](#)).

## TRANSICIONES ENTRE AVK Y ACOD

Las transiciones entre AVK y ACOD deben quedar adecuadamente documentadas en la historia clínica.

Para la **transición de AVK a ACOD** se debe medir el INR y, si es  $\leq 2$ , discontinuar el AVK e iniciar el ACOD<sup>9,22</sup>.

Si el INR es  $> 2$ , discontinuar el AVK, volver a medirlo a los 2-3 días, y seguir midiéndolo diariamente. Introducir dabigatrán y apixabán cuando INR  $< 2$ , edoxabán  $\leq 2,5$  y rivaroxabán  $\leq 3$ <sup>9,22</sup>.

Al pasar de AVK a ACOD, se recomienda cerrar la prescripción del AVK e informar al paciente de que si en unos días no puede recoger el nuevo anticoagulante en la farmacia (por haber sido denegado el visado), debe solicitar una cita con su médico para que vuelva a abrir la prescripción de AVK. Si la solicitud de visado se ajusta a las indicaciones financiadas de los ACOD, lo habitual es que el visado sea aceptado.

La **transición de ACOD a AVK** se detalla en la tabla 6.

“ Los inicios, modificaciones y finalizaciones de tratamiento deben quedar correctamente registrados en la historia clínica y en el programa de prescripción ”

Tabla 6. Transiciones de ACOD a AVK en fibrilación auricular no valvular<sup>9</sup>

<b>Dabigatrán:</b> CICr $\geq 50$ ml/min CICr 30-49 ml/min	Iniciar AVK 3 días antes de suspender dabigatrán Iniciar AVK 2 días antes de suspender dabigatrán
<b>Rivaroxabán</b>	Administrar simultáneamente hasta que INR $\geq 2$ Medir INR a partir de las 24 h de la última dosis del rivaroxabán
<b>Apixabán</b>	Administrar simultáneamente al menos 2 días, medir INR antes de la próxima dosis programada de apixabán. Discontinuar éste cuando INR $\geq 2$
<b>Edoxabán</b>	Administrar la mitad de la dosis habitual de edoxabán junto con una dosis de AVK, interrumpir edoxabán cuando INR $\geq 2$ (hasta un máximo de 14 días de tratamiento combinado)

**Transición de HBPM a ACOD:** interrumpir HBPM y comenzar ACOD cuando corresponda la siguiente dosis de HBPM<sup>17</sup>.

**Transición de ACOD a HBPM:** esperar 12-24 horas desde la última dosis del ACOD<sup>17</sup>.

## EN LA FINALIZACIÓN DE LA TERAPIA

La duración de la TAO debe estar documentada en la historia clínica desde el inicio. Esto es especialmente relevante en la prevención y tratamiento de la TVP y del TEP. En FANV, hay situaciones en las que la TAO puede dejar de estar indicada (empeoramiento grave del estado de salud, enfermedad terminal, hemorragias graves, etc.). Los AVK y los ACOD pueden finalizarse sin necesidad de retirada gradual<sup>19</sup>. El motivo de finalización debe quedar documentado en la historia clínica.

**Agradecemos** a María Araiz, Maialen Lasa y Arantza Agirre (Servicio de Hematología del Hospital Universitario Donostia) la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016: <https://www.seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2016/ACO%20Informe.pdf>.
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP). Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. *ISMP-España*. 2017;43(Marzo). <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Bolet%C3%ADn%2043%2028Marzo%202017%29.pdf>.
- Carrasco-Garrido P, Hernandez-Barrera V, Esteban-Hernandez J, et al. Adverse drug reactions to anticoagulants in Spain: analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2010-2013). *BMJ Open*. 2017;7(1):e013224.
- Osakidetza. Estrategia de Seguridad del Paciente 2020: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cinfo\\_estrategia\\_seg\\_paciente/es\\_def/adjuntos/ESTRATEGIA2020\\_es.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cinfo_estrategia_seg_paciente/es_def/adjuntos/ESTRATEGIA2020_es.pdf).
- National Health Service. Clinical Commissioning Group. Primary Care Prescriber Decision Support for Direct Oral Anticoagulants 'DOACs' for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. 2016; <http://www.oxfordshireccg.nhs.uk/professional-resources/documents/clinical-guidelines/cardiovascular/prescriber-decision-support-for-DOACs-in-atrial-fibrillation.pdf>.
- Russell D Hull R, García DA, Vazquez SR. Warfarin and other VKAs: Dosing and adverse effects. *UpToDate, Post TW (Ed), Waltham, MA*. 2018. [https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects/print?topicRef=1370&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/warfarin-and-other-vkas-dosing-and-adverse-effects/print?topicRef=1370&source=see_link).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. 2016. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>.
- Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin - fourth edition. *British Journal of Haematology*. 2011;154(3):311-324.
- Fichas técnicas. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>.
- National Health Service (Wales). Directed Enhanced Service: Oral Anticoagulation with Warfarin. 2017. <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/480/20170412%20-%20Warfarin%20DES%20Final%20Specification.pdf>.
- Comisión MAPAC (Mejora de la Adecuación de la Práctica Asistencial y Clínica) de la OSI Donostialdea. No es necesaria la anticoagulación rápida con HBPM mientras se alcanzan los valores de INR en rango terapéutico. 2017. <https://donostialdea.osakidetza.eus/es/Salud/AAD/CAG/Paginas/Recomendaciones.aspx>.

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

12. Bouillon K, Bertrand M, Boudali L, Ducimetiere P, Dray-Spira R, Zureik M. Short-Term Risk of Bleeding During Heparin Bridging at Initiation of Vitamin K Antagonist Therapy in More Than 90 000 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Managed in Outpatient Care. *JAMA*.2016;5(11): e004065
13. Manning WJ. Atrial fibrillation: Anticoagulant therapy to prevent embolization. *UpToDate, Post TW (Ed), Waltham, MA*. 2018. <https://www.uptodate.com/contents/atrial-fibrillation-anticoagulant-therapy-to-prevent-embolization>.
14. 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>.
15. Lexicomp® drug interactions. [https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive\\_home#di-druglist](https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist) [consultado 28/06/2018]
16. Micromedex® (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. <http://www.micromedexsolutions.com/> (consultado en junio 2018).
17. Clinical Excellence Commission. NOAC Guidelines. Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant. 2017. [http://www.cec.health.nsw.gov.au/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/326419/noac\\_guidelines.pdf](http://www.cec.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0007/326419/noac_guidelines.pdf).
18. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. About Herbs, Botanicals & Other Products. <https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search>.
19. Health and Social Care Board (HSC), Directorate of Integrated Care. Guidance on the Safe Use of Warfarin in Primary Care. 2016. <http://www.medicinesgovernance.hscni.net/wpfb-file/hscb-safe-use-of-warfarin-in-primary-care-guideline-v-2-0-jan-2014-pdf/>.
20. 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. *European Heart Journal*. 2018(16):1330-1393.
21. Vivas D, Roldan I, Ferrandis R, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Revista Española de Cardiología*. 2018;71:553-64.
22. British Columbia, Ministry of Health . Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (NOAC) in Non-Valvular Atrial Fibrillation. *BCGuidelines*. ca. 2015. [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/anticoag\\_2015november\\_full.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/anticoag_2015november_full.pdf).

Fecha de revisión bibliográfica: junio 2018

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Libe Moraza, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>  
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales