

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-229/V1/08022024

Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

1. Introducción

En los últimos 15 años se han desarrollado anticoagulantes orales directos (ACOD), tales como el inhibidor directo de la trombina dabigatrán etexilato (Pradaxa®),^{1,2} y los inhibidores directos del factor X activado (FXa) rivaroxabán (Xarelto®),^{3,4} apixabán (Eliquis®)^{5,6} y edoxabán (Lixiana®).^{7,8} Todos ellos han demostrado un beneficio-riesgo favorable en diversas indicaciones, las cuales incluyen el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV; todos ellos) (indicación discutida en este informe),^{1,3,5,7} la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV; todos ellos; objeto de un IPT separado), la prevención del TEV en pacientes sometidos a artroplastia de cadera y rodilla (con excepción del edoxabán; indicación no discutida en este informe)^{1,3,5} y prevención de acontecimientos aterotrombóticos tras un síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados y en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos (solo rivaroxabán; indicaciones no discutidas en este informe).³ El presente IPT se limita a la indicación del tratamiento del TEV en adultos.

El TEV, manifestado clínicamente como trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP), es la tercera causa de muerte cardiovascular, solo por detrás de la enfermedad coronaria y el ictus.^{9,10} Los factores de riesgo del TEV pueden ser transitorios (ej.: cirugía, cesárea, inmovilización, terapia con estrógenos, etc.) o permanentes/persistentes (ej.: cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.). Cuando no se identifica una causa, se habla de TEV idiopático ((no provocado o sin factor de riesgo conocido, "unprovoked").¹¹

La anticoagulación en estos pacientes reduce el riesgo de recurrencia, progresión a EP y mortalidad.^{9,10} El tratamiento anticoagulante del TEV ha consistido tradicionalmente en la administración de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante los primeros días, solapada con un antagonista de la vitamina K (AVK) hasta obtener un cociente internacional normalizado (INR) terapéutico entre 2-3

(tratamiento agudo), y continuando con los AVK un mínimo de 3 meses (prevención secundaria).^{9,10} Los beneficios de los AVK en eficacia y seguridad dependen del porcentaje de tiempo que el INR está en el rango terapéutico (entre 2 y 3), considerándose que debe ser al menos mayor del 60% e idealmente $\geq 70\%$ (ver IPT de los ACOD en FANV).

Con la autorización de los ACOD para el tratamiento y prevención secundaria del TEV, el tratamiento agudo se realiza con dosis altas de apixabán [10 mg, dos veces al día (BID)] durante 1 semana o rivaroxabán (15 mg BID) durante 3 semanas, seguido de una dosis más baja [apixabán 5 mg BID o rivaroxabán 20 mg una vez al día (OD)] para la prevención secundaria durante los 3 o 6 primeros meses, mientras que con dabigatrán y edoxabán el tratamiento agudo se realiza después del tratamiento inicial con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días (Tabla 1). Con respecto a la duración del tratamiento del TEV, se distingue un periodo inicial de 3 meses de prevención secundaria ("long-term") en todos los pacientes y un periodo de extensión de esa prevención secundaria ("extended") para determinados pacientes con mayor riesgo de recurrencia. En el TEV con factores de riesgo transitorios, tres meses de anticoagulación son generalmente suficientes. Los pacientes con un primer episodio de TEV idiopático anticoagulados durante al menos 3 meses presentan una alta tasa de recurrencia tras suspender la anticoagulación (10% el primer año, 16% a los 2 años, 25% a los 5 años y 36% a los 10 años) con una tasa de TEV fatal del 4%¹². En estos pacientes, la necesidad y duración del tratamiento anticoagulante a partir del tercer mes se decide sobre la base del riesgo de recurrencia, el de sangrado, y las preferencias del paciente, recomendándose extender el tratamiento (tiempo indefinido) al menos en los pacientes con un factor de riesgo permanente mayor (ej.: cáncer activo, síndrome antifosfolípido, historia de dos o más episodios tromboticos idiopáticos).⁹ Finalmente, en pacientes con TEV asociado a cáncer, el tratamiento convencional recomendado a largo plazo ha consistido en el uso de HBPM durante al menos 6 meses (duración total no establecida), por haberse demostrado más eficaz que el tratamiento con AVK¹³.

Los ACOD están autorizados desde hace años para el tratamiento del TEV y figuran en la lista de medicamentos esenciales de la OMS desde 2019.¹⁴ Los ACOD representan una alternativa a los AVK acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®) para la terapia anticoagulante oral (TAO) en el tratamiento y la prevención de complicaciones tromboembólicas. La necesidad de monitorización del tiempo de protrombina (TP), habitualmente expresado como INR, así como el riesgo de interacciones y de hemorragias graves, suponen inconvenientes que han limitado el uso de los AVK, particularmente en pacientes con FANV, si bien el número de pacientes anticoagulados ha ido creciendo considerablemente con el tiempo.

El objetivo del presente IPT es el de orientar a la selección de pacientes candidatos a la TAO con AVK o ACOD, o a la terapia parenteral con HBPM en el tratamiento y prevención secun-

daria de las recurrencias de TEV. Además, se incluye un breve resumen de la evidencia generada con cada uno de los ACOD en pacientes con TEV. Las recomendaciones de uso incluidas en este IPT están basadas exclusivamente en los datos clínicos disponibles.

2. Datos clínicos disponibles con los ACOD en tromboembolismo venoso

Tanto dabigatrán como rivaroxabán, apixabán y edoxabán han sido autorizados en la indicación de tratamiento del TEV (TVP y EP) y prevención de las recurrencias de TEV en adultos, con diferentes regímenes posológicos (Tabla 1), de acuerdo a los ensayos clínicos pivotaes realizados (sección 2.1).

Tabla 1. Condiciones de autorización de los ACOD en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y la prevención de sus recurrencias en adultos.

	Pradaxa (dabigatrán)	Xarelto (rivaroxabán)	Eliquis (apixabán)	Lixiana (edoxabán)
Indicación en tratamiento y prevención de recurrencias de TEV	Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en adultos.	Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en adultos.	Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en adultos.	Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar en adultos.
Posología habitual en el tratamiento y prevención de recurrencias de TEV	150 mg BID (tras tratamiento previo con heparina).	15 mg BID en los primeros 21 días. 20 mg OD a partir del día 22 hasta completar 3 o 6 meses. 10 mg OD o 20 mg OD (según el riesgo de recurrencias) cuando esté indicada la extensión del tratamiento más allá de los 6 meses.	10 mg BID en los primeros 7 días. 5 mg BID a partir del día 8 hasta completar 3 o 6 meses. 2,5 mg BID cuando esté indicada la extensión del tratamiento > 6 meses.	60 mg OD (tras tratamiento previo con heparina).
Ajuste de dosis en TEV	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la dosis a 110 mg BID** en: <ul style="list-style-type: none"> - Edad \geq 80 años. - Tratamiento con verapamilo. Valorar reducción de la dosis a 110 mg BID en: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal moderada (ACr: 30-50 ml/min). - Edad 75-80 años. 	<ul style="list-style-type: none"> No ajuste de la dosis de inicio en los primeros 21 días (15 mg BID). Uso con precaución en IR moderada-grave (ACr: 15-49 ml/min): Reducción de la dosis de mantenimiento y de extensión en IR moderada-grave si riesgo de sangrado > 	<ul style="list-style-type: none"> No ajuste de dosis. Uso con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr: 15-29 ml/min) (ver precauciones especiales). 	<ul style="list-style-type: none"> Reducción de la dosis a 30 mg OD en pacientes con al menos 1 de los 3 siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia renal moderada o grave (ACr: 15-50 ml/min). - Peso corporal \leq 60 kg. - Tratamiento con inhibidores de la P-gp: ciclosporina, dronedarona,

	<ul style="list-style-type: none"> - Cuando el riesgo hemorrágico es alto (ej.: AAS, AINE, clopidogrel, presencia de gastritis, esofagitis reflujo esofágico, etc.). 	<p>riesgo de recurrencias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir del día 22 hasta completar 3 o 6 meses: 15 mg OD***. - No ajuste de la dosis más allá de los 6 meses con la dosis de 10 mg OD (cuando esté indicada). 		eritromicina, ketoconazol.
Contra-indicaciones comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia activa clínicamente significativa. • Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor*. • Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto bajo circunstancias de cambio de terapia desde/hacia el ACOD, o cuando la HNF se da a dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter arterial o venoso central. • Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia. • Embarazo y lactancia. 			
Contra-indicaciones específicas	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al principio activo o excipientes. • IR grave (ACr < 30 ml/min). • Administración concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, dronedarona y la combinación a dosis fijas de glecaprevir/pibrentasvir. • Pacientes con prótesis valvulares cardíacas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al principio activo o excipientes (lactosa monohidrato). 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al principio activo o excipientes. • Hipertensión grave no controlada.
Precauciones comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Estrecha monitorización clínica en situaciones de alto riesgo de sangrado. • No recomendados en síndrome antifosfolípido. • Precaución en anestesia espinal/epidural o punción lumbar. • Evaluar función renal en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Como mínimo una vez al año o más frecuentemente si hay sospecha de deterioro renal. 			

	<ul style="list-style-type: none"> • No recomendado el uso en pacientes con EP hemodinámicamente inestables, trombolisis o embolectomía pulmonar****. • No recomendado el uso en ACr < 15 ml/min (< 30 ml/min en el caso de dabigatrán) ni en insuficiencia hepática severa. 			
Precauciones específicas	Pacientes peso < 50 kg.	Interrumpir el tratamiento en caso de aparición de erupción cutánea grave.	<p>Precaución en pacientes con IR grave (ACr: 15-29 ml/min en el tratamiento de TVE, TVP y EP. Precaución en insuficiencia hepática leve o moderada. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.</p> <p>Uso con precaución en pacientes con ALT/AST ≥ 2xLSN o bilirrubina total ≥ 1,5xLSN.</p>	<p>Utilizar en pacientes con FANV y un ACr elevado únicamente después de una evaluación minuciosa del riesgo de trombosis y hemorragia. Precaución en insuficiencia hepática leve o moderada. Pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento.</p> <p>Uso con precaución en pacientes con ALT/AST ≥ 2xLSN o bilirrubina total ≥ 1,5xLSN.</p>

ACOD = anticoagulante oral de acción directa; ACr = aclaramiento de creatinina; AAS = ácido acetilsalicílico; AINE = antiinflamatorio no esteroideo; ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa; BID = dos veces al día (cada 12 horas); HNF = heparina no fraccionada; IR = insuficiencia renal; LSN = límite superior de la normalidad; OD = una vez al día; TVE = tromboembolismo venoso; TVP: trombosis venosa profunda; EP: embolia pulmonar.

* Lesiones o enfermedades con riesgo significativo de hemorragia mayor: úlcera gastrointestinal actual o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, lesión espinal o cerebral reciente, cirugía espinal u ocular, hemorragia intracraneal reciente, varices esofágicas conocidas o sospechadas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales importantes.

** Para TVP/EP, la recomendación de reducción de la dosis de dabigatrán a 110 mg dos veces al día se basa en análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos y no se ha estudiado en este contexto clínico.

*** La recomendación para el uso de 15 mg de rivaroxabán se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

NOTA: la ficha técnica de los medicamentos puede haber variado desde la publicación de este documento. La ficha técnica actualizada que contiene los últimos cambios incorporados se encuentra disponible en la página web de la AEMPS.

**** La no recomendación de uso en pacientes con EP hemodinámicamente inestables, trombolisis o embolectomía pulmonar figura en la ficha técnica de todos los ACOD con excepción del dabigatrán. No obstante, dichos pacientes fueron excluidos de los estudios pivotaes RE-COVER con dabigatrán en TEV²

2.1 Ensayos clínicos pivotaes con los ACOD en tromboembolismo venoso

Dabigatrán (Pradaxa®). La evidencia sobre el beneficio/riesgo favorable de dabigatrán en esta indicación¹ deriva principalmente de los estudios pivotaes “RECOVER” y “RECOVER II” en el tratamiento inicial del TEV^{15,16} con diseño idéntico doble ciego, aleatorizado y de no inferioridad en el que se compara el tratamiento con dabigatrán durante 6 meses con el tratamiento con warfarina a dosis ajustadas para un INR entre 2-3 durante 6 meses, tras un periodo inicial de tratamiento con heparinas durante al menos los 5 primeros días en ambos grupos. Asimismo, se realizaron dos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la extensión del tratamiento más allá de los 6 meses.

El primero de ellos con diseño doble ciego, aleatorizado de superioridad para evaluar la eficacia y seguridad de la extensión de anticoagulación con dabigatrán durante 6 meses adicionales frente al tratamiento con placebo (Estudio “RE-SONATE”), y el segundo con diseño doble ciego, aleatorizado de no inferioridad, para evaluar la extensión de la anticoagulación con dabigatrán durante 18 meses adicionales en comparación con warfarina (“RE-MEDY”). Ambos fueron publicados de manera conjunta¹⁷. Las características y los resultados de estos estudios pueden consultarse en el Anexo I.

Rivaroxabán (Xarelto®). La evidencia sobre el beneficio/riesgo favorable de rivaroxabán en el tratamiento y prevención secundaria del TEV³ deriva principalmente de los estudios pivotaes EINSTEIN DVT (pacientes con TVP sin EP)¹⁸ EINSTEIN PE (pacientes con EP con o sin TVP),¹⁹ en el tratamiento de inicio, ambos con diseño abierto, aleatorizado y de no inferioridad en el que se compara el tratamiento con rivaroxabán frente al tratamiento con enoxaparina+AVK a dosis ajustadas durante 3 a 12 meses, así como el ensayo “EINSTEIN-extension”, con diseño doble ciego, aleatorizado de superioridad que evaluó la eficacia y seguridad de rivaroxabán en el tratamiento extendido del TEV durante 6 a 12 meses adicionales en comparación con placebo.¹⁸ Asimismo, se realizó un estudio de fase 3 doble ciego, aleatorizado, controlado, de superioridad (EINSTEIN CHOICE), que comparó la eficacia y seguridad de rivaroxabán a dosis de 20 mg y 10 mg una vez al día con 100 mg diarios de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes con TVP y/o EP sintomática confirmada que completaron de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante para la prevención del EP mortal o la TVP o EP sintomático, recurrente y no mortal.²⁰ Las características y los resultados de estos estudios pueden consultarse en el Anexo I.

Apixabán (Eliquis®). La evidencia sobre el beneficio/riesgo favorable de apixabán en el tratamiento y prevención secundaria del TEV deriva de los estudios “AMPLIFY” en el tratamiento de inicio con diseño doble ciego, aleatorizado y de no inferioridad en el que se compara el tratamiento con apixabán frente a enoxaparina o HNF+warfarina a dosis ajustadas durante 6 meses²¹ y el estudio “AMPLIFY-EXT” con diseño doble ciego, aleatorizado de superioridad frente a placebo durante 1 año adicional de tratamiento.²² Las características y los resultados de estos estudios pueden consultarse en el Anexo I.

Edoxabán (Lixiana®). La evidencia sobre el beneficio/riesgo favorable de edoxabán en el tratamiento y prevención secundaria del TEV deriva principalmente del estudio pivotal “HOKUSAI-VTE”, con diseño doble-ciego, aleatorizado de no inferioridad en el que se compara el tratamiento con edoxabán frente a warfarina a dosis ajustadas durante 3 a 12 meses, tras un periodo inicial de tratamiento con heparina durante al menos los 5 primeros días en ambos grupos.²³ Las características y los resultados de estos estudios pueden consultarse en el Anexo I.

En relación a la eficacia, todos los estudios demostraron la no inferioridad de los ACOD frente a los AVK en el tratamiento inicial y la prevención de las recurrencias del TEV.

En cuanto a la seguridad, los estudios con dabigatrán y apixabán incluyeron los sangrados mayores como variable principal de seguridad, mientras que en los estudios con rivaroxabán y edoxabán se utilizó la combinación de hemorragias mayores y no mayores clínicamente relevantes. Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de los ACOD en la variable principal de seguridad en los estudios de apixabán y edoxabán, mientras que no se encontraron en los estudios de dabigatrán y rivaroxabán (Anexo I). No obstante, en todos los estudios la tendencia a menores tasas de sangrado fue constante a favor de los ACOD. El número de episodios de hemorragias intracraneales fue inferior para los ACOD en todos los estudios, pero el número de eventos fue muy reducido y no se evaluó la significación estadística en los estudios individuales.

En comparación con placebo, durante el tratamiento extendido, dabigatrán y rivaroxabán no se asociaron a un mayor número de eventos de la variable primaria de sangrado mayor, aunque sí para la variable secundaria combinada de hemorragias mayores y menores clínicamente relevantes, mientras que para ambas dosis de apixabán (2,5 mg y 5 mg) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo en dichas variables. Asimismo, en el estudio EINSTEIN CHOICE, ambas dosis diarias de rivaroxabán (10 mg y 20 mg) mostraron una tasa de sangrado mayor similarmente baja a la del comparador AAS (Anexo I).

Sobre la base de la evidencia disponible con los ACOD discutida anteriormente, las guías actuales recomiendan a los ACOD como una opción al menos igualmente válida que los AVK para la mayoría de pacientes con TEV en el tratamiento inicial y en aquellos que necesitan extensión del mismo a largo plazo.²⁴ No disponemos de ensayos clínicos que comparen directamente a los ACOD entre sí, y existen notables diferencias metodológicas entre los diferentes estudios con los ACOD, lo cual dificulta la posibilidad de hacer comparaciones indirectas adecuadas entre ellos.

2.2 Meta-análisis y estudios observacionales disponibles

Dos meta-análisis de ensayos que evaluaron el tratamiento inicial del TEV, muestran que los ACOD (en el caso de dabigatrán y edoxabán precedidos de tratamiento con heparinas) son al menos igual de eficaces y probablemente más seguros que el tratamiento convencional con heparinas+AVK^{25,26} aunque el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para prevenir un sangrado mayor fue alto, de 149 (IC95% 88 a 476), y de 56 (IC95% 29 a 667) para las hemorragias no mayores clínicamente relevantes.²⁶ Una de las limitaciones de ambos meta-análisis, referente a seguridad, es que hubo heterogeneidad significativa en sangrados mayores y menores clínicamente relevantes entre los diferentes estudios.^{25,26} La heterogeneidad entre estudios podría deberse a diferencias entre poblaciones de estudio, las definiciones de sangrado utilizadas, la adjudicación de eventos, la calidad de anticoagulación con AVK u otros motivos.²⁵ No obstante, el punto estimado para sangrados mayores favoreció a los ACOD en todos los estudios, y el de sangrados menores clínicamente relevantes favoreció a los ACOD en todos los estudios salvo en el EINSTEIN-DVT.²⁶

En un meta-análisis en red centrado en seguridad, que incluía tanto comparaciones directas como indirectas basadas en estudios en TEV y FANV, el riesgo de hemorragia intracraneal (HIC) y otras hemorragias fue consistentemente menor con los ACOD en comparación con la anticoagulación convencional con heparinas+AVK en el subgrupo de estudios de TEV, al igual que ocurrió en el subgrupo de estudios en FANV en comparación con AVK.²⁷ Otros 2 meta-análisis que incluyeron los estudios de extensión de la anticoagulación más allá de los 3 a 6 meses iniciales en pacientes seleccionados con alto riesgo de recurrencias, mostraron que los ACOD y los AVK son más eficaces que placebo o aspirina en la prevención de recurrencias de TEV.^{28,29} Tanto los ACOD como los AVK aumentaron el riesgo de sangrado menor clínicamente relevante en comparación con placebo, mientras que los AVK aumentaron el riesgo de hemorragia mayor.^{28,29}

Desde la autorización de los ACOD en la indicación del tratamiento del TEV se han publicado diversos estudios de cohortes,³⁰⁻³⁷ entre los que destaca el estudio de cohortes prospectivo XALIA (n=5.142),³⁰ que comparó rivaroxabán con anticoagulación habitual (HBPM+AVK), el estudio RE-COVER DVT/PE (n=3.009) que comparó rivaroxabán frente a AVK,³⁰ y la cohorte retrospectiva danesa de base poblacional, para la que se han publicado datos comparativos de rivaroxabán con AVK (n=12.318)³¹ y rivaroxabán con apixabán (n=8.187),³² El conjunto de datos de experiencia posautorización indica que los ACOD presentan una efectividad y seguridad en la práctica habitual consistente con la observada en los ensayos clínicos, asociándose a una frecuencia relativamente baja de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. Todos estos estudios están sujetos potencialmente a sesgos derivados de su naturaleza observacional, por lo cual los resultados deben ser interpretados con cautela. En la actualidad no hay datos comparativos directos robustos que justifiquen la priorización de un determinado ACOD frente a los demás.³⁸

2.3 Uso de los ACOD en TEV en situaciones especiales

En este subapartado se discutirán los datos disponibles con los ACOD en el tratamiento del TEV en cáncer, síndrome antifosfolípido (SAF), insuficiencia renal, embarazo y lactancia.

2.3.1 ACOD en TEV asociado a cáncer: el TEV asociado a cáncer tiene características diferenciales en cuanto a severidad de presentación y riesgo de recurrencias (ej.: efecto procoagulante del propio cáncer o de los tratamientos para el cáncer), riesgo hemorrágico (ej.: sangrados debidos al propio cáncer o a interacción farmacocinética o farmacodinámica entre los tratamientos para el cáncer y la anticoagulación), y mortalidad (debida al cáncer, al TEV o a sangrados).³⁹ Ello implica que el beneficio-riesgo de los diferentes anticoagulantes pueda diferir en comparación con el observado en pacientes sin cáncer. Existe también un número limitado de estudios que han comparado las HBPM y los ACOD en TEV asociada a cáncer: estudios SELECT-D con rivaroxabán,⁴⁰ el "Hokusai-VTE cancer" con edoxabán,⁴¹ y los estudios ADAM-VTE y CARAVAGGIO con apixabán,^{42,43} todos en comparación con dalteparina. No hay datos disponibles con dabigatrán en pacientes con TEV asociado a cáncer en comparación frente a HBPM, que es el tratamiento de elección en estos pacientes. Por lo tanto, las recomendaciones que se hagan referentes al uso de ACOD en TEV asociada a cáncer no son aplicables a dabigatrán. Asimismo, hay datos disponibles en subgrupos en pacientes con cáncer en los estudios principales de los ACOD en TEV y datos de registros en la práctica real.⁴⁴ Los resultados de los diferentes estudios y meta-análisis han sido algo dispares en cuanto a los beneficios y riesgos relativos de los ACOD en comparación con las HBPM.⁴⁴ Ninguno de los estudios específicos anteriores se diseñó para poder demostrar la superioridad en eficacia de los ACOD frente a dalteparina, o para detectar diferencias estadísticamente significativas en hemorragias mayores. Un meta-análisis en red reciente de 14 ensayos clínicos aleatorizados en 4.661 pacientes con TEV asociado a cáncer mostró una eficacia de los ACOD superior a las HBPM en la prevención de recurrencias de TEV en comparaciones directas, pero también hubo un aumento del riesgo de sangrado mayor frente a las HBPM.⁴⁵

En pacientes con TEV asociada a cáncer, las HBPM han mostrado ser más eficaces que los AVK, y son, junto con los ACOD, el tratamiento de elección recomendado en las guías de práctica clínica actuales en estos pacientes. Existen diversas guías de práctica clínica en el tratamiento del TEV asociado a cáncer, con recomendaciones un tanto heterogéneas en cuanto a recomendar HBPM o ACOD como opción preferente. La de la "*International Society of Thrombosis and Haemostasis*" (ISTH)⁴⁶ y la "*International Initiative on Thrombosis and Cancer* (ITAC)"¹³ incluyen ambas alternativas (HBPM y ACOD) como aceptables para el tratamiento del TEV en pacientes con cáncer siempre que el paciente tenga un riesgo bajo de sangrado, pero con preferencia al uso de HBPMs en caso de alto riesgo de sangrado. Dicha población con alto riesgo de sangrado incluye a un número significativo de pacientes con cánceres gastrointestinales y genitourinarios y pacientes con alteraciones de la mucosa gastrointestinal (úlceras, gastritis, esofagitis, colitis), entre otros, en dos de las guías,^{13,44} mientras que en otras dos guías solo consideran como no

candidatos a ACOD a los pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal.^{47,48} Por otra parte, en la guía del CHEST de 2021 incluyen también a pacientes con riesgo no bajo de sangrado como candidatos a ACOD, y recomiendan el apixaban o las HBPM de manera preferente a otras alternativas en pacientes con cánceres gastrointestinales, aun con un grado de evidencia moderado.²³ Es de remarcar que lo que considera la guía del Chest una evidencia moderada para recomendar a los ACOD de manera preferente en pacientes con TEV asociado a cáncer,²⁴ se califica en la guía de la ASH como evidencia de baja a muy baja.⁴⁷ Una de las limitaciones en las que se basan las recomendaciones es que no existen actualmente modelos predictivos del riesgo de sangrado en pacientes que reciban ACODs, con lo cual el “riesgo bajo” de sangrado es difícil de definir. Por otra parte, las recomendaciones se basan en una evidencia limitada, de moderada a muy baja, procedente de ensayos clínicos con numerosos de exclusión, así como de registros y opiniones de expertos.^{13,44,46-48}

2.3.2 ACOD en TEV asociado a síndrome antifosfolípídico (SAF): un tipo particularmente severo de TEV es aquel asociado al síndrome antifosfolípídico (SAF), el cual constituye una de las formas más severas de trombofilia, asociada no solo a recurrencias de TEV sino también a tromboembolismo arterial y complicaciones severas durante el embarazo.⁴⁹ Mientras que los resultados de diversos meta-análisis sugieren una frecuencia de recurrencias similar con ACOD y AVK en pacientes con uno o dos anticuerpos antifosfolípido (aFL),⁵⁰ un estudio con rivaroxabán en comparación con warfarina en pacientes de muy alto riesgo con triple positividad para aFL (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I) se suspendió prematuramente por aumento de tromboembolismo arterial en el grupo de tratamiento experimental (7 de 59 pacientes: 4 ictus isquémicos y 3 infartos agudos de miocardio) frente a ninguno (0 de 61 pacientes) en el grupo control con AVK (TRAPS-trial). Ello derivó en la inclusión de una advertencia sobre no recomendar el uso de los ACOD en pacientes con SAF, en particular en pacientes con triple positividad para anticuerpos aFL.^{1,3,5,7} Un meta-análisis reciente de 4 estudios y 472 pacientes también sugiere que los pacientes con SAF tratados con ACOD presentan un riesgo aumentado de trombosis arteriales en comparación con AVK, particularmente de ictus,⁵¹ con lo cual en estos pacientes los AVK son de elección.

2.3.3 ACOD en TEV asociado a infección por COVID-19: el EP se presenta en uno de cada cuatro pacientes hospitalizados por la COVID-19.⁵² Estos pacientes requieren un tratamiento anticoagulante. Las HBPM son de elección para el tratamiento hospitalario del TEV asociado a la COVID-19, por presentar menos interacciones con los tratamientos para la COVID-19 que los AVK o ACOD, así como por las posibles comorbilidades de insuficiencia renal o afectación hepática.⁵³ Los ACOD y AVK podrían valorarse como alternativa a las HBPM para el tratamiento domiciliario del TEV.⁵³ Por otra parte, la anticoagulación a dosis de tratamiento con HBPM o ACOD no mejora el desenlace clínico en comparación con las dosis profilácticas estándar de HBPM en pacientes hospitalizados por COVID-19 sin indicación para anticoagulación (ej.: sin TEV diagnosticada ni FA), aun cuando presenten el dímero D elevado,^{54,55} por lo que en dichos pacientes deben utilizarse dosis profilácticas.

2.3.4 ACOD en TEV en insuficiencia renal: los ACOD se acumulan en insuficiencia renal en mayor o menor medida, y existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave ($ACr \leq 15\text{--}30$ mL/min). Dependiendo del tipo de ACOD y grado de función renal puede ser preferible el uso de AVK en pacientes con insuficiencia renal grave. Dabigatrán está contraindicado con $ACr < 30$ ml/min (Tabla 1), y no se recomienda el uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán con $ACr < 15$ ml/min (Tabla 1). No obstante, rivaroxabán, apixabán y edoxabán podrían utilizarse con precaución en insuficiencia renal grave si el $ACr \geq 15$ ml/min.

2.3.5 ACOD en embarazo y lactancia: no existen datos suficientes con los ACOD en pacientes con TEV durante el embarazo y la lactancia. Dado que los AVK son teratógenos, y que tanto los AVK y los ACOD atraviesan la barrera placentaria y también se excretan en la leche materna, la opción preferente para anticoagulación en mujeres con TEV durante el embarazo y la lactancia son las HBPM.⁵⁶

3. Preferencias de los pacientes en TEV

Tanto la efectividad en prevenir las recurrencias como la seguridad de los tratamientos suelen ser los factores más valorados positivamente por los pacientes.⁵⁷ Con respecto a la necesidad de monitorización de los AVK, algunos pacientes lo ven como un atributo negativo, al tener que acudir de manera periódica al centro sanitario, y de hecho el cambio de AVK a ACOD es valorado positivamente por la mayoría de pacientes en términos de menos necesidad de visitas al médico y menos restricciones dietéticas,⁵⁷ mientras que otros pacientes consideran un hecho positivo el que se pueda monitorizar que el medicamento está funcionando.⁵⁷ La necesidad de tratamiento a largo plazo con inyecciones diarias de HBPM, particularmente en pacientes con TEV asociada a cáncer, es valorada negativamente por los pacientes y la mayoría de ellos (60-86%) preferiría un tratamiento oral en vez de subcutáneo.⁵⁷ El mayor inconveniente de los ACOD en TEV está en su recomendación de uso en diversas situaciones clínicas (Tabla 1)^{1,3,5,7}.

4. Elección del anticoagulante en pacientes con TEV

La decisión sobre el tipo de anticoagulante a utilizar debe de individualizarse teniendo en cuenta los beneficios y riesgos esperables con cada una de las alternativas, respetando las condiciones de uso autorizadas de cada medicamento, y considerando la preferencia de los pacientes. En los casos en que se considere apropiado el uso de un ACOD, no hay datos para establecer una preferencia de uso de uno en particular frente a los demás, aunque se deberán tener en cuenta factores como la necesidad de tratamiento anticoagulante parenteral previo, la pauta de dosificación, la evidencia de eficacia y seguridad a dosis reducidas a partir del sexto mes tras el evento índice (Tabla 1), y factores clínicos que pueden influir en la necesidad de ajustar la dosis (ej.: función renal, medicaciones concomitantes

que afecten la metabolización de los ACOD metabolizados a través CYP3A4 o que usen el sistema de transporte de la glicoproteína P), contraindicación específica (ej.: dabigatrán en insuficiencia renal grave) (Tabla 1) o la presencia de cáncer (ej.: evidencia muy limitada con dabigatrán).

De acuerdo a los datos de eficacia y seguridad evaluados por las autoridades reguladoras europeas sobre los ACOD en pacientes con TEV, las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto al de los AVK y HBPM, y la experiencia de uso con cada una de las alternativas terapéuticas, durante el periodo de tiempo que la anticoagulación se considere indicada,^{1,3,5,7,9,13,24,46,48,50,51,53,56} se contemplan las siguientes situaciones:

4.1 Situaciones en las que los ACOD son una opción igualmente válida a los AVK o HBPM (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Los ACOD y los AVK son opciones igualmente válidas para la mayoría pacientes con TEV no asociado a cáncer, tanto en el tratamiento inicial como en el tratamiento extendido en aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencias**, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento de manera preferente con uno u otro tipo de anticoagulante (secciones 4.2 y 4.4).
- **Los ACOD (salvo dabigatrán, por ausencia de estudios específicos)¹³ y las HBPM son también opciones igualmente válidas para la mayoría de pacientes con TEV asociada a cáncer y bajo riesgo de sangrado**, salvo que exista algún criterio que justifique iniciar el tratamiento de manera preferente con uno u otro tipo de anticoagulante (secciones 4.3 y 4.4).

4.2 Situaciones en las que los AVK pueden considerarse una opción terapéutica preferente en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Pacientes con TEV que presenten insuficiencia renal grave.**⁵⁶ Dependiendo del tipo de ACOD y grado de función renal puede ser preferible el uso de AVK en pacientes con insuficiencia renal grave. Dabigatrán está contraindicado con ACr < 30 ml/min (Tabla 1), y no se recomienda el uso de rivaroxabán, apixabán y edoxabán con ACr < 15 ml/min (Tabla 1). En estos casos (ACr < 15 ml/min), el tratamiento inicial recomendable sería con heparina no fraccionada durante unos 5 días junto con AVK hasta alcanzar un INR terapéutico con el AVK, momento en el cual se retiraría la heparina. No obstante, rivaroxabán, apixabán y edoxabán podrían utilizarse con precaución en insuficiencia renal grave si el ACr ≥ 15 ml/min (Tabla 1).

- **Pacientes a los que se les haya diagnosticado SAF**, en particular en pacientes con triple positividad para anticuerpos aFL.^{50,51}
- **Pacientes con prótesis valvulares mecánicas.** Los AVK son de elección, dado que los ACOD se encuentran contraindicados¹ o no están recomendados.^{3,5,7}
- **Cualquier otra situación en la que los ACOD estén contraindicados o no recomendados (Tabla 1).**

4.3 Situaciones en las que las HBPM pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para el uso de heparinas o específicas para cada HBPM de acuerdo a sus fichas técnicas):

- **Pacientes con TEV asociada a cáncer y riesgo hemorrágico moderado-alto.**^{13,44}
- **Pacientes con TEV durante el embarazo y lactancia.**⁵⁶
- **Pacientes con TEV hospitalizados por la COVID-19.**⁵³

4.4 Situaciones en las que los ACOD pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO; ver sección 5):

- **Pacientes con TEV no asociada a cáncer que presenten imposibilidad de control de la actividad anticoagulante, mal control anticoagulante (ver IPT de los ACOD en FANV) o contraindicación al uso de AVK.**
- **Pacientes con TEV asociada a cáncer (salvo dabigatrán por ausencia de estudios específicos)¹³ cuando el tratamiento con inyecciones diarias con HBPM a largo plazo se considere inapropiado o no se tolere** (e.j.: imposibilidad de administrar las inyecciones diarias, aparición de hematomas extensos en el lugar de inyección o trombocitopenia inducida por heparina).

5. Situaciones generales en las que la TAO (ya sea con AVK o ACOD) está contraindicada o ésta es inconveniente

Algunas de estas circunstancias pueden no corresponder a contraindicaciones absolutas, debiéndose valorar cuidadosamente e individualmente los beneficios y los riesgos de iniciar o suspender la terapia antitrombótica y las posibles alternativas terapéuticas para anticoagulación (p.ej.: utilización de heparinas para anticoagulación durante el embarazo, al menos durante el primer trimestre, ya que los AVK están contraindicados):

- Pacientes que no colaboren y no estén bajo supervisión. Por ejemplo: pacientes con deterioro cognitivo significativo, alcohólicos o con trastornos psiquiátricos, no supervisados.
- Embarazo.
- Hemorragia aguda (al menos durante las 2 primeras semanas tras el episodio), incluyendo hemorragia gastrointestinal, intracraneal, urogenital o del sistema respiratorio, pericarditis aguda, derrames pericárdicos y endocarditis infecciosa.
- Intervenciones quirúrgicas recientes o previstas en el sistema nervioso central.
- Hipertensión grave y/o no controlada.
- Enfermedades hepáticas o renales graves (por el riesgo de sangrado).
- Alteración de la hemostasia (coagulación, fibrinólisis, función plaquetaria) hereditaria o adquirida con riesgo clínicamente relevante de hemorragia: hepatopatía asociada a coagulopatía; diátesis hemorrágica o discrasia sanguínea hemorrágica; trombocitopenias con recuentos plaquetarios inferiores a $50.000/\text{mm}^3$; anemia en estudio; aumento de la actividad fibrinolítica (p.ej. tras operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.); tratamiento concomitante con fibrinolíticos.

Las contraindicaciones de los ACOD están actualizadas para incluir una definición homogénea de lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor, así como inclusión de los tratamientos concomitantes con otros antitrombóticos que se consideran contraindicados (Tabla 1).

6. Precauciones en el inicio y seguimiento del tratamiento anticoagulante

6.1 Inicio del tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento se deberán valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en cada paciente, estableciendo la alternativa terapéutica más adecuada en cada caso y teniendo en cuenta las particularidades en la posología de cada tipo de ACOD (ej.: dabigatrán y edoxabán requieren de unos días de tratamiento inicial con heparina).^{1,7} Asimismo, es muy importante evaluar el grado esperable de cumplimiento terapéutico, dado que la falta de cumplimiento podría comprometer la eficacia del tratamiento antitrombótico.

La decisión de iniciar tratamiento con los ACOD debe tomarse tras informar al paciente sobre los riesgos y beneficios de éstos en comparación con los AVK. Para los pacientes en

tratamiento con AVK, se deben considerar los riesgos y beneficios potenciales de cambiar al nuevo anticoagulante teniendo en cuenta su nivel de control de INR.

La elección de la dosis correcta de ACOD de acuerdo a la ficha técnica autorizada y ajustada según criterios de edad, función renal y presencia de medicaciones concomitantes que puedan elevar o disminuir los niveles del ACOD es esencial para prevenir eventos tromboembólicos por infradosificación y efectos adversos por sobredosificación (Tabla 1).^{1,3,5,7,58}. Datos de práctica clínica en España han evidenciado una dosificación incorrecta en más de un tercio de los pacientes en FANV⁵⁹ y aproximadamente en un 20% de los pacientes con TEV que reciben tratamiento con los ACOD.⁶⁰ A la hora de iniciar tratamiento con un ACOD, se deben seguir las siguientes recomendaciones generales sobre monitorización 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.

Por otra parte, es necesario realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con apixabán y edoxabán (Tabla 1)^{5,7}.

6.2 Seguimiento de los pacientes

En todos los supuestos en los que la TAO esté indicada, se recomienda un seguimiento clínico continuado de los pacientes, evaluando el cumplimiento terapéutico, así como las situaciones clínicas en las que sea necesario interrumpir o ajustar el tratamiento anticoagulante (ej.: aparición de sangrados y/o otros efectos adversos, intervenciones quirúrgicas, ajustes de dosis por variación en la función renal, interacciones farmacológicas u otra causa, cambio del tipo de anticoagulante, etc.).^{1,3,5,7,61} Este seguimiento debe efectuarse con frecuencia. La no necesidad de monitorización rutinaria de la actividad anticoagulante para los ACOD no es justificación para relajar el seguimiento clínico. De hecho, dada su menor duración de la acción, las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el mal cumplimiento terapéutico podrían ser más frecuentes y tempranas que con los AVK. Se recomienda que dicho seguimiento se efectúe por personal entrenado en el manejo del tratamiento anticoagulante.

Se recomienda que los centros dispongan de protocolos de actuación para el manejo de las complicaciones hemorrágicas, preparaciones para cirugía y exploraciones invasivas en pacientes tratados con los ACOD. Dichos protocolos deben tener en cuenta la información recogida en las fichas técnicas autorizadas de los diferentes medicamentos,^{1,3,5,7} así como

las guías disponibles.⁶¹ Para mayor detalle sobre las consideraciones prácticas sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas y actitud perioperatoria, cardioversión y ablación con catéter con los anticoagulantes orales directos (ACOD), ver el Anexo II del IPT de los ACOD en FANV.

6.3 Monitorización

La ausencia de tests específicos validados para monitorizar la actividad anticoagulante de los ACOD en la mayoría de centros es otro de sus inconvenientes. Aunque dicha monitorización es innecesaria en la mayoría de pacientes, dado que las concentraciones del ACOD dependen directamente del aclaramiento renal e interacciones con determinados fármacos y las dosis se ajustan de acuerdo a la edad, función renal del paciente y presencia de ciertas medicaciones concomitantes (Tabla 1), la disponibilidad de monitorización podría ser de utilidad para el ajuste de dosis en determinadas situaciones clínicas, como en pacientes con pesos extremos, evaluación del cumplimiento terapéutico, o pacientes con sangrado activo en los cuales la medición de niveles ayudaría a decidir si el paciente es candidato o no a un agente de reversión.⁶²

7. Criterios para el uso de los anticoagulantes orales directos

Cualquier paciente que cumpla con los criterios establecidos en las indicaciones autorizadas de los ACOD y ninguna de las contraindicaciones son candidatos a tratamiento.^{1,3,5,7} Con el objetivo de orientar la selección de pacientes que podrían beneficiarse de la TAO, tanto con AVK o ACOD, y teniendo en cuenta las diversas alternativas disponibles, la tabla 2 muestra, en formato de listado, los criterios que debería cumplir un paciente para ser tratado con uno de los ACOD, así como su referencia en las secciones anteriores:

Tabla 2. Criterios para el uso de los anticoagulantes orales directos. Para que un paciente sea candidato a tratamiento con ACOD debería cumplir todos los criterios anteriores.

1	Presencia de tromboembolismo venoso (ver Tabla 1).
2	Ausencia de contraindicaciones generales para anticoagulación (ver sección 5).
3	Presencia de al menos una de las situaciones clínicas que se detallan en las secciones, 4.1 o 4.4.
4	Ausencia de contraindicaciones específicas para los anticoagulantes orales directos (ver Tabla 1).

5	Capacidad para entender el riesgo beneficio de la anticoagulación y/o con atención familiar/social que lo entienda.
6	Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita prever de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones de la TAO (ver secciones 6.1 y 6.2).
7	Posibilidad fiable de seguimiento periódico de los controles que sean necesarios (clínicos, seguimiento de la función renal; ver secciones 6.1 y 6.2).

8. Conclusiones

La evidencia de eficacia y seguridad de los ACOD proveniente de ensayos clínicos en TEV es mayor que la existente con acenocumarol, el AVK más utilizado en nuestro país, si bien es cierto que la experiencia acumulada de uso con acenocumarol en la práctica habitual es todavía mayor que con los ACOD.

En los últimos años se han generado datos de efectividad y seguridad en registros posautorización con los ACOD en condiciones reales de uso en pacientes con TEV, los cuales adolecen de las limitaciones inherentes a los estudios observacionales. Globalmente considerados, los datos disponibles de ensayos clínicos y experiencia post-comercialización permiten concluir que los ACOD son al menos igual de efectivos y probablemente más seguros que el tratamiento anticoagulante convencional en pacientes con TEV no asociado a cáncer. En pacientes con TEV asociado a cáncer, los ACOD muestran una eficacia similar o superior a las HBPM en la prevención de recurrencias de TEV, y se asocian a un riesgo similar (o superior en el caso de pacientes con cánceres del tracto digestivo o genitourinario) de sangrado mayor en comparación con las HBPM.

El presente documento ha sido redactado con el fin de orientar la selección de pacientes con TEV candidatos a tratamiento con los ACOD, facilitando unas recomendaciones para un seguimiento apropiado y un uso seguro de la anticoagulación con los ACOD.

Los ACOD, ya sea en régimen de tratamiento único (rivaroxabán, apixabán) o precedido de anticoagulación parenteral (dabigatrán, edoxabán) representan una alternativa a la anticoagulación oral con AVK precedida de anticoagulación parenteral en el tratamiento agudo y prevención de las recurrencias en pacientes con TEV no asociado a cáncer, y también constituyen una alternativa (salvo dabigatrán por falta de datos) a la anticoagulación parenteral a largo plazo con HBPM en pacientes con TEV asociado a cáncer y bajo riesgo de sangrado.

NOTA: Estos criterios y recomendaciones generales para el uso de los ACOD se basan en la evidencia que proviene de los datos de eficacia y seguridad. Existen otras

consideraciones (económicas, éticas, asistenciales, organizativas, sociales y jurídicas) que podrían tenerse en cuenta, pero que no forman parte de este documento.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, los Laboratorios Titulares, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN) y la Fundación Freno al Ictus han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo I: Resumen de los estudios principales de dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso

Estudio (ACOD)	N	Edad (años)	Varón (%)	EP n (%)	Diseño	Tratamiento experimental	Tratamiento control	Duración planeada	Variables principales de eficacia y seguridad	Resultados
Tratamiento inicial										
RE-COVER I (Dabigatrán)	2.564	55	58	786 (31)	DCACNI	Heparina ** ≥ 5 días, seguido de DAB 150 mg BID durante 6 meses	Heparina ** ≥ 5 días seguido de WRF*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 6 meses	6 meses	Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV). Seguridad: Hemorragia mayor.	TEV: DAB: 2,4%; WRF: 2,1%. RAR: 0,4% (IC95%: -0,8 a 1,5). HR: 1,10 (IC95%: 0,65 a 1,84). P no-inferioridad < 0,001 (límite superior del HR <2,75 y del RAR < 3,6%). Hemorragia mayor: DAB: 1,6%; WRF: 1,9% HR: 0,82 (IC95%: 0,45 a 1,48).
RE-COVER II (Dabigatrán)	2.589	55	61	816 (32)	DCACNI	Heparina ** ≥ 5 días, seguido de DAB 150 mg BID durante 6 meses	Heparina ** ≥ 5 días seguido de WRF*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 6 meses	6 meses	Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV). Seguridad: Hemorragia mayor.	TEV: DAB: 2,3%; WRF: 2,2%. RAR: 0,2% (IC95%: -1,0 a 1,3). HR: 1,08 (IC95%: 0,64 a 1,80). P no-inferioridad < 0,0001 (límite superior del HR <2,75 y del RAR < 3,6%). Hemorragia mayor: DAB: 1,2%; WRF: 1,7% HR: 0,69 (IC95%: 0,36 a 1,32).

EINSTEIN-DVT (Rivaroxabán)	3.449	56	57	23 (1)	AACNI	RIV 15 mg BID las primeras 3 semanas, seguido de RIV 20 mg OD durante 3, 6 o 12 meses	Enoxaparina ≥ 5 días seguido de AVK*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 3, 6 o 12 meses	3, 6 o 12 meses [†]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante.</p>	<p>TEV: RIV: 2,1%; ENO+AVK: 3%. RAR: -0,9%. HR: 0,68 (IC95%: 0,44 a 1,04). P no-inferioridad < 0,001 (límite superior del HR <2).</p> <p>Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante: RIV: 8,1%; ENO+AVK: 8,1% HR: 0,97 (IC95%: 0,76 a 1,22).</p>
EINSTEIN-PE (Rivaroxabán)	4.833	58	53	4.833 (100)	AACNI	RIV 15 mg BID las primeras 3 semanas, seguido de RIV 20 mg OD durante 3, 6 o 12 meses	Enoxaparina ≥ 5 días seguido de AVK*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 3, 6 o 12 meses	3, 6 o 12 meses [†]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante.</p>	<p>TEV: RIV: 2,1%; ENO+AVK: 1,8%. RAR: 0,3%. HR: 1,12 (IC95%: 0,75 a 1,68). P no-inferioridad = 0,003 (límite superior del HR <2).</p> <p>Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante: RIV: 10,3%; ENO+AVK: 11,4% HR: 0,90 (IC95%: 0,76 a 1,07).</p>
AMPLIFY (Apixabán)	5.400	57	59	1.836 (35)	DCACNI	API 10 mg BID 7 días, seguido de API 5 mg BID durante 6 meses	Enoxaparina o HNF ≥ 5 días seguido de WRF*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 6 meses	6 meses	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor.</p>	<p>TEV: API: 2,3%; ENO/HNF+WRF: 2,7%. RAR: -0,4% (IC95%: -1,3% a 0,4%). HR: 0,84 (IC95%: 0,60 a 1,18). P no-inferioridad < 0,001 (límite superior del HR <1,80 y del RAR < 3,5%).</p> <p>Hemorragia mayor: API: 0,6%; ENO/HNF+WRF: 1,8%. HR: 0,31 (IC95%: 0,17 a 0,55; p < 0,001).</p>

HOKUSAI-VTE (Edoxabán)	8.292	56	57	3.319 (40)	DCACNI	Heparina ** ≥ 5 días seguido de EDO 60 mg OD† durante 3-12 meses	Heparina ** ≥ 5 días seguido de WRF*, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0) durante 3-12 meses	3 a 12 meses [‡]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante.</p>	<p>TEV: EDO: 3,2%; WRF: 3,5%. RAR: 0,3%. HR: 0,89 (IC95%: 0,70 a 1,13). P no-inferioridad < 0,001 (límite superior del HR <1,5).</p> <p>Hemorragia mayor o menor clínicamente relevante: EDO: 8,5%; WRF: 10,3%. HR: 0,81 (IC95%: 0,71 a 0,94; p= 0,004).</p>
Tratamiento extendido										
RE-MEDY (Dabigatrán)	2.866	55	61	994 (35)	DCACNI	DAB 150 mg BID	WRF, dosis ajustada (INR: 2,0-3,0)	18 meses [§]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor.</p>	<p>TEV: DAB: 1,8%; WRF: 1,3%. RAR: 0,38% (IC95%: -0,50 a 1,25%). HR: 1,44 (IC95%: 0,78 a 2,64). P no-inferioridad = 0,01 (límite superior del HR <2,85 y del RAR < 2,8%).</p> <p>Hemorragia mayor: DAB: 0,9%; WRF: 1,8%. HR: 0,52 (IC95%: 0,27 a 1,02).</p>
RE-SONATE (Dabigatrán)	1343	56	55	443 (33)	DCACS	DAB 150 mg BID	Placebo	6 meses [§]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor.</p>	<p>TEV: DAB: 0,4%; PBO: 5,6%. RAR: -5,2%. HR: 0,08 (IC95%: 0,02 a 0,25). P superioridad < 0,0001.</p> <p>Hemorragia mayor: DAB: 0,3%; PBO: 0,0%. HR: no calculado.</p>

EINSTEIN- Extensión (Rivaroxabán)	1197	58	58	454 (38)	DCACS	RIV 20 mg OD	Placebo	6 o 12 meses [§]	<p>Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor.</p>	<p>TEV: RIV: 1,3%; PBO: 7,1%. RAR: -5,8%. HR: 0,18 (IC95%: 0,09 a 0,39). P superioridad < 0,001.</p> <p>Hemorragia mayor: RIV: 0,7%; PBO: 0% (p = 0,11) RAR: 0,7%. HR: no calculado.</p>
EINSTEIN- CHOICE (Rivaroxabán)	3.396	59	55	34	DCACS	RIV 20 mg OD RIV 10 mg OD	AAS 100 mg OD	6 o 12 meses	<p>Eficacia: Recurrencia sintomática de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV).</p> <p>Seguridad: Hemorragia mayor (criterios ISTH).</p>	<p>TEV: RIV 20 mg: 1,5%; RIV 10 mg 1,2%; AAS 100 mg: 4,4%. RAR RIV 20 mg vs. AAS 100 mg: -2,9%. RAR RIV 10 mg vs. AAS 100 mg: -3,2%. HR RIV 20 mg vs. AAS 100 mg : 0,34 (IC95%: 0,20 a 0,59). HR RIV 10 mg vs. AAS 100 mg : 0,26 (IC95%: 0,14 a 0,47). P superioridad < 0,001.</p> <p>Hemorragia mayor: RIV 20 mg: 0,5%; RIV 10 mg 0,4%; AAS 100 mg: 0,3%. RAR RIV 20 mg vs. AAS 100 mg: 0,2%. RAR RIV 10 mg vs. AAS 100 mg: 0,1%. P no significativa.</p>

AMPLIFY-EXT (Apixabán)	2486	57	57	34	DCACS	API 2,5 mg o 5 mg BID	Placebo	12 meses [§]	Eficacia: Recurrencia de TEV (TVP, EP y/o muerte por TEV). Seguridad: Hemorragia mayor.	TEV: API 2,5 mg: 1,7%; API 5 mg: 1,7%; PBO: 8,8%. RAR API 2,5 mg vs. PBO: -7,2% (IC95%: -9,3% a -5,0%). RAR API 5 mg vs. PBO: -7,0% (IC95%: -9,1% a -4,9%). HR: 0,18 (IC95%: 0,09 a 0,39). P superioridad para las 2 comparaciones < 0,001. Hemorragia mayor: API 2,5 mg: 0,2%; API 5 mg: 0,1%; PBO: 0,5% (p = 0,11). RAR API 2,5 mg vs. PBO: -0,3%. RAR API 5 mg vs. PBO: -0,4%. HR: no calculado.
----------------------------------	------	----	----	----	-------	-----------------------	---------	-----------------------	--	---

AACNI = ensayo abierto, aleatorizado, controlado, de no inferioridad; AAS = ácido acetilsalicílico; ACOD = anticoagulante oral de acción directa; API = apixabán; AVK = antagonista de la vitamina K (warfarina o acenocoumarol);

BID = dos veces al día; DAB = dabigatrán; DCACNI = ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, de no inferioridad; DCACS = ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado, de superioridad; EDO = edoxabán; ENO = enoxaparina; EP = embolismo pulmonar; HNF = heparina no fraccionada; HR = Hazard Ratio; INR = Cociente Internacional Normalizado; ISTH = International Society of Thrombosis and Hemostasis; NA = no aplicable; NR = no reportado; OD = una vez al día; PBO = placebo; RAR = reducción absoluta del riesgo; RIV = rivaroxabán; TEV = tromboembolismo venoso; TVP = trombosis venosa profunda; WRF = warfarina.

* Tratamiento solapado hasta obtener un INR terapéutico entre 2-3.

** Heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF).

† Edoxabán 30 mg OD se administró a pacientes con un ACr de 30 a 50 ml/min o un peso corporal ≤ 60 kg, o que recibían un inhibidor potente de la P-glicoproteína.

‡ Según criterio clínico.

§ Los pacientes habían recibido al menos 3 meses de anticoagulación oral antes de la inclusión (RE-MEDY: 3-12 meses; RE-SONATE: 6-18 meses; EINSTEIN-EXT y AMPLIFY-EXT: 6-12 meses).

Anexo II: Consideraciones prácticas sobre el manejo de las complicaciones hemorrágicas y actitud perioperatoria con los anticoagulantes orales directos (ACOD) Basado en referencias 1,3,5,7

Manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD

Las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD no difieren de los protocolos de actuación ante una hemorragia secundaria a cualquier otro fármaco antitrombótico. Además, actualmente están autorizados el idarucizumab (antídoto específico que neutraliza la acción del dabigatrán; comercializado) y el andexanet alfa (a fecha de diciembre de 2023 no está financiado ni comercializado en nuestro país), que neutraliza la acción anticoagulante de los inhibidores directos del FXa, aunque solo existen datos suficientes para establecer una recomendación posológica para la neutralización del rivaroxabán y apixabán [Ficha Técnica Ondexxya].

Las recomendaciones generales para el manejo de las complicaciones hemorrágicas de los ACOD son las siguientes:

1. Evaluación de la gravedad y localización de la hemorragia.

2. Discontinuación del anticoagulante.

3. Tratamiento de soporte: carbón activado (disminución de la absorción del ACOD en las primeras 6 horas tras su administración oral); control hemodinámico (repleción de volumen, transfusión, ionotrópicos); localización de la hemorragia y corrección quirúrgica/endoscópica si procede.

4. Administración de antídotos específicos: idarucizumab para neutralización del dabigatrán y andexanet alfa para neutralización del rivaroxabán y apixabán.

5. Hemodiálisis / hemoperfusión: sólo válida para dabigatrán, debido a su baja unión a proteínas plasmáticas.

6. Administración de procoagulantes: sólo en casos de amenaza para la vida y no estar disponibles los antídotos específicos, ya que pueden asociarse a trombosis.

- Concentrados del complejo de protrombina (p. ej. Beriplex, Octaplex, Kcentra). Actualmente son los más utilizados y con los que hay más experiencia de uso.
- Otros: Factor VIIa recombinante o concentrados de complejo de protrombina activado (p. ej. FEIBA).

Manejo perioperatorio de los ACOD

Se seguirán las recomendaciones publicadas al respecto que han sido consensuadas por 23 Sociedades Científicas de nuestro país [Vivas et al. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2018;71:553-64]:

Las recomendaciones generales para el manejo perioperatorio de los ACOD son las siguientes:

1. En todo paciente se debe evaluar el riesgo hemorrágico de la intervención, así como la función renal.
2. Es fundamental conocer cuándo se administró la última dosis.
3. En cirugía programada, se recomienda esperar entre 2 y 5 días tras la última dosis del ACOD, dependiendo de la función renal y del riesgo hemorrágico de la intervención. Por otra parte, hay que valorar no interrumpir la anticoagulación para determinados procedimientos de bajo riesgo en que la posible hemorragia sea clínicamente poco importante y asumible por el operador [Tabla 1 del material suplementario de la publicación de Vivas et al, 2018]
4. En cirugía urgente, se recomienda esperar al menos 24 h (al menos 2 semividas de eliminación en pacientes con función renal normal). En caso contrario, hay que valorar el uso de agentes de reversión en función del tipo de cirugía que vaya a realizarse, el tiempo transcurrido desde la toma del fármaco y la función renal del paciente. Como norma general, en estos pacientes se debe evitar la anestesia neuroaxial.
5. En caso de hemorragia significativa con amenaza vital se considerará la administración de un antídoto específico (idarucizumab en el caso de dabigatrán y andexanet alfa para neutralización del rivaroxabán y apixabán) o concentrado de complejo protrombínico o factor VIIa (cuando no esté disponible un antídoto específico), ya que su uso no está exento de riesgo trombótico.
6. En caso de anestesia espinal concomitante, se deberán respetar unos tiempos mínimos entre inserción/retirada del catéter y dosis del anticoagulante.
7. La reanudación del tratamiento con el nuevo anticoagulante tras la cirugía deberá instaurarse tan pronto como sea posible, siempre que se haya establecido una adecuada hemostasia.

Referencias

1. Pradaxa® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
2. CHMP assessment reports on Pradaxa®.
Procedure EMEA/H/C/000829/X/13/G. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000829/WC500110875.pdf
Procedure EMEA/H/C/000829/II/0048/G. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pradaxa-h-c-829-ii-0048-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
3. Xarelto® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
4. CHMP assessment reports on Xarelto®.
Procedure EMEA/H/C/000944/II/0012. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000944/WC500120735.pdf
Procedure EMEA/H/C/000944/II/0018. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf
5. Eliquis® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
6. CHMP assessment reports on Eliquis®.
Procedure EMEA/H/C/002148/X/04/G. Prevention of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-x-0004-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf
Procedure EMEA/H/C/002148/II/0014/G. Treatment of venous thromboembolism. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/eliquis-h-c-2148-ii-0014-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
7. Lixiana® Ficha Técnica. Disponible en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
8. CHMP assessment report on Lixiana®. Procedure EMEA/H/C/002629/0000 (joint assessment report for both atrial fibrillation and venous thromboembolism treatment indications). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002629/WC500189047.pdf
9. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, Domènech P, Escribano P, Fernández-Capitán C, et al. Arch Bronconeumol. 2022;58: 246-54.
10. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, Cuker A, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020; 4: 4693-738.
11. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing G-J, Kyrle PA. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. J Thromb Haemost. 2016; 14: 1480-3.
12. Khan F, Rahman A, Carrier M, Kearon C, Weitz JI, Schulman S, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2019; 366: 14363.

13. Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Kakkar A, et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol.* 2022; 23: e334-e347.
14. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). WHO Technical Report Series, No. 1021; ISBN: 978-92-4-121030-0. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241210300>
15. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361:2342-52.
16. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong SM, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129:764-72.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368:709-18.
18. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363:2499-510.
19. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287-1297.
20. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1211-22.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:799-808.
22. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368:699-708.
23. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1406-15.
24. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021; 160: e545-e608.
25. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2014; 134:774-82.
26. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:320-8.
27. Wolfe Z, Khan SU, Nasir F, Raghu Subramanian C, Lash B. A systematic review and Bayesian network meta-analysis of risk of intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants. *J Thromb Haemost.* 2018; 16:1296-306.
28. Sobieraj DM, Coleman CI, Pasupuleti V, Deshpande A, Kaw R, Hernandez AV. Comparative efficacy and safety of anticoagulants and aspirin for extended treatment of venous thromboembolism: A network meta-analysis. *Thromb Res.* 2015; 135:888-96.
29. Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag.* 2014; 10:627-39.
30. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Schneider J, van Eickels M, Gebel M, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016; 3:e12-21.

31. Goldhaber SZ, Ageno W, Casella IB, Chee KH, Schellong S, Singer DE, et al. Safety and effectiveness of dabigatran in routine clinical practice: the RE-COVERY DVT/PE study. *J Thromb Thrombolysis*. 2022;53: 399-409.
32. Sindet-Pedersen C, Langtved Pallisgaard J, Staerk L, Gerds TA, Fosbøl EL, Torp-Pedersen C, et al. Comparative safety and effectiveness of rivaroxaban versus VKAs in patients with venous thromboembolism. A Danish nationwide registry-based study. *Thromb Haemost*. 2017; 117:1182-91.
33. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Pallisgaard JL, Gerds TA, Berger JS, Torp-Pedersen C, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018; 4:220-7.
34. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood*. 2014; 124:955-62.
35. Gaertner S, Cordeanu EM, Nouri S, Faller AM, Frantz AS, Mirea C, et al. Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol*. 2017; 226:103-9.
36. Weycker D, Li X, Wygant GD, Lee T, Hamilton M, Luo X, et al. Effectiveness and Safety of Apixaban versus Warfarin as Outpatient Treatment of Venous Thromboembolism in U.S. Clinical Practice. *Thromb Haemost*. 2018; 118: 1951-61.
37. Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, García-Fernández-Bravo I, Piqueras-Ruiz S, Álvarez-Sala-Walther L, Del Toro-Cervera J. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism in real life: A single-center prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98:e14093.
38. Hellfritzsch M, Grove EL, Adelborg K. Apixaban or rivaroxaban in the treatment of acute venous thromboembolism? *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 6):S206.
39. Gómez-Outes A, Terleira-Fernández AI, Lecumberri R, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Patients with Venous Thromboembolism Anticoagulated with Direct Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost*. 2018; 44:377-87.
40. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *JCO*. 2018; 36: 2017-2023.
41. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378: 615-24.
42. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382:1599-1607.
43. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 411-421
44. Ay C, Beyer-Westendorf J, Pabinger I. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism in the age of direct oral anticoagulants. *Ann Oncol*. 2019; 30: 897-907.
45. Rossel A, Robert-Ebadi H, Combescore C, Groscurin O, Stirnemann J, Addeo A, et al. Anticoagulant therapy for acute venous thrombo-embolism in cancer patients: A systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2019; 14:e0213940.
46. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018; 16:1891-4.
47. Lyman GH, Carrier M, Ay C, Di Nisio M, Hicks LK, Khorana AA, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5: 927-74.

48. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34: 452-67.
49. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, Konstantinides S, Klamroth R, Oldenburg J, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants. Position statement of German societies. *Vasa.* 2019; 48:483-6.
50. Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, Buller HR, Gaddh M. Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2019; 17:645-56.
51. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, Chatterjee S, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81: 16-30.
52. Martínez Chamorro E, Revilla Ostolaza TY, Pérez Núñez M, Borrueal Nacenta S, Cruz-Conde Rodríguez-Guerra C, Ibáñez Sanz L. Pulmonary embolisms in patients with COVID-19: a prevalence study in a tertiary hospital. *Radiología (Engl Ed).* 2021; 63:13-21.
53. San Norberto EM, Alonso N, Arroyo A, Haro J Frías M, Romera A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la SEACV. *Angiología.* 2020; 72: 186-97.
54. Lopes RD, de Barros e Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397: 2253-63.
55. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021; 8: 3524-e533.
56. Boon GJAM, Van Dam LF, Klok FA, Huisman MV. Management and treatment of deep vein thrombosis in special populations. *Expert Rev Hematol.* 2018;11:685-95.
57. Etxeandia-Ikobaltzeta I, Zhang Y, Brundisini F, Florez ID, Wiercioch W, Nieuwlaat R, et al. Patient values and preferences regarding VTE disease: a systematic review to inform American Society of Hematology guidelines. *Blood Adv.* 2020;4: 953-68.
58. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Precauciones a tener en cuenta respecto a los factores de riesgo de sangrado y cumplimiento de las recomendaciones acerca de la posología, contraindicaciones, y advertencias y precauciones de empleo para reducir el riesgo de hemorragia. Septiembre 2013. Disponible en: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/ACOs_DHPCL_11sept2013.pdf
59. Ruiz Ortiz M, Muñoz J, Raña Míguez P, Roldán I, Marín F, Asunción Esteve-Pastor M, et al. Inappropriate doses of direct oral anticoagulants in real-world clinical practice: prevalence and associated factors. A subanalysis of the FANTASIA Registry. *Europace.* 2018;20: 1577-83.
60. Trujillo-Santos J, Di Micco P, Dentali F, Douketis J, Díaz-Peromingo JA, Núñez MJ, et al. Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. *Thromb Haemost.* 2017; 117:382-9.
61. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39:1330-93.
62. Douxfils J, Adcock DM, Bates SM, Favaloro EJ, Gouin-Thibault I, Guillermo C, et al. 2021 Update of the International Council for Standardization in Haematology recommendations for laboratory measurement of direct oral anticoagulants. *Thromb Haemost.* 2021;121: 1008-20.