

iMed12

Información de medicamentos
del Servicio de Farmacia

ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA: PUNTOS CLAVE PARA SU PRESCRIPCIÓN Y SEGUIMIENTO

Los anticoagulantes orales de acción directa (desde este momento ACOD), surgieron hace unos años y ya se han convertido en una terapia tan utilizada como los antagonistas de la vitamina K.

El presente número de iMed12 no pretende cuestionar su posicionamiento, calidad de los ensayos clínicos ni alimentar polémicas al respecto. Pero si pretende que este sea lo más seguro posible. Por ello vamos a repasar los puntos clave respecto a su indicación y seguimiento de la forma más práctica posible.

¿Presentan todos los ACOD las mismas indicaciones? ¿Todas las indicaciones aprobadas están financiadas?

Ver tabla en página 2

Para más información sobre financiación de medicamentos por el SNS recomendamos la lectura del Boletín iMed12 Nº 3 disponible en la página web del Servicio de Farmacia www.madrid.org/hospital12octubre/farmacia

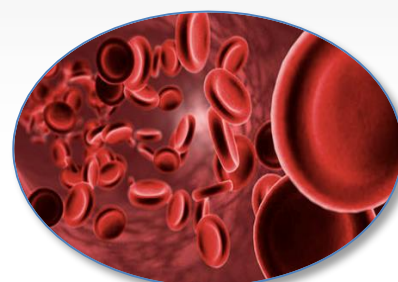
Desde noviembre de 2018 el módulo único de prescripción (MUP) permite la prescripción de un ACOD en indicación no financiada con abono del coste total del medicamento por el paciente.

Algunos puntos clave:

- Los AVK siguen siendo de elección en pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR.

-La prevención y tratamiento de la TVP y de la EP en adultos son indicaciones no financiadas.

-No deben usarse de forma concomitante con inhibidores o inductores de la P-gp.



	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN	DABIGATRAN
Prevención de ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo*.	Indicación autorizada y Financiada	Indicación autorizada y Financiada	Indicación autorizada y Financiada	Indicación autorizada y Financiada
* Ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo, insuficiencia cardíaca ≥ clase II escala NYHA, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, hipertensión				
Prevención y tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP) en adultos.	Indicación autorizada y NO FINANCIADA	Indicación autorizada y NO FINANCIADA	Indicación autorizada y NO FINANCIADA	Indicación autorizada y NO FINANCIADA
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	Indicación autorizada y Financiada	Indicación autorizada y Financiada	X	Indicación autorizada y Financiada

¿Qué papel ocupan en la terapia anticoagulante?

Los antivitamina K (AVK), **siguen siendo de elección** en pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR, nuevos pacientes con FANV en los que esté indicada la anticoagulación y fibrilación auricular con afectación valvular)

Sin embargo, hay determinadas **situaciones en las que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica:**

- Hipersensibilidad conocida o contraindicación específica al uso de AVK.
- Antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC)
- Ictus isquémico con criterios clínicos y de neuroimagen de alto riesgo de HIC.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango a pesar de un buen cumplimiento terapéutico.
- Imposibilidad de acceso al control de INR.

¿Qué hay que tener en cuenta antes de prescribir el tratamiento?

- Valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso.
- Evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer la eficacia del tratamiento antitrombótico
- Monitorizar de la función renal:

Antes de iniciar el tratamiento debe evaluarse la función renal en todos los enfermos y no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Durante el tratamiento, debe evaluarse la función renal al menos una vez al año y más frecuentemente en determinadas situaciones clínicas cuando se sospeche que la función renal podría disminuir o deteriorarse.

- Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixabán y edoxabán

¿Cuál es la posología habitual, cómo se ajustan y cuando están contraindicados?

Ver tabla en página 3.

	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN	DABIGATRAN
Posología habitual en cirugía de rodilla/cadera	10 mg/24 h	2.5 mg/12 h	X	110 mg/12 h
Posología habitual en FA	20 mg/ 24 h	5 mg/12 h	60 mg/24 h	150 mg/12 h
Ajuste de dosis en situaciones especiales	15mg/24 h: - En IR grave-moderada (ClCr 15-49)	2.5 mg/12h: - Al menos 2 criterios: edad ≥ 80 años, peso corporal ≤ 60 kg, o creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl -IR grave (ClCr 15-29)	30 mg/24 h: - Al menos 1 criterio: IR moderada o grave (ClCr 15-50, peso corporal ≤ 60 kg y uso concomitante de ciclosporina, dronedarona, eritromicina o ketoconazol.	110 mg/12 h: - Edad ≥ 80 años - Tratamiento concomitante con verapamilo
Contraindicación en IR	ClCr < 15ml/min	ClCr < 15ml/min	ClCr < 15ml/min	ClCr < 30ml/min
Contraindicación en IH	Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C	-Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo clínicamente relevante de sangrado - No recomendado si: Insuficiencia hepática grave	- Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante - No recomendado si: enzimas hepáticas elevadas (ALT/AST > 2 LSN) o con la bilirrubina total ≥ 1,5 LSN	- Insuficiencia hepática o de hepatopatía que pueda tener algún impacto en la supervivencia - No recomendado si: elevación de las enzimas hepáticas > 2 LSN
Contraindicaciones generales	- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección - Sangrado activo, clínicamente significativo - Lesión o patología si se considera que supone un riesgo significativo de sangrado mayor. - Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante, excepto en cambio de tratamiento anticoagulante o uso de heparina para mantener abierto un catéter central - Hipertensión grave no controlada - Embarazo y lactancia			

IR: insuficiencia renal; ClCr: aclaramiento de creatinina (ml/min); LSN: límite superior de la normalidad

¿Con qué medicamentos hay que tener especial precaución?

	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Aumentan la Cp	<ul style="list-style-type: none"> No usar con: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp^a Dronedarona Precaución en IR con: Claritromicina, eritromicina, fluconazol 	<ul style="list-style-type: none"> No usar con: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores potentes del CYP 3A4 y de la P-gp^a 	<ul style="list-style-type: none"> Ajustar dosis con: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores de la P-gp^c 	<ul style="list-style-type: none"> No usar con: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidores de la P-gp^c Tacrolimus Inhibidores proteasa VIH Precaución con: <ul style="list-style-type: none"> Verapamilo, amiodarona, quinidina, claritromicina, posaconazol
Disminuyen la Cp	<ul style="list-style-type: none"> No usar con: <ul style="list-style-type: none"> Inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp^b 	<ul style="list-style-type: none"> Precaución en FA; no usar en TEV con: <ul style="list-style-type: none"> Inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp^b 	<ul style="list-style-type: none"> Precaución con: <ul style="list-style-type: none"> Inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp^b 	<ul style="list-style-type: none"> No usar con: <ul style="list-style-type: none"> Inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp^b
El uso concomitante con ISRS e ISRN aumenta el riesgo de sangrado: Usar con precaución				

^aAntimicóticos azólicos, inhibidores proteasa VIH (ritonavir). ^bRifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan. ^cciclosporina, dronedarona, eritromicina, ketoconazol, itraconazol

¿Qué recomendaciones hay que proporcionar al paciente mientras esté en tratamiento con un ACOD?

Si olvidó tomar el ACOD:

RIVAROXABAN, APIXABAN Y EDOXABAN: 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 una dosis olvidada si el tiempo restante antes de la próxima dosis es inferior a 6 horas.

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

¿ Se debe tomar el ACOD con o sin alimentos?

CON/SIN alimentos: Apixaban, edoxaban y dabigatran

CON alimentos: Rivaroxaban

En caso de tener dificultad para tragar los comprimidos enteros:

RIVAROXABAN, APIXABAN, EDOXABAN: 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: NO abrir las cápsulas, tragar enteras. Las cápsulas de dabigatrán 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 introducirlas en pastilleros, hacerse con el propio blíster recortado.

¿ El paciente se va a someter a una cirugía, ¿hay que suspender el ACOD?

Antes de cualquier intervención quirúrgica, se debería evaluar el riesgo hemorrágico y la función renal en cada paciente. Es fundamental conocer cuándo se administró la última dosis del ACOD.

El tiempo de suspensión varía según la función renal del paciente, vida media del fármaco y riesgo hemorrágico de la intervención:

Función renal (CICr, ml/min)	Vida media estimada (h)	Riesgo hemorrágico bajo ^a	Riesgo hemorrágico moderado-alto ^b
RIVAROXABAN			
- > 30	9	24 h	48 h
- < 30		36 h	48 h
APIXABAN			
- > 30	8	24 h	48 h
- < 30		36 h	48 h
EDOXABAN			
- > 30	10-14	24 h	48 h
- < 30		36 h	48 h
DABIGATRAN			
- > 80	14-18	24 h	48 h
- 50-80		36 h	72 h
- < 50		48 h	96 h

^aExtracciones dentales, cirugía de cataratas, intervenciones dermatológicas, implantación de marcapasos o desfibriladores o infiltraciones.

^bResto de cirugía mayor, intervenciones de retina, vasculares, intracraneal o espinal, de próstata y vejiga, cirugía de procesos cancerosos, amidelectomía, cirugía ortopédica mayor.

En **cirugía urgente**, se recomienda esperar al menos 12 horas tras la última dosis si es posible, y se debería optar habitualmente por anestesia general. La **reanudación del tratamiento** anticoagulante deberá instaurarse tan pronto como sea posible, siempre que se haya establecido una adecuada homeostasia. Sólo en caso de hemorragia significativa con amenaza vital, se considerará la administración de un antídoto específico o concentrado protrombínico o factor VIIa.

¿Existe antídoto para estos tratamientos?

IDARUCIZUMAB (Praxbind®): es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a dabigatrán actuando como antídoto específico. Está indicado en pacientes tratados con dabigatrán cuando se requiere una reversión rápida de sus efectos anticoagulantes:

- En intervenciones quirúrgicas de urgencia o procedimientos urgentes.
- En el caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas.

La dosis recomendada es: 5 g (dos viales de 2,5g/5ml administrados mediante dos inyecciones o perfusiones consecutivas)

ANDEXANET ALFA: proteína factor Xa humano recombinante modificado que revierte la inhibición del factor Xa producida por rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

Ha sido designado por la FDA como “avance terapéutico” y aún no está disponible para su utilización.

¿Qué información de seguridad hay que tener en cuenta?

Recientemente se ha publicado una alerta de seguridad (Referencia: MUH (FV), 8/2019) respecto al uso de ACOD en pacientes con Síndrome antifosfolípido y antecedentes de trombosis: “los resultados de un estudio indican que la administración de rivaroxaban incrementa el riesgo de eventos trombóticos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedentes de trombosis. Este riesgo también podría estar aumentado con el uso de otros anticoagulantes orales directos (ACOD). En consecuencia, **no se recomienda el uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con Síndrome Antifosfolípido y antecedentes personales de trombosis**, especialmente si son positivos a los tres anticuerpos antifosfolípidos”.