

NUEVOS FÁRMACOS ANTICOAGULANTES ORALES Y ANTIAGREGANTES



Jorge Castillo
Pilar Sierra



SCARTD Junio 2013

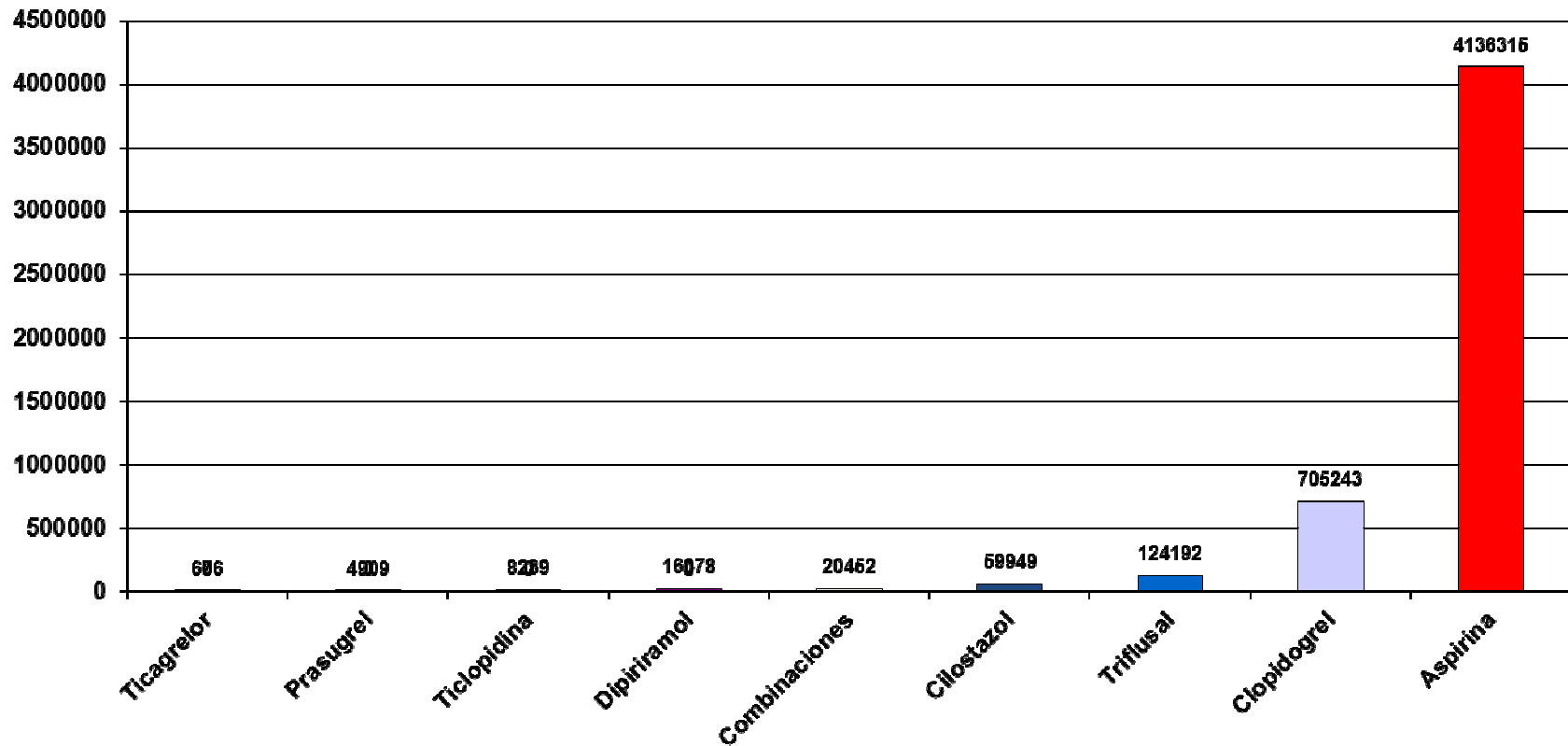
NUEVOS FÁRMACOS ANTIAGREGANTES

Pilar Sierra
Fundació Puigvert- Barcelona

Índice:

- ➔ **¿Porqué son necesarios nuevos antiagregantes?**
- ➔ **Fármacos en fase de investigación**
- ➔ **Nuevos antiagregantes plaquetarios comercializados**
- ➔ **Manejo perioperatorio**

Consumo de antiagregantes plaquetarios en Catalunya 2012 (valores en nº de envases dispensados)



*Direcció de Farmàcia
Regió Sanitària Barcelona/Consorti Sanitari de Barcelona
Servei Català de la Salut (CatSalut)*

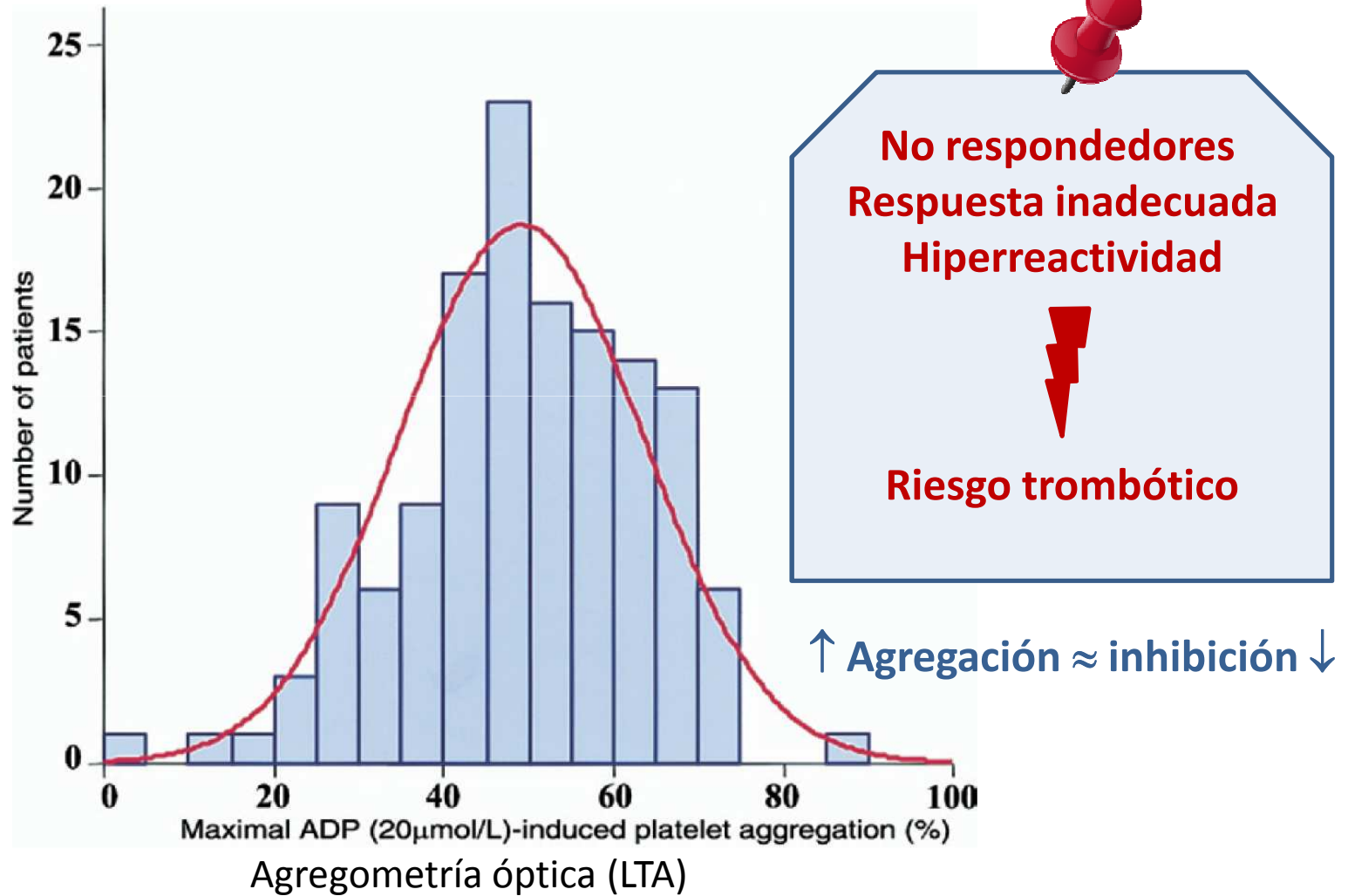
Alrededor de un 10% de pacientes sufren un evento isquémico

(muerte cardiovascular, infarto miocardio, ictus)

a pesar de seguir tratamiento antiagregante



Variabilidad interindividual de la respuesta al clopidogrel



Reactividad plaquetaria post-tratamiento



Recurrencia eventos isquémicos

Study	N	Device	Setting	Outcomes
Barragan et al. (65)	46	VASP	PCI (all comers)	ST
Blindt et al. (77)	99	VASP	PCI (High risk)	ST (6 months)
Bonello et al. (74)	144	VASP	PCI (all comers)	MACE (6 months)
Breet et al. (71)	1,069	LTA VerifyNow Plateletworks IMPACT-R PFA-100	Elective PCI	MACE (1 year)
Buonamici et al. (69)	804	LTA	PCI with DES implantation	ST (6 months)
Cuisset et al. (91)	598	LTA	PCI (ACS)	ST (30 days)
Cuisset et al. (92)	106	LTA	PCI (ACS)	MACE (30 days)
Eshtehardi et al. (93)	219	Multiplate	PCI	MACE (30 days)
Frere et al. (94)	195	VASP LTA	PCI (ACS)	MACE (30 days)
Geisler et al. (85)	1,019	LTA	PCI (all comers)	ST (3 months)
Geisler et al. (95)	379	LTA	PCI (all comers)	MACE (3 months)
Gori et al. (96)	746	LTA	PCI with DES implantation	ST (6 months)
Gurbel et al. (75)	297	LTA	Elective PCI	MACE (2 years)
Gurbel et al. (67)	192	LTA	Elective PCI	MACE (6 months)
Gurbel et al. (97)	120	LTA	Elective PCI	ST (over 1.5 years)
Hochholzer et al. (68)	802	LTA	Elective PCI	MACE (30 days)
Marcucci et al. (76)	683	VerifyNow	PCI in ACS patients	MACE (1 year)
Matetzky et al. (66)	60	LTA	PCI in STEMI patients	MACE (6 months)
Migliorini et al. (98)	215	VerifyNow	PCI with stenting	Cardiac mortality (3 years)
Patti et al. (99)	160	VerifyNow	PCI (all comers)	MACE (30 days)
Price et al. (70)	380	VerifyNow	PCI with DES implantation	MACE (6 months)
Sibbing et al. (8)	1,608	Multiplate	PCI with DES implantations (elective and ACS)	Definite ST (30 days)
Siller-Matula et al. (72)	416	Multiplate	PCI (all comers)	ST (6 months)
Trenk et al. (52)	797	LTA	Elective PCI	MACE (1 year)

Sibbing D et al. Thromb Haemost. 2011; 106

➔ **¿Porqué son necesarios nuevos antiagregantes?**

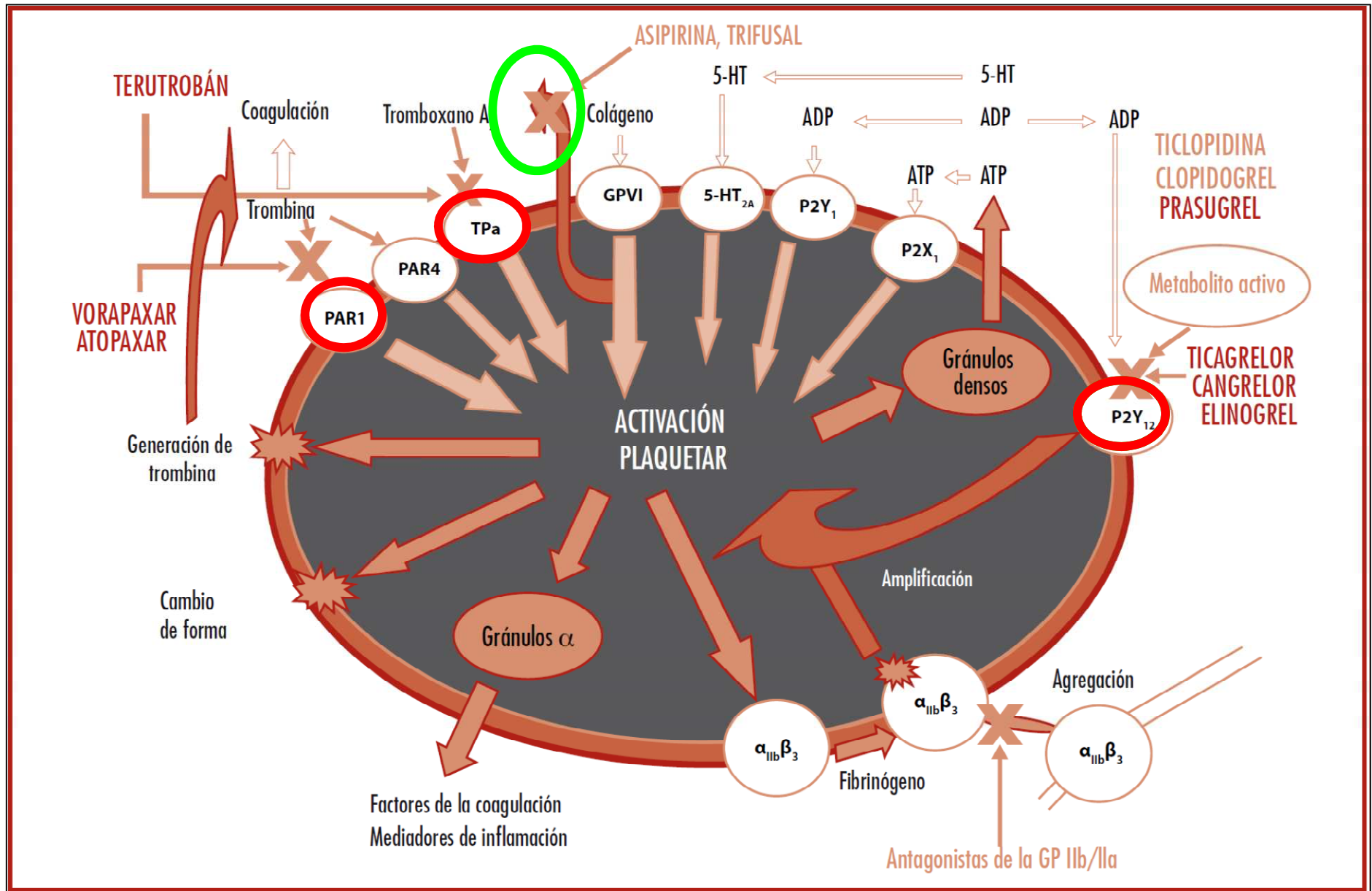
1. Elevada variabilidad interindividual en la respuesta

2. 5-40% de pacientes con hiperreactividad plaquetaria

post-tratamiento → persiste riesgo trombótico.

3. Múltiples vías o mecanismos de activación

plaquetaria



Índice:

- ➔ ¿Porqué son necesarios nuevos antiagregantes?
- ➔ Fármacos en fase de investigación
- ➔ **Nuevos antiagregantes plaquetarios comercializados**
- ➔ Manejo perioperatorio

PRASUGREL



TICAGRELOR





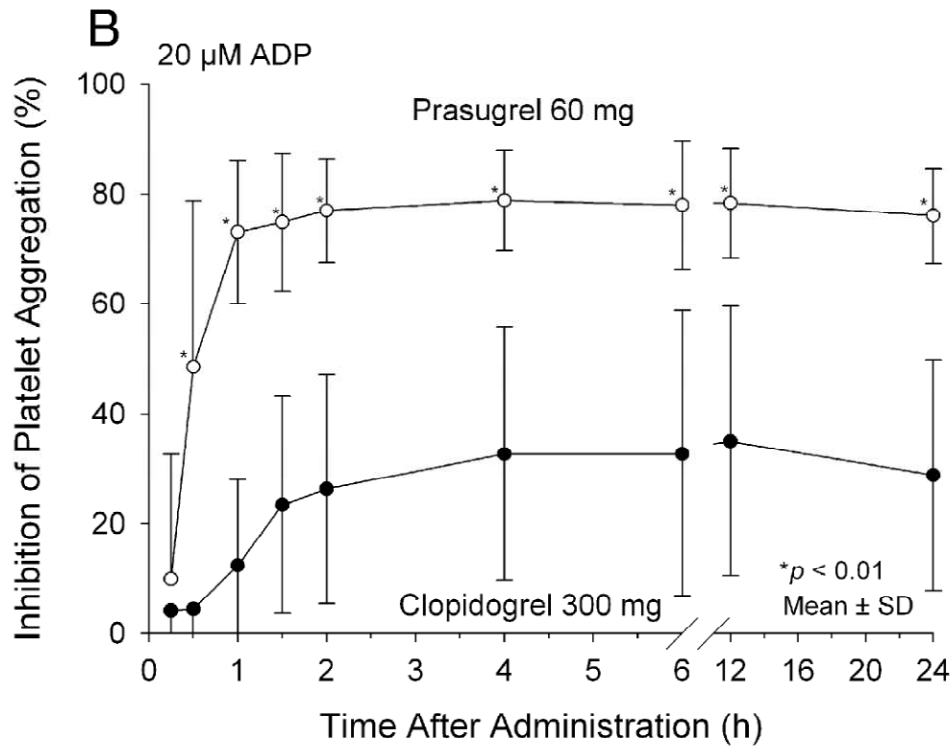
Clopidogrel

Prasugrel

Ticagrelor

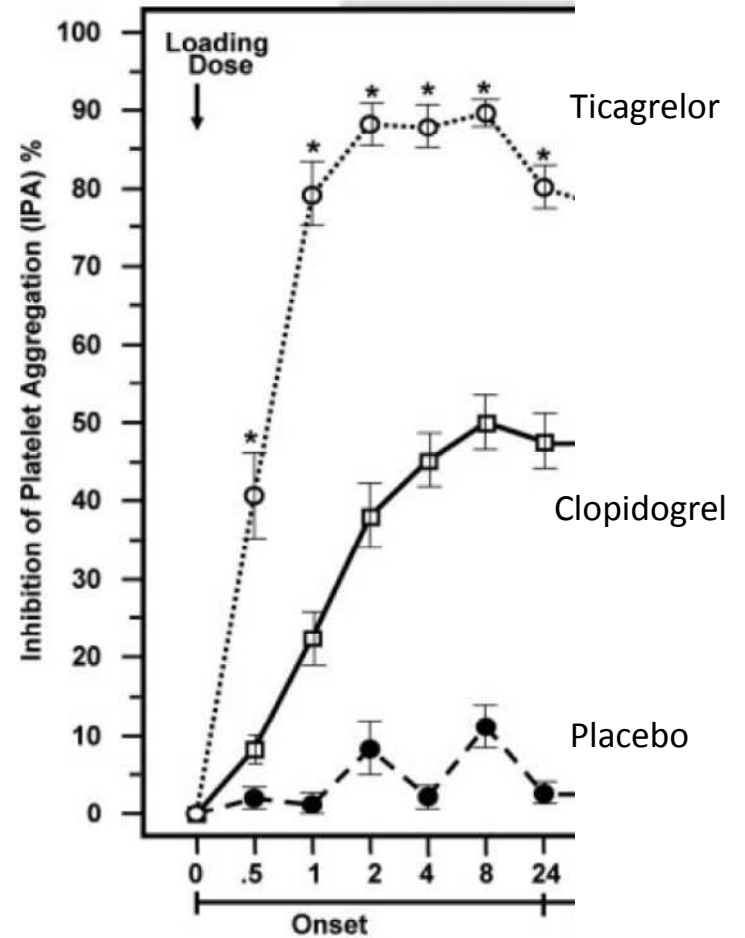
Clase de fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil triazopiridina
Bioactivación	Sí, 2 oxidación	Si, 1 oxidación	No
Tiempo inicio acción	2-4 h	30 min.	30 min.
Inhibición máxima (%)	30-50 %	75-80 %	80-90 %

Prasugrel



Brandt JT et al. Am Heart J. 2007; 153:66e9

Ticagrelor



Gurbel et al. Circulation 2009; 120:2577-85



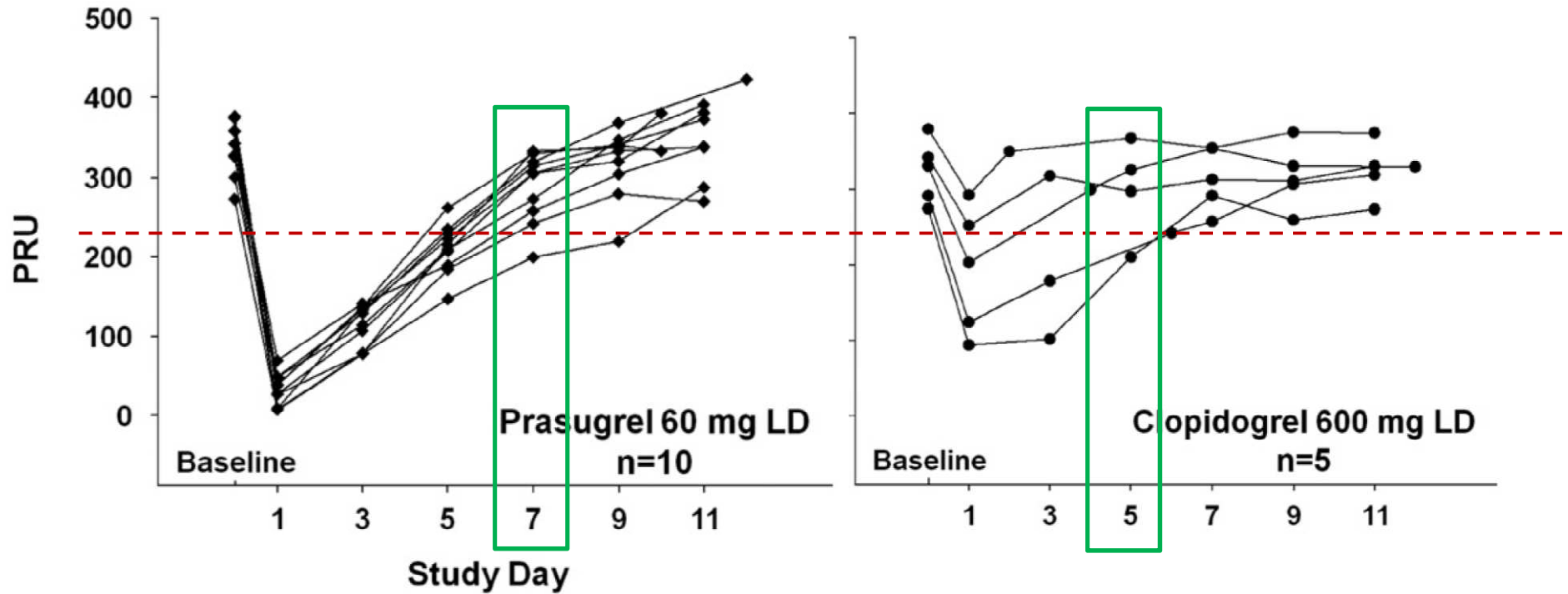
Clopidogrel

Prasugrel

Ticagrelor

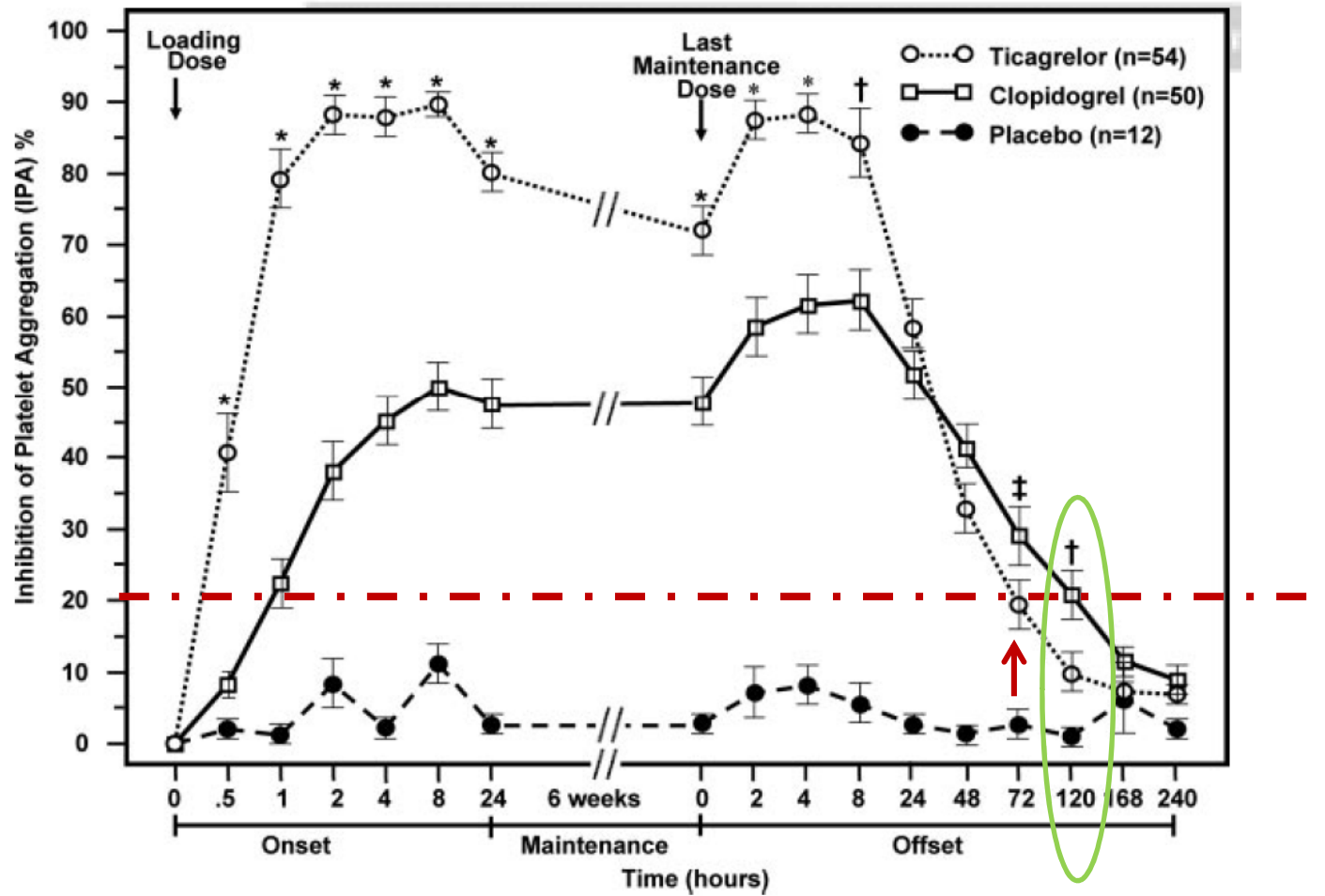
Clase de fármaco	Tienopiridina	Tienopiridina	Ciclopentil triazopiridina
Bioactivación	Sí, 2 oxidación	Si, 1 oxidación	No
Tiempo inicio acción	2-4 h	30 min.	30 min.
Inhibición máxima (%)	30-50 %	75-80 %	80-90 %
Unión Receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible
Duración efecto	5-7 días	5-7 días	3-5 días

Prasugrel



----- PRU > 235 = baja respuesta

Ticagrelor





Prasugrel

TRITON-TIMI 38 trial

13.608 pacientes

SCA + intervencionismo (ICP)

Prasugrel 60 mg dosis carga + 10 mg/día

vs

Clopidogrel 300 mg dosis carga + 75 mg /día



Ticagrelor

PLATO

18.624 pacientes

SCA + ICP

o tratamiento médico

Ticagrelor 180 mg dosis carga + 90 mg/12 h

vs

Clopidogrel 300-600 mg dosis carga + 75 mg /día

Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes

TRITON-TIMI 38 Investigators

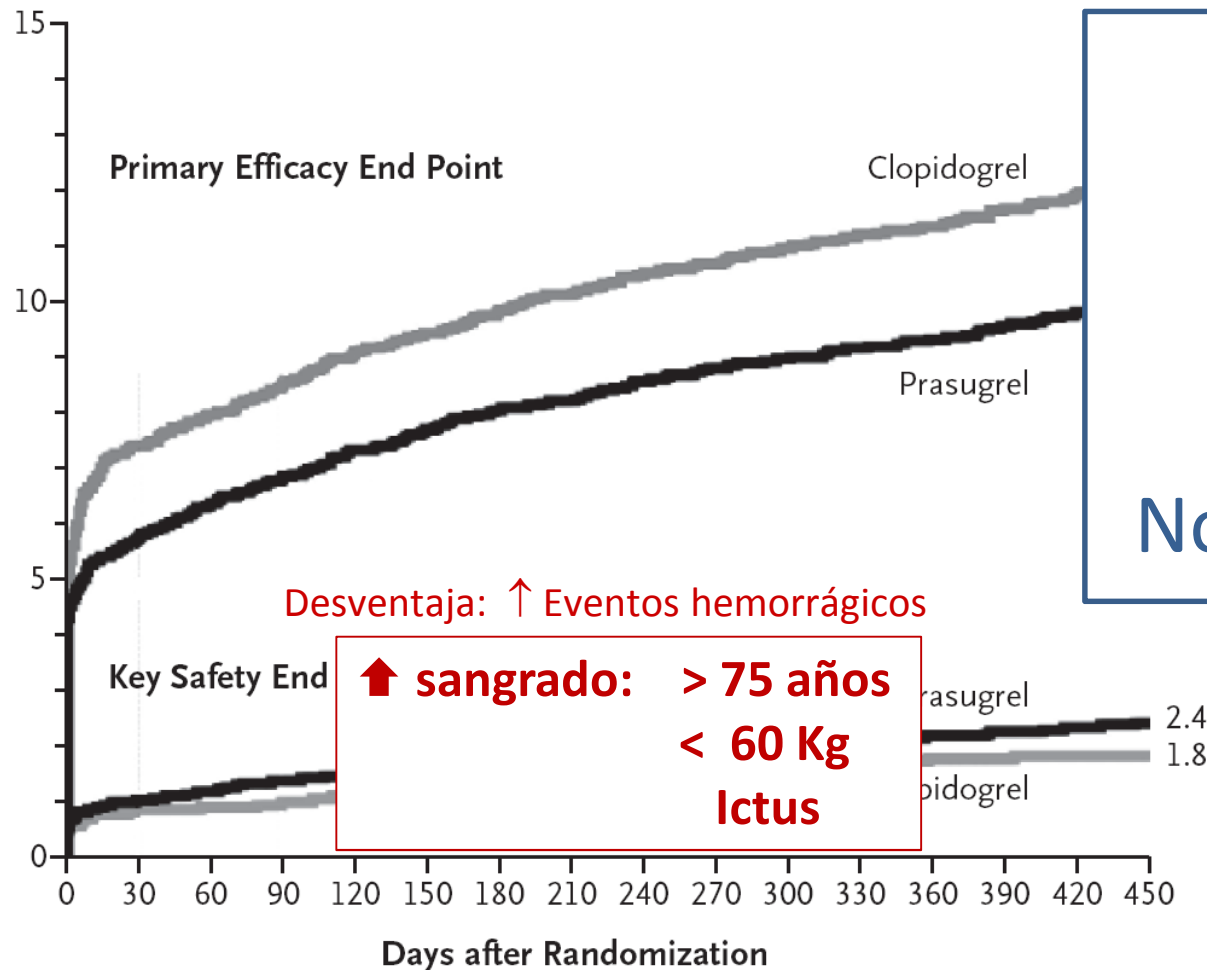
N ENGL J MED 357;20



13.208 pacientes
SCA + ICP

% patients

Beneficio clínico neto (↓ mortalidad, eventos isquémicos)



Diabéticos
SCACEST



Beneficio
No ↑ sangrado

↑ 35 Events
Hazard ratio, 1.32;
95% CI, 1.03–1.68;
P=0.03

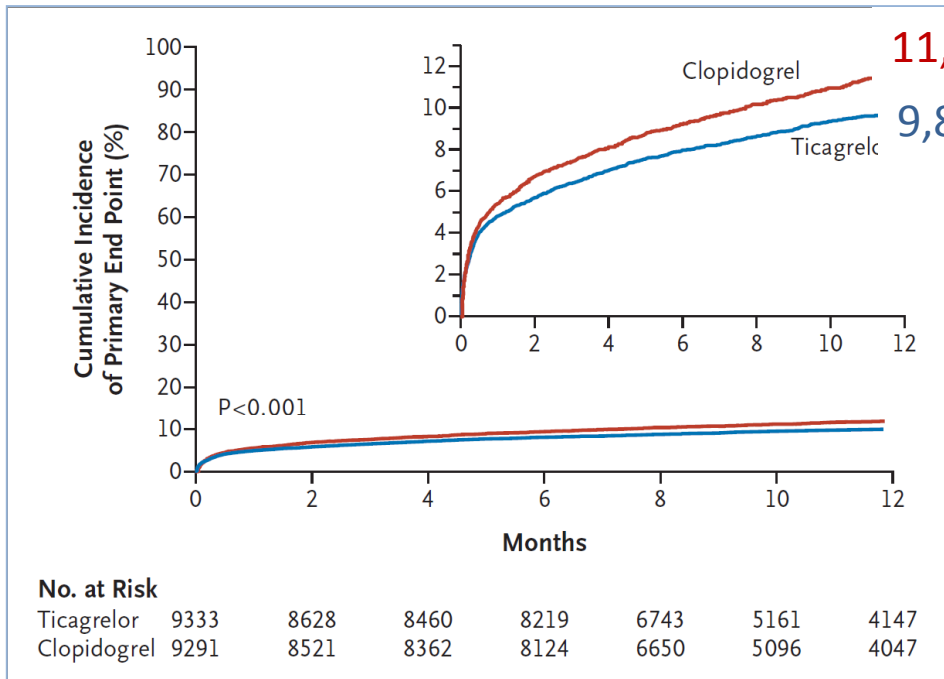
Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2009;361.



PLATO

13.208 pacientes
SCA + ICP

Eficacia



> Incidencia: disnea
pausas ventriculares
↑ ácido úrico
↑ creatinina

Seguridad

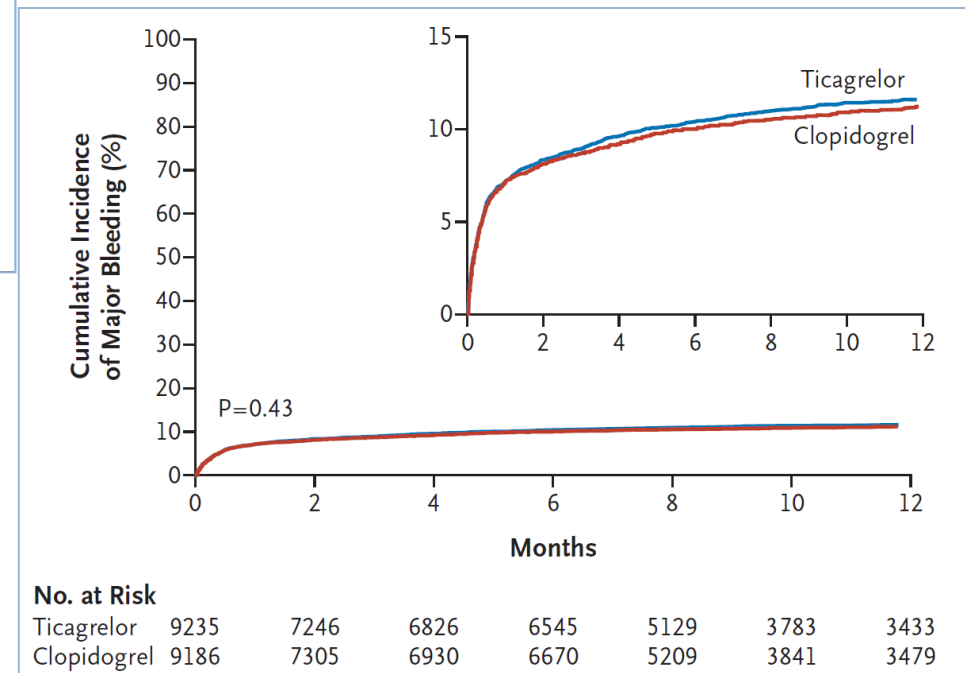


TABLA 2. Guías europeas de práctica clínica de indicación de antiagregación en con ICP^(33,34)

Recomendación	Clase	Nivel
SCACEST E ICP		
AAS a todos si no hay contraindicación y mantener largo plazo	I	B
Inhibidor ADP precozmente a todos y mantener 12 meses	I	A
Ticagrelor 180 mg carga + 90 mg/12h	I	B
Prasugrel 60 mg carga + 10 mg/24h *	I	B
Clopidogrel	I	C
SCASEST		
AAS a todos si no hay contraindicación y mantener largo plazo	I	A
Inhibidor ADP precozmente a todos y mantener 12 meses	I	A
Ticagrelor incluyendo pretratados con clopidogrel	I	B
Prasugrel en pacientes con ICP, sobre todo diabéticos	I	B
Clopidogrel en pacientes que no pueden recibir T o P	I	A

AAS: ácido acetilsalicílico; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST.

*Dosis de mantenimiento de 5 mg/24h en pacientes > 75 años, < 60 Kg
Contraindicado en pacientes con antecedentes de ictus o AIT

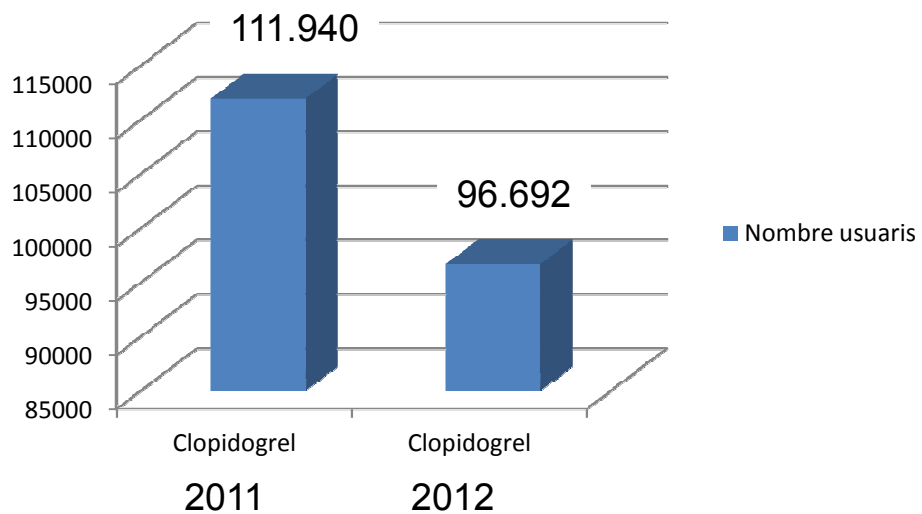
Índice:

- ➔ ¿Porqué son necesarios nuevos antiagregantes?
- ➔ Fármacos en fase de investigación
- ➔ Nuevos antiagregantes plaquetarios comercializados
- ➔ **Manejo perioperatorio**

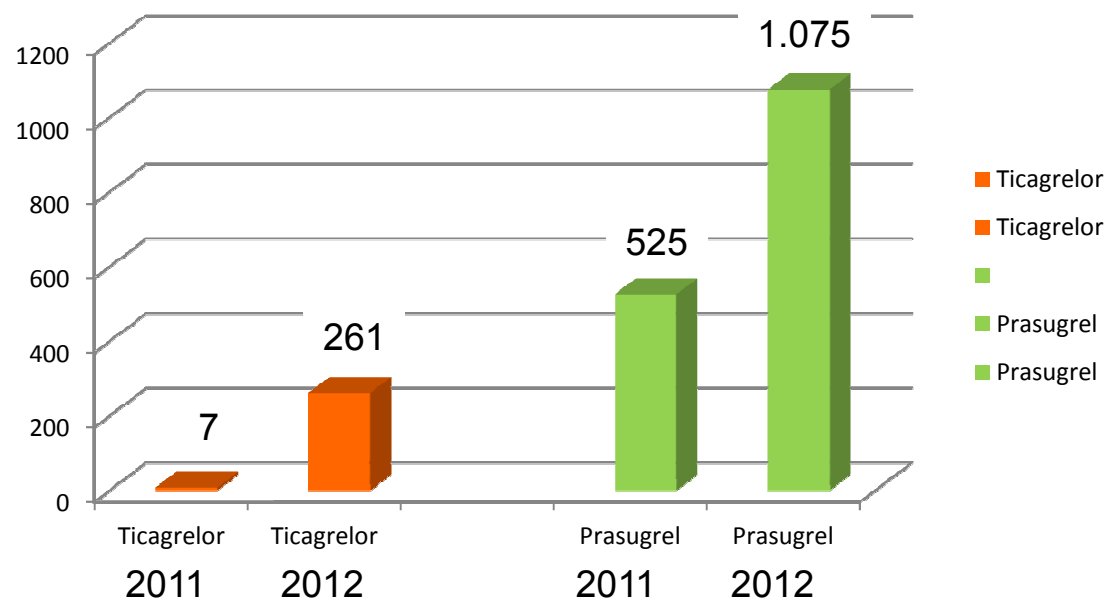
COSTE DEL TRATAMIENTO

	Clopidogrel EFG, Iscover®, Plavix®	Ticagrelor Brilique®	Prasugrel Efient®
Precio unitario (PVP+IVA)	Comp 300 mg: 6,81€ Comp 75 mg (c/28): 0,75 €	Comp 90 mg: 1,48 €	Comp 10 mg (c/28): 2,095 € Comp 5 mg: 1,905 €
Posología	Carga 300 mg + 75 mg/día	Carga 180 mg + 90 mg /12h	Carga 60 mg + 10 mg/día
Coste tratamiento completo a PVP + IVA (12 meses)	280 €	1.080 €	775 €
Coste incremental anual respecto a terapia de referencia	--	+ 800 €	+ 495 €

Número Usuarios



Número Usuarios



Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio
de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca
(Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación)

P. Sierra¹, A. Gómez-Luque², J. Castillo³, J. V. Llaurá⁴

2011



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

**Perioperative Management of
Antithrombotic Therapy** **2012**

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

*James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; Frederick A. Spencer, MD;
Michael Mayr, MD; Amir K. Jaffer, MD, FHM; Mark H. Eckman, MD;
Andrew S. Dunn, MD; and Regine Kunz, MD, MSc (Epi)*

**Guideline on the management of bleeding in patients on
antithrombotic agents**

2012

Mike Makris,^{1,2} Joost J. Van Veen,² Campbell R. Tait,³ Andrew D. Mumford⁴ and Mike Laffan⁵ on behalf of the British
Committee for Standards in Haematology

**2012 Update to The Society of Thoracic Surgeons
Guideline on Use of Antiplatelet Drugs in Patients
Having Cardiac and Noncardiac Operations***

Management of severe perioperative bleeding

Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels

Eur J Anaesthesiol 2013; **30**:270–382

Interrupción preoperatoria

Clopidogrel increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it should be withdrawn for no more than 5 days. **1C**

Prasugrel increases perioperative bleeding. In cases of increased bleeding risk, we recommend that it should be withdrawn for no more than 7 days. **1C**

According to pharmacological characteristics, we suggest that the management of ticagrelor may be comparable to clopidogrel (i.e. withdrawal interval of 5 days). **2C**



Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación)

P. Sierra¹, A. Gómez-Luque², J. Castillo³, J. V. Llau⁴

Fármaco	Nombre comercial ¹	Vía	Pico de acción	Duración de efecto	Tiempo de interrupción recomendado antes de un procedimiento invasivo (intervalo según balance riesgo hemorrágico/trombótico)	
Ticlopidina	Tickid [®]	Oral		3-7 días	10 días	7 días
Clopidogrel	Iscover [®] , Plavix [®]	Oral		(Si dosis mantenimiento) 2-4 horas (Si dosis carga)	7 días	5 días (3-7 días) ⁴
Prasugrel	Efient [®]	Oral		1-2 horas	10 días	7 días ⁵
Ticagrelor	Brilique [®] , Possia [®]	Oral		2-3 horas	5 días	3 días (2-5 días) ⁵



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

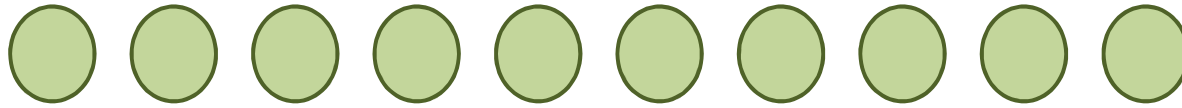
Perioperative Management of Antithrombotic Therapy

**Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,
9th ed: American College of Chest Physicians
Evidence-Based Clinical Practice Guidelines**

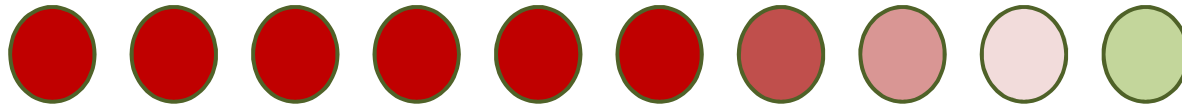
*James D. Douketis, MD, FCCP; Alex C. Spyropoulos, MD, FCCP; Frederick A. Spencer, MD;
Michael Mayr, MD; Amir K. Jaffer, MD, FHM; Mark H. Eckman, MD;
Andrew S. Dunn, MD; and Regina Kunz, MD, MSc (Epi)*

In patients who are receiving dual antiplatelet drug therapy and require CABG surgery, we suggest continuing ASA around the time of surgery and stopping clopidogrel/prasugrel 5 days

Vida Plaquetas = 10 días



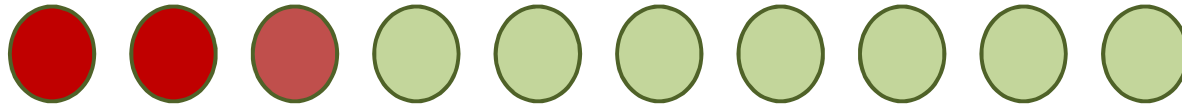
Plaquetas en contacto con inhibidor P2Y₁₂



Clopidogrel 50-60%
Prasugrel 70-80%
Ticagrelor 80-90%

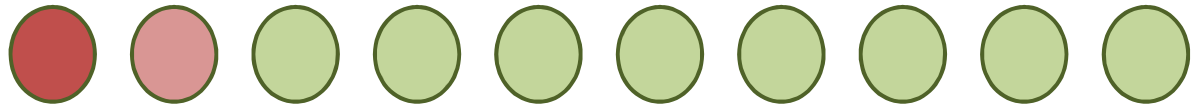
Stop 3 días – Clopidogrel o Ticagrelor

Stop 5 días - Prasugrel



Stop 5 días – Clopidogrel y ticagrelor

Stop 7 días - Prasugrel



30% de plaquetas
funcionantes

Hemostasia

20-40% inhibición

Reinicio postoperatorio



We **recommend** that antiplatelet agent therapy should resume as soon as possible postoperatively to prevent platelet activation. **1C**

We **suggest** that the first postoperative dose of clopidogrel or prasugrel should be given no later than 24 h after skin closure. We also suggest that this first dose should not be a loading dose. **2C**

Conclusiones

- Prasugrel y Ticagrelor, en ensayos clínicos, han demostrado mayor eficacia en prevención de eventos trombóticos tras un síndrome coronario agudo
- Tenemos que esperar a que existan registros en la “práctica real” para conocer mejor las consecuencias de su empleo
- Tratamiento antiagregante en el perioperatorio:

Management of severe perioperative bleeding

Guidelines from the European Society of Anaesthesiology

Sibylle A. Kozek-Langenecker, Arash Afshari, Pierre Albaladejo, Cesar Aldecoa Alvarez Santullano, Edoardo De Robertis, Daniela C. Filipescu, Dietmar Fries, Klaus Görlinger, Thorsten Haas, Georgina Imberger, Matthias Jacob, Marcus Lancé, Juan Llau, Sue Mallett, Jens Meier, Niels Rahe-Meyer, Charles Marc Samama, Andrew Smith, Cristina Solomon, Philippe Van der Linden, Anne Juul Wikkelsø, Patrick Wouters and Piet Wyffels

Eur J Anaesthesiol 2013; **30**:270–382

Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación)

P. Sierra¹, A. Gómez-Luque², J. Castillo³, J. V. Llau⁴

Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2011;58(Supl. 1):1-16

Recordar

Valoración individualizada de cada paciente/cirugía

No interrumpir (si la cirugía lo permite)

Si es preciso:

Mantener al menos un antiagregante

Interrumpir el menor tiempo posible

Reiniciar en el postoperatorio

Nuevos anticoagulantes orales en anestesia y cirugía

Jorge Castillo Monsegur

SCARTD. Junio 2013



[scartd]
www.congressscartd.org



X Congrés de la **Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor**

XVI Jornada d'**Anestesiologia en Infermeria**

Barcelona 8, 9 i 10 de novembre de 2012
World Trade Center



Fent
pinya
hi guanyem
tots

15.30 - 17.00

Taula rodona: NOUS ANTICOAGULANTS. IMPLICACIONS ANESTÈSIQUES

Auditori

Moderador: Dr. Jordi Castillo. *Parc de Salut Mar, Barcelona*

• Farmacologia dels nous anticoagulants

Dr. Pere Domenech. *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat*

• Implicacions anestèsiques i quirúrgiques

Dra. Lucia Hernández. *Fundació Puigvert, Barcelona*

• Presentació casos clínics

Dra. Misericordia Basora. *Hospital Clínic. Barcelona*



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas

J.V. Llau^{a,*}, R. Ferrandis^b, J. Castillo^c, J. de Andrés^d, C. Gomar^e, A. Gómez-Luque^f, F. Hidalgo^g y L.M. Torres^h, en representación de los participantes en el Foro de Consenso de la ESRA-España sobre «Fármacos que alteran la hemostasia»[◇]



SETH

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia



2012

**GUÍA SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES
(SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA/SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y
HEMOSTASIA)**

Autores (por orden alfabético): Gines Escolar Albadalejo¹, Javier García Frade², M^a Fernanda Lopez Fernandez³, Vanessa Roldán Schilling⁴. Hospital Clinic Barcelona¹, Hospital Universitario Río Hortega Valladolid², Complejo Hospitalario Universitario A Coruña³, Hospital General Universitario Morales Meseguer Murcia⁴.

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

VENTAJAS:

- vía oral
- inicio y terminación rápidos
- efecto predecible, dosis fijas
- no monitorización rutinaria
- pocas interacciones

INCONVENIENTES:

- no antídotos específicos
- dudosa utilidad de la monitorización actual
- ¿grado de cumplimiento?
- problemas de uso perioperatorio
- precio

Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica

José Mateo *

Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41

Dosificación de los anticoagulantes orales de acción directa en las diferentes indicaciones establecidas en cada uno de ellos

	Apixaban (Eliquis®)	Rivaroxaban (Xarelto®)	Dabigatran (Pradaxa®)
<i>Tromboprofilaxis en COT</i>	2,5 mg/12 h (12-24 h postoperatorio)	10 mg/24 h (6-10 h postoperatorio)	220 mg/24 h (1-4 h postoperatorio)
<i>Prevención del ictus en la fibrilación auricular</i>	5 mg/12 h	20 mg/24 h	110-150 mg/12 h
<i>Tratamiento del SCA</i>	5 mg/12 h	2,5-5 mg/1 h	50-150 mg/12 h
<i>Tratamiento de la ETEV</i>			
Primera semana	10 mg/12 h	15 mg/12 h (3 s)	150 mg/12 h
6 meses	5 mg/12 h	20 mg/24 h	
6-12 meses	2,5-5 mg/12 h	20 mg/24 h	

COT: cirugía ortopédica y traumatológica; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; SCA: síndrome coronario agudo.

La dosis diaria "terapéutica" es aproximadamente el doble que la "profiláctica"

Característica	Dabigatrán ¹⁵	Rivaroxabán ¹⁴	Apixabán ¹²	Edoxabán ¹¹
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T _{máx} (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Sí	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

CYP: citocromo P450; GP-P: glucoproteína P; T_{máx}: tiempo hasta la concentración máxima.

En las condiciones de los ensayos clínicos fundamentales los anticoagulantes orales de acción directa fueron igual o más eficaces que los fármacos de comparación (enoxaparina o warfarina) en el control de las complicaciones tromboembólicas, e igual o inferiores en el riesgo de hemorragias.

Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons

Antonio Gómez-Outes *clinical assessor*¹, Ana Isabel Terleira-Fernández *associate professor*², M Luisa Suárez-Gea *clinical assessor*¹, Emilio Vargas-Castrillón *professor*²

BMJ 2012

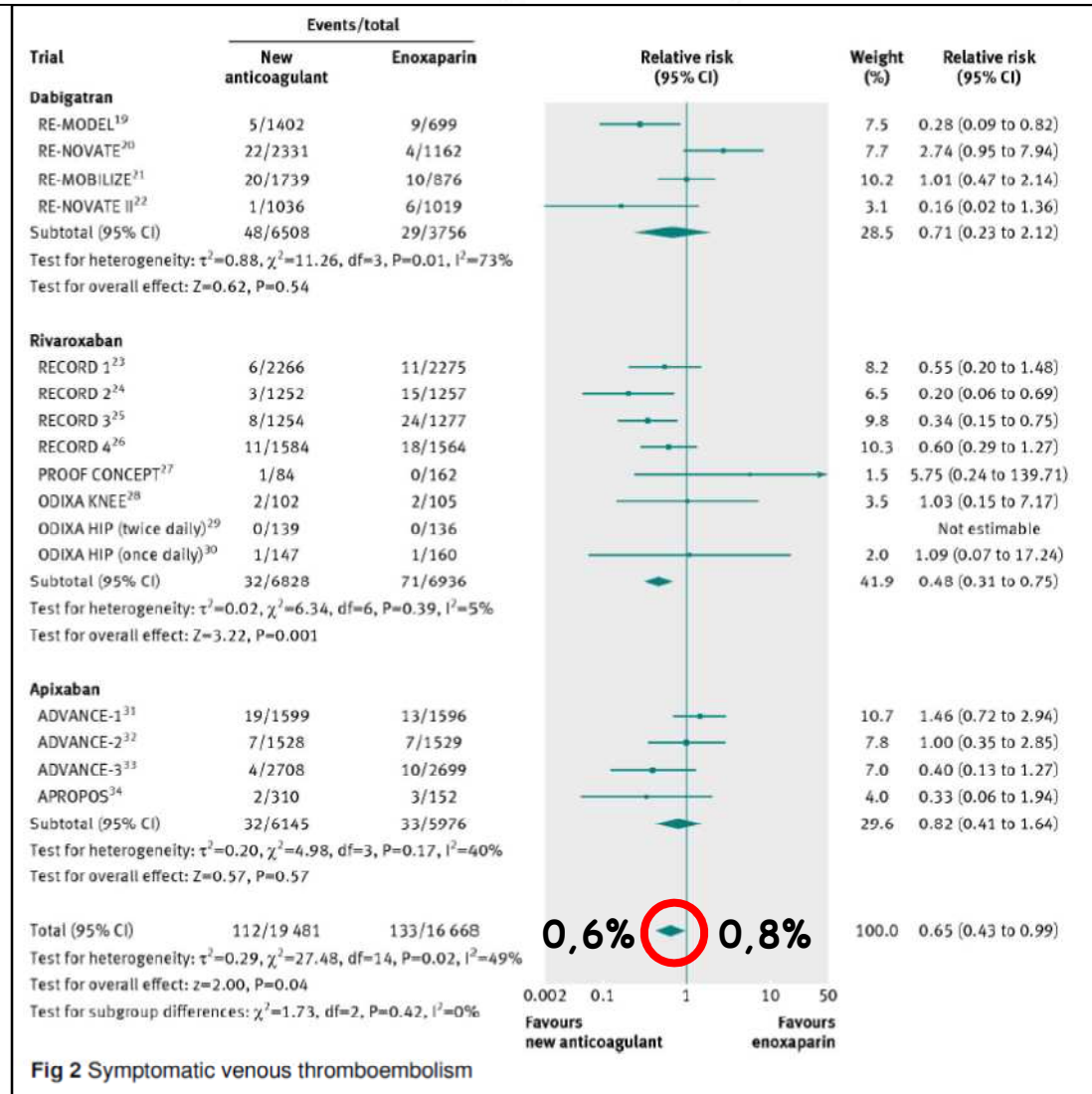


Fig 2 Symptomatic venous thromboembolism

Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total hip or knee replacement: systematic review, meta-analysis, and indirect treatment comparisons

Antonio Gómez-Outes *clinical assessor*¹, Ana Isabel Terleira-Fernández *associate professor*², M Luisa Suárez-Gea *clinical assessor*¹, Emilio Vargas-Castrillón *professor*²

BMJ 2012

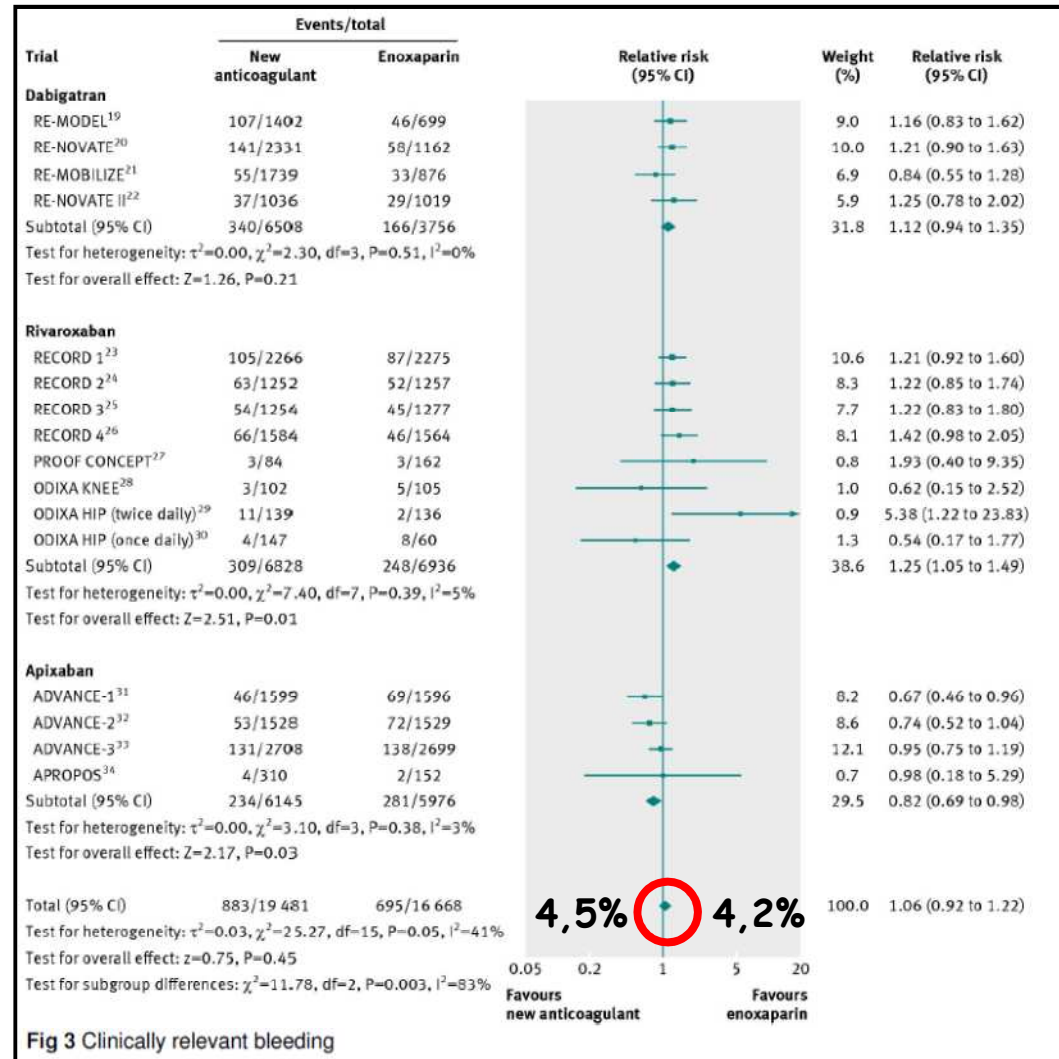


Fig 3 Clinically relevant bleeding

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

Corey S. Miller, BA^{a,c}, Sonia M. Grandi, MSc^a, Avi Shimony, MD^{a,b,d}, Kristian B. Filion, PhD^a, and Mark J. Eisenberg, MD, MPH^{a,b,c,*}

Am J Cardiol 2012;

Embolismo
global

Ictus
isquémico

Hemorragia
cerebral

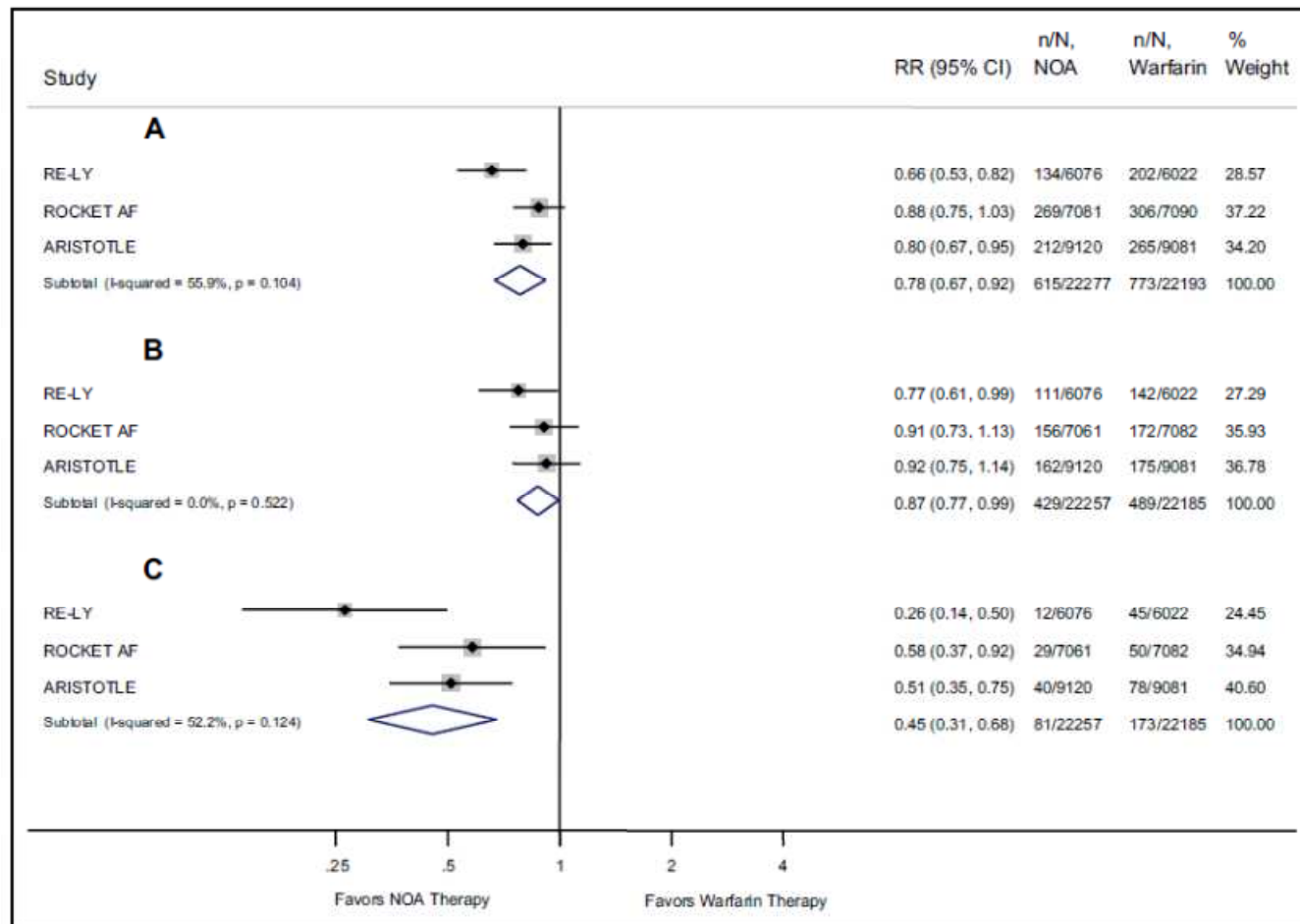


Figure 2. Forest plot for (A) all-cause stroke and systemic embolism, (B) ischemic and unspecified stroke, and (C) hemorrhagic stroke, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

Meta-Analysis of Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban) Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation

Corey S. Miller, BA^{a,c}, Sonia M. Grandi, MSc^a, Avi Shimony, MD^{a,b,d}, Kristian B. Filion, PhD^a, and Mark J. Eisenberg, MD, MPH^{a,b,c,*}

Am J Cardiol 2012.

HEMORRAGIA

Mayor

Cerebral

Digestiva

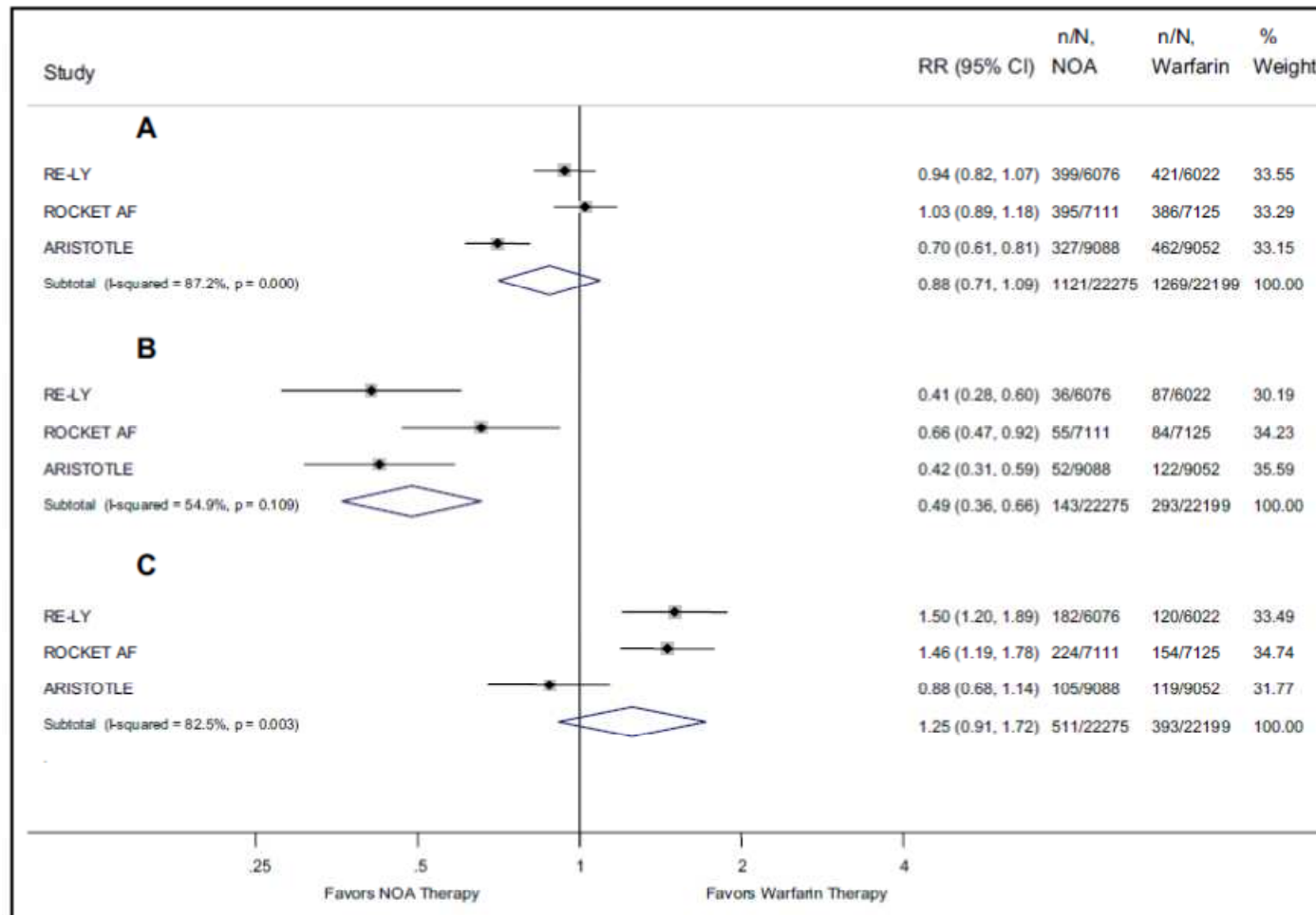


Figure 3. Forest plot for (A) major bleeding, (B) intracranial bleeding, and (C) gastrointestinal bleeding, new oral anticoagulants (NOA) versus warfarin in patients with AF.

Periprocedural Bleeding and Thromboembolic Events With Dabigatran Compared With Warfarin

Results From the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Randomized Trial

Jeff S. Healey, MD, MSc; John Eikelboom, MD; James Douketis, MD; Lars Wallentin, MD, PhD; Jonas Oldgren, MD, PhD; Sean Yang, MSc; Ellison Themeles, BA; Hein Heidbuchel, MD; Alvaro Avezum, MD; Paul Reilly, PhD; Stuart J. Connolly, MD; Salim Yusuf, MD, DPhil; Michael Ezekowitz, MB, ChB, DPhil; on behalf of the RE-LY Investigators

Circulation 2012

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

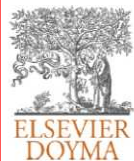
Amended Perioperative Guidelines for Management of Dabigatran in the RE-LY Trial for Patients Having Surgery

Renal Function Impairment (CrCL mL/min)	Estimated Half-Life, h (Range)	Stopping Dabigatran Before Surgery/Procedure	
		High Risk for Bleeding	Standard Risk for Bleeding
Mild: ≥ 50 to 80	15 (12–18)	2–3 d*	24 h (2 doses)*
Moderate: ≥ 30 to < 50	18 (18–24)	4 d	At least 2 d (48 h)
Severe: < 30	27 (> 24)	> 5 d	2–4 d

4.591/18.113
(25,3%)

- En el momento actual no se recomienda monitorización rutinaria del efecto anticoagulante y por lo tanto no existen recomendaciones sobre cuándo debe hacerse la monitorización o sobre la periodicidad de la misma.
- Una posible opción es hacer un seguimiento de los pacientes al mes y a los 3 meses de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 6-12 meses.
- Si se realiza la monitorización la extracción debe hacerse a las 2-3 h de la toma del fármaco y si queremos conocer los niveles valle, la muestra debe obtenerse previamente a la siguiente dosis.
- Test de coagulación normales obtenidos a las 2-3 h de la toma del fármaco momento en el que se presupone la concentración máxima del fármaco (niveles pico) sugieren que el paciente no está tomando el anticoagulante.
- Test de coagulación excesivamente prolongados previos a la siguiente dosis sugieren incremento del riesgo hemorrágico.
- Paralelamente debe valorarse el ACr.

Alto valor predictivo negativo: la normalidad de las pruebas de coagulación permite asumir la ausencia de efecto farmacológico anticoagulante



ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas

J.V. Llau^{a,*}, R. Ferrandis^b, J. Castillo^c, J. de Andrés^d, C. Gomar^e, A. Gómez-Luque^f, F. Hidalgo^g y L.M. Torres^h, en representación de los participantes en el Foro de Consenso de la ESRA-España sobre «Fármacos que alteran la hemostasia»[◇]

<p style="text-align: center;">Terapia puente</p> <p style="text-align: center;">Riesgo hemorrágico/trombótico moderado-alto. CrCl < 50 ml/min</p>							
Última dosis de ACOD	Primera dosis de HBPM	HBPM	HBPM	Última dosis de HBPM	Cirugía	Nueva dosis de HBPM o inicio de ACOD	HBPM o ACOD
-5 Días	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
			Última dosis de ACOD	No ACOD	Cirugía	Primera dosis postop de ACOD	Continúa con el ACOD a la dosis adecuada
<p style="text-align: center;">No terapia puente</p> <p style="text-align: center;">Riesgo trombótico/hemorrágico bajo. CrCl ≥ 50 ml/min</p>							

Figura 1 Propuestas de manejo de los pacientes con anticoagulación oral prolongada en el periodo peroperatorio o ante la realización de procedimientos invasivos. ACOD: anticoagulante oral de acción directa; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

**SETH**

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

2012SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
HEMATOLOGÍA Y
HEMOTERAPIA

Reversión en cirugía según función renal y riesgo hemorrágico quirúrgico

Aclaramiento Cr.	Vida media (h.)	Tº dosis previa. Riesgo estándar	Tº dosis previa. Riesgo alto
Dabigatran			
>80 ml/min.	13	24 horas	2 días
>50 ≤80 ml/min.	15	24 horas	3 días
>30 ≤50 ml/min.	18	Al menos 2 días	4 días
≤30 ml/min.	27	2-4 días	>5 días
Rivaroxaban			
>30 ml/min.	12	24 horas	2 días
<30 ml/min.	Desconocido	2 días	4 días

Interrupción preoperatoria de dabigatrán en pacientes con buena función renal (>50ml/min)

	RIESGO HEMORRÁGICO	
	Estándar	Alto
SEDAR (2012)	2	5
AFAR Fr (2011)	2	5
Queensland Au (2013)	2	5
ESA (2013)		¿4-5?
Van Ryn J (Ficha técnica) (2010)	2	2-4
Sociedad Europea Cardiología (2013)	2	3
Sociedad Española Hematología (2012)	2	3
Weltermann A (2012)	2	3
Spiropoulos/Douketis (2012)	2	3

Table 1 Perioperative management of antithrombotic therapy in patients undergoing ophthalmic surgery

Surgeries for which treatment can be continued (caution with direct oral anticoagulants and new antiplatelet therapies)									
Surgery	aspirin	clopidogrel	prasugrel ticagrelor	unfractionated heparin IV	LWMH	fondaparinux	VKA with short half life	VKA with long half life	Direct oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban...) at therapeutic dose
Cataract with topical	Continue								
Cataract (RBA) Chalazion, Eyelid cyst, Lacrimal probing, Dacryocysto- rhinostomy, Pterygium, Keratoplasty, Evisceration, Enucleation, Cerdage/indentation	Continue	Continue	After high thrombotic risk period Stop 7 d : prasugrel 5 d : ticagrelor (continue aspirin)	Continue	Continue	Continue	Continue (check that INR is within therapeutic range the day of surgery)	Continue (check that INR is within therapeutic range the day of surgery)	After high thrombotic risk period Stop 24h before, Restart 24h after
Posterior segment : retinal detachment, vitreoretinal surgery, vitrectomy	Continue	Continue unless surgeon special request	Continue unless surgeon special request						
Surgeries for which a stop/bridging is required									
Surgery	aspirin	clopidogrel	prasugrel ticagrelor	unfractionated heparin IV	LWMH	fondaparinux	VKA with short half life	VKA with long half life	Direct oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban...) at therapeutic dose
Glaucoma	Stop 3 d if primary prevention	After high thrombotic risk period	After high thrombotic risk period	Stop 3h before	Last injection 12h before if prophylactic	Last injection 24h before if prophylactic	Aim INR<1,5. Last intake 4 days before surgery ± Bridging by UFH or LWMH	Aim INR<1,5. Last intake 7 days before surgery or vitamin K supplement ± Bridging by UFH or LWMH	No laboratory assay Last intake 5 days before surgery ± Bridging by UFH or LWMH
Eyelids : entropion, ectropion, Eyelid ptosis	Continue if secondary prevention	Stop 5 d (continue/ introduce aspirin)	Stop		Last injection 24h before if therapeutic with 2 doses/d (36h if 1dose/d)				
Orbital decompression	Continue	Continue	7 d : prasugrel 5 d : ticagrelor (continue aspirin)						
Strabismus	Continue	Continue	7 d : prasugrel 5 d : ticagrelor (continue aspirin)						

i.v., intravenously; LMWH, low molecular weight heparin; RBA, retrobulbar haemorrhage; UFH, unfractionated heparin; VKA, vitamin K antagonist.

Intervalos mínimos de seguridad recomendados para la realización de una anestesia neuraxial en pacientes que reciben anticoagulantes orales de acción directa

Fármaco	Intervalo de seguridad ANX-F	Intervalo de seguridad F-RC	Intervalo de seguridad RC-F
Apixaban	6 h	24 h	6 h
Rivaroxaban	6 h	18 h	6 h
Dabigatran	4 h	No recomendado*	4 h

Fuente: tomado de Llau et al.⁸, Gogarten et al.³¹ y Breivik et al.³².

Estimación práctica del tiempo de seguridad mínimo para la realización de una anestesia neuraxial en los pacientes que reciben cada uno de los anticoagulantes orales de acción directa a dosis de anticoagulación

	Apixaban (Eliquis [®])	Rivaroxaban (Xarelto [®])	Dabigatran (Pradaxa [®])
Tiempo estimado de seguridad desde la última dosis administrada*	36 h	48 h.	48 h

*Pacientes menores de 65 años con función renal conservada.

Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica

José Mateo *

Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41

Interacciones farmacológicas de los nuevos anticoagulantes

	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
<i>Disminuyen el efecto</i>			
Rifampicina	No asociar	No asociar	Precaución
Hierba de San Juan	No asociar	No asociar	Precaución
Carbamazepina	No asociar	No asociar	Precaución
Fenitoína	No asociar	No asociar	Precaución
<i>Aumentan el efecto</i>			
Antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol)	No asociar	No asociar	No asociar
Inhibidores de proteasas del VIH (ritonavir y similares)	No asociar	No asociar	No asociar
Eritromicina, claritromicina		Precaución	
Verapamilo	Reducción de dosis		
Amiodarona	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal		
Dronedarona	No se recomienda	No se recomienda	
Quinidina	Sin ajuste de dosis. Precaución si insuficiencia renal		
AINE	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga	Precaución si semivida larga
Anticoagulantes	No asociar	No asociar	No asociar
Ácido acetilsalicílico o clopidogrel	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética	Aumenta riesgo de sangrado pero sin interacción farmacocinética

Dabigatran etexilate and concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs or acetylsalicylic acid in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty: No increased risk of bleeding

Richard J. Friedman¹; Andreas A. Kurth²; Andreas Clemens³; Herbert Noack⁴; Bengt I. Eriksson⁵; Joseph A. Caprini⁶

Thromb Haemost 2012; 108: 183–190

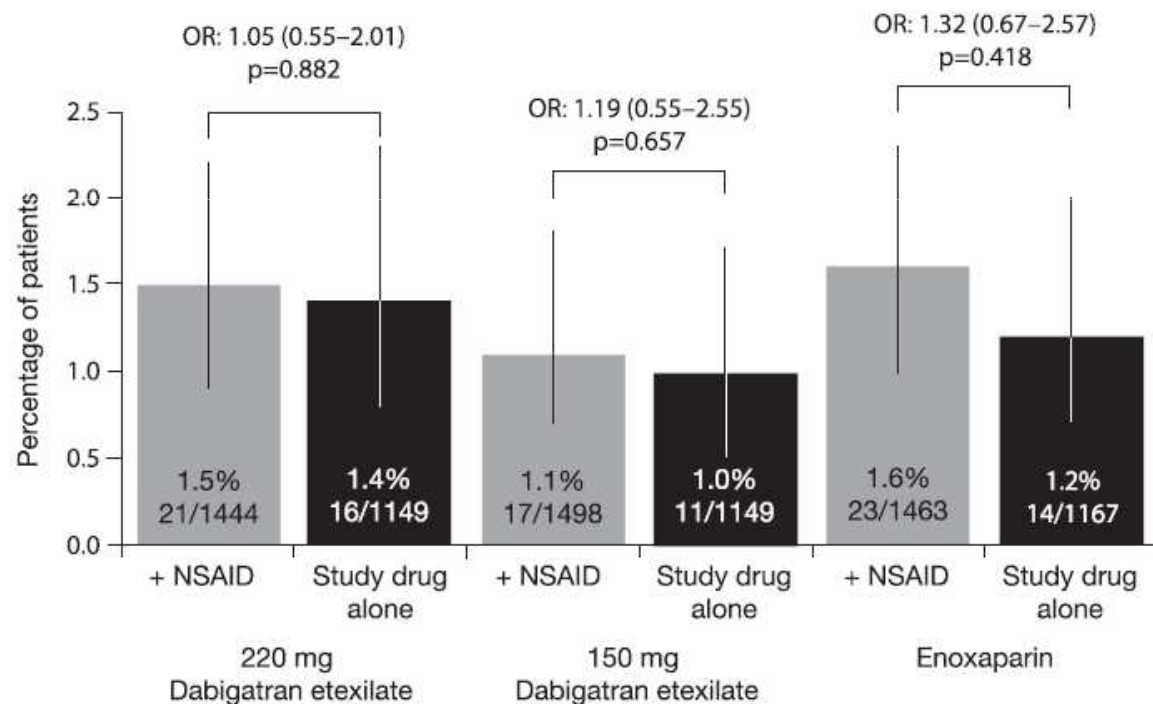


Figure 2: Major bleeding events in patients taking dabigatran etexilate or enoxaparin plus concomitant non-steroidal anti-inflammatory drugs versus dabigatran etexilate or enoxaparin alone. NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR, odds ratio with 95% confidence intervals; vertical lines represent 95% confidence intervals.

Postoperative resumption of new oral anticoagulants: a suggested management approach

Drug	Low bleeding risk surgery	High bleeding risk surgery
Dabigatran	Resume on day after surgery (24 h postoperative), 150 mg once daily	Resume 2-3 days after surgery (48-72 h postoperative), 150 mg once daily
Rivaroxaban	Resume 24h after surgery (24 h postoperative), 20 mg once daily	Resume 48-72h after surgery (48-72 h postoperative), 20 mg once daily†
Apixaban	Resume on day after surgery (24 h postoperative), 5 mg twice daily	Resume 2-3 days after surgery (48-72 h postoperative), 5 mg twice daily†

*For patients at high risk for thromboembolism, consider administering a reduced dose of dabigatran (eg, 110-150 mg once daily) on the evening after surgery and on the following day (first postoperative day) after surgery.

†Consider a reduced dose (ie, rivaroxaban 10 mg once a day or apixaban 2.5 mg twice a day) in patients at high risk for thromboembolism.

Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery: RECORD programme (rivaroxaban vs enoxaparin)

N. ROSENCHER¹, J. V. LLAU², W. MUECK³, A. LOEWE⁴, E. ...

Acta Anaesth

Ningún hematoma espinal en más de 15.000 anestésias neuroaxiales en los ensayos clínicos de tromboprofilaxis en COT

Background: The risk of neuraxial haematoma after neuraxial anaesthesia in patients receiving rivaroxaban or enoxaparin using pooled RECORD1–4 data.

Methods: The incidences of intraspinal bleeding or haemorrhagic puncture were recorded as part of the criteria for major bleeding (the primary safety outcome in the RECORD studies). Incidences of allogeneic transfusion and venous thromboembolism by type of anaesthesia were also recorded.

Results: No compressive haematomas occurred in rivaroxaban-treated patients (10 mg once daily started 6–8 h after surgery) who underwent neuraxial anaesthesia ($n = 4086$). Among enoxaparin-treated patients ($n = 4090$), one compressive

spinal haematoma requiring laminectomy occurred after epidural catheter removal in an elderly female patient with renal insufficiency undergoing total knee replacement. Total venous thromboembolism rates did not differ according to type of anaesthesia.

Conclusion: Although no issues were observed with the use of neuraxial anaesthesia in this population of 4086 patients receiving rivaroxaban after total hip or knee replacement, it is important to remain aware of the risk of compressive haematoma. This may be of particular concern in elderly patients with renal insufficiency receiving an anticoagulant predominantly eliminated via the kidneys.

Accepted for publication 17 December 2012

© 2013 The Acta Anaesthesiologica Scandinavica Foundation
Published by Blackwell Publishing Ltd.

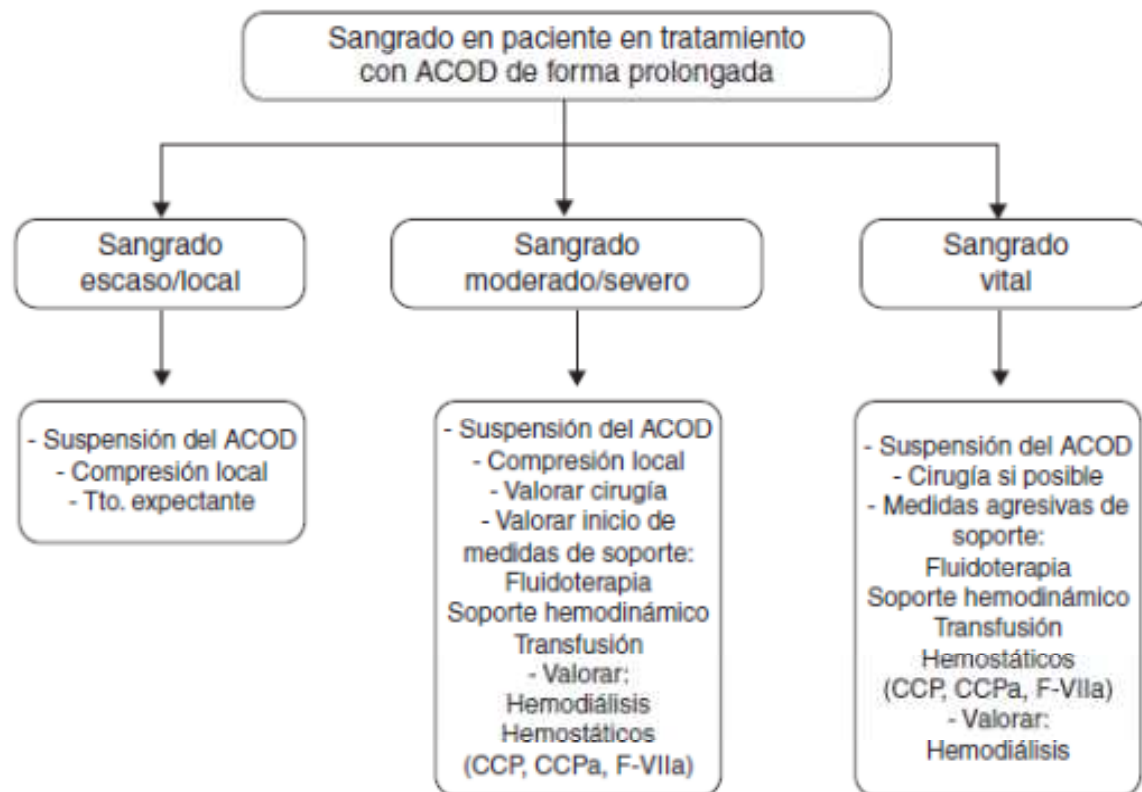
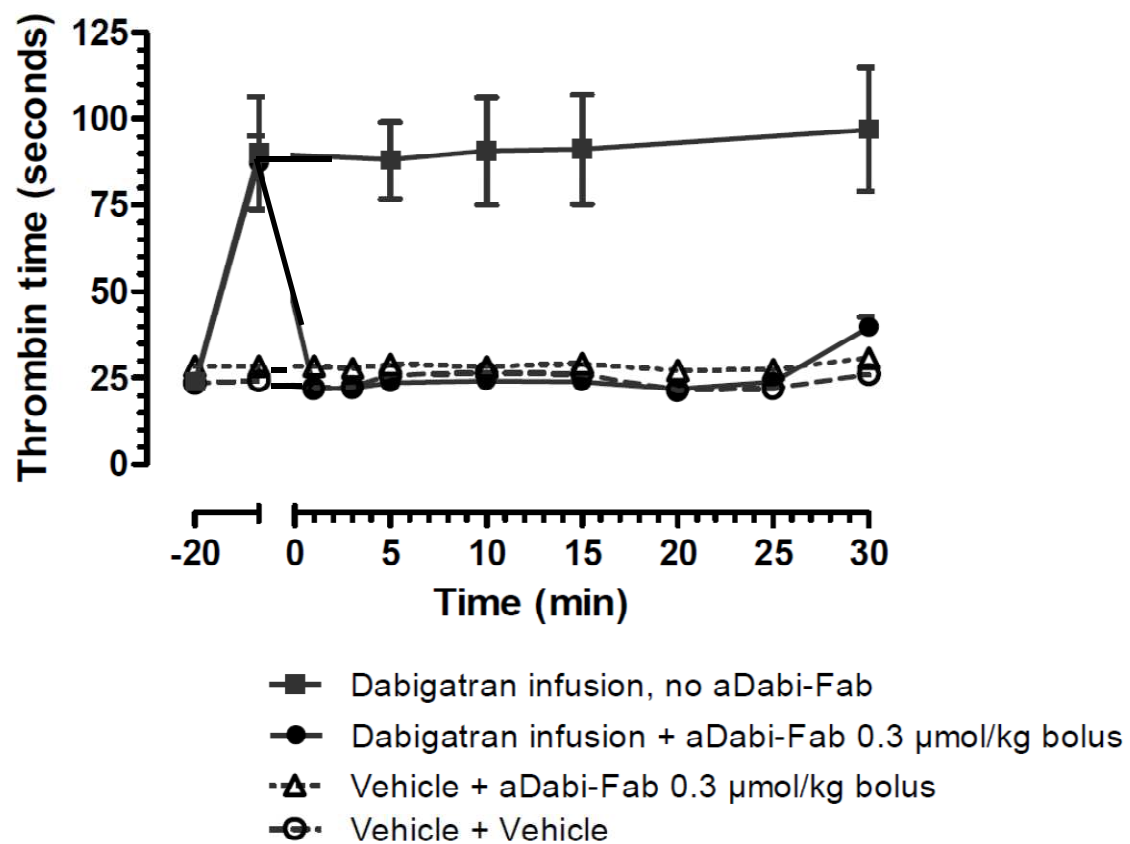


Figura 2 Algoritmo decisional orientativo para el manejo de un eventual sangrado en los pacientes que reciben un anticoagulante oral de acción directa de forma prolongada (basado en parte en las referencias^{7,37,40-42}).

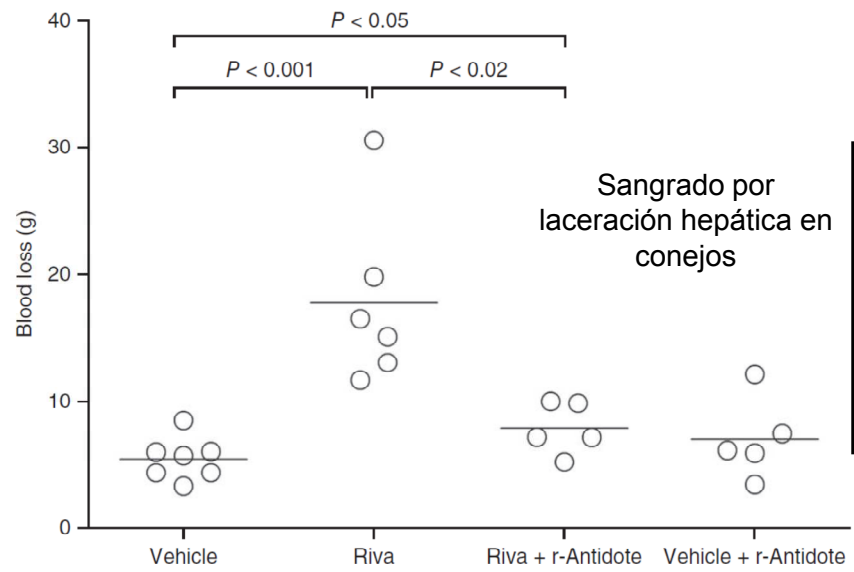
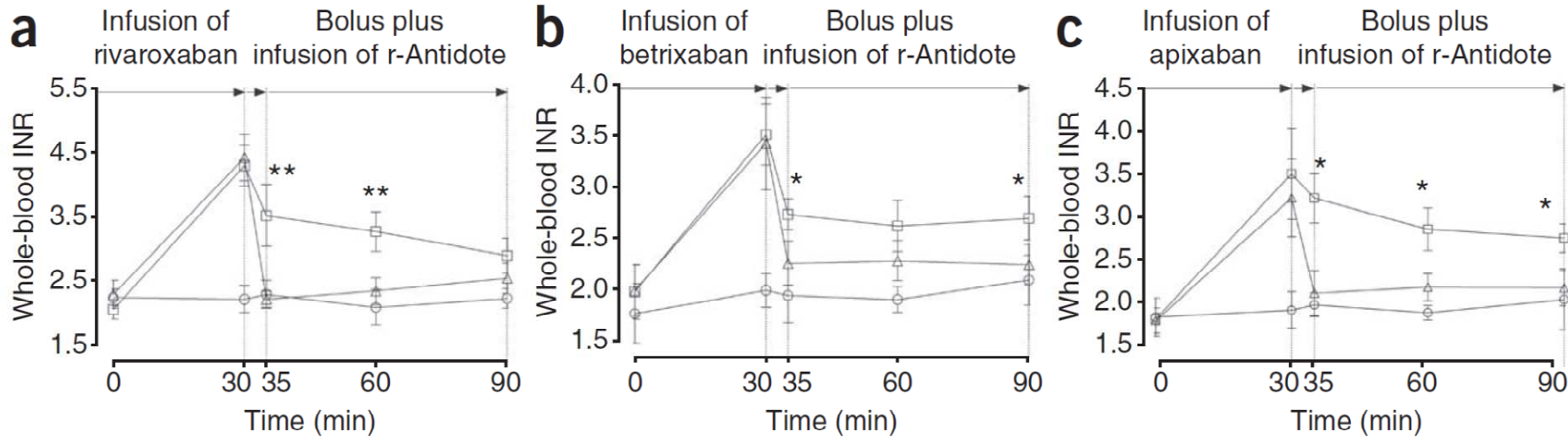
CCP: concentrado de complejo protrombínico; CCPa: concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA); F-VIIa: factor VII activado.

A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization

Felix Schiele, Joanne van Ryn, Keith Canada, Corey Newsome, Eliud Sepulveda, John Park, Herbert Nar and Tobias Litzenburger



Antidoto de anti-Xa (r-Antidote, PRT064445)



A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa

Genmin Lu, Francis R DeGuzman, Stanley J Hollenbach, Mark J Karbarz, Keith Abe, Gail Lee, Peng Luan, Athiwat Hutchaleelaha, Mayuko Inagaki, Pamela B Conley, David R Phillips & Uma Sinha



SEDAR

Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación
y Terapéutica del Dolor



Inicio

Secciones

Pacientes

Formación Continuada

Otras webs

Contacto



Registro RA-ACOD

15 de Mayo de 2013

REGISTRO PERIOPERATORIO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS

Desde la **Sección de Hemostasia, Medicina Transfusional y Fluidoterapia de la SEDAR**, nos gustaría contar con tu colaboración para iniciar un registro del manejo de los nuevos anticoagulantes orales directos (ACOD), del que encontrarás más detalles en la carta adjunta. **Si estás interesado en participar, por favor, envía un correo con tu filiación** y te remitiremos los documentos del registro.



Por supuesto, el registro está abierto a todos aquellos anestesiólogos interesados, por lo que te agradeceríamos dieras difusión a esta invitación.

Muchas gracias por tu colaboración

Un saludo,

Raquel Ferrandis.

Anestesióloga.

Hospital Clínico de Valencia.

E-mail del Registro.

An aerial photograph of the ocean with vibrant blue and turquoise waves. The text 'FELIZ VERANO!!!!' is centered in the upper half of the image, with a reflection effect below it.

FELIZ VERANO!!!!