

Recomendaciones para el uso racional  
del medicamento en el tratamiento  
farmacológico del riesgo  
cardiovascular y enfermedades  
cardiacas

---

# **ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS**

2022

---

## Grupo de uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico del riesgo cardiovascular y enfermedades cardíacas

### Presidente

---

**Hidalgo Urbano, Rafael Jesús.** Médico Especialista en Cardiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Coordinador del Plan Integral de Atención a las Cardiopatías de Andalucía.

### Secretaria

---

**Ruíz Ruíz, María del Mar.** Farmacéutica Atención Primaria. DS Jaén. Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

### Vocales

---

**Aguirre Rodríguez, Juan Carlos.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Casería de Montijo. Granada.

**Bianchi Llaves, José Luis.** Médico Especialista en Medicina Interna. H Punta de Europa. Algeciras-Cádiz.

**Carvajal Jaén, José Manuel.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CS Santa Ana. Dos Hermanas-Sevilla. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen).

**Casquero Sánchez, Javier.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. AGS Norte Jaén. ZBS de Linares. UGC Linares C San José. Sociedad Andaluza de Medicina Familiar y Comunitaria (SAMFyC).

**Castillo Moraga, María José.** Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud La Algaida-Barrio Bajo. Sanlúcar de Barrameda-Cádiz.

**Fernández Olmo, María Rosa.** Médico Especialista en Cardiología. H Jaén. Sociedad Andaluza de Cardiología (SAC).

**García Pinilla, José Manuel.** Médico Especialista en Cardiología. HU Virgen de la Victoria. Málaga.

**González Caballero, Eva.** Médico Especialista en Cardiología. Jefe Servicio Cardiología. AGS Jerez, Costa Noroeste y Sierra de Cádiz.

Sociedad Andaluza de Cardiología (SAC). Sociedad Española de Cardiología (SEC).

**Montero Salas, Gema Rocío.** Farmacéutica Atención Primaria. AGS Sur Córdoba. Cabra-Córdoba. Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

**Pérez Cabeza, Alejandro Isidoro.** Médico Especialista en Cardiología. UGC corazón y patología cardiovascular. HU Virgen de la Victoria. Málaga.

**Plata Illescas, Alejandro.** Farmacéutico Atención Primaria. AGS Sur Cabra-Córdoba. Córdoba. Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Atención Primaria (SAFAP).

**Recio Mayoral, Alejandro.** Médico Especialista en Cardiología. H Virgen Macarena. Sevilla.

**Tinoco Racero, Ismael.** Médico Especialista en Medicina Interna. H Puerta del Mar. Cádiz.

**Tirado Miranda, Raimundo.** Médico Especialista en Medicina Interna. HC de Cabra. Córdoba.

**Jiménez Espínola, Victoria.** Farmacéutica.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. (CADIME). EASP. Granada.

**Villalón Mir, Magdalena Sofía.** Farmacéutica Atención Primaria.

Técnico del Servicio de Promoción del Uso Racional del Medicamento. SSCC. SAS. Sevilla.

Este trabajo tiene licencia CC BY-NC-ND 4.0. Para ver una copia de esta licencia, visite

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>2. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR</b>	<b>4</b>
<b>3. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR</b>	<b>8</b>
3.1 ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS COMO FÁRMACOS DE PRIMER ESCALÓN?	8
3.1.1 <i>Indicaciones financiadas actualmente</i>	8
3.1.2 <i>Otras indicaciones no financiadas actualmente</i>	9
3.2 DOSIFICACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS	9
3.3 ¿CUÁLES SON LAS SITUACIONES CLÍNICAS EN LAS QUE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS ESTÁN CONTRAINDICADOS O NO SON RECOMENDADOS?	10
<b>4. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBÓEMBOLICA VENOSA</b>	<b>11</b>
<b>5. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA</b>	<b>12</b>
5.1 ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS COMO FÁRMACOS DE PRIMER ESCALÓN?	12
5.2 DOSIFICACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS	12
5.3 ¿CUÁLES SON LOS CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA NO SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS COMO FÁRMACOS DE PRIMER ESCALÓN?	13
<b>6. VENTAJAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS</b>	<b>13</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>14</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>16</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales directos surgen en la década pasada como alternativa a los antagonistas de la vitamina K en distintos escenarios clínicos, siendo los más explorados la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa. En el presente documento se revisa la utilización de estos fármacos en ambas situaciones clínicas, incidiendo en los criterios clínicos para su selección como fármacos de primera elección o como alternativa a los antagonistas de la vitamina K, así como en aquellas situaciones en las que no se recomienda su uso o están contraindicados. Haciéndose eco, tanto de la evidencia científica publicada en los últimos años (ensayos clínicos pivotaes, meta-análisis, estudios de fase IV, coste-efectividad, estudios poblacionales...) como de las guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas.

Este es un documento informativo con recomendaciones basadas en la evidencia, que pueden ser de utilidad práctica para la mayoría de los pacientes, pero que no sustituye el criterio clínico del médico en la consideración individualizada de cada paciente.

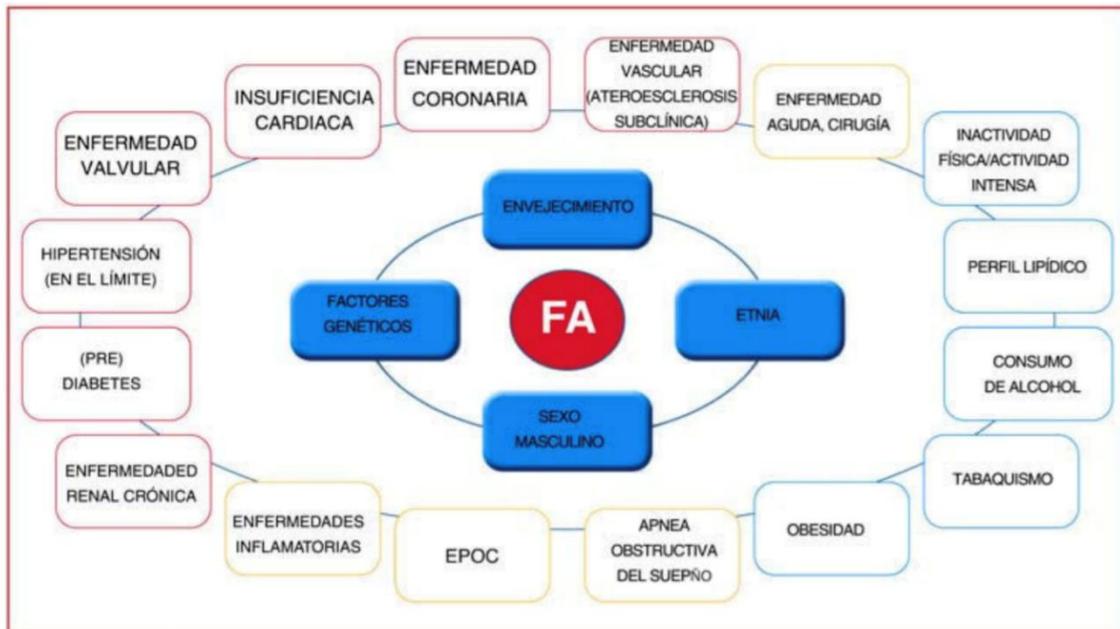
En los documentos de consenso puede que se recomienden algunos medicamentos sometidos a visado. En estos casos, la prescripción debe ajustarse completamente a las condiciones expresadas en el visado para que sea financiado con cargo al Sistema Nacional de Salud, de acuerdo a la normativa legal vigente: [Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio](#), por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; [Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo](#), por el que se regula el procedimiento para el establecimiento, mediante visado, de reservas singulares a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos; [Resolución, de 30 de noviembre de 2021](#), de la Dirección Gerencia del Servicio Andaluz de Salud, sobre gestión y control del visado de recetas.

## 2. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en adultos y se asocia a una elevada morbimortalidad. Implica una carga significativa para los pacientes, los médicos y los sistemas de salud a nivel mundial. La prevalencia estimada en adultos es de 2-4 % y aumenta 2,3 veces a mayor edad e intensificación de la búsqueda de FA no diagnosticada. También aumenta su prevalencia asociada a la carga de otras comorbilidades: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, obesidad y apnea obstructiva del sueño, que influyen tanto en la aparición como en la progresión de la FA. Es menos frecuente en mujeres y en población no caucásica.

El riesgo de FA a lo largo de la vida depende de la edad, factores genéticos y clínicos o subclínicos (figura 1). El control de los factores de riesgo modificables y una intervención temprana podrían reducir la incidencia.

Figura 1. Factores de riesgo para la aparición de fibrilación auricular



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular.

Tomada de: [Rev Esp Cardiol. 2021](#).

Identificar a los individuos con mayor riesgo de FA facilitaría intervenciones preventivas y programas de cribado, para la detección temprana de la FA.

Ante un paciente con FA o sospecha, el manejo debe incluir (figura 2):

1º. **Confirmar** la FA: ECG de 12 derivaciones o tira de ritmo  $\geq 30$  sg

2º. **Caracterizar** la FA mediante el esquema 4S-AF (*Stroke, Symptoms, Severity of AF burden and Substrate severity*):

- Riesgo de Ictus: por ejemplo, con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc
- Gravedad de los síntomas: por ejemplo, con la escala de síntomas de la Asociación Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA)
- Gravedad de la carga de FA: mediante la duración o la reversión espontánea
- Gravedad del sustrato: considerando la edad, las comorbilidades o el engrosamiento / fibrosis auricular

3º. **Tratamiento integral** de la FA según la vía ABC:

A. Anticoagulación / prevención del ictus

- Identificar a los pacientes de riesgo bajo [CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 0 (varones), 1 (mujeres)]
- Ofrecer prevención del ictus si CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 1 (varones), ≥ 2 (mujeres)
- Evaluar el riesgo de sangrado y tratar los factores de riesgo modificables
- Elegir un anticoagulante: anticoagulantes orales directos o antagonistas de la vitamina K con tiempo en rango terapéutico (TRT bien controlado)

B. Buen control de los síntomas

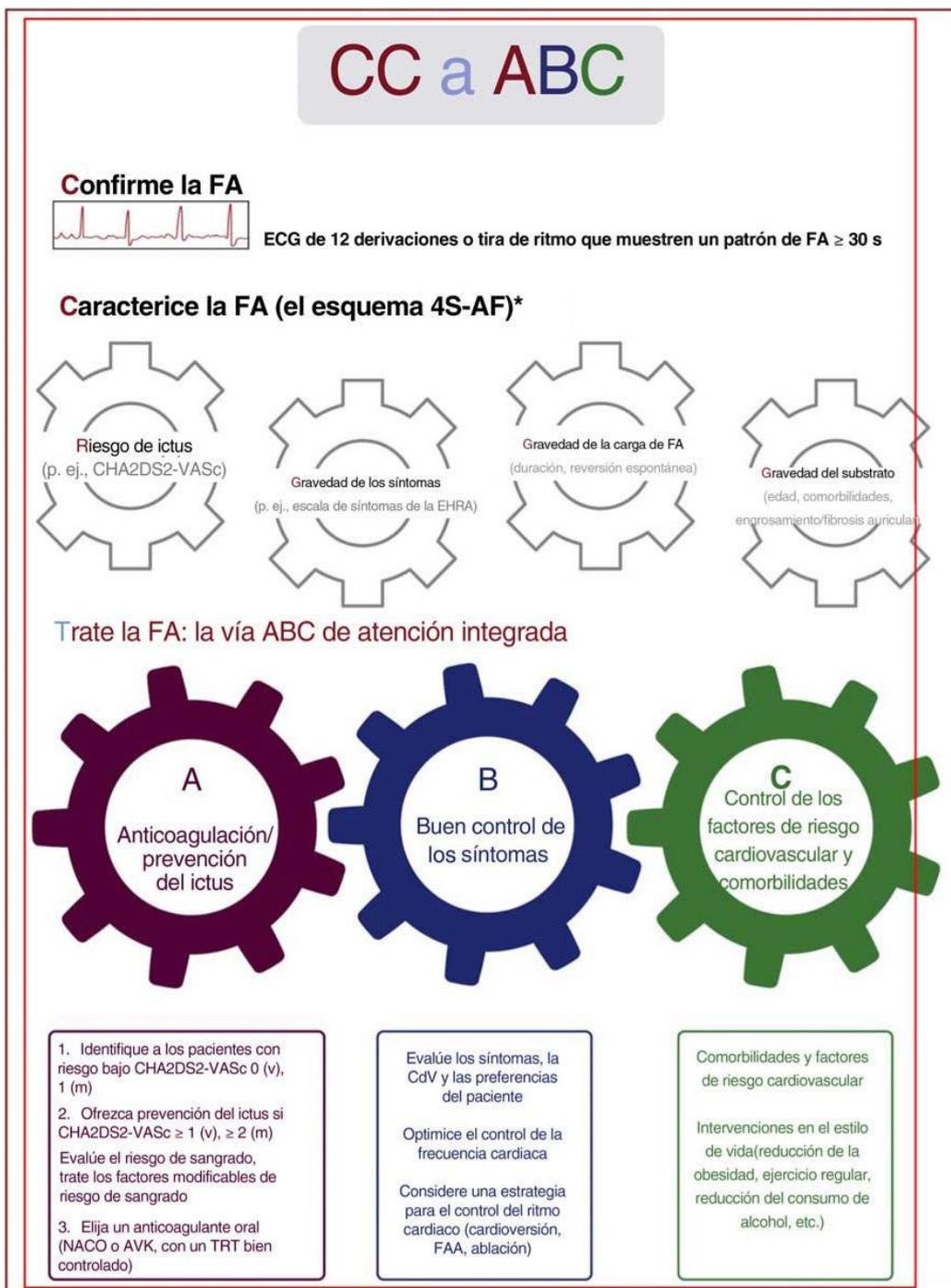
- Evaluar los síntomas, la calidad de vida y las preferencias del paciente
- Optimizar el control de la frecuencia cardiaca
- Considerar la estrategia de control del ritmo cardiaco (cardioversión, fármacos antiarrítmicos, ablación)

C. Control de los factores de riesgo cardiovasculares y comorbilidad

- Comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular
- Intervenciones en el estilo de vida (reducción obesidad, ejercicio regular, reducción del consumo de alcohol)

**Tratamiento personalizado:** La evaluación adecuada del proceso fisiopatológico, con las características clínicas, biomarcadores sanguíneos y la determinación no invasiva del sustrato (ETT/RMN/TC), permite mejorar e individualizar el tratamiento.

Figura 2. Abordaje integral de la FA



©ESC 2020

(\*) Esquema 4S-AF: del inglés *Stroke Risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity*; ACO: anticoagulación oral; AVK: antagonistas de la vitamina K; CHA2DS2-VASc: insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad = 75, diabetes mellitus, ictus, enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo (mujer); ECG: electrocardiograma; EHRA: *European Heart Rhythm Association*; FA: fibrilación auricular; FAA: fármaco antiarrítmico; NACO: nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico.

Tomada de: [Rev Esp Cardiol. 2021.](#)

### 3. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

#### 3.1 ¿Cuáles son los criterios clínicos para la selección de anticoagulantes orales directos como fármacos de primer escalón?

Los anticoagulantes orales directos o ACODs han demostrado en los ensayos pivotaes y sus metanálisis ser al menos tan eficaces como los antagonistas de la vitamina K (aVK) en la reducción del riesgo de ictus isquémico, siendo superiores en la reducción del riesgo de ictus hemorrágicos y sangrados mayores y con una tendencia a la reducción de la mortalidad por cualquier causa. Los estudios de vida real y sus metanálisis reproducen los resultados de los ensayos clínicos, salvo en las circunstancias en las que se lleva a cabo una prescripción de dosis fuera de ficha técnica.

Las sociedades científicas posicionan en sus guías de práctica clínica a los ACODs como fármacos de primer escalón, con preferencia sobre los aVK. Sin embargo, el elevado coste de los ACODs, aun resultando coste-efectivos, plantea a los sistemas sanitarios acotar las indicaciones financiadas a grupos de pacientes prioritarios para estos nuevos tratamientos, permitiendo así establecer una estrategia racional para su uso y asegurar que el incremento del número de pacientes tratados se produzca de una forma prudente y acompañada con el conocimiento científico. Con este objetivo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó el 24 de septiembre de 2012 el primer informe de posicionamiento terapéutico (IPT) sobre los ACODs en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. La última actualización del IPT fue publicada el 21 de noviembre de 2016.

En base a la evidencia científica más reciente, a la experiencia de uso acumulada en estudios de vida real, así como a la previsible reducción del coste de los ACODs con la comercialización del fármaco genérico de dabigatrán, se plantea identificar a otros grupos de pacientes en los que podría ser prioritario ampliar las indicaciones de los ACODs en un futuro próximo. En la actualidad la AEMPS está revisando el IPT sobre las indicaciones de estos fármacos y ello condicionará las futuras indicaciones financiadas.

##### 3.1.1 Indicaciones financiadas actualmente

Pacientes con FA no valvular y  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , en ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación general y para el uso de ACODs y con algún criterio adicional:

- Alergia o hipersensibilidad demostrada a cumarínicos, reacciones adversas graves asociadas al tratamiento con aVK, contraindicaciones específicas para el uso de aVK o presencia de una interacción farmacológica relevante, de difícil control a pesar del ajuste posológico en función del índice internacional normalizado (INR), que no haya sido descrita para los nuevos anticoagulantes orales.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC), excepto durante la fase aguda.
- Ictus isquémico con criterios de alto riesgo de HIC, definido como HAS-BLED  $\geq 3$  y al menos uno de los siguientes: leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
- Pacientes en tratamiento con aVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control del INR.

- Pacientes que han iniciado tratamiento con aVK y tienen mal control del INR (no motivado por falta de adherencia al tratamiento). Se considerará que el control del INR es adecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico sea  $\geq 65\%$ , calculado mediante el [método de Rosendaal](#), o cuando el porcentaje de determinaciones dentro de rango terapéutico (2-3) sea  $\geq 60\%$ . Cuando no sea posible utilizar este método, considerando las determinaciones correspondientes a un periodo de un año, o al menos 6 meses en casos de un claro mal control, y excluyendo los INR del primer mes (en caso de ajuste inicial de dosis) o periodos de cambio debidos a intervenciones quirúrgicas o dentales u otros procedimientos invasivos, etc.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional. Imposibilidad de un seguimiento convencional de INR en los centros sanitarios, o no disponer de enfermería de enlace o cuidados de hospitalización domiciliaria.

### 3.1.2 Otras indicaciones no financiadas actualmente

- Pacientes con FA y  $CHA_2DS_2VASc \geq 2$ , en ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación general y para el uso de ACODs y con algún criterio adicional:
  - Alto riesgo hemorrágico (HAS-BLED  $\geq 3$ )
  - Pacientes ancianos ( $\geq 75$  años) y frágiles
  - Enfermedad renal crónica estadio 3
  - Síndrome coronario agudo y/o implante de stent coronario con indicación de antiagregantes añadidos a la anticoagulación oral (triple terapia o terapia dual)
  - Cardioversión eléctrica en paciente naïve o con mal control de INR
  - Ablación de venas pulmonares en paciente naïve o con mal control de INR
  - Pacientes con previsible malos controles de INR (Ejemplo:  $SAMe-TT_2R_2 \geq 2$ , consumo excesivo de alcohol, polifarmacia con interacciones previsible con aVK...)
  - Como alternativa a la heparina de bajo peso molecular (HBPM), en pacientes con cáncer activo de origen no gastrointestinal ni de vías urinarias, con previsible interacción del tratamiento oncohematológico con aVK
- Pacientes con FA, en ausencia de contraindicaciones para la anticoagulación general y para el uso de ACODs, con riesgo tromboembólico moderado ( $CHA_2DS_2VASc$  1 en hombres y  $CHA_2DS_2VASc$  2 en mujeres) en pacientes con factores o marcadores de riesgo tromboembólico adicionales [ $> 65$  años, DM tipo 2, fibrilación auricular -no flutter-, FA persistente o permanente,  $IMC > 30$   $Kg/m^2$ , proteinuria  $> 150$   $mg/24$  h o equivalente,  $TFGe < 45$   $mL/h$ ,  $Nt-proBNP > 1400$   $ng/L$ , Troponina T e I positivas, aumento del volumen de AI ( $> 73$   $mL$ ) o del diámetro ( $> 47$   $mm$ ) o velocidad de vaciado de la orejuela izquierda  $< 20$   $cm/s$ , empleo de la escala ABC-stroke] y bajo riesgo hemorrágico (HAS-BLED  $< 2$ ).

## 3.2 Dosificación de anticoagulantes orales directos

En la tabla 1 se expone la dosificación de los anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular y los criterios para ajustar la dosis; así como algunas recomendaciones sobre su administración en pacientes con insuficiencia renal. Además de estas consideraciones, habría que tener en cuenta otras precauciones relacionadas con la seguridad, que se especifican en la tabla 3 (anexo 1).

**Tabla 1. Dosificación de anticoagulantes orales directos en fibrilación auricular**

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOxabÁN
<b>Pauta habitual</b>	150 mg /12 h	20 mg / 24 h	5 mg / 12 h	60 mg / 24 h
<b>Ajuste de dosis</b>	110 mg / 12 h	15 mg / 24 h	2,5 mg /12 h	30 mg / 24 h 15 mg / 24 h (*)
<b>Criterios para el ajuste de dosis</b>	Alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad ≥ 80 años</li> <li>• Toma concomitante de verapamilo</li> <li>• Riesgo hemorrágico aumentado</li> </ul>	AclCr 15-49 ml/min	AclCr 15-29 ml/min o al menos 2 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso ≤ 60 kg</li> <li>• Edad ≥ 80 años</li> <li>• Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl (133µmol/l)</li> </ul>	Alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peso ≤ 60 kg</li> <li>• AclCr 15- 50 ml/min</li> <li>• Toma concomitante de dronedarona, ciclosporina, eritromicina o ketoconazol</li> </ul>
<b>Recomendaciones en insuficiencia renal</b>	Contraindicado en AclCr <30ml/min	No recomendado en AclCr <15ml/min	No recomendado en AclCr <15ml/min	No recomendado en AclCr <15ml/min
AclCr: aclaramiento de creatinina; (*) Esta dosis está indicada solamente junto a dosis adecuadas de aVK, en el proceso de cambio de rivaroxabán (30 mg) a aVK				

Modificada de: [Rev Esp Cardiol. 2021](#).

### 3.3 ¿Cuáles son las situaciones clínicas en las que los anticoagulantes orales directos están contraindicados o NO son recomendados?

- Estenosis mitral moderada o severa.
- Prótesis valvular metálica.
- Primeros 3 meses tras implante quirúrgico de prótesis valvular biológica (dabigatrán contraindicado, apixabán y rivaroxabán no recomendados).
- Aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (< 30 ml/min para dabigatrán)
- Tratamiento sustitutivo renal.
- Interacciones clínicamente relevantes con la glucoproteína de permeabilidad (P-gp) y el citocromo P450 3A4, según ficha técnica.
- Trombofilia que precise tratamiento *per se* con anticoagulantes y en la que la experiencia con ACODs sea limitada o desfavorable (Ejemplo: síndrome antifosfolípico y antecedentes tromboembólicos, especialmente con triple positividad)
- Insuficiencia hepática estadio Child Pugh B y C (rivaroxabán)
- Peso extremo (< 35 kg y > 150 kg)
- Embarazo: no recomendados y especialmente contraindicados rivaroxabán y edoxabán.

#### 4. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD TROMBÓEMBOLICA VENOSA

- Hay varias **estrategias para la anticoagulación** de los pacientes con trombosis venosa profunda:
  - Tratamiento inicial con heparina inyectable (no fraccionada o HBPM) por un período breve, seguida de un tratamiento a largo plazo durante varios días con un medicamento por vía oral: warfarina, un inhibidor del factor Xa o un inhibidor directo de la trombina.
  - Tratamiento inicial y a largo plazo con HBPM.
  - Tratamiento inicial y a largo plazo con ciertos inhibidores orales de Xa (rivaroxabán o apixabán)
- Algunos de los ACODs, aunque no todos, son **alternativas a la warfarina** como tratamiento de primera línea para la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar y también pueden usarse como monoterapia. En comparación con la warfarina, estos fármacos han demostrado ofrecer una protección similar contra la trombosis venosa profunda recurrente y tienen un riesgo similar (o con apixabán, tal vez menor) de hemorragia grave. **No obstante, ninguno de los ACODs aprobados en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa están financiados por el Sistema Nacional de Salud para esta indicación.**
- Los ACODs son **eficaces dentro de las primeras horas**, por lo tanto, no requieren un período de tratamiento superpuesto con heparina (tratamiento de transición), aunque edoxabán y dabigatrán requieren al menos 5 días de tratamiento previo con un anticoagulante inyectable. Además, se administran como una dosis fija y por tanto, a diferencia de la warfarina, **no requieren pruebas de laboratorio durante el tratamiento**. Como contrapartida, los ACODs tienen un mayor costo en comparación con warfarina. También tienen un coste elevado los antídotos específicos.
- La **duración del tratamiento** varía:
  - Los pacientes con factores de riesgo transitorios para el desarrollo de trombosis venosa profunda (caso de una inmovilización o una cirugía) en general pueden dejar de recibir anticoagulantes después de 3 ó 6 meses.
  - Los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática (o no provocada) sin factores de riesgo reconocidos o trombosis venosa profunda recidivante deben recibir anticoagulantes durante al menos 6 meses y, en pacientes seleccionados, tal vez durante toda la vida, salvo que presenten un riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas (si la enfermedad tromboembólica venosa es recidivante la indicación de descoagulación es indefinida)
  - Los pacientes con trombosis asociada con cáncer deben recibir al menos 3 meses de anticoagulación. El tratamiento suele ser más prolongado si los pacientes están recibiendo tratamiento oncológico o en pacientes con enfermedad metastásica avanzada (en pacientes neoplásicos la anticoagulación debe mantenerse mientras existan neoplasia o tratamiento activo)
  - Los pacientes con estados de hipercoagulabilidad seleccionados (como en síndrome de anticuerpo antifosfolípido o deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina III), también deben considerarse candidatos para la anticoagulación prolongada.

## 5. RECOMENDACIONES PARA LA SELECCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

### 5.1 ¿Cuáles son los criterios clínicos para la selección de anticoagulantes orales directos como fármacos de primer escalón?

Aunque **no presentan financiación expresa**, podría considerarse el uso de los ACODs en:

- Pacientes con contraindicación de aVK, donde la única alternativa terapéutica son las HBPM, ya que, por motivos de **coste-eficacia**, los ACODs son más económicos, más seguros y pueden reducir la necesidad de hospitalización y permiten el manejo domiciliario de pacientes con riesgo bajo-intermedio.
- La **hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)** representa la consecuencia en la etapa tardía de al menos uno o más episodios no resueltos de embolia pulmonar aguda; por lo tanto, la anticoagulación indefinida es fuertemente recomendada por las guías de práctica actuales. En pacientes con HPTEC es razonable optar por el tratamiento anticoagulante con ACODs, especialmente rivaroxabán y apixabán y previa exclusión de trombofilias adquiridas de alto riesgo como APS trombótico triple positivo, en las siguientes situaciones:
  - Episodios trombóticos recurrentes a pesar de anticoagulación con aVK, especialmente en aquellos secundarios a un control deficiente del INR.
  - En pacientes con HPTEC en los que se planteen procedimientos invasivos repetidos, como angioplastia pulmonar con balón, para mantener la anticoagulación sin terapia puente de heparina.

### 5.2 Dosificación de anticoagulantes orales directos

En la tabla 2 se expone la dosis estándar de los anticoagulantes orales directos en la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Adicionalmente, habría que tener en cuenta algunas precauciones relacionadas con la seguridad, que se especifican en la tabla 3 (anexo 1).

**Tabla 2. Dosis estándar de anticoagulantes orales directos en enfermedad tromboembólica venosa (\*)**

	Profilaxis ETV (#)	Tratamiento ETV	Profilaxis ETV primaria (Δ)
<b>DABIGATRÁN</b>	150 mg/12 h	Anticoagulación parenteral (5-10 días) Después 150 mg/12 h	110 mg (primer día) Después 220 mg/24 h
<b>RIVAROXABÁN</b>	20 mg/24 h	15 mgr/12 h (3 semanas) Después 20 mg / 24 h (&)	10 mg/24 h
<b>APIXABÁN</b>	5 mg/12 h	10 mgr/12 h (1 semana) Después 5 mg/ 2 h (&)	2,5 mg/12 h
<b>EDOxabÁN</b>	60 mg/24 h	Anticoagulación parenteral (5-10 días) Después 60 mg/24 h	

ETV: Enfermedad tromboembólica venosa; (\*) Dosis en pacientes con función renal y peso normales y sin riesgo de interacciones; (#) La dosis puede reducirse en determinadas circunstancias (ver criterios en tabla 1); (&) Reducir a partir de 6 meses; (Δ) P.ej. tras cirugía de rodilla o cadera.

Modificada de: [UpToDate. 2021](#).

### 5.3 ¿Cuáles son los criterios clínicos para la NO selección de anticoagulantes orales directos como fármacos de primer escalón?

- Riesgo- beneficio desfavorable frente a dicumarínicos/antiagregantes:
  - Síndrome antifosfolípido
  - Reemplazo valvular aórtico transcatóter
  - Ictus recurrente tras ictus embólico de origen desconocido
  - Prótesis valvulares cardiacas
  
- Riesgo- beneficio no claro:
  - Enfermedad cardiovascular estable
  - Síndrome coronario agudo
  - Insuficiencia cardiaca, ritmo sinusal y enfermedad coronaria
  - Pacientes hospitalizados por patología médica aguda
  - Cirugía ortopédica menor
  
- Prevención del tromboembolismo en pacientes oncológicos. Los aVK deberían ser siempre la primera opción de tratamiento.

**En todas estas circunstancias, los ACODs deberían restringirse a los casos en que los aVK estén contraindicados, no se toleren, o no sea posible mantener unos niveles de INR dentro del rango terapéutico.**

## 6. VENTAJAS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

- Los **aVK**: acenocumarol (Sintrom®) o warfarina (Aldocumar®), requieren controles periódicos para ajustar las dosis, lo que obliga a los pacientes a desplazarse a los centros de atención primaria al menos una vez al mes. Tienen un inicio de acción lento que obliga a emplear terapias puentes con HBPM en pacientes con alto riesgo tromboembólico. Presentan interacciones frecuentes con fármacos y alimentos que junto a otros factores (comorbilidades, factores genéticos, etc) pueden dificultar o impedir que muchos pacientes mantengan tiempos en rango terapéuticos óptimos.
  
- Las **HBPM** se inyectan por vía subcutánea. Tienen un elevado precio.
  
- Los **ACODs** (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán y edoxabán) se administran vía oral, no requieren monitorización para el ajuste de dosis, presentan menos interacciones farmacológicas que los aVK y mínimas con los alimentos. Tienen un inicio de acción rápido y una vida media corta, lo que permite evitar el uso de terapias puentes con HBPM. Tienen menor riesgo de HIC. Su precio es intermedio entre las HBPM y los aVK.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Atrial fibrillation: diagnosis and management. [NICE NG196. 2021.](#)
2. Díaz-Guzmán J et al. Epidemiology of atrial fibrillation-related ischemic stroke and its association with DOAC uptake in Spain: first national population-based study 2005 to 2018. [Rev Esp Cardiol \(Eng Ed\). 2021. 10; S1885-5857\(21\)00225-5.](#)
3. Fichas Técnicas. [CIMA. 2021.](#)
4. Hindricks G et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). [Rev Esp Cardiol. 2021; 74\(5\): 437.e1–437.e1](#)
5. Leung LK. Direct oral anticoagulants (DOACs) and parenteral direct-acting anticoagulants: Dosing and adverse effects. [UpToDate. 2021.](#)
6. Steffel J et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. [EP Europace. 2021; 23\(10\): 1612–1676.](#)
7. Anticoagulantes de acción directa (ACOD) en nuevas indicaciones...¿de mal en peor? [BiTn 2020; 28\(1\):1-23.](#)
8. Nuevos anticoagulantes orales. [Fisterra. 2020.](#)
9. Ortel TL et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. [Blood Adv. 2020; 4\(19\):4693-4738.](#)
10. Anguita M et al. Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: cómo mejorar su uso en España. [Medicina de Familia. Semergen. 2019; 45\(2\): 109-116.](#)
11. Douketis JD. Fármacos para la trombosis venosa profunda. En: [Manual MSD versión para profesionales. 2019.](#)
12. González Sevilla M. Anticoagulantes orales de acción directa: puntos clave para su prescripción y seguimiento. [IMED 12. 2019; \(4\):1-5.](#)
13. Llisterri Caro JL et al. Utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en Atención Primaria de España. Posicionamiento de SEMERGEN ante la situación actual. [Medicina de Familia. Semergen. 2019; 45\(6\): 413-429.](#)
14. Primary Care Prescriber Decision Support for Direct Oral Anticoagulants ‘DOACs’ for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. [NHS Oxfordshire Clinical Commissioning Group. 2019.](#)
15. Sulzgruber P et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2VASc score of 1: A current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke. [Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2019; 5\(3\): 171-180.](#)
16. Franco Moreno AI et al. Anticoagulantes orales directos: puesta al día. [Med Clin. 2018; 151 \(5\): 198-206.](#)
17. Prácticas seguras en anticoagulación oral. [INFAC. 2018; 26 \(6\): 47-56.](#)
18. Algoritmo de tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) para la prevención del ictus y embolia sistémica. [Algoritmos CADIME. 2017.](#)
19. 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. [AEMP. 2016.](#)
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. PT-IDARUCIZUMAB/V1/20062016. [AEMP. 2016.](#)
21. Kearon C et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. [Chest. 2016; 149\(2\): 315-352.](#)
22. Lip GYH et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. [J Am Coll Cardiol. 2012; 60\(8\): 738–746.](#)

23. Skjoth F et al. Indirect comparison studies-are they useful? Insights from the novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. [Thromb Haemost. 2012; 108\(3\): 405–406.](#)

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Administración de anticoagulantes orales directos: precauciones

**Tabla 3. Precauciones en la administración de anticoagulantes orales directos**

	DABIGATRÁN	RIVAROXABÁN	APIXABÁN	EDOxabÁN
Precauciones específicas	Evitar su administración conjunta con inductores de la glicoproteína-P (rifampicina, hierba de San Juan, fenitoína o carbamazepina)	Evitar su administración conjunta con dronedarona	Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento	Realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento
		No se recomienda el tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa (incluyendo ritonavir y sus combinaciones)		
		Contienen lactosa: los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de <i>Lapp</i> o problemas de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar estos medicamentos		

Modificada de: [IPT. 2016](#).

### Anexo 2. Adherencia: consideraciones prácticas

- **Información al paciente**
  - ✓ Explicar los objetivos del tratamiento y la necesidad de una supervisión estrecha.
  - ✓ Continuar con las instrucciones indicadas por el profesional sanitario, incluyendo la actitud a seguir ante un olvido de dosis.
  - ✓ Aconsejar la necesidad de hacerse una analítica, al menos anual, de su función renal.
  - ✓ Informar al profesional sanitario de las enfermedades y de toda la medicación que está tomando.
  - ✓ La necesidad de que siempre que acudan a una consulta médica (incluyendo el odontólogo) o al hospital, identifiquen y comuniquen a los profesionales sanitarios que les atiendan que están en tratamiento con anticoagulantes orales directos.
  - ✓ Informar de los principales riesgos y efectos adversos de estos medicamentos, incluyendo los síntomas de hemorragia y el riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a una inadecuada anticoagulación por omisión de dosis o falta de adherencia.

- **Recomendaciones para el paciente**

✓ Si olvidó tomar el ACOD:

- **Rivaroxabán, apixabán y edoxabán:** tome la dosis en cuanto se acuerde y tome la siguiente dosis del ACOD a la hora habitual. Después, siga tomando el medicamento, como de costumbre.
- **Dabigatrán:** Una dosis olvidada se puede tomar hasta 6 horas antes de la próxima dosis. Se debe omitir si el tiempo restante a la próxima dosis es inferior a 6 horas.

**No tome una dosis olvidada doble el mismo día para compensar la dosis olvidada.**

✓ ¿Se debe tomar el ACOD con o sin alimentos?

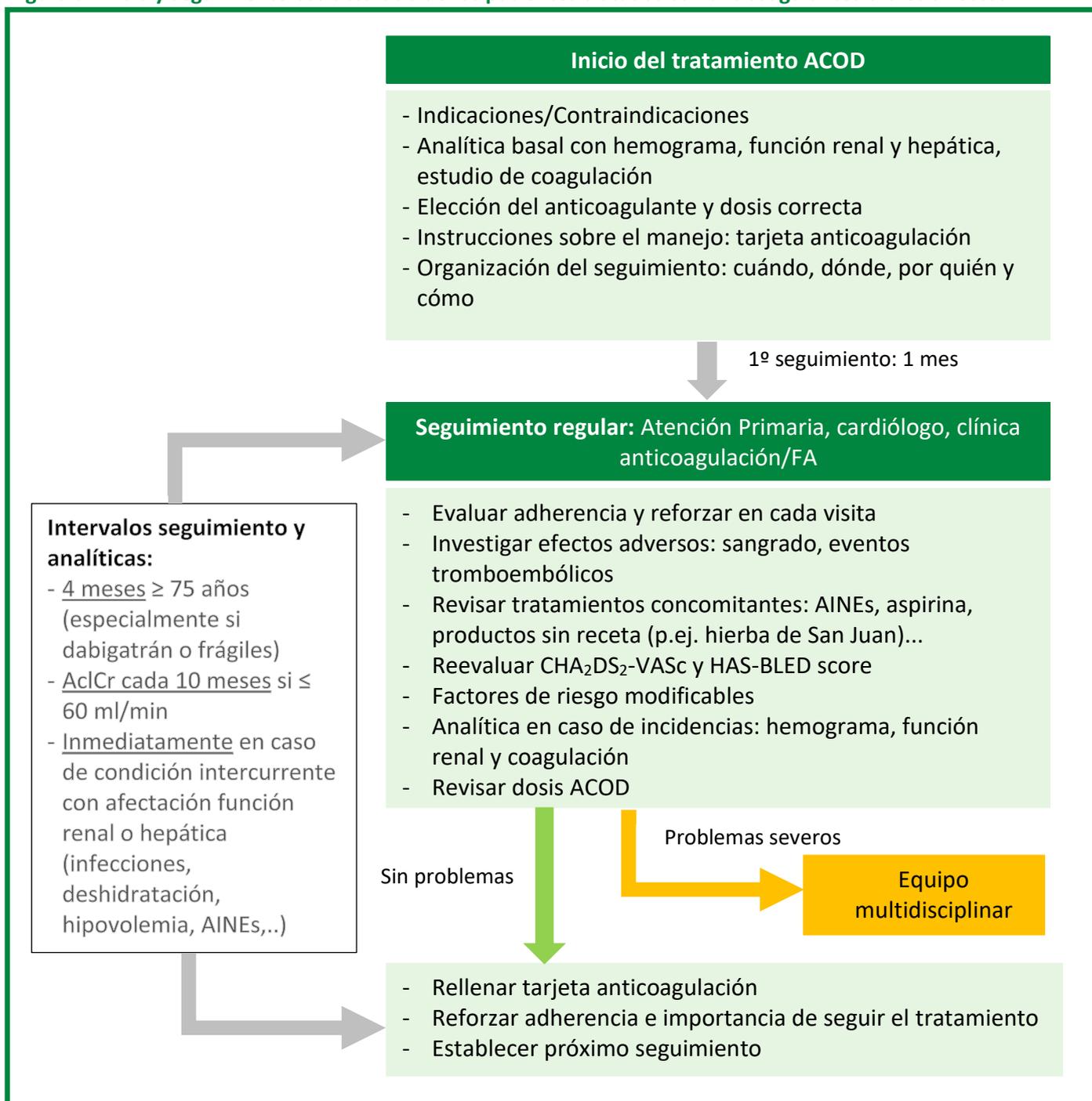
	Dabigatrán	Rivaroxaván	Apixabán	Edoxabán
<b>Alimento</b>	✓	✓	✓	✓
<b>No alimento</b>	✓	✗	✓	✓

✓ En caso de tener dificultad para tragar los comprimidos enteros:

- **Rivaroxabán, apixabán y edoxabán:** se pueden triturar los comprimidos y disolver en agua o zumo/puré de manzana y administrar inmediatamente. En caso de llevar sonda nasogástrica: disolver en más cantidad de agua y administrar.
- **Dabigatrán:** Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua. Debe indicarse a los pacientes que no abran la cápsula debido a que el riesgo de hemorragia puede aumentar. Las cápsulas no deben ser almacenadas fuera del envase original, para preservarlas de la humedad, y que no afecte a la actividad del fármaco. En caso de ser necesario, introducirla en pastilleros, hacerse con el propio blíster recortado.

- Seguimiento del paciente

Figura 3. Inicio y seguimiento estructurado de los pacientes tratados con anticoagulantes orales directos.



ACOD: anticoagulantes orales directos; FA: fibrilación auricular; AclCr: aclaramiento de creatinina.

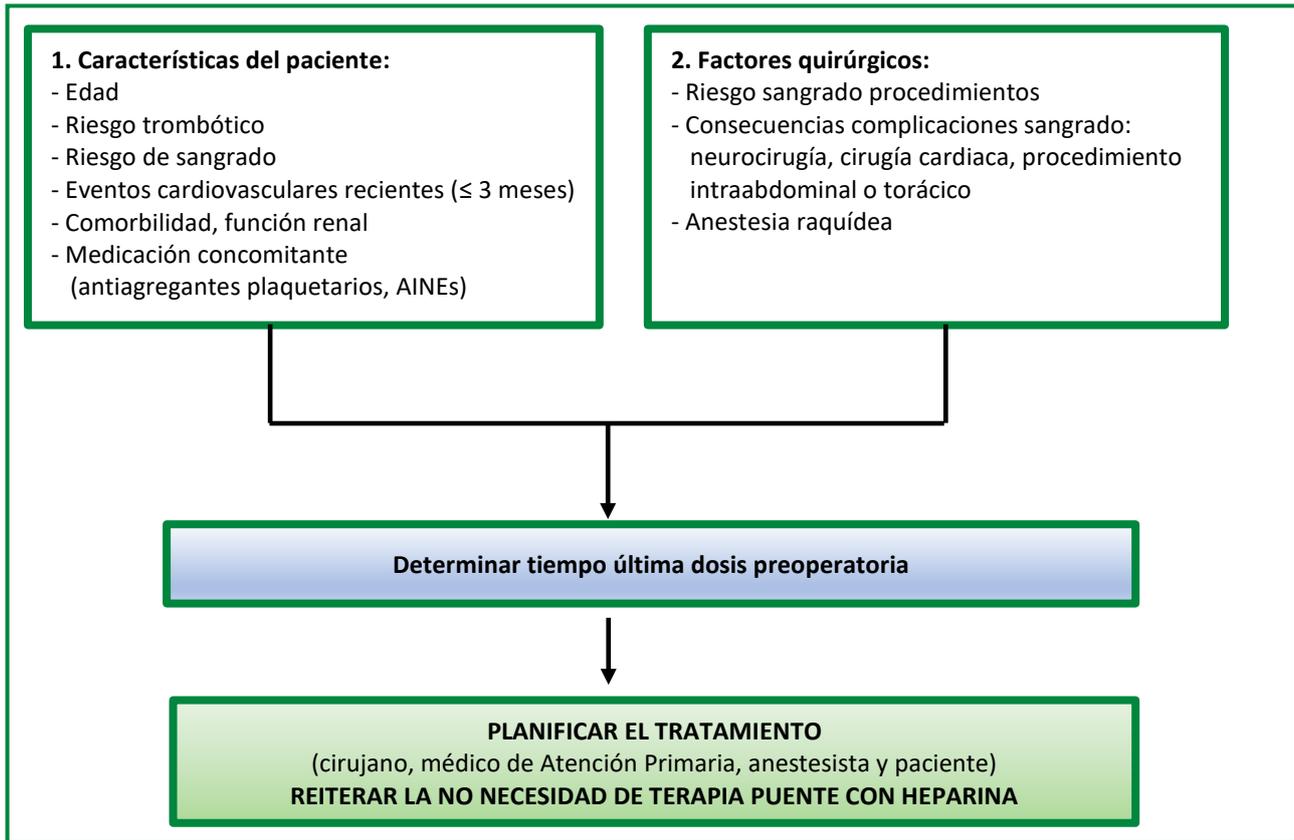
Traducida de: [EP Eurpace. 2021.](#)

**Anexo 3. Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos****Tabla 4.- Clasificación de intervenciones electivas según el riesgo de sangrado**

<b>RIESGO MENOR</b> (infrecuente y bajo impacto clínico)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extracciones dentales (1-3), cirugía periodontal, implantes, limpieza encías</li> <li>- Intervención cataratas/glaucoma</li> <li>- Endoscopia sin biopsia/resección</li> <li>- Cirugía superficial (incisión abscesos cutáneos, biopsia piel)</li> <li>- Implante marcapasos o desfibriladores (excepto procedimientos complejos)</li> <li>- Estudios eletrofisiológicos o ablación con catéter (excepto procedimientos complejos)</li> <li>- Coronariografía electiva/intervención arterial periférica (excepto procedimientos complejos)</li> <li>- Inyección intramuscular (vacunas)</li> </ul>
<b>RIESGO BAJO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Procedimientos dentales complejos</li> <li>- Endoscopia con biopsia simple</li> <li>- Cirugía ortopédica menor (pies, manos, artroscopia,...)</li> </ul>
<b>RIESGO ALTO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía cardíaca</li> <li>- Cirugía revascularización arterial periférica (reparación de aneurismas, by-pass)</li> <li>- Intervenciones cardiológicas complejas, incluyendo extracción cables, ablación TV epicárdica, PCI oclusiones crónicas,..</li> <li>- Neurocirugía</li> <li>- Anestesia epidural o espinal, punción lumbar diagnóstica</li> <li>- Endoscopia compleja (polipectomía, esfinterectomía)</li> <li>- Cirugía abdominal (incluida biopsia hepática)</li> <li>- Cirugía torácica</li> <li>- Cirugía urológica mayor (biopsia renal)</li> <li>- Litotricia extracorpórea</li> <li>- Cirugía ortopédica mayor</li> </ul>

Traducida de: [EP Europace. 2021.](#)

Figura 4.- Manejo perioperatorio de los anticoagulantes orales directos



Traducida de: [EP Europace. 2021.](#)

Tabla 5.- Tiempo de la última dosis de anticoagulantes orales directos en intervenciones electivas

	DABIGATRÁN		RIVAROXABÁN / APIXABÁN / EDOXABÁN	
No puente con heparina de bajo peso molecular / no fraccionada				
<b>RIESGO MENOR:</b> Realizar la intervención con ACOD en niveles mínimos (12h /24h tras la última dosis) Reiniciar el mismo día o al día siguiente				
	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO	RIESGO BAJO	RIESGO ALTO
AclCr ≥ 80ml/min	≥ 24h	≥ 48h	≥24h	≥ 48h
AclCr 50-79 ml/min	≥ 36h	≥ 72h		
AclCr 30-49 ml/min	≥ 48h	≥ 96h		
AclCr 15-29 ml/min	No indicado	No indicado	≥ 36h	
AclCr < 15 ml/min	No indicación oficial para su uso			
<b>IMPORTANTE:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- La interrupción puede requerir adaptación, basada en las características individuales de los pacientes.</li> <li>- Si existe riesgo de acumulación del ACOD (insuficiencia renal, edad avanzada, medicación concomitante), considerar suspensión del tratamiento 12-24 h antes de la intervención.</li> <li>- Reiniciar ACOD 24h después en <b>riesgo bajo</b> y 48h (-72h) después en <b>riesgo alto</b>.</li> </ul>				

ACOD: anticoagulantes orales directos; AclCr: Aclaramiento de creatinina

Traducida de: [EP Europace. 2021.](#)