



Guía de uso de rivaroxabán (Xarelto®) en la prevención del ictus y embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular y otros factores de riesgo

Autores (por orden alfabético): Karmele Arribalzaga Juaristi¹, Susana Asenjo Correa²,
Jesús María Cesar Pérez³, Pilar Llamas Sillero⁴, Francis Oña Compán⁵,
Ana María Rodríguez Huerta⁶, Rosa Vidal Laso⁴

¹Hospital Universitario Fundación Alcorcón; ²Hospital Universitario Clínico San Carlos;

³Hospital Universitario Ramón y Cajal; ⁴Hospitales Universitarios Fundación Jiménez Díaz, Rey
Juan Carlos y Hospital Infanta Elena;

⁵Hospital Universitario de Getafe; ⁶Hospital General Universitario Gregorio Marañón

INDICE

1. Introducción	3
2. Indicación	4
3. Contraindicaciones	4
4. Situaciones en las que no se recomienda la utilización de rivaroxabán	4
5. Pacientes en los que se desaconseja el uso de rivaroxabán y, por lo tanto, se aconseja el uso preferente de otros antitrombóticos	4
6. Posología y forma de administración	6
7. Control de laboratorio	7
8. Manejo perioperatorio de los pacientes tratados con rivaroxabán	8
9. Paso de rivaroxabán a otros anticoagulantes y viceversa	11
10. Manejo de la hemorragia por rivaroxabán	12
11. Manejo de la sobredosis de rivaroxabán sin sangrado	16
12. Manejo del ictus y el embolismo sistémico en pacientes diagnosticados de FA no valvular que están en tratamiento con rivaroxabán	16
13. Instrucciones de la Comunidad de Madrid sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y el embolismo sistémico en los pacientes con fibrilación auricular no valvular de riesgo	20
Anexos	
Anexo 1: Diagrama de flujo sobre el uso de rivaroxabán en FA	22
Anexo 2: Sistemas de puntuación. Escalas CHADS ₂ , CHADS ₂ VASc y HAS-BLED	23
Anexo 3: Formulario para el visado de rivaroxabán	24
Bibliografía	25

1. INTRODUCCIÓN

Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica (ETE), así como en el tratamiento de los eventos trombóticos agudos. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en inhibir el proceso de la coagulación, no significa que no tengan sus limitaciones.

Las investigaciones actuales en el campo de los antitrombóticos se han centrado en buscar el anticoagulante ideal que supere algunos de los inconvenientes de los disponibles actualmente. Así se ha desarrollado una nueva generación de fármacos de administración oral a dosis fija, que no precisan controles de laboratorio y que presentan escasa interacción con otros medicamentos y con alimentos.

Entre la nueva generación de fármacos contamos con el rivaroxabán (Xarelto®), un inhibidor directo y reversible del factor Xa. Se administra por vía oral, con un inicio rápido de acción, proporcionando un efecto anticoagulante uniforme sin necesidad de controles de laboratorio.

Tras demostrar una eficacia superior frente a enoxaparina y un aceptable rango de seguridad en los estudios del programa RECORD, el rivaroxabán fue aprobado por la FDA y posteriormente en Europa para la profilaxis primaria de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica de recambio de cadera y rodilla. El estudio ROCKET-AF evaluó la profilaxis de la ETE en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y alto riesgo de ictus, demostrando que rivaroxabán tiene una eficacia y seguridad similares a warfarina.

Aunque la eficacia en FA no valvular ha sido demostrada en diferentes estudios, existen una serie de cuestiones a tener en cuenta antes de indicar el tratamiento con estos nuevos anticoagulantes orales. Debido a que se emplean en pacientes de edad avanzada con numerosas comorbilidades y la mayoría polimedicados, es importante considerar las variaciones que otras patologías o fármacos pueden provocar sobre la farmacocinética y farmacodinámica de estos nuevos medicamentos.

Por eso, desde la AMHH se ha valorado la necesidad de realizar un documento consenso acerca del uso de rivaroxabán en FA no valvular, tratando aspectos como el control y seguimiento de los pacientes, y la conducta a seguir ante los problemas hemorrágicos o la cirugía urgente o programada en los pacientes sometidos a este tratamiento.

Por el momento, dos de los nuevos anticoagulantes, dabigatrán y rivaroxabán, han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la prevención de los eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

2. INDICACIÓN

Según la ficha técnica, el rivaroxabán está indicado en la **prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular que presenten ≥ 1 de los siguientes factores de riesgo:**

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hipertensión
- Edad ≥ 75 años
- Diabetes mellitus
- Ictus o accidente isquémico transitorio

Nota: La eficacia de rivaroxabán en prevención de ictus o embolia post-cardioversión no ha sido estudiada.

3. CONTRAINDICACIONES

Según la ficha técnica las contraindicaciones del rivaroxabán son:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y riesgo de hemorragia clínicamente relevante, incluidos los pacientes cirróticos con Child- Pugh B y C
- Embarazo y lactancia

4. SITUACIONES EN LAS QUE NO SE RECOMIENDA LA UTILIZACIÓN DE RIVAROXABÁN

Existen situaciones en las que no se recomienda la utilización de rivaroxabán, bien por falta de datos sobre su seguridad y eficacia, bien por aumento significativo de la exposición al fármaco. Estas situaciones son:

- Pacientes con FA que tengan enfermedad valvular cardíaca o prótesis valvulares.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes con insuficiencia renal (IR) grave (aclaramiento de creatinina (ACr) < 15 ml/min).
- Incapacidad para el tratamiento por vía oral.
- Tratamiento concomitante con inhibidores potentes combinados de la glicoproteína P (gp-P) y de CYP3A4, como los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o los inhibidores de la proteasa del HIV (ej. ritonavir...).
- Tratamiento con dronaderona.

5. PACIENTES EN LOS QUE SE DESACONSEJA EL USO DE RIVAROXABÁN Y, POR LO TANTO, SE ACONSEJA EL USO PREFERENTE DE OTROS ANTITROMBÓTICOS

Parece lógico desaconsejar el uso del fármaco en aquellos grupos de pacientes en los que hay información insuficiente sobre su seguridad o eficacia, bien porque sea previsible un aumento de la exposición al fármaco, y por lo tanto del riesgo hemorrágico, bien porque se prevea una reducción de la exposición al fármaco, y por lo tanto una pérdida de la eficacia.

No obstante, de forma individualizada y tras la valoración del riesgo/beneficio se podría utilizar el fármaco en algunos de estos pacientes.

- **Pacientes con ACr entre 15 y 29 ml/min**

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en estos pacientes dado que no fueron incluidos en el ensayo clínico ROCKET y hay datos limitados que sugieren que los niveles plasmáticos de rivaroxabán se incrementan significativamente en estos pacientes.

- **Pacientes con riesgo hemorrágico elevado**

Se desaconseja el uso de rivaroxabán en pacientes que **sumen** factores de riesgo hemorrágico (**Tabla 1**). Así, por ejemplo, no se recomienda su uso en pacientes con ACr entre 30 y 49 ml/min que reciban concomitantemente fármacos que aumentan las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

Siempre que se utilice el fármaco en pacientes con algún factor de riesgo hemorrágico se recomienda una estrecha vigilancia de signos de hemorragia.

Tabla 1: Factores que pueden incrementar el riesgo hemorrágico en pacientes en tratamiento con rivaroxabán

Factores farmacocinéticos y farmacodinámicos:

- Edad ≥ 75 años
- Peso ≤ 50 kg (posiblemente)

Factores que incrementan los niveles plasmáticos de rivaroxabán:

- ACr entre 15 y 29 ml/min
- Tratamiento concomitante con inhibidores combinados débiles-moderados de la gp-P y de CYP3A4 (amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, cloranfenicol, azitromicina, telitromicina, eritromicina, claritromicina, cimetidina, fluconazol...)

Interacciones farmacodinámicas:

- AAS
- Clopidogrel
- AINES
- Otros fármacos que alteren la hemostasia

Enfermedades o procesos con especial riesgo hemorrágico:

- Trastornos de la coagulación congénitos o adquiridos
- Trombocitopenia o defectos funcionales plaquetarios
- Enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa o reciente
- Endocarditis bacteriana
- Antecedentes de hemorragia severa

Por el momento, no se ha validado para rivaroxabán ningún sistema de puntuación o escala de riesgo hemorrágico que permita dar recomendaciones de ajuste de dosis en función del riesgo hemorrágico, por lo que debe prevalecer el criterio médico tras una evaluación individualizada.

- **Pacientes tratados con antiagregantes:**
 - Se aconseja precaución en pacientes antiagregados con AAS (siempre a dosis ≤ 100 mg/día) o clopidogrel.
 - Se desaconseja el uso de rivaroxabán en pacientes que reciben doble antiagregación (clopidogrel y AAS) u otros antiagregantes como ticlopidina, antagonistas del receptor GpIIb/IIIa, prasugrel, ticagrelor; sulfpirazona.
- **Pacientes tratados con otros anticoagulantes:**
 - Se desaconseja rivaroxabán en pacientes tratados con heparina no fraccionada (salvo a la dosis necesaria para el mantenimiento de catéteres), HBPM, fondaparinux, desirudina, bivalirudina, trombolíticos, cumarínicos (excepto en el cambio de rivaroxabán a cumarínicos que pueden combinarse ambos fármacos hasta que el INR sea ≥ 2).
- **Pacientes tratados con fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán:**
 - Se desaconseja el uso de rivaroxabán en pacientes en tratamiento con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan).
- Se desaconseja el uso de rivaroxabán en pacientes con antecedente de **mal cumplimiento de tratamientos**.
- En pacientes con **buen control de INR** (tiempo en rango terapéutico o TTR $>60\%$) es cuestionable el cambio a rivaroxabán.

6. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Según la ficha técnica de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la dosis de rivaroxabán para esta indicación es:

- **20 mg/día/VO**, si ACr >50 ml/min.
- **15 mg/día/VO**, si ACr 15 – 50 ml/min.

Forma de administración:

- Los comprimidos de Xarelto® 15 mg y 20 mg deben tomarse **CON alimentos**.
- **Dosis olvidada:** se debe tomar el comprimido en cuanto se advierta el olvido teniendo en cuenta que NO deben tomarse dos comprimidos juntos para compensar una dosis olvidada.

7. CONTROL DE LABORATORIO

Los nuevos anticoagulantes orales aventajan a los antagonistas de la vitamina K (AVK) en que no necesitan monitorización de laboratorio. No obstante, los pacientes tratados con los nuevos anticoagulantes, también precisarán estudios de coagulación si les sobreviene una complicación hemorrágica o trombótica, o requieren cirugía urgente o programada.

En general, ninguna de las pruebas habituales de laboratorio está diseñada para valorar el grado de anticoagulación de un paciente bajo tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.

Aunque existen pruebas que permiten conocer los niveles plasmáticos de estos fármacos, por el momento, son técnicas costosas y no disponibles ampliamente.

Además, no existe todavía la suficiente experiencia que permita establecer una relación entre el grado de prolongación de las pruebas de laboratorio, o incluso entre la cantidad de fármaco en plasma, y la tendencia hemorrágica de un paciente o el umbral de seguridad para abordar un procedimiento invasivo. Esta incertidumbre es especialmente relevante por el hecho de no existir un antídoto para ninguno de estos nuevos fármacos.

Rivaroxaban es bien absorbido cuando se administra por vía oral alcanzando el pico máximo en sangre a las 3-4 horas de la toma. De la dosis administrada se metabolizan aproximadamente 2/3, fundamentalmente por vía hepática. El 1/3 restante se excreta directamente por vía renal como principio activo. Rivaroxabán tiene una vida media de 5 a 9 h en personas jóvenes y de 11 a 13 h, en ancianos.

Los niveles plasmáticos del fármaco dependen fundamentalmente de la dosis, existiendo muy poca variación entre individuos. La concentración máxima de rivaroxabán en plasma a la dosis de 20 mg/día puede alcanzar 200 µg/L. Pacientes ancianos o con insuficiencia renal moderada pueden tener incrementos de la concentración en torno a un 50%, mientras que sujetos con hepatopatía moderada (Child Pugh B) pueden alcanzar hasta 127% de incremento.

Cabe destacar que, a las concentraciones plasmáticas obtenidas con dosis habituales de rivaroxabán las pruebas de hemostasia rutinarias son muy poco sensibles.

Tiempo de Tromboplastina Parcial activado (TTPA): a una concentración plasmática de rivaroxabán por debajo de 200 µg/L, el TTPA es prácticamente insensible, por lo que se alargaría solamente en el período correspondiente a los niveles plasmáticos máximos (3-4h después de la toma).

Tiempo de Protrombina (TP): es la prueba más útil de las habituales de coagulación. La prolongación del TP se correlaciona de forma lineal con el nivel plasmático de rivaroxabán. Su principal desventaja, sin embargo, radica en que a niveles plasmáticos del fármaco menores a 200 µg/L la prolongación máxima no suele sobrepasar 1,5 veces el valor control. La linealidad se mantiene hasta niveles en plasma de 1000 µg/L prolongando el valor control de 1,6 a 3,5 veces en función del reactivo de tromboplastina empleado. Es decir, el grado de prolongación del TP de

una misma muestra puede variar dependiendo del reactivo utilizado. La sensibilidad de la prueba para detectar rivaroxabán empeora intentando expresarla como INR, pero puede ser aumentada realizando una dilución de la muestra con CaCl₂ 25 mM hasta conseguir un TP control de aproximadamente 30 segundos. La correlación de estas pruebas con los niveles plasmáticos del fármaco es buena pero para cuantificarla se precisa de un calibrador de rivaroxabán. Finalmente reseñar que no se ha encontrado relación entre la tendencia al sangrado postoperatorio y la prolongación del TP.

Un TP normal, prácticamente excluye la presencia de rivaroxabán en plasma en niveles de anticoagulación.

Ensayos cromogénicos para evaluar la actividad anti-Xa: existen pruebas ya comercializadas para evaluar específicamente la actividad anti-Xa dependiente de rivaroxabán en plasma. Esta actividad se correlaciona con los niveles plasmáticos del fármaco con una linealidad entre 0 y 500 µg/L. Su principal inconveniente es el coste por lo que no están disponibles en laboratorios modestos ni habilitadas como ensayos urgentes.

8. MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON RIVAROXABÁN

Los pacientes tratados con rivaroxabán que se deban someter a cirugía y/o procedimientos invasivos tienen mayor riesgo de hemorragia. Por tanto, **las intervenciones quirúrgicas pueden requerir la interrupción temporal de rivaroxabán.**

Es importante programar con anticipación las cirugías o procedimientos invasivos, pues no hay tratamiento disponible para revertir el rivaroxaban.

8.1. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO NO URGENTE

Preoperatorio.-

- **El momento de la suspensión del rivaroxabán depende del riesgo hemorrágico de la intervención (Tabla 2)**, según el cual podemos clasificar cada procedimiento en:

- **Procedimientos invasivos con mínimo riesgo hemorrágico.**

Probablemente, en **procedimientos menores** no es necesario interrumpir el tratamiento con rivaroxabán. El procedimiento se realizaría a partir de las 20 horas de la última dosis, y se continuaría con la pauta habitual. A esta categoría pertenecen:

- Extracción dental no complicada (1 molar o 1-2 dientes), endodoncias, limpieza bucal, frenulectomía, obturaciones (empastes)
- Drenaje de abscesos en zonas poco vascularizadas...

- **Procedimientos invasivos con alto riesgo de hemorragia, cirugía mayor y procedimientos invasivos/cirugías de riesgo estándar de sangrado.**

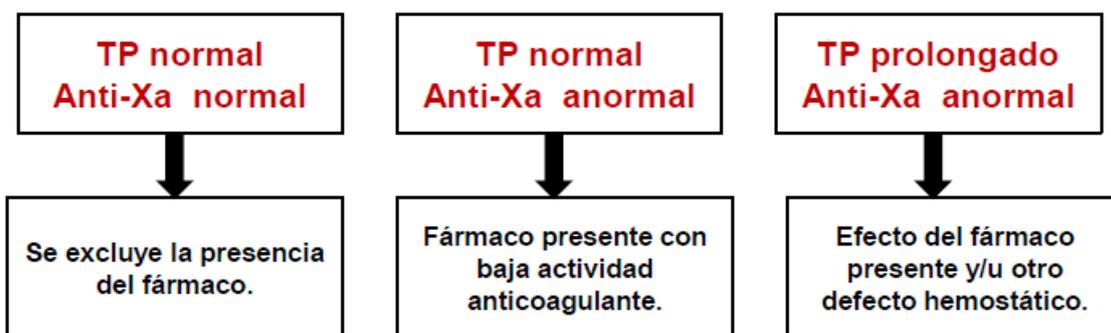
En estos casos se suspenderá la anticoagulación con rivaroxabán.

Tabla 2. Pauta de suspensión de rivaroxabán antes de cirugía o procedimientos invasivos:		
	Riesgo estándar de hemorragia	Alto riesgo de hemorragia o cirugía mayor
ACr >30 ml/min	24h	48h
ACr ≤30 ml/min	48h	4 días

- **Si hay riesgo de trombosis y no se conoce la fecha exacta de la intervención se considerará la terapia anticoagulante puente con heparina (Ver apartado 9.1).**
- **Antes de la cirugía o procedimiento invasivo se realizará un estudio de coagulación que incluya la determinación de actividad anti-Xa, si es posible (Figura 1).** Si el TP preoperatorio está prolongado se debe retrasar la intervención hasta que haya transcurrido tiempo suficiente para la eliminación del fármaco. Si el TP es normal podría realizarse la intervención si han transcurrido más de 48 horas de la toma del fármaco en intervenciones de alto riesgo hemorrágico.

Figura 1.- Pruebas para valorar el efecto anticoagulante del rivaroxabán:

Indicar siempre la última dosis de rivaroxabán en el momento de solicitar los test



Postoperatorio.-

El momento adecuado para reiniciar rivaroxabán post-cirugía vendrá determinado por el riesgo hemorrágico de la intervención, la urgencia de reiniciar la tromboprolifaxis y el estado hemostático del paciente **(Tabla 3)**.

No existen evidencias ni guías clínicas en la literatura que demuestren que una determinada técnica tiene más riesgo hemorrágico que otra, sino que en cada hospital y por consenso de expertos se maneja una clasificación distinta.

- **Pacientes post-quirúrgicos con bajo riesgo de sangrado** (intervenciones ambulatorias de bajo riesgo hemorrágico) y con una hemostasia satisfactoria y estable:

- aunque no hay recogida experiencia, el rivaroxabán podría reanudarse a su dosis habitual 12-24h después de la prueba.
- **Pacientes post-quirúrgicos con moderado o alto riesgo de sangrado** (intervenciones de moderado o alto riesgo hemorrágico) o en los que persisten pérdidas sanguíneas por drenajes ó herida quirúrgica:
 - debe retrasarse el reinicio de rivaroxabán. Si la trombopprofilaxis es necesaria, se puede utilizar un anticoagulante alternativo reversible (anticoagulación puente). Se reiniciará el tratamiento con rivaroxabán cuando se alcance una hemostasia completa (ver **apartado 9.1**).
- **Se debe consensuar con los facultativos implicados el manejo de los pacientes en situación de mayor riesgo hemorrágico y/o trombótico.**

Tabla 3. Reinicio del rivaroxabán después de cirugía o procedimiento invasivo:
<p><u>Procedimientos ambulantes de bajo riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Reiniciar rivaroxabán a su dosis habitual 12-24h después del procedimiento. <p><u>Procedimientos de moderado riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HBPM a dosis profilácticas, 8-12 horas después de la cirugía. • Iniciar pauta habitual de rivaroxabán a las 48h del procedimiento o cuando la hemostasia esté asegurada, y suspender HBPM. • Comenzar con rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la hora que iba a ser administrada la HBPM. <p><u>Procedimientos de alto riesgo hemorrágico:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HBPM a dosis profilácticas, 8-12 horas después de la cirugía. • Iniciar pauta habitual de rivaroxabán a las 72h del procedimiento o cuando la hemostasia esté asegurada, y suspender HBPM. • Comenzar con rivaroxabán de 0 a 2 horas antes de la hora que iba a ser administrada la HBPM. <p>NOTA: Si no se puede reiniciar rivaroxabán, se valorará utilizar heparina a dosis terapéutica en pacientes con alto riesgo trombótico.</p>

8.2. CIRUGÍA O PROCEDIMIENTO INVASIVO URGENTE

- **Si es necesaria una intervención urgente**, se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán. Se recomienda retrasar la cirugía o procedimiento invasivo, siempre que sea posible, hasta que las pruebas de coagulación sean normales si estaban alteradas o hasta pasadas al menos 12h desde la última dosis de rivaroxabán.
- **Se debe realizar un estudio de coagulación** antes de la cirugía. Si el estudio de coagulación es normal se puede realizar la intervención.
- **Si el TP está prolongado** y no es posible retrasar la intervención, el eventual sangrado intra o postoperatorio debe de manejarse con las medidas

hemostáticas habituales, contemplando, además, el uso preferente de concentrados de complejo protrombínico no activado (CCP) (Prothromplex®, Beriplex®) a dosis de 25-50 UI/kg. Los concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA) o el factor VIIa recombinante no se consideran la primera opción de tratamiento por su potencial trombogénico.

Hay que subrayar que estas recomendaciones están basadas en datos no clínicos y en un estudio en voluntarios sanos en los que la infusión de CCP tras la administración de dosis altas de rivaroxabán corrigió las alteraciones del TP y del Potencial de Trombina Endógeno.

8.3. ANESTESIA ESPINAL / ANESTESIA EPIDURAL / PUNCIÓN LUMBAR

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de hematoma espinal o epidural puede verse incrementado en casos de punciones traumáticas o repetidas y por el uso prolongado de catéteres epidurales.

Una vez suspendido el rivaroxabán previo a una cirugía programada, si el estudio de coagulación, incluida la actividad anti-Xa, es normal es muy probable que el riesgo hemorrágico para la punción epidural no esté incrementado.

El uso de anestesia neuraxial en cirugía ortopédica mayor ha demostrado reducir la morbimortalidad del procedimiento, por lo que su uso se ha generalizado. En algunos pacientes el catéter epidural se mantiene inserto para control del dolor hasta 48-72h después de la intervención, periodo en el que el paciente debe recibir HBPM (**Tabla 3**). La anticoagulación oral se reiniciará cuando la hemostasia esté asegurada y se haya retirado el catéter epidural. En los pacientes anticoagulados con rivaroxabán por FA sometidos a anestesia neuraxial, hay que recordar que tras retirar el catéter epidural, deben transcurrir al menos 6 horas antes de la administración de rivaroxabán, en cuyo caso, la primera dosis será profiláctica (10 mg).

9. PASO DE RIVAROXABÁN A OTROS ANTICOAGULANTES Y VICEVERSA

9.1. PASO DE RIVAROXABÁN A ANTICOAGULANTES PARENTERALES Y VICEVERSA

- La primera dosis de anticoagulante parenteral debe administrarse en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de rivaroxabán.
- Se debe comenzar con rivaroxabán de 0 a 2 horas antes del momento programado para la administración de HBPM.
- Se debe comenzar con rivaroxabán en el momento de suspender la heparina no fraccionada intravenosa continua.

9.2. PASO DE RIVAROXABÁN A AVK Y VICEVERSA

- **Paso de rivaroxabán a AVK (acenocumarol/warfarina):** los pacientes deberán recibir simultáneamente rivaroxabán y el AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$.

Durante el periodo de tratamiento combinado, los valores de INR del paciente pueden estar falsamente elevados. Por esta razón, el INR debe determinarse unas 24 horas después de la toma de rivaroxabán y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con rivaroxabán, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas 24 horas de la última dosis

- **Paso de AVK a rivaroxabán:** aunque la ficha técnica indique que *“deberá interrumpirse el tratamiento con AVK y comenzar con rivaroxabán cuando el valor del INR sea $\leq 3,0$ ”* quizás sea más prudente, en general, iniciar rivaroxabán cuando el INR se aproxime a 2.

10. MANEJO DE LA HEMORRAGIA POR RIVAROXABÁN

10.1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia es el principal efecto adverso de los anticoagulantes y se asocia a un aumento de la mortalidad.

La anticoagulación siempre conlleva riesgo de sangrado. Este riesgo puede verse incrementado en situaciones como la sobredosis, patologías o tratamientos concomitantes que aumentan la exposición al fármaco, alteraciones de la hemostasia o la realización urgente de un procedimiento invasivo/cirugía.

En la actualidad no hay ningún agente específico que revierta el efecto anticoagulante del rivaroxabán. La vitamina K, la protamina o la transfusión de plasma no modifican el efecto anticoagulante del rivaroxabán. Además, no existe justificación científica ni experiencia que permita recomendar el uso de hemostáticos sistémicos (desmopresina, aprotinina) para revertir el efecto de rivaroxabán. No hay experiencia con antifibrinolíticos en pacientes que reciben rivaroxabán.

En modelos animales, se ha demostrado que la administración de factor VIIa recombinante (NovoSeven®) o de concentrados de complejo protrombínico activado (FEIBA®) o no activado (Prothromplex®, Beriplex®, Octoplex®) reduce la hemorragia inducida por altas dosis de rivaroxabán.

En la práctica clínica, **no se dispone actualmente de técnicas que cuantifiquen el nivel de estos fármacos en sangre.** Entre las pruebas tradicionales de coagulación, el **TP** se puede utilizar para **valorar cualitativamente la presencia del rivaroxabán.** Esta prueba no ha sido validada para medir cuantitativamente este anticoagulante.

La vida media del rivaroxabán puede estar prolongada en el contexto de una insuficiencia renal grave imprevista lo que podría empeorar la hemorragia. Debido

a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, **no se espera que el rivaroxabán sea dializable.**

Se dispone de muy poca información sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas por los nuevos anticoagulantes orales y el papel que podrían jugar los hemoderivados y otros agentes hemostáticos en esta situación.

10.2. CLASIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA

En la práctica clínica cuando se evalúa en tiempo real la intensidad de una hemorragia para decidir una actitud terapéutica, consideramos:

- **Hemorragia mayor potencialmente mortal:** hemorragia intracraneal sintomática, reducción de Hb ≥ 50 g/L, o transfusión de ≥ 4 unidades de sangre, hipotensión que requiere inotrópicos o sangrado que requiere intervención quirúrgica.
- **Hemorragia mayor moderada a severa:** reducción de la Hb ≥ 20 g/L, o transfusión de ≥ 2 unidades de sangre, o sangrado sintomático en un órgano crítico (intraocular, intracraneal, intraespinal, intramuscular con síndrome compartimental, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica).
- **Hemorragia menor o leve:** la que no cumple los criterios de hemorragia mayor: hemorragia petequeal, cutánea, mucosa, retiniana sin afectación de la visión.

10.3. DETECCIÓN IN VITRO DEL EFECTO ANTICOAGULANTE DEL RIVAROXABÁN

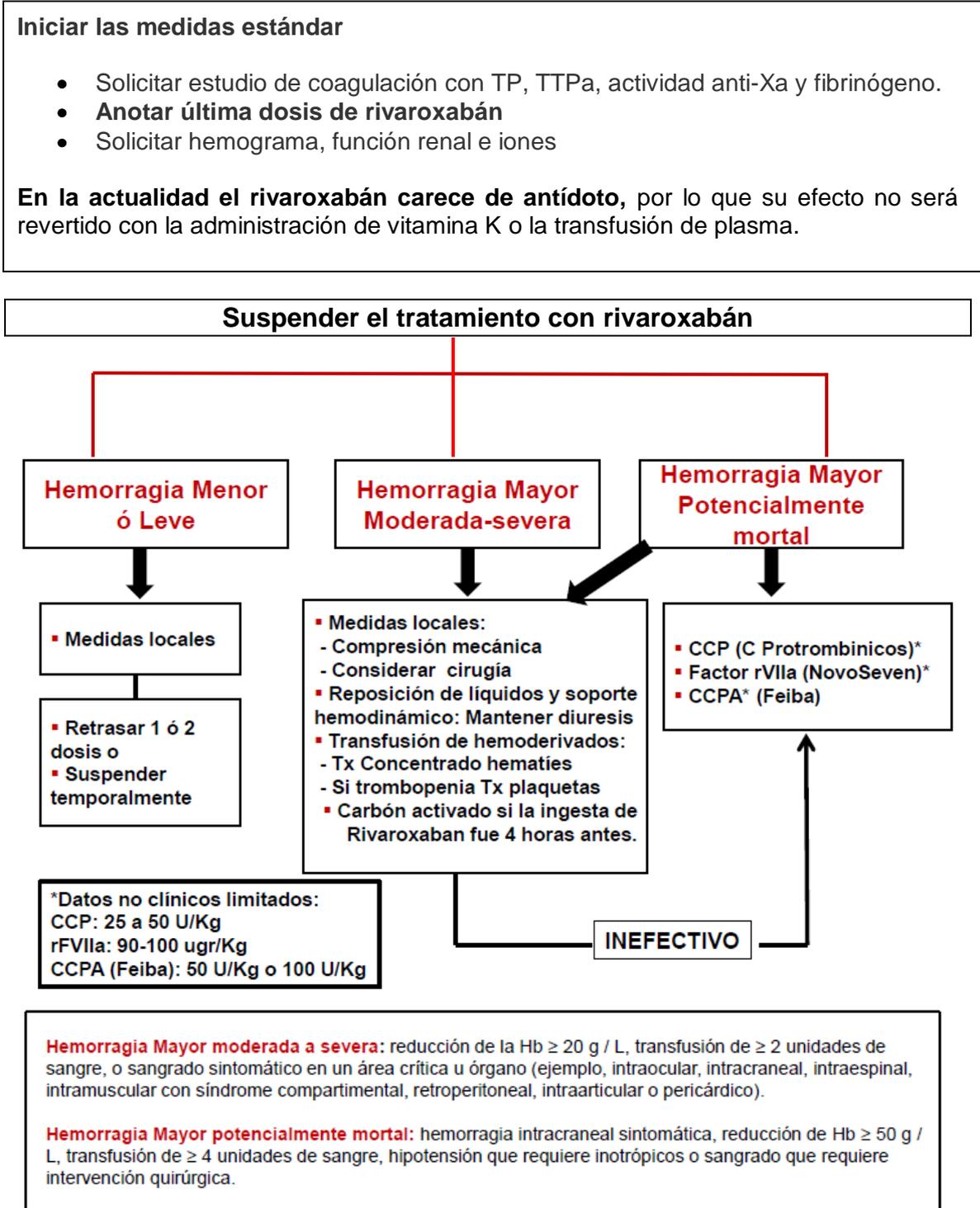
- En todos los casos de hemorragia **debe solicitarse** un estudio de coagulación basal para valorar la presencia de rivaroxabán en plasma (**Figura 1**). En caso de prolongación de los tiempos de coagulación no debemos olvidar otras posibles causas como el fracaso hepático, la coagulopatía de consumo, otros anticoagulantes e inhibidores circulantes.
- Es importante **registrar la hora de la última toma de rivaroxabán**, sobre todo de cara a la interpretación de las pruebas de coagulación.
- Deben repetirse las pruebas de coagulación en función de la evolución del paciente.

10.4. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS POR RIVAROXABÁN

- El manejo de las complicaciones hemorrágicas de los pacientes en tratamiento con rivaroxabán debe ser individualizado de acuerdo con la severidad y la localización de la hemorragia (**Figura 2**).
- **El tratamiento anticoagulante debe ser interrumpido y el origen del sangrado investigado.**

- En las **hemorragias menores o leves** puede ser suficiente aplicar medidas hemostáticas locales, suprimir una o dos dosis del anticoagulante o interrumpir temporalmente el tratamiento si se considera conveniente.
- En las **hemorragias mayores moderadas-severas**:
 - es fundamental instaurar un tratamiento sintomático adecuado mediante compresión mecánica, reposición de líquidos, soporte hemodinámico y transfusión de concentrados de hematíes o hemostasia quirúrgica, según necesidades.
 - mantener una diuresis adecuada favorece la eliminación renal del fármaco.
 - no se debe transfundir plasma salvo que se asocie una coagulopatía dilucional o por consumo, o insuficiencia hepática. La transfusión inapropiada puede retrasar otros tratamientos necesarios y producir una expectativa “no razonable de eficacia”.
 - se debe considerar la transfusión de concentrados de plaquetas en caso de trombopenia ($<70.000/mm^3$) o si el paciente sigue tratamiento con antiagregantes plaquetarios.
 - en hemorragias mucosas se debe considerar la administración de antifibrinolíticos: ácido tranexámico oral ó IV.
 - si la ingesta de rivaroxabán ha sido en las cuatro últimas horas, la administración de una suspensión de carbón activado puede ser eficaz.
- **Si todas las medidas anteriores no controlan el sangrado** se debe considerar como primera opción la administración de concentrados de complejo protrombínico no activado. Los concentrados de complejo protrombínico activados o el factor VIIa recombinante podrían emplearse pero el riesgo de complicaciones trombóticas es superior. Esta recomendación está basada en datos no clínicos y en estudios en voluntarios sanos. Las dosis que se sugieren son:
 - concentrado de complejo protrombínico no activado (CCP) (Beriplex®, Prothromplex®, Octoplex®): 25-50 U/Kg.
 - factor VIIa recombinante (rFVIIa) (NovoSeven®): 90-100 $\mu g/Kg$; se puede repetir a las 2-3 horas si es necesario.
 - concentrado de complejo protrombínico activado (CCPA) (FEIBA®): 50-100 U/Kg.
- En **hemorragias mayores potencialmente mortales**, se seguirán las pautas anteriormente descritas y se debe considerar la administración inmediata de concentrados de complejo protrombínico o factor VIIa recombinante.

Figura 2. Manejo de la hemorragia en los pacientes en tratamiento con rivaroxabán



11. MANEJO DE LA SOBREDOSIS DE RIVAROXABÁN SIN SANGRADO

Las dosis de rivaroxabán superiores a las recomendadas exponen al paciente a un mayor riesgo de hemorragia.

No se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán.

En caso de sobredosis mantener una **vigilancia clínica estrecha** en busca de signos de sangrado, **especialmente si se combinan factores que aumentan el riesgo de hemorragia (ver Tabla 1)**.

Se realizarán estudios de coagulación periódicamente en función de la evolución.

Puede considerarse el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de que la ingesta masiva de rivaroxabán se haya producido en las cuatro últimas horas.

Rivaroxabán no es dializable.

12. MANEJO DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE FA NO VALVULAR QUE ESTÁN EN TRATAMIENTO CON RIVAROXABÁN

No existen guías ni recomendaciones de consenso sobre el manejo del ictus o del embolismo sistémico en el seno de tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales. Basados en la escasa bibliografía disponible, a continuación se exponen una serie de conclusiones y sugerencias.

12.1. MANEJO DEL ICTUS ISQUÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON RIVAROXABÁN

El ictus es una complicación grave que puede darse en los pacientes en tratamiento anticoagulante por una fibrilación auricular. Es una situación asociada a una alta morbilidad que puede comprometer la vida del paciente, por lo que debe ser tratada de manera urgente en una unidad especializada.

En los pacientes con alta sospecha de ictus que estén en tratamiento con rivaroxabán, se debe interrumpir la medicación anticoagulante cuanto antes. Se adoptarán medidas de soporte y se realizará una prueba de imagen – TC o RMN – lo antes posible para conocer si el ictus es isquémico o hemorrágico.

En estos pacientes, es muy importante conocer la intensidad de la anticoagulación en el momento del diagnóstico del ictus (**Figura 1**).

En el **ictus isquémico agudo** de menos de 4,5 horas de evolución, la reperusión con activador tisular del plasminógeno intravenoso (r-tPA i.v.) ha demostrado ser un tratamiento eficaz, aprobado por la FDA y la EMA con un nivel de recomendación y evidencia IA. En pacientes que reciben tratamiento anticoagulante es controvertido el r-tPA i.v ya que pueden surgir complicaciones hemorrágicas fatales y de hecho algunas de las guías disponibles lo contemplan como una contraindicación. Por consenso internacional se contraindica esta terapia en pacientes en tratamiento previo con AVK con INR $\geq 1,7$. Con los nuevos fármacos no hay consenso ya que no existe experiencia. No hemos encontrado

descrito en la literatura médica ningún caso de tratamiento trombolítico sistémico en paciente tratado con rivaroxabán.

Actitud terapéutica ante un paciente tratado con rivaroxabán que presenta un ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución (Figura 4):

a) Pacientes candidatos a tratamiento de reperfusión (perfil favorable y bajo riesgo hemorrágico)

- Antes de plantearse r-tPA i.v se considerará reperfusión mecánica. Esta tiene dos inconvenientes: no siempre está disponible y debe realizarse en ausencia de actividad anticoagulante. A día de hoy, no existe la posibilidad de revertir el efecto de rivaroxabán y **se desaconseja** la administración de agentes hemostáticos generales – factor VIIa recombinante y concentrados de complejo protrombínico – dado su potencial trombogénico.
- Si no hay posibilidad de recanalización mecánica, se podría plantear el tratamiento con r-tPA i.v, en las siguientes situaciones:
 - Estudio básico de coagulación que incluya actividad anti-Xa, normal.
 - Bajo riesgo hemorrágico (Escala HAS-BLED) (Anexo 2).
 - Ausencia de tratamiento concomitante con antiagregantes.
 - Ausencia de otros criterios de exclusión para r-tPA i.v

b) Pacientes no candidatos a terapia de revascularización

En pacientes no candidatos a terapia de revascularización, una vez documentada mediante prueba de imagen la ausencia de hemorragia, se seguirá el protocolo de actuación de cada centro y se iniciará antiagregación y profilaxis antitrombótica con heparina. A criterio de neurología se puede plantear tratamiento con dosis terapéuticas de heparina en infartos no extensos de origen cardioembólico con alto riesgo de recidiva, transcurridas, al menos, 24 horas desde la última dosis de rivaroxabán y con estudio de coagulación normal.

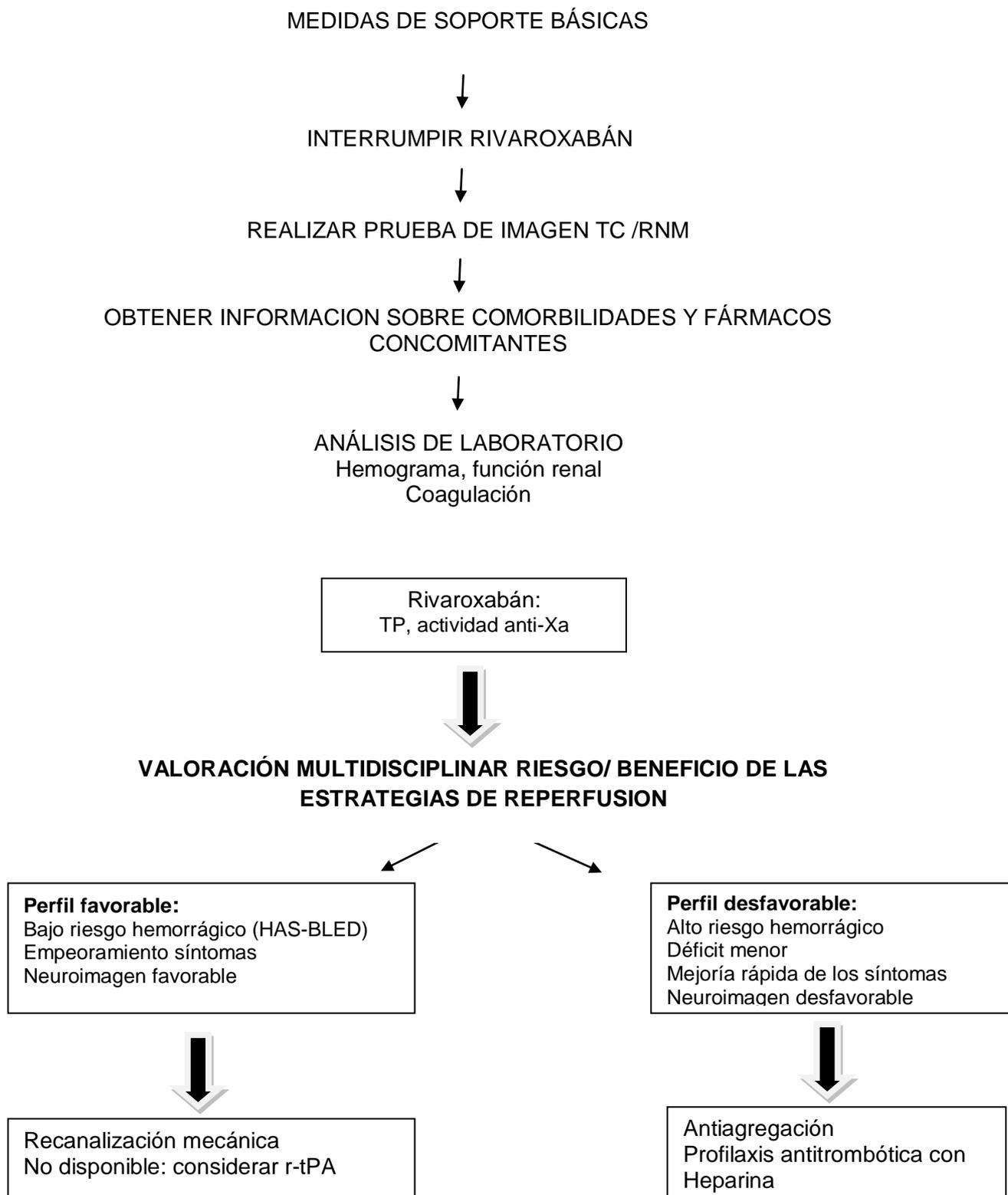
c) Reinicio de la anticoagulación oral

El momento para reintroducir el tratamiento anticoagulante oral dependerá de la gravedad del ictus, riesgo de recidiva y riesgo hemorrágico del paciente.

De acuerdo a las recomendaciones en pacientes diagnosticados de ictus en el seno de tratamiento con AVK se aconseja esperar unos 10 -14 días desde el evento trombótico.

En cuanto al tipo de anticoagulante oral que se debe utilizar en estos casos, aunque no hay recomendaciones basadas en la evidencia, sugerimos que si previo al ictus el paciente tomaba rivaroxabán con buen cumplimiento, se debe plantear el cambio a otro anticoagulante oral (AVK o dabigatrán).

Figura 4. Manejo del Ictus isquémico agudo de $\leq 4,5$ horas de evolución en pacientes en tratamiento con rivaroxabán



12.2. MANEJO DEL EMBOLISMO SISTÉMICO EN PACIENTES CON FA NO VALVULAR EN EL SENO DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON RIVAROXABÁN

Cuando un paciente que está en tratamiento con rivaroxabán presente sospecha clínica de embolia sistémica debe suspenderse el tratamiento anticoagulante y realizar una prueba de imagen con fines diagnósticos. Una vez documentada la embolia o si la sospecha clínica es muy alta, se valorará, en función de su localización, cirugía o tratamiento antitrombótico con heparina a dosis terapéuticas. La heparina (HBPM o sódica) se iniciará a dosis terapéuticas si el estudio de coagulación es normal o han transcurrido 12-24 h desde la última dosis de rivaroxabán.

En los días siguientes se reiniciará el tratamiento anticoagulante oral.

En cuanto al tipo de anticoagulante oral que se debe utilizar en estos casos, aunque no hay recomendaciones basadas en la evidencia, sugerimos que si previo a la embolia el paciente tomaba rivaroxabán con buen cumplimiento, se debe plantear el cambio a otro anticoagulante oral (AVK o dabigatrán).

13. INSTRUCCIONES DE LA COMUNIDAD DE MADRID SOBRE EL USO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN LA PREVENCIÓN DEL ICTUS Y EL EMBOLISMO SISTÉMICO EN LOS PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR DE RIESGO

La Comunidad Autónoma de Madrid ha emitido un documento con recomendaciones y dos resoluciones (6/2012 y 13/2012) con las instrucciones que deben seguirse para que el tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales sea financiado por el Servicio Madrileño de Salud.

A continuación se detallan los párrafos más relevantes de estos documentos:

- “Los antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina) han demostrado ser eficaces en la prevención de ictus en la fibrilación auricular no valvular con puntuación ≥ 2 en la escala de CHADS2 y se consideran el tratamiento de elección por las guías clínicas, por lo que se recomienda:

a. En el caso que sea necesario **iniciar un tratamiento** anticoagulante utilizar los antagonistas de la vitamina K.

Los Nuevos Anticoagulantes..... pueden suponer una alternativa en pacientes que presenten **alergia o contraindicación** para recibir tratamiento con acenocumarol o warfarina, excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes.

b. **En los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K que mantienen el INR en el intervalo terapéutico de forma habitual, no se debe modificar el tratamiento anticoagulante.**

Se valorará el cambio a los nuevos anticoagulantes en circunstancias concretas:

b1) **Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico** durante un periodo de tiempo satisfactorio (*), una vez iniciado el tratamiento con acenocumarol o warfarina.

b2) **Imposibilidad o dificultad que impida la monitorización adecuada del INR en el paciente.**

(*) Se ha documentado que el riesgo de ictus aumenta cuando el INR no está en intervalo terapéutico, al menos, el 50% del tiempo. De forma operativa, y teniendo en cuenta los resultados del estudio RE-LY se podría considerar como umbral para definir el grado de control el valor de 50-65 % en las mediciones de INR correspondientes a dos meses.”

“.....Salvo excepciones, la indicación de cambio de tratamiento corresponderá al facultativo, de Atención Primaria o del Hospital, que controle habitualmente el INR del paciente.”

“.....Teniendo en cuenta las recomendaciones de las fichas técnicas y recomendaciones previas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en tratamientos similares, para el tratamiento con rivaroxabán **deberá evaluarse la función renal** según la siguiente pauta:

- Se calculará el Aclaramiento de Creatinina (ACr) **en todos los pacientes antes de iniciar tratamiento** con rivaroxabán.
- No se recomienda su uso en pacientes con un ACr inferior a 15 ml/min.
- Para cifras superiores del ACr a 15 ml/min se realizarán los oportunos ajustes de dosis

según las recomendaciones indicadas en la ficha técnica del producto.

- En mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia renal deberá calcularse el ACr al menos una vez al año.”

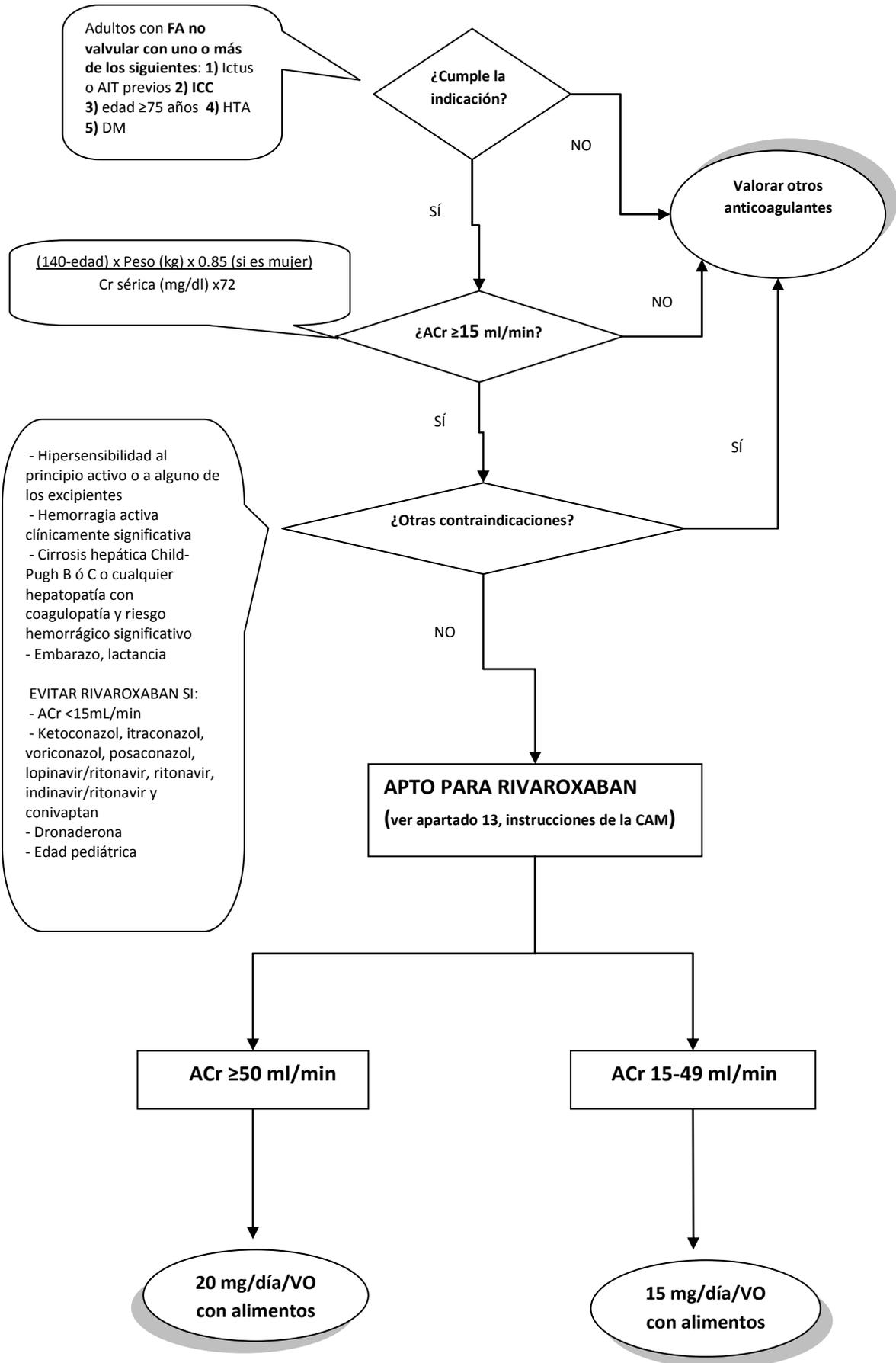
“.....Como requisito común, de acuerdo a los consensos nacionales e internacionales más aceptados, únicamente se visarán los tratamientos cuando la puntuación calculada por la escala CHADS₂ sea 2 o superior.” (ver ANEXO 2)

“.... Para el visado de recetas de dabigatrán y rivaroxaban por la Inspección Sanitaria, se requerirá un informe del especialista del Servicio Madrileño de Salud (tanto de Atención Primaria como del Hospital), con la información clínica necesaria para valorar el cumplimiento de lo dispuesto en las instrucciones segunda y tercera de esta Resolución.

El informe deberá renovarse siempre que exista algún cambio en el tratamiento o en la situación clínica del paciente, y en cualquier caso en el plazo máximo de un año.

Con el fin de facilitar la cumplimentación del informe y la tramitación del visado, podrá utilizarse el formulario para la prescripción y visado de dabigatran o rivaroxaban que figura en el Anexo de esta Resolución.” (ver ANEXO 3)

ANEXO 1. Diagrama de flujo del uso rivaroxabán en la prevención del ictus en FA



ANEXO 2. SISTEMAS DE PUNTUACIÓN

Escala CHADs-2

Variable clínica	Puntos
I. CARDIACA / CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	1
D. Mellitus	1
ICTUS / AIT	2

Escala CHADs-2 VASc

Variable Clínica	Puntos
I. CARDIACA / CARDIOPATIA	1
HTA	1
≥ 75 años	2
D. Mellitus	1
ICTUS / AIT / ETEV	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

Escala HAS-BLED

Letra	Variable clínica	Puntos
H	Hipertensión (TAS >160)	1
A	Función renal y hepática alterada (1 punto cada una)*	1 ó 2
S	Accidente cerebro-vascular	1
B	Sangrado*	1
L	INR Lábil*	1
E	> 65 años	1
D	Fármacos o alcohol (1 punto cada uno)*	1 ó 2

*F. Renal alterada: Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 2mg/dl; F. Hepática alterada: hepatopatía crónica o evidencia de alteración de laboratorio (Br x 2 VN; GOT-GPT-FA. x3 VN); Sangrado: antecedente hemorrágico y/o predisposición al sangrado; diátesis hemorrágica; anemia; trombopenia; INR lábil: INR inestable/elevado o poco tiempo en rango terapéutico (< 60%); Fármacos o alcohol: uso concomitante de antiagregantes o AINEs, abuso de alcohol.

ANEXO 3. Formulario para el visado de rivaroxabán



ANEXO

FORMULARIO PARA LA PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE DABIGATRAN Y RIVAROXABAN

DATOS DE IDENTIFICACION

Datos del paciente	
Nombre y apellidos:	
CIPA:	Fecha de nacimiento o edad:
Datos del médico prescriptor	
Nombre y apellidos:	
Centro:	
CIAS:	Num. colegiado:
Especialidad	

DIAGNÓSTICO Y DATOS CLÍNICOS

<input type="checkbox"/> Fecha de la intervención:	1.- Prevención de episodios tromboembólicos en cirugía programada de reemplazo completo de rodilla o cadera (señalar el tipo de intervención quirúrgica) 1A <input type="checkbox"/> Reemplazo completo de rodilla (duración según FT: dabigatrán <u>10 días</u> rivaroxaban <u>2 semanas</u>) 1B <input type="checkbox"/> Reemplazo completo de cadera (duración según FT: dabigatrán <u>28-35 días</u> , rivaroxaban <u>5 semanas</u>)
<input type="checkbox"/> Fecha de la intervención:	2.- Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV con puntuación ≥ 2 en la escala CHADS₂ (señalar el factor/es de riesgo): <input type="checkbox"/> Insuficiencia Cardíaca (1 punto) <input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial (1 punto) <input type="checkbox"/> Edad ≥ 75 años (1 punto) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Diabetes Méllitus (1 punto) <input type="checkbox"/> Ictus o AIT ^(*) previos (2 puntos) *AIT: accidente isquémico transitorio
En prevención tromboembólica en FNAV se debe cumplir uno de los siguientes requisitos (señalar con x y especificar motivo de indicación)¹:	
<input type="checkbox"/>	Inicio de tratamiento anticoagulante <input type="radio"/> Alergia o contraindicación para recibir tratamiento con warfarina o acenocumarol ² Especificar motivo
<input type="checkbox"/>	Tratamiento previo con warfarina o acenocumarol <input type="radio"/> Imposibilidad de conseguir INR en rango terapéutico una vez iniciado el tratamiento con warfarina o acenocumarol. <input type="radio"/> Imposibilidad de monitorización adecuada del INR del paciente. Especificar motivo

Aclareamiento de Creatinina ³
Indicar valor actual: ml/min

¹ Según criterio establecido en la Instrucción segunda de la Resolución para la utilización de dabigatran y rivaroxaban en la Comunidad de Madrid

² Excepto en los casos en los que la contraindicación sea común para todos los anticoagulantes

³ Dabigatran: ACr no puede ser inferior a 30 ml/min.

Rivaroxaban: No puede ser inferior a 15 ml/min; Con ACr 15-49 ml/min en FANV se recomienda la dosis de 15 mg/24 h

PRESCRIPCIÓN

Especificar:	<input type="checkbox"/> Inicio de tratamiento	<input type="checkbox"/> Renovación de tratamiento
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 10 mg (indicación 1A y 1B)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 15 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
<input type="checkbox"/> Rivaroxaban 20 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 75 mg (indicación 1A y 1B)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 110 mg (indicación 1A, 1B y 2)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
<input type="checkbox"/> Dabigatrán 150 mg (indicación 2)	Posología:cáps cadahoras	Posología:cáps cadahoras
Duración de tratamiento		

RESOLUCION DEL VISADO

Especificar: <input type="checkbox"/> Autorización definitiva <input type="checkbox"/> Autorización provisional <input type="checkbox"/> Denegación
Observaciones (en caso de autorización provisional o denegación)

FIRMA-SELLO OFICIAL DEL FACULTATIVO	FIRMA-IDENTIFICACIÓN DEL RESPONSABLE VISADO
Fecha:	Fecha:

Bibliografía

General

1. Rivaroxabán (Xarelto). - Ficha técnica. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
2. Patel MR et al and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
3. Turpie A, Kreuz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for use of rivaroxaban- an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012; 108(5):876-886.

Laboratorio

4. Samama MM and Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants- *Clin Chem lab Med* 2011; 49:761-772.
5. Samama MM, Martinoli JL, LeFlem L, Guinet C, Plu-Bureau G, Depasse F, Perzborn E. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban- an oral, direct factor Xa inhibitor. *Thromb Haemost* 2010; 103:815-825.
6. Lindhoff-Last E, Samama MM, Ortel TL, Weitz JL, Spiro TE. Assays for measuring rivaroxaban: their suitability and limitations. *Thromb Res* 2010; 32:673-679.
7. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, Iqanjatovic V. In vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in children. *Thromb Res Epub ahead of print* PMID 22884545.

Manejo de la hemorragia, cirugía urgente y programada

8. Levy JH, Key FN, Azran M. Novel Oral Anticoagulants. Implications in the Perioperative Setting. *Anesthesiology* 2010; 113:726-45.
9. Crowther MA and Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood* 2008; 111:4871-4879.
10. Schulman S and Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2011, 3:692-694.
11. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate. *Circulation* 2011; 124(14):1573-9.

12. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropolous AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AKC, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM and Ansell J, members of thrombosis and anticoagulation groups participating in the Thrombosis and Hemostasis Summit of North America. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87:S141–S145.

Tratamiento de las complicaciones tromboembólicas en el seno del tratamiento con los nuevos ACOs

13. Álvarez Sabín J, Molina C, Abilleira S, Montaner J, García F, Alijotas J. «Código Ictus» y tiempos de latencia en el tratamiento de reperfusión durante la fase aguda del ictus isquémico. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:481-3.