

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
VICERRECTORÍA ACADÉMICA

ESCUELA DE FARMACIA

**“PROPUESTA DE GUÍA CLÍNICA PARA EL ABORDAJE
FARMACOLÓGICO DE LA TROMBO-PROFILAXIS EN
PERSONAS HOSPITALIZADAS EN EL HOSPITAL
METROPOLITANO, ENTRE ENERO DEL 2021 Y MAYO DEL
2021”**

MODALIDAD TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA

ROYRAN PALMA FALLAS

TUTOR

DRA. ANDREA LÓPEZ HERNÁNDEZ

SEDE ARANJUEZ

JULIO, 2021

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	9
Planteamiento del Problema	9
Objetivos.....	10
Objetivos General	10
Objetivos Específicos	10
Justificación	11
Antecedentes.....	12
Antecedentes Históricos.....	12
Antecedentes Internacionales	14
Antecedentes Nacionales	16
Proyecciones	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
Enfermedad tromboembólica venosa	18
Patogenia	18
Factores favorecedores	19
Factores protectores	19
Fisiopatología de la enfermedad.....	20
Factores de riesgo	21
Métodos profilácticos	22
Detección y prevención	23
Complicaciones	24
Pronóstico	25
Métodos diagnósticos.....	25
Tratamiento Farmacológico.....	30
Clases de Anticoagulantes	30
<i>Anticoagulantes orales</i>	30
Apixabán (Eliquis).....	30
Dabigatrán (Pradaxa).....	36

Edoxabán (Lixiana)	40
Rivaroxabán (Xarelto)	42
Warfarina (Aldocumar)	45
Antitrombina III (Atenativ Kavi)	48
Dalteparina (Fragmin)	49
Enoxaparina (Clexane)	50
Heparina (Boxol, Heparina cálcica Roger, Hepraina cálcica rovi, Hepraina roger, Heparina sódica leo, Heparina sódica rovi, Menaven gel).....	53
Nadroparina (Fraxiparina)	58
Inhibidores de la agregación plaquetaria.....	59
Ácido Acetilsalicílico (Adiro. Aspirina)	59
Dipiridamol (Asasantin, Persantin)	65
Ditazol (Ageroplas)	68
Epoprostenol (Flolan).....	69
Sulodexida (Aterina. Luzone).....	71
Ticlopidina (Tiklid, Tiklodone).....	72
Triflusal (Disgren).....	75
Inhibidores de la trombina	77
La Hirudina.....	78
Desirudina.....	80
Bivalirudina	80
Ximelagatrán	82
Dabigatrán	84
Tratamientos físicos o mecánicos.....	87
Guía práctica clínica.....	88
Guías de práctica clínica confiable.....	90
GPC confiable o basada en evidencias.....	90
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	98
Enfoque	98
Diseño.....	98
Fuentes De Información	99

Fuentes primarias	99
Fuentes secundarias	100
Instrumentos	100
Análisis de documentos y textos.	101
Descripción y validación de instrumentos.....	101
Descripción de los instrumentos	101
Procedimiento.....	102
Cuadro de operacionalización	104
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS	106
Guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis.	106
Tratamientos farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en trombo-profilaxis.	110
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	125
Conclusiones.....	125
Recomendaciones	127
REFERENCIAS	130
Anexos.....	135

Tablas

Tabla 1. Factores de Riesgo de la ETV	20
Tabla 2. Dosis de las HBPM Ordenadas por orden alfabético y el Fondaparinux en Profilaxis Antitrombótica en pacientes sin factores de riesgo protrombótico.	22
Tabla 3. Comparación de métodos de desarrollo de guías de práctica clínica (GPC)	95
Tabla 4. Matriz de codificación.....	104
Tabla 5. Escala de riesgo de Caprini.....	107
Tabla 6. Síntesis de las guías estudiadas.	109
Tabla 7. Modelo para la evaluación de riesgo tromboembólico Padua.	117
Tabla 8. Modelo para la evaluación de riesgo tromboembólico IMPROVE.	118
Tabla 9. Modelo para la evaluación de riesgo de sangrado IMPROVE.	119
Tabla 10. Mecanismos de acción de fármacos utilizados en trombo-profilaxis.	121
Tabla 11. Principales fármacos utilizados en trombo-profilaxis y sus dosis recomendadas.....	123

Figuras

Figura 1. Evolución en el desarrollo de las guías de práctica clínica.....	90
Figura 2. Guías de práctica confiable.....	91
Figura 3. Guías de práctica confiable basadas en evidencia.	94
Figura 4. Cuidado centrado en la persona.....	97
Figura 5. Esquema de tratamiento de las guías europeas de FA.	115
Figura 6. Triada Virchow.....	120

Agradecimientos

A Dios por bendecirme y haberme permitido llegar hasta aquí y hacer realidad mi sueño.

A la Universidad Internacional de las Américas por brindar esta licenciatura con la excelencia académica que los distingue.

A mi familia y a todas las personas que han formado parte de mi vida, especial agradecimiento por su amor, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles que he atravesado.

Dedicatoria

A Dios: por haberme permitido llegar a este punto y dado la salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mi familia, por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores y la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien. Por su amor, por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracteriza y que me han enseñado siempre.

A mis profesores: por que marcaron cada etapa de mi camino universitario.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La probabilidad de presentar un tromboembólico venoso en pacientes hospitalizados según Carrillo et al (2011) es de 1 de cada 3 enfermos, los cuales se pueden complicar e incluso culminar en un desenlace fatal. Desde el año 1999 se realizó un estudio donde se usó trombo-profilaxis farmacológica (heparina de bajo peso molecular) versus placebo en pacientes con patología médica gravemente enfermos, obteniendo una reducción estadísticamente significativa de la trombosis venosa profunda (TVP) de 63% (Carrillo et al, 2011, p. 229). Estos resultados han sido corroborados en diversos metaanálisis, los cuales confirman la eficacia y seguridad de la trombo-profilaxis en las personas con enfermedad médica aguda.

La evidencia actual sobre la efectividad de la trombo-profilaxis en los enfermos graves es limitada, pero se sugiere que es similar al resto de la población, por lo que no existe una guía de práctica clínica que aborde de manera amplia (Carrillo et al, 2011). De ahí la relevancia del presente estudio donde se pretende conocer el abordaje farmacológico implementado en trombo-profilaxis a personas bajo cuidados hospitalarios, en busca de colaborar con la prevención del tromboembolismo venoso a través de la utilización razonada y segura de la trombo-profilaxis en los pacientes adultos hospitalizados.

Con este estudio investigativo se pretende evidenciar el rol del profesional en Farmacia al formar parte de la intervención integral, de personas con este padecimiento; posicionándose a partir del enfoque de prevención. Aunado a ello la investigación puede ser de aprovechamiento para el conocimiento de diferentes profesionales en salud, puesto que recopila información y aspectos pertinentes sobre el proceso de intervención realizado con una población hospitalizada.

Por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta de investigación; ¿Cuál es el abordaje farmacológico más adecuado al implementar trombo-profilaxis en personas bajo un régimen hospitalario?

Objetivos

Objetivos General

Elaborar una propuesta de guía clínica para el abordaje farmacológico de la trombo-profilaxis en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano, entre enero del 2021 y mayo del 2021.

Objetivos Específicos

1. Revisar las guías de práctica clínica a nivel internacional sobre trombo-profilaxis utilizadas en pacientes que se encuentran bajo un régimen hospitalario.
2. Examinar los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en trombo-profilaxis con la intención de reconocer los medicamentos más eficientes.
3. Crear una propuesta de guía clínica dirigida hacia los profesionales de salud que ejercen sus funciones en el Hospital Metropolitano, para optimizar el abordaje integral brindado a personas que presentan riesgo o sufren la formación de trombos.

Justificación

Según Robles y Acuña (2012) la trombosis venosa y el tromboembolismo venoso son complicaciones frecuentes en los pacientes durante su hospitalización, inclusive se ha documentado una mortalidad de 5 a 10% en pacientes hospitalizados con tromboembolismo pulmonar y la muerte asociada a tromboembolismo venoso es la causa intrahospitalaria más común que puede ser prevenida.

La situación antes descrita, genera un aumento de la morbilidad y de los costos en forma significativa. Es por esto que se han elaborado guías y protocolos de trombo-profilaxis, no obstante, estas guías deben de ser específicas para determinados centros hospitalarios como es el caso del Hospital Metropolitano que se pretende en este estudio, esto considerando el interés de Salud Pública que este tema implica.

Es por ello que se pretende identificar las principales características del tromboembolismo, y así proponer una guía de práctica clínica sobre trombo-profilaxis utilizada para prevenir y tratar la formación de trombos en personas que se encuentran bajo un régimen hospitalario, ya que en estos lugares se pueden observar muchos problemas en cuanto a la atención y administración de los medicamentos, esto por la falta de conocimiento de los mismos o bien que estos estén mal utilizados para determinada patología o paciente según sea el caso.

Aunado a esto, se considera un tema novedoso, ya que en el Hospital Metropolitano no cuentan con la presencia de un protocolo a seguir en estos casos, debido a que esta información no siempre se encuentra de forma oportuna; es fundamental realizar esta guía práctica para un mejor abordaje de los pacientes hospitalizados.

También, se considera relevante esta investigación, ya que no se cuenta con información actualizada sobre la temática; también, lo más importante es el impacto de la propuesta de guía clínica dirigida hacia los profesionales de salud que ejercen sus funciones en el Hospital Metropolitano en busca de optimizar el abordaje integral brindado a personas que presentan riesgo o sufren la formación de trombos.

Antecedentes

Antecedentes Históricos

Para Cordobés (2002) la atención farmacéutica es un concepto que apareció en 1992 y que ha sido recogido como tal en disposiciones oficiales, pero siempre, en mayor o menor grado, fue realizado por los farmacéuticos responsables con oficina de farmacia. Aunque puede desarrollarse sin el recurso a la informática e Internet, no se puede negar que la aparición de la Red y de los modernos medios de transmisión y análisis de datos, le han dado unas posibilidades impensables anteriormente.

La reciente aparición de este concepto y el gran auge que ha experimentado no responde a una moda pasajera, sino que tiene unas causas objetivas:

- El gran aumento de la morbilidad y morbimortalidad achacables al uso inadecuado de los medicamentos, estimándose en 1995 en Estados Unidos que el 20% de las hospitalizaciones se debió a daños por medicamentos, con un coste de 75.000 millones de dólares. Recientemente se ha afirmado que el problema ha seguido aumentando y el daño ya supera los 175.000 millones de dólares. Un estudio reciente de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) que abarca desde 1993 a 1998 concluye que el 9,8% de los errores de medicación dan lugar a la muerte del paciente.
- En España, una investigación aún en curso realizada por la Universidad de Granada estima que el 24% de las urgencias en el Hospital Virgen de las Nieves se deben a la mala utilización de medicamentos y el 67% de los casos detectados son evitables. Según datos hechos públicos por el Colegio de Farmacéuticos de Barcelona, el 6% del gasto hospitalario en España se debe a problemas causados por el mal uso de los medicamentos (p. 134).

Por otro lado, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el informe Tokio de 1993 citado por Cordobés (2002), define la atención farmacéutica como el compendio de práctica profesional, en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico y reconoce que esta atención farmacéutica es el sumario de las actitudes, los comportamientos, los compromisos, las inquietudes, los valores éticos, las funciones, los conocimientos, las

responsabilidades y las destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y la calidad de vida del paciente (p. 135).

Según Hepler (1995), la atención farmacéutica es “la provisión responsable de la farmacoterapia con el propósito de alcanzar unos resultados concretos que mejoren la calidad de vida de cada paciente” (p. 2).

Por lo que el termino de atención farmacéutica es muy parecido al de farmacia clínica, aparecido con anterioridad, diferenciándose fundamentalmente por el entorno en que se aplican: en la oficina de farmacia y tratamiento ambulatorio el primero, y en las instituciones hospitalarias el segundo. También la atención farmacéutica pone el acento en la relación directa con el paciente, mientras que la farmacia clínica lo pone en la relación con el médico de hospital que atiende al paciente.

Otro punto relevante, de la historia es lo mencionado por Coples (2007) quien considera que la realización de intervenciones tiene que llevar asociado el concepto de aceptación de la responsabilidad de esta actuación en la terapéutica del paciente.

Por esta razón es indispensable que todo programa de realización de intervenciones evalúe los resultados obtenidos. Desde mediados de los años 70 y principalmente desde principios de los 90, tras la aparición del artículo de Hepler y Strand citado por Coples (2007), se han realizado importantes avances en demostrar la efectividad de las actuaciones del farmacéutico clínico y en obtener datos con base científica para evaluar las intervenciones realizadas. Sin embargo, tras revisar la bibliografía, se observa una metodología poco uniforme, lo que dificulta su análisis posterior y comparación.

Es por lo anteriormente expuesto que se hace necesario conocer cuál ha sido la atención o abordaje farmacológico que se le ha dado a la trombo-profilaxis, tal y como se presenta en los siguientes antecedentes.

Antecedentes Internacionales

Sánchez, García, Sánchez y Cruz (2020) en su estudio titulado “Trombo-profilaxis y anestesia regional” evidenciaron que la trombo-profilaxis y las técnicas neuroaxiales con fines analgésicos y anestésicos son un binomio muy frecuente en la anestesiología moderna, así como el empleo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios por enfermedades asociadas. El objetivo de este fue exponer los aspectos fundamentales a tener en cuenta ante pacientes en los que se realizarán técnicas de anestesia neuroaxial y utilizan anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios como profilaxis de la enfermedad tromboembólica.

Se realizó una búsqueda de la bibliografía publicada en bases de datos indexadas en Infomed como Hinari, Ebsco, Scielo, Pubmed, Cubmed, Cochrane; en idioma español e inglés con un periodo de cuatro años, desde 2016 hasta 2019. Se revisa y exponen aspectos tales como las condiciones mínimas para asegurar una adecuada hemostasia; incidencia de la hemorragia espinal; protocolos de seguridad para evitar complicaciones hemorrágicas; y las consideraciones farmacológicas sobre los anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios en las técnicas regionales.

Parte de las conclusiones demostraron que se hace necesario cumplir las medidas que eviten la aparición de hematoma espinal en los pacientes tomadores de anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Es necesario tener en cuenta la valoración individual de cada paciente, lo que se basa en la variabilidad inter- e intraindividual que posibilita tomar la mejor decisión en cada caso.

Por su parte, para Cardona, Cano, Cano, Cerón, Machado, Valencia y Buitrago (2013) en el estudio titulado “Trombo-profilaxis en pacientes hospitalizados, ¿estamos haciendo lo correcto?” refleja que el tromboembolismo venoso conlleva una alta morbimortalidad en pacientes hospitalizados. Existe contundente evidencia sobre la costoefectividad de la trombo-profilaxis, y no realizarla, se considera una práctica médica insegura.

Este estudio trasversal se realizó para evaluar la presencia de factores de riesgo y la realización de profilaxis para trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (EP) en pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna, gineco-obstetricia y quirúrgicas del Hospital Universitario San Jorge, en Pereira, Colombia, entre agosto de 2009 y marzo de 2010.

Los resultados evidenciaron que 210 pacientes sólo el 29,5 % recibió profilaxis farmacológica pese a que hasta un 57,6% presentaron tres o más factores de riesgo para tromboembolismo venoso. Prácticamente la mitad de los pacientes de los servicios de medicina interna (47%) y de cirugía (56,3%) fueron clasificados como “alto o muy alto riesgo”. El servicio de cirugía fue el que más pacientes de muy alto riesgo albergó (81,8%); sin embargo, no recibieron trombo-profilaxis un 86% de estos pacientes.

En contraste, el servicio de Medicina Interna fue el que realizó trombo-profilaxis de tipo farmacológico con más frecuencia (75,8% de los pacientes en este servicio la recibieron), mientras que en el servicio de gineco-Obstetricia solo un 2,7% de las pacientes la recibieron. Del total de pacientes que recibieron profilaxis farmacológica, un 4,3% no tenía indicación. Discusión: El análisis mostró que ser hospitalizado en el servicio de quirúrgica o de gineco-obstetricia de esta institución se convierte en un factor de riesgo para no recibir trombo-profilaxis.

Otro estudio es el de Carrillo et al (2011) titulado “Guía de práctica clínica para la trombo-profilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva” donde se observa que los enfermos hospitalizados presentan al menos un factor de riesgo para un evento tromboembólico venoso (ETV), de los cuales aproximadamente 40% presentan 3 o más factores de riesgo. Los pacientes con una enfermedad médica aguda tienen mayor riesgo de presentar un ETV y aproximadamente entre 10 a 30% de los pacientes con patología médica tiene trombosis venosa profunda (TVP) o embolismo pulmonar (EP).

Estudios clínicos actuales como el de Carrillo et al (2011) demuestran que los pacientes con patología médica presentan mayor riesgo de un evento tromboembólico venoso (ETV) que los enfermos quirúrgicos. La enfermedad tromboembólica venosa incrementa de manera significativa la morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades graves. En la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) la ausencia de trombo-profilaxis contribuye a una incidencia de 13 a 31% de cuadros sintomáticos o asintomáticos de trombosis venosa profunda en el enfermo en estado crítico.

Esta investigación muestra que la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) tiene como finalidad homologar las prácticas de evaluación, detección y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en el enfermo adulto y pediátrico graves, con el objetivo de mejorar la calidad, atención y seguridad en esta población, teniendo como objetivo ser un marco de referencia

para la toma de decisiones clínicas con base en las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible en la actualidad (Carrillo et al, 2011).

Antecedentes Nacionales

A nivel nacional se muestra el estudio de Chaves, Duran y Fuentes (2019) titulado “Trombo profilaxis en el paciente hospitalizado” en donde se evidencia que la prevención ha demostrado ser efectiva y segura en disminuir los eventos tromboembólicos venosos en pacientes con factores de riesgo. Existen varios modelos para valoración de riesgo de estos eventos, que definen en cuáles pacientes está indicada la trombo-profilaxis; como también, hay escalas de sangrado que desaconsejan el uso de terapia farmacológica y recomiendan métodos mecánicos. La evidencia recomienda cual terapia es la más adecuada según el contexto al que el clínico se enfrenta.

El estudio de Robles y Acuña (2012) tuvo como objetivo determinar el porcentaje de adecuado manejo de anticoagulación profiláctica en los pacientes que ingresan al Hospital San Juan de Dios (HSJD), en el período de 15 de abril 2012 al 1 de junio 2012, ya que la trombosis venosa y el tromboembolismo venoso son complicaciones frecuentes en los pacientes durante su hospitalización, inclusive posterior a su egreso hospitalario. Se ha documentado una mortalidad de 5 a 10% en pacientes hospitalizados con tromboembolismo pulmonar y la muerte asociada a tromboembolismo venoso es la causa intrahospitalaria más común que puede ser prevenida.

Se identificó los pacientes que ingresaron al Hospital San Juan de Dios (HSJD), tanto a los Servicios de Cirugía y Medicina, con un intervalo no mayor a las 72 horas desde su ingreso, recopilando los datos en conjunto con la revisión de expedientes. Se valoró la indicación de trombo-profilaxis y el cumplimiento de la misma por los médicos tratantes. Por último, se demostró que la Sección de Medicina presenta un apego a las Guías Internacionales de trombo-profilaxis mucho mayor que la Sección de Cirugía, incluso mayor que en los estudios multinacionales.

Proyecciones

Desde la perspectiva del estudio, se plantean una serie de proyecciones de la investigación, las mismas en los siguientes enunciados.

1. Convertirse en teoría útil, contextualizada para los profesionales en Farmacia que brindan sus servicios profesionales en el Hospital Metropolitano.
2. Se pretende conocer las guías más recientes sobre trombo-profilaxis.
3. A partir de las experiencias sobre la temática, proporcionarles a los profesionales en salud estrategias útiles y prácticas para el abordaje farmacológico más adecuado en trombo-profilaxis.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Enfermedad tromboembólica venosa

Para Álvarez e Idárraga (2019) la enfermedad tromboembólica venosa (en adelante ETEV) es:

Una eventualidad clínica frecuente en el ámbito hospitalario, potencialmente mortal, causante de morbilidad significativa en los sobrevivientes y ampliamente prevenible. Es la tercera afección vascular más frecuente después del infarto del miocardio y el ictus. Asimismo, ocasiona de 10 a 15 % de la mortalidad intrahospitalaria. Incluye dos condiciones clínicas que son: la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP). La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es de 100 a 130 veces mayor en pacientes hospitalizados en comparación con la población general (p. 301).

Como se ha observado esta enfermedad corresponde a un padecimiento común entre la población hospitalizada, en donde se da la ocupación de un vaso del sistema venoso profundo, generalmente de extremidades inferiores, por un trombo que está constituido por fibrina y glóbulos rojos, lo cual desencadena una cascada procoagulante que lo hace crecer longitudinalmente. Este proceso puede progresar llegando a la migración de trombos al árbol vascular pulmonar, constituyendo un tromboembolismo pulmonar (Álvarez e Idárraga, 2019).

Patogenia

Para Veiga, Melero y Vidal (2015) los trombos venosos son:

Depósitos intravasculares compuestos predominantemente de fibrina y de hematíes, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos. La formación, el crecimiento y la disolución de los trombos venosos y de los émbolos pulmonares refleja el balance entre los efectos del estímulo trombo génico (factores favorecedores) y una serie de mecanismos protectores (p. 381).

Factores favorecedores

Algunos de los factores favorecedores son los siguientes:

- a) El aumento de la activación de la coagulación sanguínea «in vivo» que ocurre en el anciano sano.
- b) La estasis venosa que supone muchas situaciones clínicas: Inmovilidad, obstrucción venosa, aumento de la presión venosa, aumento de la viscosidad sanguínea, dilatación venosa y arritmias auriculares.
- c) Las lesiones de la pared vascular que predisponen a la ETV en los traumatismos de los miembros inferiores y en la cirugía de cadera y rodilla (Veiga *et al*, 2015).

Factores protectores

Los factores protectores son:

- a) Mecanismos protectores del endotelio vascular: El endotelio vascular no es trombogénico para la sangre que fluye sobre él ya que importantes moduladores de la actividad de la trombina están localizados en la superficie luminal del endotelio. Desconocemos si estos factores dependientes del endotelio están lo suficientemente alterados por el envejecimiento como para ser de importancia clínica en la tendencia trombótica del anciano.
- b) Inhibidores de la coagulación sanguínea: Las proteínas plasmáticas moduladoras de la activación de la coagulación sanguínea son la antitrombina III, la proteína C, y la proteína S. La frecuencia de anomalías hereditarias de dichas proteínas en adultos es inferior al 10%.

Entre los descritos destacan: Deficiencia congénita de antitrombina III, déficit del cofactor II de la heparina, déficit de proteína C, factor V Leiden (resistencia a la proteína C activada) y deficiencia de proteína S. En el proceso del envejecimiento se han descrito alteraciones en la activación de la proteína C, así como variaciones en su concentración.

- c) El sistema fibrinolítico permite la conversión de plasminógeno en plasmina por rotura proteolítica mediada por los activadores del plasminógeno.

En el anciano hay una disminución de la actividad fibrinolítica en el período postoperatorio precoz, sobre todo en las venas de las piernas.

Los componentes de la fibrinólisis influenciados por el envejecimiento son: El IAP-1, el fibrinógeno, el t-PA, y la respuesta global del sistema (Veiga et al, 2015).

Fisiopatología de la enfermedad

Los factores de riesgo de ETV incluyen trastornos hereditarios y adquiridos, relacionados con uno a varios mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad: Estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Los factores de riesgo para la ETV se reflejan en la tabla 1. La ETV se considera provocada si existen factores de riesgo reversibles o temporales entre 6 semanas y 3 meses antes del diagnóstico (Martín, Cadenas, González, Oterino, Álvarez y Sánchez, 2017).

Tabla 1. Factores de Riesgo de la ETV.

Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa
Riesgo alto
Prótesis o fractura de cadera o rodilla
Cirugía mayor
Politraumatismo
Daño espinal
Riesgo moderado
Inmovilización con férula de escayola de EEII
Ictus con parálisis de EEII
Puerperio
EP o TVP previo
Fármacos o dispositivos hormonales estrogénicos
Trombofilia
Cáncer
Quimioterapia
Fármacos antipsicóticos
Enfermedad inflamatoria intestinal
Artroscopia de rodilla
Catéteres venosos centrales
Riesgo bajo
Edad avanzada
Cirugía laparoscópica
Reposo en cama de más de 3 días
EEII: extremidades inferiores; EP: embolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

Nota: Martín et al, 2017, p. 2676.

En la tabla anterior se muestran los factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa, donde se refleja los diferentes niveles de riesgo, y los diferentes padecimientos que se relacionan y degeneran en la ETV.

Factores de riesgo

Según la OMS (2019) un factor de riesgo es:

Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene (p. 1).

De lo anterior se deduce que los factores de riesgo corresponden a la vulnerabilidad de un individuo de presentar cierto número de características de tipo genético, ambiental, biológico, psicosocial, que actuando individualmente o entre sí desencadenan la presencia de una enfermedad.

Es decir, es todo aquello que aumenta la probabilidad de consecuencias adversas. En este sentido el riesgo constituye una medida de probabilidad estadística de que en un futuro se produzca un acontecimiento por lo general no deseado. El término de riesgo implica que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de consecuencias adversas.

Los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa son: Sexo, edad, inmovilización, ETEV previa, cirugía, traumatismo, tabaquismo, obesidad, neoplasia, anticonceptivos orales, terapia de remplazo hormonal, trombofilias, viajes prolongados, accidentes cerebrovasculares, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, embarazo y puerperio (Álvarez e Idárraga, 2019).

La enfermedad tromboembólica venosa ha sido ampliamente estudiada en pacientes quirúrgicos, sin embargo, no así en pacientes con enfermedades no quirúrgicas. Existen estudios capaces de evidenciar cómo el 50-70 % de las trombosis venosas profundas se encuentran asociados a pacientes hospitalizados no quirúrgicos. Los pacientes hospitalizados con enfermedades no quirúrgicas constituyen un grupo heterogéneo que con frecuencia presentan más de un factor de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa (Álvarez e Idárraga, 2019).

Métodos profilácticos

Los pacientes hospitalizados con enfermedades médicas agudas, incluyendo infecciones como la neumonía, tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV). La anticoagulación profiláctica reduce el riesgo de ETVE en pacientes hospitalizados por enfermedad médica aguda y el uso adecuado de la profilaxis contra la ETVE se preceptúa en las guías de práctica clínica (San Norberto, Alonso, Arroyo, Haro, Frías, Romera, Solanich, Martí, y Rial, 2020).

Se puede decir que las características particulares de los pacientes hospitalizados (encamamiento) hacen que exista un aumento de la formación de trombina y disminución de la fibrinólisis y de los mecanismos anticoagulantes), justifican la profilaxis, siguiendo las pautas generales de profilaxis antitrombótica, tal y como se observa en la siguiente tabla:

Tabla 2. Dosis de las HBPM Ordenadas por orden alfabético y el Fondaparinux en Profilaxis Antitrombótica en pacientes sin factores de riesgo protrombótico.

	Dosis estándar	Ajuste función renal (Clcr 30 ml/min)
Bemiparina	3500UI/24h	2500 UI/24h
Dalteparina	5000 UI/24h	No recomendada (control anti-Xa)
Enoxaparina	≤80 kg: 40 mg/24h 80-100kg: 60mg/24h ≥80 kg: 20 mg/24h	≤80 kg: 20 mg/24h ≥80 kg: 20 mg/24h
Nadroparina	2850UI/24h	Clcr≥50 y ≥30 ml/min: reducir entre 25 y 33% Clcr≥30 ml/min: no recomendada
Tinzaparina	≤60 kg: 3500 UI/24h ≥60 kg: 4500 UI/24h	No recomendada (control de anti-Xa)
Fondaparinux	2.5mg	Clcr≥50 y ≥20 ml/min: 1.5 mg/24h Clcr≥20 ml/min: contraindicado

Nota: San Norberto et al, 2020, p. 188.

Los fármacos de elección para la profilaxis son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o el Fondaparinux (este último de elección en la trombocitopenia inducida por heparina

o situaciones de alergia). Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) no parecen ofrecer ninguna ventaja en la profilaxis (San Norberto et al, 2020).

Para San Norberto et al (2020) el tratamiento profiláctico con HBPM

Se mantendrá hasta el alta del paciente e, incluso, se valorará la extensión de la profilaxis un mínimo de 15 días y, según el estado de alta, se valorará el tratamiento en domicilio, la negativización de los test, los parámetros analíticos, este puede prolongarse según el criterio del profesional de la salud (San Norberto et al, 2020).

Se considerará como contraindicación para la profilaxis con HBPM o Fondaparinux la presencia de sangrado activo o trombocitopenia $< 30\ 000/\mu\text{l}$. En estos casos debe considerarse la utilización de métodos mecánicos con sistemas de compresión de los miembros inferiores (como el sistema de compresión neumática intermitente) y la terapia compresiva con medias elásticas.

Igualmente, deben observarse unas medidas generales con objeto de disminuir el riesgo protrombótico de estos pacientes, como evitar en la medida de lo posible la estancia prolongada en la cama, fomentar la deambulacion durante el ingreso y tras el alta hospitalaria y, en caso de que esto no sea posible, incitar a que el paciente realice movimientos de flexoextensión y circulares de las piernas (p. 189).

Detección y prevención

Dentro de los signos y síntomas, se tienen los siguientes:

Trombosis venosa aguda:

- Hinchazón o inflamación de la pierna afectada.
- Dolor o sensibilidad en la pierna, a menudo comenzando en la pantorrilla.
- Aumento de la temperatura de la pierna.
- Cambios en el color de la piel (enrojecida o azulada y brillante).

Tromboembolismo pulmonar:

- Sensación de falta de aire o ahogo de aparición brusca (disnea).
- Aumento de la frecuencia respiratoria.
- Aumento de la frecuencia cardíaca.
- Dolor agudo en el tórax.
- Tos seca con sangre.
- Síncope.

Complicaciones

Las complicaciones descritas por Drobnic, Pineda, Román, Soria y Souto (2015) son las siguientes:

Tromboembolismo pulmonar.

Según Drobnic *et al* (2015):

La mayor complicación es un TEP, y puede ocurrir desde venas importantes, como son las de las piernas, pelvis, abdomen, brazos o cuello. La incidencia anual de TEP es del 0,1%, oscilando entre el 0,01% en adultos jóvenes hasta el 1% en mayores de 60 años, y es causa de una elevada morbimortalidad. Más de la mitad de tales episodios se originan en la TVP.

Por otra parte, nos encontramos ante una situación con elevada mortalidad derivada de una situación de infradiagnóstico. Tan solo uno de cada 3 fallecimientos por embolia pulmonar se diagnostica antes del fallecimiento, y cuando la embolia se produce y se trata adecuadamente, la mortalidad desciende de forma notoria.

Debe tenerse en cuenta ante cualquier contusión importante en estas regiones y la aparición de síntomas que orienten el proceso. El TEP puede manifestarse solo con aparición de disnea y/o taquipnea en reposo o a pequeños esfuerzos, a veces además taquicardia, y en casos determinados, con dolor torácico y/o hemoptisis (p. 150).

Recurrencia de la trombosis venosa profunda.

Los pacientes que son anticoagulados por un período breve (6 a 12 semanas) por TVP de pantorrilla no complicada tienen un 20% de riesgo de progresión del trombo hacia una TVP proximal. El riesgo de recurrencia es del 8 al 30%, y el de desarrollar síndrome posttrombótico, del 1,8 al 20%.

La anticoagulación oral a largo plazo supone un riesgo de hemorragia grave de hasta el 5% anual. Este tipo de anticoagulación para prevenir la recurrencia debe considerarse en pacientes con antecedentes previos de trombosis o con una predisposición congénita o adquirida (Drobnic *et al*, 2015, p. 150).

Pronóstico

Métodos diagnósticos.

A continuación, se describen los diferentes métodos diagnósticos para la Enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Valoración clínica

Los signos principales de la inflamación son tumor, rubor, calor y dolor.

El *dolor* suele ser el primer síntoma. De inicio insidioso o espontáneo y con sensación de pesadez o tensión en la extremidad, en muchas ocasiones se acompaña de impotencia funcional. La *localización* es variable, según la zona afectada. En el caso de los miembros inferiores, suele manifestarse en la región gemelar y sobre los trayectos venosos profundos (huevo poplíteo, canal de Hunter, región inguinal).

El signo de Homans (la dorsiflexión forzada del pie con la rodilla recta provoca dolor en la pantorrilla y en el hueco poplíteo) solo aparece en un tercio de casos TVP, y más del 50% de pacientes cursan sin este signo, o aparece sin existir proceso.

El *edema* inicialmente es blando y con fóvea, afectando a los territorios distales a la obstrucción venosa. Al palpar las masas musculares, sobre todo en los gemelos, se observa un *endurecimiento* característico. Este empastamiento no debe confundirse con el edema de tejido celular subcutáneo típico de otras afectaciones que nada tienen que ver con la patología venosa.

El aumento de la red venosa superficial se va desarrollando de forma paulatina como reflejo de un mecanismo de compensación para facilitar el drenaje venoso, y aunque puede no apreciarse en fases muy iniciales de la trombosis, puede ser un signo claro en trombosis proximales o algo más evolucionadas (Drobnic *et al*, 2015, p. 151).

Dado que los síntomas y signos son muy poco específicos, propios de otras afecciones agudas o crónicas como la rotura fibrilar, la celulitis, la linfedema, ciertos procesos neurológicos, etc., debe realizarse una anamnesis y una exploración cuidadosa, acompañándose de otros métodos complementarios para facilitar el diagnóstico.

Exploraciones complementarias

Las exploraciones que se realizan para la enfermedad tromboembólica venosa se describen a continuación:

Ecografía doppler de miembros inferiores. Es la técnica de elección ante la sospecha de TVP proximales, con alta sensibilidad y especificidad en pacientes sintomáticos. Su sensibilidad disminuye en TVP distales y en pacientes asintomáticos, siendo su eficacia subóptima en pacientes con trombosis distales, trombosis pélvicas y trombosis recurrentes.

Analítica básica con hemograma, bioquímica y pruebas de coagulación determinando el dímero-D. Respecto a este, se considera normal un valor inferior a 500 mg/ml. Los estudios acerca de su poder como marcador analítico de la ETEV concluyen que es una prueba de elevada sensibilidad (98-100%) y baja especificidad (35-39%).

Si esto se combina con el valor predictivo negativo, que puede ser del 98%, hace de esta una prueba útil como diagnóstico de exclusión de TVP, pero no para establecerlo. Por este motivo, es un parámetro que forma parte de los algoritmos diagnósticos utilizados en la actualidad, pero no tiene ningún valor por sí solo.

El dímero-D se genera exclusivamente a partir de la degradación de la fibrina estabilizada, mientras que los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) se originan tanto a partir

de la degradación del fibrinógeno como de la fibrina no estabilizada; estos últimos originan fragmentos D monoméricos, pero nunca dímero-D.

Por eso, el dímero-D constituye un marcador específico de la actividad fibrinolítica en procesos que producen una excesiva formación de fibrina. Sin embargo, ciertos procesos patológicos que no son de naturaleza trombótica también pueden cursar con una elevación del dímero-D.

Posibles falsos negativos: En los pacientes con trombosis distales o infrapoplíteas tiene un valor predictivo menor, de alrededor del 85%; trombosis de más de una semana de evolución (pueden normalizarse las cifras), anticoagulados, trombosis distales y embolia pulmonar en arterias subsegmentarias. Valores elevados de dímero-D nunca serán suficientes para diagnosticar una ETEV. El valor del dímero-D sirve, además, para determinar la evolución del proceso.

Electrocardiograma y radiografía de tórax.

Angiorresonancia magnética. Constituye un método diagnóstico en la enfermedad tromboembólica, no invasivo, con una sensibilidad y una especificidad comparables a la flebografía en trombosis de venas pélvicas y femorales, ofreciendo la posibilidad de una *exploración conjunta* de miembros inferiores y sistema respiratorio. Útil en pacientes con férulas, en el embarazo y en alérgicos al contraste yodado que precisan flebografía.

Tomografía axial computarizada (TAC). También la TAC con contraste es una prueba que puede ser útil, igualmente, para el diagnóstico de TVP proximales. Esta prueba permite valorar la ubicación de un filtro de vena cava colocado previamente en caso de que fuera preciso.

Ante la sospecha de TEP, lo adecuado es realizar inicialmente una angio-TAC pulmonar, que ha demostrado su elevada sensibilidad en el diagnóstico de embolismo pulmonar frente a la angiografía y gammagrafía de ventilación-perfusión (Drobnic *et al*, 2015, pp. 152-153).

Determinación de la predisposición genética. Su determinación explica un 60% de los casos de ETEV, la accesibilidad a la ecografía permite acelerar el proceso diagnóstico, por lo que la *valoración del riesgo* y la *ecografía doppler* se pueden realizar de una forma rápida ante la sospecha clínica, mientras se solicita y la determinación del dímero-D, que por otra parte puede ser inmediata si se dispone también de la tecnología adecuada. La presencia del dímero-D solo corroborará el diagnóstico previo de la ecografía doppler o nos orientará sobre la evolución del proceso.

La técnica de imagen por ultrasonidos se ha convertido en la prueba diagnóstica inicial y principal en el diagnóstico de la TVP, gracias a su alta sensibilidad y especificidad, especialmente en el sector venoso proximal.

El signo más directo y fiable es la *imposibilidad de colapso completo de las paredes venosas* cuando se comprimen con la sonda ecográfica en proyección transversal. En ocasiones es posible visualizar directamente la textura del trombo intraluminal y valorar subjetivamente su antigüedad según el grado de ecogenicidad del trombo. A mayor ecogenicidad, mayor antigüedad.

La fiabilidad de la ecografía doppler en el diagnóstico de la TVP cuando se trata de valorar sectores venosos proximales (venas femorales, poplíteas y grandes venas proximales del sóleo y del gastrocnemio) ofrece una elevada sensibilidad (96%) y especificidad (98%).

Sin embargo, cuando la TVP se encuentra limitada a las venas del plexo sóleo y gastrocnemio, la sensibilidad disminuye (73%). Debido a esta baja sensibilidad en el sector distal, se recomienda repetir la ecografía en una semana, en caso de que esta sea negativa y la sospecha clínica sea elevada (Drobnic et al, 2015, p. 153).

En la exploración de segmentos medios y distales del plexo sóleo y gastrocnemio resulta imposible asegurar el colapso completo de la pared de todas y cada una de las venas sóleo-gemelares. Se debe, de forma importante, al pequeño calibre de las venas a este nivel y a su

dificultad para apreciar la compresibilidad completa como signo directo de la presencia de un trombo.

En estas circunstancias cobra especial relevancia la experiencia del explorador, la optimización de cada equipo de ecografía doppler con flujos lentos, la comparación sistemática con la extremidad contralateral asintomática, las maniobras de aumento eficaz del flujo mediante expresión de la almohadilla plantar con la extremidad declive, la detección de color con independencia del ángulo de exploración de la sonda ecográfica (angio o power-doppler) o la utilización selectiva de ecocontrastes.

Signos indirectos de normalidad son la existencia de flujo espontáneo o la variación del flujo en relación con los movimientos diafragmáticos. Son detectables mediante el modo B color o espectro doppler. Sin embargo, ello solo es posible detectarlo en venas de gran diámetro, como las venas femorales o el eje venoso iliocavo. En los sectores más distales es preciso valorar la permeabilidad de los plexos venosos plantares o sóleo-gemelares mediante compresión manual o con manguito.

Los signos ecográficos que nos ayudarán a diferenciar los cuadros crónicos de los agudos son:

- La vena *no se colapsa* por completo y su *diámetro es normal*, a diferencia de lo que ocurre en las TVP agudas, en las que el diámetro está aumentado.
- Las paredes de la vena pueden observarse *engrosadas* y están mal definidas.
- El material trombótico en el interior de la vena *no es ecolúcido ni homogéneo*, como ocurre en las TVP agudas.
- Existen con frecuencia, en el entorno de la vena ocluida total o parcialmente, *sistemas venosos de suplencia*, con desarrollo de circulación venosa colateral que discurre por espacios anatómicos atípicos.
- Existen *venas con ocupación parcial de su luz*, que demuestran insuficiencia valvular a las maniobras de provocación de reflujo venoso.

- Existe un informe de exploración mediante ecografía doppler del episodio agudo previo que nos permite compararlo con la exploración actual.

El informe de ecografía doppler de una exploración de sospecha de una TVP aguda debe indicar:

- Si la ausencia de colapso de la pared venosa es completa o parcial.
- Si el diámetro de la vena está o no aumentado con respecto a la extremidad contralateral.
- Definir el sector venoso afectado por la trombosis y su extensión proximal y distal.
- Definir las características ecográficas del trombo (ecolúcido o ecogénico) (Drobnic et al, 2015, p. 153).

La accesibilidad del diagnóstico ecográfico, facilita la aplicación diagnóstica de esta técnica de una forma temprana. El médico del deporte debe familiarizarse con la exploración del territorio vascular para tal fin.

Sin embargo, debe recordarse que los criterios clínicos de estratificación de Wells, unidos a la determinación del dímero-D, permiten una buena eficacia diagnóstica a la TVP de miembros inferiores en los servicios de urgencias. En caso de baja probabilidad clínica con dímero-D negativo, se evita la realización de la ecografía doppler, ya que se asume que será negativa para el diagnóstico de TVP de miembros inferiores.

Tratamiento Farmacológico

Clases de Anticoagulantes

Anticoagulantes orales

A continuación, se muestran los anticoagulantes orales donde se presenta el mecanismo de acción, características farmacocinéticas, efectos secundarios e interacciones de cada uno de ellos:

Apixabán (Eliquis).

Mecanismo de acción.

El Apixabán es un potente inhibidor oral reversible, directo y altamente selectivo del factor Xa. No requiere antitrombina III para la actividad antitrombótica. El Apixabán inhibe el factor Xa libre y ligado al coágulo, y la actividad protombinasa. El Apixabán no tiene efectos directos sobre la agregación plaquetaria, sino que inhibe indirectamente la agregación plaquetaria inducida por la trombina.

Al inhibir el factor Xa, Apixabán previene tanto la formación de trombina como la formación de trombos. Apixabán también ha demostrado la actividad anti-Factor Xa, actividad que presenta una estrecha relación directa y lineal con la concentración plasmática de Apixabán, alcanzando los valores máximos al mismo tiempo que las concentraciones plasmáticas máximas de Apixabán (Wong, Pinto, Zhang, 2011).

Características farmacocinéticas.

La biodisponibilidad absoluta del Apixabán es aproximadamente del 50% para dosis orales de hasta 10 mg. El Apixabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) 3 a 4 horas después de su administración. La ingesta de alimentos no afecta la absorción. En dosis de hasta 10 mg la farmacocinética del Apixabán es lineal. Con las dosis de >25 mg, la absorción está limitada por la baja solubilidad del fármaco. La variabilidad del Apixabán es baja tanto intra- como inter-sujetos (~20% CV y ~30% CV, respectivamente) (Wong *et al*, 2011).

El Apixabán se une en un 87% a las proteínas plasmáticas humanas. El volumen de distribución (V_{ss}) es de aproximadamente 21 litros. Aproximadamente el 25% de una dosis de Apixabán es metabolizada, recuperándose de las heces la mayor. La excreción renal del Apixabán supone aproximadamente el 27% del aclaramiento total. El Apixabán tiene un aclaramiento total de alrededor de 3,3 l/h y una semivida de aproximadamente 12 horas (Wong *et al*, 2011).

Las principales rutas de biotransformación son O-demetilación e hidroxilación en la fracción 3-oxopiperidinil. El Apixabán se metaboliza principalmente por las isoenzimas CYP3A4/5 con contribuciones menores de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, y 2J2. Adicionalmente el Apixabán es un sustrato de las proteínas transportadoras, la P-gp y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) (Wong *et al*, 2011).

Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 51-80 ml/min), moderada (aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min), o grave (aclaramiento de creatinina de 15-29 ml/min), las concentraciones plasmáticas de Apixabán aumentan el 16, 29 y 44 % respectivamente. La insuficiencia renal no tuvo ningún efecto manifiesto sobre la relación entre la concentración plasmática y la actividad anti-factor Xa del Apixabán.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A=5,6) o moderada (Child Pugh B de 7 y de 8) no se alteran la farmacocinética ni la farmacodinamia de una dosis única de 5 mg de Apixabán. Los cambios en la actividad anti-factor Xa e INR son comparables entre los sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y los sujetos sanos.

Los pacientes de edad avanzada (más de 65 años) presentan concentraciones plasmáticas mayores que los pacientes más jóvenes, con unos valores medios del AUC que fueron aproximadamente un 32% superiores.

La exposición a Apixabán fue aproximadamente un 18% más alta en mujeres que en hombres (Wong *et al*, 2011, p. 3).

No hay diferencias perceptibles en la farmacocinética del Apixabán entre individuos pertenecientes a varias razas:

Efectos secundarios.

La administración concomitante de Apixabán con Ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A4 y de la P-gp, produjo un aumento de 2 veces en el AUC medio de Apixabán y un aumento de 1,6 veces en la Cmax media de Apixabán.

No se recomienda el uso de Apixabán en los pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp como los antimicóticos azólicos (ejemplo: Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol y Posaconazol) o inhibidores de la proteasa de VIH (por ejemplo, Ritonavir) (Wong *et al*, 2011).

Es previsible que las sustancias activas que inhiben moderadamente las vías de eliminación de Apixabán, el CYP3A4 y/o la P-gp, aumenten las concentraciones plasmáticas de este fármaco. Por ejemplo, Diltiazem (360 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4 y un inhibidor débil de la P-gp, produjo un aumento de 1,4 veces en el AUC medio del Apixabán y un aumento de 1,3 veces en la Cmax.

El Naproxeno (500 mg, en única dosis), un inhibidor de la P-gp pero no del CYP3A4, produjo aumentos de 1,5 veces y 1,6 veces en el AUC medio y en la Cmax media de Apixabán, respectivamente. No es necesario ningún ajuste de dosis de Apixabán en administración concomitante de inhibidores menos potentes del CYP3A4 y/o la P-gp (Wong *et al*, 2011).

La administración concomitante de Apixabán con Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4 y de la P-gp, produjo disminuciones aproximadas del 54% y 42% en el AUC medio y en la Cmax media, respectivamente. El uso concomitante de Apixabán con otros inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (por ejemplo, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital o la hierba de San Juan) también puede causar una disminución en la concentración plasmática de Apixabán.

No es necesario ningún ajuste de dosis durante el tratamiento concomitante con dichos medicamentos. No obstante, los inductores potentes del CYP3A4 y de la P-gp deben administrarse concomitantemente con precaución (Wong *et al*, 2011).

Después de la administración combinada de Enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Apixabán (dosis única de 5 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa. Debido al aumento del riesgo de sangrado, debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier anticoagulante (Wong *et al*, 2011).

No hubo interacciones farmacocinéticas ni farmacodinámicas evidentes cuando se administró Apixabán con 325 mg de Ácido Acetilsalicílico una vez al día. La administración concomitante con Clopidogrel (75 mg una vez al día) o con el tratamiento combinado de 75 mg de Clopidogrel y 162 mg de Ácido Acetilsalicílico una vez al día no mostró un aumento relevante en los parámetros estándar del tiempo de sangrado, en la agregación plaquetaria, o en las pruebas de coagulación (TP, INR, y TTPa), en comparación con la administración de estos medicamentos antiplaquetarios sin Apixabán.

Puede haber individuos con una respuesta farmacodinámica más pronunciada cuando se coadministran fármacos antiplaquetarios con el Apixabán. Este fármaco se debe administrar con precaución cuando se administra concomitantemente con AINEs (incluyendo Ácido Acetilsalicílico) dado que estos medicamentos normalmente aumentan el riesgo de sangrado. Se ha observado un aumento significativo en el riesgo de sangrado con la administración triple de Apixabán, Ácido Acetilsalicílico y Clopidogrel en un ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo.

No se recomienda el uso concomitante de Apixabán con medicamentos asociados con sangrados graves, como: heparinas no fraccionadas y derivados de la heparina (incluyendo las heparinas de bajo peso molecular (LMWH), Oligosacáridos inhibidores del Factor Xa (por ejemplo, Fondaparinux), inhibidores directos de la trombina II (por ejemplo, Desirudina), agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, tienopiridinas (por ejemplo, Clopidogrel), Dipyridamol, Dextrano, Sulfinpirazona, antagonistas de la vitamina K y otros anticoagulantes orales.

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Apixabán con Atenolol o Famotidina. La administración concomitante de 10 mg de Apixabán con 100 mg de Atenolol no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de Apixabán.

Después de la administración concomitante de los dos medicamentos el AUC medio y la Cmax media de Apixabán fueron el 15% y 18% más bajos que cuando se administró Apixabán solo. La administración de 10 mg de Apixabán con 40 mg de Famotidina no produjo ningún efecto sobre el AUC o la Cmax de Apixabán.

Los ensayos in vitro de Apixabán no mostraron ningún efecto inhibitor sobre la actividad de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 o CYP3A4 y mostraron un bajo efecto inhibitor sobre la actividad del CYP2C19 con concentraciones que son significativamente mayores a las concentraciones plasmáticas máximas observadas en los pacientes.

El Apixabán no indujo al CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 a una concentración de hasta el $20 > M$. Por lo tanto, no es de esperar que Apixabán altere la eliminación metabólica de los medicamentos administrados concomitantemente que se metabolizan por estas enzimas. El

Apixabán no es un inhibidor significativo de la P-gp. En los ensayos en individuos sanos, el Apixabán no alteró significativamente la farmacocinética de Digoxina, Naproxeno o Atenolol.

Interacciones.

En total, el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de Apixabán dos veces al día presentaron reacciones adversas. Como en el caso de otros anticoagulantes, durante el tratamiento con Apixabán pueden aparecer sangrados en presencia de factores de riesgo asociados como lesiones orgánicas con tendencia a sangrar. Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, hemorragias, contusiones y náuseas (Wong *et al*, 2011).

Las reacciones adversas clasificadas por sistemas y por frecuencias: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) fueron:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuentes: anemia (incluyendo anemia post-operatoria y hemorrágica y los respectivos parámetros de laboratorio); poco frecuentes: trombocitopenia (incluyendo disminución del recuento de plaquetas).
- Trastornos del sistema inmunológico: raras: hipersensibilidad.
- Trastornos oculares: poco frecuentes: hemorragia ocular (incluyendo hemorragia conjuntival).
- Trastornos vasculares: frecuentes: hemorragia (incluyendo hematoma y hemorragia vaginal y uretral); poco frecuentes: hipotensión (incluyendo hipotensión durante la intervención).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: poco frecuentes: epistaxis, hemoptisis.
- Trastornos gastrointestinales: frecuentes: náuseas; poco frecuentes: hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena, hematoquecia); raras: hemorragia rectal, hemorragia gingival.
- Trastornos hepatobiliares: poco frecuentes: aumento de las transaminasas (incluyendo aumento de alanina aminotransferasa y alanina aminotransferasa anormal), aspartato

aminotransferasa elevada, gamma-glutamyl transferasa elevada, prueba de función hepática anormal, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la bilirrubina sérica.

- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: raras: hemorragia muscular.
- Trastornos renales y urinarios: poco frecuentes: hematuria (incluyendo los respectivos parámetros de laboratorio).
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: frecuentes: contusión; poco frecuentes: hemorragia post-procedimiento (incluyendo hematoma post-procedimiento, hemorragia de la herida, hematoma del vaso en el sitio de la punción y hemorragia en el sitio del catéter), secreción de la herida, hemorragia en el sitio de la incisión, hemorragia operatoria (Wong *et al*, 2011).

Dabigatrán (Pradaxa).

Mecanismo de acción.

El Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible. Dado que la trombina (una serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El Dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

En estudios *in vivo* y *ex vivo* llevados a cabo en animales se ha demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del Dabigatrán tras la administración intravenosa y del Dabigatrán Etxilato tras la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

Farmacocinética.

Después de la administración de una dosis oral, el Dabigatrán Etxilato se transforma rápida y completamente en Dabigatrán. La escisión del profármaco Dabigatrán Etxilato para liberar el principio activo Dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán tras la administración oral de Etxilato es del 6,5%, aproximadamente.

En los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 0.5-2.0 horas. Después de dosis repetidas, cuando se alcanza el estado estacionario, las concentraciones de Dabigatrán después de dosis de 220 mg son de 270 ng/ml (80-460 ng/ml.).

A las 24 horas después de la última dosis, se detectan todavía concentraciones de 40 ng/ml. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del Dabigatrán Etexilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Cuando se administra 1-3 horas después de la cirugía, la absorción de Dabigatrán es relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo post-operatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento.

Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de Dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento.

El Dabigatrán se une modernamente a las proteínas del plasma (35%) y su volumen de distribución de 60-70L indica una distribución tisular moderada. Dentro del rango de dosis estudiadas, el Dabigatrán muestra una farmacocinética lineal, siendo la $C_{máx}$ y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. La semi-vida de eliminación es de 12-14 horas en voluntarios sanos y de 14-17 horas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor.

El Dabigatrán se metaboliza por conjugación produciendo 4 acilglucuronidos farmacológicamente activos que constituyen cada uno menos del 10% del Dabigatrán total en plasma. El Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular. El 85% de la dosis se elimina en la orina y 6% en las heces.

La biodisponibilidad del Dabigatrán tras la administración oral es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a Dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor a efectos secundarios.

Interacciones.

No se recomienda el uso concomitante del Dabigatrán con fármacos que afectan a la coagulación tales como heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), Fondaparinux, Desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, Clopidogrel, Ticlopidina, Dextrano, Sulfinpirazona y antagonistas de la vitamina K. Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido.

La Amiodarona es un inhibidor de la proteína transportadora glicoproteína-P y el Dabigatrán es un sustrato de este transportador. Al administrar ambos fármacos simultáneamente, el grado y la velocidad de absorción de la Amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de Dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción. En base a la larga semivida de Amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con Amiodarona. Se recomienda reducir la dosis de Dabigatrán a 150 mg diarios cuando se administra amiodarona de forma concomitante.

El Dabigatrán Etxilato y el Dabigatrán no son metabolizados por las isoenzimas del sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas entre el Dabigatrán los fármacos que son metabolizados por estas enzimas o que son inductores de las mismas.

Cuando se administró el Dabigatrán simultáneamente con Diclofenaco, la exposición plasmática de ambos fármacos no se vio alterada, lo que indica que no existe interacción

farmacocinética alguna entre el Dabigatrán Etxilato y el Diclofenaco. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINEs con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como Verapamilo, Claritromicina y otros. La Quinidina está contraindicada cuando se administra el Dabigatrán. Los inductores potentes de glicoproteína-P como Rifampicina pueden disminuir los niveles plasmáticos de Dabigatrán y, por lo tanto, su eficacia. Debe tenerse precaución al administrar estos medicamentos conjuntamente.

Al administrar Dabigatrán conjuntamente con Pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de Dabigatrán de aproximadamente el 30%. Sin embargo, esta interacción no parece tener consecuencias clínicamente relevantes. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es un potente inductor de la glicoproteína-P y puede afectar la eficacia del Dabigatrán. No se recomienda utilizar esta hierba durante un tratamiento con Dabigatrán.

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios observados con más frecuencia han sido los episodios de sangrado, presentándose en un 14% de los pacientes. Otros efectos adversos encontrados con frecuencia son: Vómitos, náusea, estreñimiento, insomnio, edema periférico y secreción de la herida.

En caso de sobredosis, no existe un antídoto para Dabigatrán y, aunque es dializable, no se dispone de experiencia clínica que demuestre esta actuación.

Debido al antecedente del Ximelagatrán, medicamento del mismo grupo retirado del mercado por su toxicidad hepática, en todos los pacientes incluidos en los ensayos se ha estudiado su funcionalidad hepática.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la incidencia de hepatotoxicidad del Dabigatrán en comparación con Enoxaparina en la duración del tratamiento estudiado. La frecuencia de eventos coronarios agudos fue baja y no hubo diferencias significativas entre los grupos (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Edoxabán (Lixiana).

Mecanismo de acción.

Edoxabán es un inhibidor directo, reversible y altamente selectivo del factor Xa de la cascada de la coagulación. La inhibición del factor Xa reduce la producción de trombina y previene la formación de trombos.

Características farmacocinéticas.

Edoxabán se absorbe alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente el 62 %. Los alimentos aumentan la exposición máxima en diversos grados, pero tienen un efecto mínimo en la exposición total. En los estudios ENGAGE AF-TIMI 48 y Hokusai-VTE, se administró Edoxabán con o sin alimentos. La solubilidad de Edoxabán a un pH de 6,0 o mayor es escasa. La administración conjunta de inhibidores de la bomba de protones no afectó de forma relevante a la exposición de Edoxabán.

En un estudio con 30 sujetos sanos, los valores medios del AUC y de la C_{max} para Edoxabán 60 mg administrado como un comprimido triturado por vía oral mezclado con compota de manzana o administrado por sonda nasogástrica suspendido en agua fueron bioequivalentes a los del comprimido intacto. Dado el perfil farmacocinético proporcional a la dosis y predecible de Edoxabán, es probable que los resultados de biodisponibilidad de este estudio se puedan trasladar a dosis más bajas de Edoxabán.

La disposición es bifásica. El valor medio (SD) del volumen de distribución es de 107 l (19,9). La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* es aproximadamente del 55 %. No hay acumulación clínicamente relevante de Edoxabán (cociente de acumulación de 1,14) con la administración una vez al día. Las concentraciones en el estado estacionario se alcanzan en 3 días.

La forma predominante en el plasma es Edoxabán sin alterar. Edoxabán se metaboliza mediante hidrólisis (mediada por carboxilesterasa 1), conjugación u oxidación por CYP3A4/5 (< 10 %). Edoxabán tiene tres metabolitos activos, el metabolito predominante (M-4), formado por hidrólisis, es activo y alcanza menos del 10 % de la exposición del compuesto original en sujetos sanos. La exposición a los otros metabolitos es inferior al 5 %.

Edoxabán es un sustrato del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), pero no es un sustrato de los transportadores de recaptación como el polipéptido transportador de aniones orgánicos OATP1B1, los transportadores de aniones orgánicos OAT1 u OAT3 o el transportador de cationes orgánicos OCT2. Su metabolito activo es un sustrato de OATP1B1.

En sujetos sanos el aclaramiento total estimado es de $22 (\pm 3)$ L/hora; el 50 % se elimina por vía renal (11 L/hora). El aclaramiento renal representa aproximadamente el 35 % de la dosis administrada. El metabolismo y la excreción biliar/intestinal representan el resto del aclaramiento. El $t_{1/2}$ con la administración oral es de 10 a 14 horas.

Edoxabán muestra una farmacocinética aproximadamente proporcional en el rango de dosis de 15 mg a 60 mg en sujetos sanos.

Tras tener en cuenta la función renal y el peso corporal, la edad no tuvo ningún efecto adicional clínicamente significativo en la farmacocinética de Edoxabán en un análisis farmacocinético poblacional del estudio pivotal de fase III de fibrilación auricular no valvular. (ENGAGE AF-TIMI 48).

Las AUC plasmáticas en sujetos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina > 50 -80 mL/min), moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 mL/min) y grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, pero sin someterse a diálisis) aumentaron en un 32 %, 74 % y 72 %, respectivamente, en relación con los sujetos con función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, el perfil metabólico cambia y se forma una mayor cantidad de metabolitos activos.

Hay una correlación lineal entre la concentración plasmática de Edoxabán y la actividad anti-factor Xa independientemente de la función renal.

Los sujetos con enfermedad renal terminal sometidos a diálisis peritoneal presentaron una exposición total de un 93 % mayor que los sujetos sanos.

Los modelos farmacocinéticos poblacionales indican que la exposición es aproximadamente dos veces mayor en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-29 mL/min) que en los pacientes con función renal normal (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Las reacciones adversas descritas como frecuentes en ficha técnica son: Hemorragia gastrointestinal inferior y superior, hemorragia bucal y faríngea, hemorragia cutánea de tejidos blandos, hemorragia uretral, hemorragia vaginal (< 50 años), hemorragia en la zona de punción, epistaxis, anemia, náuseas, alteración de las pruebas de función hepática (bilirrubina y GGT), prurito y exantema.

Interacciones.

Inhibidores de la glicoproteína P: Ciclosporina, Dronedarona, Eritromicina y Ketoconazol. La dosis de Edoxabán debe reducirse a 30 mg/día. - Inductores de la glicoproteína P: Rifampicina, Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, hierba de San Juan, etc. Pueden disminuir la exposición a Edoxabán por lo que deben usarse con precaución. - Ácido Acetilsalicílico (AAS).

No se recomienda el uso simultáneo crónico de AAS 300 mg/día con Edoxabán. La administración concomitante de dosis superiores a 100 mg/día de AAS debe realizarse bajo supervisión médica. La experiencia relativa al uso de Edoxabán con terapia doble antiagregante o con fibrinolíticos es muy limitada. - AINE. No se recomienda el uso crónico de AINE con Edoxabán debido al aumento del riesgo de sangrado.

Rivaroxabán (Xarelto).**Mecanismo de acción.**

Es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, con biodisponibilidad oral. La inhibición del factor Xa interrumpe las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación de la sangre, inhibiendo tanto la formación de trombina como la formación de trombos.

Características farmacocinéticas.

Después de una dosis oral de 10 mg la biodisponibilidad absoluta de Rivaroxabán es elevada (80%-100%). El fármaco se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas de 2 a 4 horas después de la ingestión de la dosis, su ingesta con alimentos no afecta.

Efectos secundarios.

Se producen sangrados o anemia en aproximadamente el 3.3% y 1% de los pacientes, respectivamente. Otras reacciones adversas frecuentes fueron náuseas, aumento de la GGT y un aumento de las transaminasas. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, astenia, palidez, mareos cefalea o tumefacción inexplicada.

Interacciones.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp. La administración concomitante de Rivaroxabán con Ketoconazol (400 mg una vez al día) o Ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de Rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de Rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como Ketoconazol, Itraconazol, Voriconazol y Posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de Rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Rivaroxabán en menor grado.

La Claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con Claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

La Eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax media de Rivaroxabán. La interacción con Eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la Eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de Rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la Eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de Rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la Eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El Fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de Rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con Fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

Dada la escasa información clínica disponible con Dronedarona, se debe evitar la administración concomitante con Rivaroxabán.

Después de la administración combinada de Enoxaparina (dosis única de 40 mg) con Rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La Enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de Rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de Rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de Naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada. No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró Rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de Ácido Acetilsalicílico.

El Clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con Rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o de los receptores GPIIb/IIIa.

Se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo Ácido Acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de Rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina (Aldocumar).

Mecanismo de acción.

La Warfarina impide la formación en el hígado de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K. La acción terapéutica completa no se manifiesta hasta que los factores de coagulación circulantes son eliminados por catabolismo normal, lo que ocurre a diferentes velocidades para cada factor.

Aunque el tiempo de protrombina (TP) puede prolongarse cuando se depleciona el factor VII (que tiene la vida media más corta), se cree que los efectos antitrombóticos máximos no se logran hasta que los cuatro factores desaparecen. La Warfarina no tiene efecto trombolítico directo, aunque puede limitar la extensión de los trombos existentes (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

La Warfarina se absorbe fácilmente por el tubo digestivo, ayudada por su solubilidad alta en lípidos, y su vida media entre 36 y 42 horas. Esta misma hidrofobicidad hace que cruce la barrera placentaria. La mayoría (99%) de la Warfarina encontrada en el plasma está unida a albúmina. Se excreta en la bilis y la orina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Generalmente se administra en una mezcla racémica de dos enantiómeros, con la forma S siendo la más activa. Sin embargo, la forma S se elimina más rápidamente que la R. Después de

una dosis oral, la Warfarina se absorbe prácticamente en su totalidad con una concentración plasmática máxima observada en las primeras 4 horas.

No hay diferencias apreciables en los volúmenes de distribución después de una dosis única de Warfarina por vía oral o intravenosa, siendo este volumen relativamente pequeño (0.14 litros/kg) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Sin embargo, la fase de distribución es más larga después de la administración oral. Las concentraciones de Warfarina en el plasma fetal son próximas a las de la madre, si bien el fármaco no ha sido detectado en la leche materna, Aproximadamente el 99 % del fármaco se une a las proteínas del plasma (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Metabolismo.

La eliminación de la Warfarina se realiza casi completamente mediante metabolización por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P-450) originando metabolitos hidroxilados inactivos o reducidos. Estos metabolitos son eliminados preferentemente por la orina. Las isoenzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo de la Warfarina incluyen las 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2 y 3A4.

La semi-vida terminal de la Warfarina después de una dosis única es de una semana aproximadamente, si bien la semi-vida efectiva suele ser de una media de 36 y 42 horas. Los estudios realizados con el fármaco marcado radioactivamente han demostrado que el 92 % de la radioactividad se recupera en la orina, en su mayor parte en forma de metabolitos (Vidal Vademecum Spain, 2020).

No existen diferencias significativas en la farmacocinética de la Warfarina en los ancianos y los jóvenes. Sin embargo, las personas mayores (> 60 años) parecen mostrar una respuesta PT/INR mayor de la esperada en respuesta a los efectos anticoagulantes de la Warfarina. A medida que aumenta la edad, se requieren dosis menores de Warfarina para producir el mismo nivel terapéutico de anticoagulación (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La insuficiencia renal parece tener un efecto inapreciable sobre los efectos anticoagulantes de la Warfarina, de modo que no son necesarias restricciones de las dosis. Por el contrario, la insuficiencia hepática puede potenciar los efectos de la Warfarina debido a un deterioro de la

síntesis de los factores de coagulación y una reducción de la metabolización del fármaco (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Hemorragias en cualquier órgano. La influencia de Warfarina sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Efecto inhibido por:

Inductores enzimáticos (Aminoglutetimida, Carbamazepina, Fenazona, Griseofulvina, Fenobarbital, Secobarbital, Rifampicina, H. Perforatum), fármacos que reducen su absorción (Sucralfato, Ácido Ascórbico), vit. K, ginseng, alimentos ricos en vit. K (cereales, brécol, col, zanahorias, menudillos de ave) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efecto potenciado por:

- - Inhibidores enzimáticos (Alopurinol, Dextropropoxifeno, Tramadol, Amiodarona, Ciprofloxacino, Claritromicina, Eritromicina, Norfloxacino, Ofloxacino, Pefloxacino, Cloranfenicol, Cimetidina, Omeprazol, Ranitidina, Cisaprida, Disulfiram, Fluvastatina, Lovastatina, Simvastatina, Fluconazol, Fluorouracilo, Fluoxetina, Fluvoxamina, interferón alfa y beta, Isoniazida, Itraconazol, Lornoxicam, Metronidazol, Saquinavir, Tamoxifeno, Viloxazina, virus gripales inactivos).
- - Fármacos que la desplazan de su unión a proteínas plasmáticas (Ácido Etacrínico, Ácido Nalidíxico, Diclofenaco, Fenilbutazona, Feprazona, Ibuprofeno, Ketoprofeno, Ácido Mefenámico, Sulindaco, Benziodarona, Bicalutamida, Carnitina, Gemfibrozilo, hidrato cloral, Miconazol, Ácido Valproico).
- - Disminución de disponibilidad de vit. K (Levotiroxina, Neomicina, Cefamandol, Clofibrato, Estanozolol).
- - Fármacos que disminuyen la síntesis de factores de coagulación (Danazol, Paracetamol, Quinidina, Quinina, Vitamina E, Etanol).
- - AAS, Diflunisal.
- - Doxiciclina, Tetraciclina (hipoprotrombinémicas).

- - Clindamicina: Puede incrementar la actividad anticoagulante con incremento en los valores de las pruebas de coagulación (TP/INR) y/o sangrado.
- - Otros: Benzbromarona, Propranolol, Piracetam.
- Aumenta tiempo de protrombina con: Sulfametoxazol, Flutamida.
- Disminuye tiempo de protrombina con: Clortalidona, Espironolactona.
- Efecto anticoagulante variable por: Anticonceptivos orales, Fenitoína, Disopiramida, Colestiramina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Anticoagulantes inyectables

Antitrombina III (Atenativ Kavi).

Mecanismo de acción.

Inhibe la coagulación inhibiendo principalmente los factores IIa y Xa. Con menos intensidad, inhibe las formas activadas de los factores IX, XI y XII.

Características farmacocinéticas.

Atenativ es un medicamento llamado antitrombótico (anticoagulante) que contiene antitrombina aislada del plasma humano. La antitrombina es un constituyente normal del plasma humano y un importante inhibidor de la coagulación de la sangre.

Atenativ se usa para tratar pacientes con deficiencia congénita (de nacimiento) de antitrombina, en particular, para prevenir la formación y el desarrollo de coágulos sanguíneos en venas profundas (trombosis venosa profunda) y embolismos (tromboembolismo) en situaciones de riesgo clínico (por ejemplo, durante cirugías o partos) y en asociación con heparina si es necesario.

Efectos secundarios.

Poco frecuentes, reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Efecto aumentado por: heparina (riesgo de hemorragias). Riesgo de sangrado incrementado con: otros inhibidores de la coagulación como p. ej. proteína C activada (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Dalteparina (Fragmin).

Mecanismo de acción.

Fragmin es un producto antitrombótico que contiene una heparina de bajo peso molecular denominada Dalteparina Sódica. La Dalteparina Sódica es una sal sódica de heparina despolimerizada, obtenida por degradación de heparina de la mucosa intestinal porcina con ácido nítrico. La masa molecular media es de 6.000. El porcentaje de fragmentos con una masa molecular superior a 8.000 está entre 15-25 %, y el porcentaje de fragmentos con una masa molecular inferior a 3.000 está entre 5-13 %.

Características farmacocinéticas.

La vida media de la Dalteparina tras su inyección i.v. es de 2 horas, y tras la administración s.c., de 3-4 horas. La biodisponibilidad del principio activo tras su inyección s.c. es de aproximadamente el 90%, y la farmacocinética apenas depende de la dosis. La vida media se prolonga en los pacientes urémicos. La Dalteparina sódica se elimina fundamentalmente por el riñón (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios de Antitrombina III

- Sangrado o moretones inusuales.
- Manchas rojo oscuro bajo la piel o en la boca.
- Vomitar o escupir sangre o material color café que se asemeje a café molido.
- Deposiciones con sangre, negras o alquitranadas.
- Sangre en la orina.
- Orina roja o café oscuro.

- Sangrado menstrual excesivo.
- Mareos o aturdimiento.
- Urticaria, sarpullido.
- Inflamación del rostro, garganta, lengua, labios u ojos.
- Dificultad para tragar o respirar.

Interacciones.

La administración concomitante de fármacos que actúan sobre la hemostasia como los fármacos trombolíticos, otros anticoagulantes, inhibidores plaquetarios, Ácido Acetilsalicílico (AAS), antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antagonistas de la vitamina K y Dextrano, puede potenciar el efecto anticoagulante de Fragmin.

Sin embargo, a menos que exista una contraindicación concreta, los pacientes con enfermedad coronaria inestable, es decir, con angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, deben recibir Ácido Acetilsalicílico en dosis bajas por vía oral.

Dado que las dosis analgésicas/antiinflamatorias de los AINES y AAS reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras y en consecuencia el flujo sanguíneo renal y la excreción renal, debe tenerse especial precaución cuando se administre Dalteparina junto con AINES o dosis elevadas de AAS en pacientes con insuficiencia renal.

Como la heparina ha demostrado que interacciona con la Nitroglicerina intravenosa, dosis elevadas de Penicilina, Sulfinpirazona, Probenecid y Ácido Etacrínico, Citostáticos, Quinidina, antihistamínicos, Digitálicos, Tetraciclinas, tabaco y Ácido Ascórbico, no pueden descartarse estas interacciones para Dalteparina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Enoxaparina (Clexane).

Mecanismo de acción.

La Enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular. Se caracteriza por un peso molecular medio de 4.500 daltons (3.500-5.500). La distribución del peso molecular es la siguiente: fracciones <2.000: <20%, fracciones de 2.000 a 8.000: >68% y fracciones >8.000: <15%.

Posee una actividad anti-Xa elevada (alrededor de 100 UI/mg) y una débil actividad anti-lla o antitrombínica (aproximadamente 28 UI/mg). La relación entre estas dos actividades es de 3,6, aproximadamente (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

Los parámetros farmacocinéticos de la Enoxaparina han sido estudiados a partir de la evolución de las actividades anti-Xa plasmáticas (dosis profilácticas). La determinación se efectúa por método amidolítico, con el patrón internacional LMWH1 (NIBSC).

Tras la inyección por vía subcutánea, la absorción del producto es rápida y completa, directamente proporcional a la dosis administrada en el intervalo 20-80 mg (2.000-8.000 UI), lo que indica que la absorción de la Enoxaparina es lineal. La biodisponibilidad, basada en la actividad anti-Xa, está próxima al 100%.

La actividad anti-Xa plasmática máxima se observa 3 a 4 horas después de la inyección subcutánea y alcanza 0,18, 0,43 y 1,01 UI anti-Xa/ml, tras la administración subcutánea de dosis de 20 mg (2.000 UI), 40 mg (4.000 UI) y 1 mg/kg (100 UI/kg), respectivamente.

El máximo de la actividad anti-lla se observa aproximadamente 4 horas después de la administración de 40 mg (4.000 UI), mientras que no se detecta con un nivel de dosis de 20 mg (2.000 UI), utilizando el método amidolítico convencional. Tras la administración de 1 mg/kg (100 UI/kg), el máximo de actividad anti-lla en plasma es de 0,11 anti-lla/ml (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La semivida de eliminación de la actividad anti-Xa es aproximadamente de 4 horas. La actividad anti-Xa está presente en el plasma durante 16-24 horas después de la administración subcutánea de 40 mg (4.000 UI) de Enoxaparina. Con dosis de 1 mg/kg (100 UI/kg) 2 veces al día, el estado estacionario de $C_{m\acute{a}x}$ de actividad anti-Xa se alcanza entre el 2º y el 6º día del tratamiento.

El hígado es probablemente el lugar principal de biotransformación. La Enoxaparina se metaboliza por desulfatación y/o despolimerización hasta tipos con peso molecular más bajo, consecuentemente con potencia biológica muy reducida.

Excreción: En voluntarios varones sanos, con dosis única de Enoxaparina de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI), por vía subcutánea, la excreción urinaria basada en actividad anti-Xa es del 7,4% y 9,3%, respectivamente, de la dosis administrada. La eliminación de la Enoxaparina y sus metabolitos sucede por las vías renal y biliar.

La vida media de eliminación de actividad anti-Xa se prolonga ligeramente, hasta las 6 ó 7 horas. Ello no requiere un ajuste de dosis o de frecuencia de inyección.

En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 15 ml/min.), la vida media de eliminación aparente de la actividad anti-Xa se prolonga en una hora, tras la administración única subcutánea de una dosis profiláctica de 40 mg (4.000 UI). Ello no requiere un ajuste de dosis o de frecuencia de inyección.

La velocidad de eliminación permanece inalterada en pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis. En los estudios clínicos realizados, los niveles de actividad anti-Xa oscilaron entre 0,25 y 1 UI/ml, en los pacientes en los que las pautas de tratamiento recomendadas fueron eficaces y seguras.

Efectos secundarios.

Hemorragia: La hemorragia puede ocurrir, virtualmente en cualquier localización, principalmente en presencia de factores de riesgo asociados: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procedimientos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Se han comunicado algunos casos de trombocitopenia moderada y ocasionalmente grave asociada con trombosis venosa o arterial (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Tras la inyección subcutánea de Enoxaparina puede aparecer irritación local moderada, dolor y hematoma. En algunos casos, pueden observarse nódulos duros en el lugar de la inyección.

Estos nódulos no contienen Enoxaparina y son más bien el resultado de una reacción inflamatoria. Se resuelven tras varios días y no son causa de interrupción del tratamiento.

Con las HBPM, al igual que con la heparina no fraccionada, se han señalado algunas observaciones raras de necrosis cutánea sobrevenida en el punto de la inyección. Estos fenómenos son precedidos habitualmente por la aparición de púrpura o de placas eritematosas infiltradas y dolorosas, con o sin signos generales. En este caso, es necesario suspender inmediatamente el tratamiento.

Raras manifestaciones alérgicas, cutáneas o generales. En algunos casos, su existencia debe conducir a la detención del tratamiento. Se han comunicado aumentos asintomáticos y reversibles de niveles de enzimas hepáticas.

Entre los efectos secundarios asociados a tratamiento con heparina no fraccionada, la caída de cabello y la cefalea se han comunicado excepcionalmente con Enoxaparina. Igualmente, el riesgo de osteoporosis no se puede excluir, en caso de tratamiento prolongado (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina Sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia, a menos que estén estrictamente indicados. Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación: Ácido Acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos (vía sistémica), incluido Ketorolaco.

Anticoagulantes orales y trombolíticos. Glucocorticoides (vía sistémica): La administración de Enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados. Inhibidores de la agregación plaquetaria: Ticlopidina, Dipyridamol, Sulfinpirazona; Dextrano 40 (vía parenteral) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Heparina (Boxol, Heparina cálcica Roger, Hepraina cálcica Rovi, Hepraina Roger, Heparina sódica leo, Heparina sódica Rovi, Menaven gel).

Mecanismo de acción.

La heparina ejerce su acción anticoagulante mediante la estimulación de la actividad de la antitrombina III (ATIII). Esta acción de la heparina se debe a una secuencia de un pentasacárido único con alta afinidad de unión a la ATIII. Esta secuencia de unión de alta afinidad está presente en sólo un tercio de las moléculas de heparina.

La interacción de la heparina con la ATIII produce un cambio conformacional en la ATIII, que acelera su capacidad para inactivar las enzimas de coagulación de trombina (Factor IIa), el factor Xa, y el factor IXa. De estas enzimas, la trombina es la más sensible a la inhibición por heparina/ATIII. La heparina cataliza la inactivación de la trombina por la ATIII al actuar como una plantilla a la que la enzima se une para formar un complejo inhibidor ternario.

En contraste, la inactivación del factor Xa no requiere la formación del complejo ternario y se produce por la unión de la enzima a la ATIII. Las moléculas de heparina que contienen menos de 18 sacáridos no son capaces de unirse a la trombina y la ATIII simultáneamente.

Por lo tanto, estas moléculas de heparina más pequeñas son incapaces de acelerar la inactivación de la trombina por la ATIII, pero conservan su capacidad para catalizar la inhibición del factor Xa por la ATIII. En dosis más altas que las requeridas para catalizar la actividad de la ATIII, heparina cataliza la inactivación de la trombina por un segundo cofactor de plasma, cofactor II de heparina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

En comparación con las heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo, Enoxaparina, Dalteparina), la actividad anticoagulante de la heparina no fraccionada (HNF) es más heterogéneo debido a que sólo un tercio de las moléculas de HNF tiene actividad anticoagulante mediada por ATIII.

Además, el perfil anticoagulante de la heparina no fraccionada se ve influida por la longitud de la cadena de las moléculas, y el aclaramiento de HNF se ve afectada por su tamaño molecular (por ejemplo, especies de mayor peso molecular se eliminan más rápidamente que las especies de peso molecular inferior).

Se necesita aproximadamente 20 veces más heparina para inactivar la trombina unida a la fibrina (es decir, la superficie) que a la trombina libre. Además, la heparina / ATIII no es capaz de inactivar el factor Xa ligado a las superficies de fosfolípidos dentro del complejo de protrombinasa.

La incapacidad de la heparina para inactivar la trombina unida a la superficie y el factor Xa puede explicar su eficacia limitada en pacientes con angina inestable, angioplastia coronaria de alto riesgo, y trombólisis coronaria (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Debido a que la heparina no puede lisar los coágulos existentes, puede ocurrir la extensión del coágulo por lo que es importante alcanzar concentraciones terapéuticas de heparina rápidamente.

Características farmacocinéticas.

La heparina se debe administrar por vía parenteral debido a que no se absorbe en el tracto gastrointestinal. La respuesta individual después de la inyección subcutánea varía, pero la actividad anticoagulante muestra generalmente un retraso de 1-2 horas. Después de la administración intravenosa, la respuesta es casi inmediata.

Debido a que la heparina tiene una carga altamente negativa, se une a una variedad de proteínas plasmáticas (por ejemplo, glicoproteína-histidina Rish, vitronectina, lipoproteínas, fibronectina, fibrinógeno, factor plaquetario 4, factor de Von Willebrand).

La variabilidad en los niveles plasmáticos de las proteínas de unión a heparina en pacientes con enfermedades tromboembólicas es responsable del efecto anticoagulante impredecible de la heparina. La unión no específica de la heparina a las proteínas y las células también puede explicar su mala biodisponibilidad cuando se administra por vía subcutánea en dosis de <35.000 U/24 h. Debido a su gran tamaño molecular, heparina no atraviesa la placenta y no se distribuye a la leche materna.

El metabolismo de la heparina es complejo. La heparina es metabolizada por un mecanismo de orden cero rápidos, seguido por una eliminación renal de primer orden más lento. En la fase de orden cero, la heparina se une a la superficie de las células (como los macrófagos y las células endoteliales), donde se internaliza y es despolimerizada. Debido a que este proceso es saturable, la semi-vida en plasma de heparina aumenta de 30 min a 150 min medida que aumenta la dosis administrada de 25 U/kg a 400 U/kg (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Existen opiniones contradictorias sobre el efecto de la insuficiencia hepática o renal en la eliminación de la heparina. En la actualidad, la mayoría de los datos indican que la disfunción renal o hepática no tienen ningún efecto significativo sobre la eliminación de heparina.

Después de dosis similares de heparina, los pacientes de edad avanzada (por ejemplo, más de 60 años de edad) pueden tener niveles plasmáticos más altos de la heparina y los tiempos mayores de tromboplastina parcial activada (ya aPTTs) en comparación con pacientes más jóvenes (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

La heparina se debe utilizar con precaución extrema en pacientes con una condición o estado de enfermedad que podría aumentar el riesgo de hemorragia. Esto puede incluir la endocarditis infecciosa, aneurisma disecante de la aorta, úlcera péptica; diverticulitis; enfermedad inflamatoria del intestino; hemofilia; trombocitopenia; menstruación; amenaza de aborto o de otro tipo de sangrado vaginal anormal, enfermedad hepática, hipertensión; cirugía del ojo, cerebro, o cirugía de la médula espinal; punción lumbar; anestesia espinal; tubo de drenaje del estómago o del intestino delgado; y aumento de la permeabilidad capilar.

Individualmente, los inhibidores de la ECA y la heparina pueden causar hiperpotasemia que puede ser grave. Se han reportado concentraciones de potasio en suero superiores a 8 mEq/L durante el tratamiento combinado (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Un riesgo adicional de hemorragia puede ser visto en pacientes tratados con inhibidores plaquetarios (por ejemplo, Aspirina, AAS), agentes trombolíticos (por ejemplo, Alteplasa, Reteplasa, Estreptoquinasa) u otros anticoagulantes (por ejemplo, Warfarina) en combinación con heparina. Sin embargo, la heparina se administra con frecuencia inmediatamente después de la terapia trombolítica.

A pesar del potencial de interacción farmacológica entre la Aspirina, AAS y heparina, la heparina se administra con frecuencia a los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio y que han estado recibiendo Aspirina a dosis bajas.

El efecto anticoagulante de la heparina se ve reforzado por el tratamiento concurrente con la antitrombina III en pacientes con deficiencia hereditaria de AT III. Por lo tanto, con el fin de

evitar el sangrado, puede ser necesario reducir durante el tratamiento con antitrombina III dosis de heparina.

La heparina y la Warfarina a menudo se superponen sin secuelas graves, aunque el riesgo de hemorragia aumenta. Cabe señalar que la heparina también puede prolongar el tiempo de protrombina. Además, un riesgo aditivo de sangrado puede ser visto en pacientes trombocitopénicos que reciben agentes antineoplásicos, globulina antitímocito, o cloruro de estroncio-89 en combinación con la heparina.

Los medicamentos que pueden causar úlceras gastrointestinales y/o hemorragia, tales como Ácido Etacrínico y los AINEs, se deben utilizar durante el tratamiento con heparina con precaución debido al aumento del riesgo de hemorragia gástrica. Además, las grandes dosis de salicilatos (≥ 6 g / día) pueden causar hipoprotrombinemia, un factor de riesgo adicional para el sangrado.

Los AINEs también pueden inhibir la función plaquetaria, con aumento de la posibilidad de hemorragia durante la terapia con heparina. Los agentes, como los anticoagulantes, que retardan la coagulación podrían disminuir la eficacia del porfímero o la terapia fotodinámica con Verteporfina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Los fármacos que causan hipoprotrombinemia aumentan la posibilidad de sangrado cuando se usan concurrentemente con heparina. Estos incluyen Cefamandol, Cefoperazona, Cefotetan, Ácido Valproico, Loracarbef, Metimazol, Propiltiouracilo y, PTU. Además, el Ácido Valproico puede inhibir la agregación de plaquetas. La Cloroquina e Hidroxicloroquina pueden producir trombocitopenia. Estos agentes deben utilizarse con precaución en pacientes que recibieron heparina.

La Nitroglicerina, particularmente la forma intravenosa, se ha informado que antagoniza el efecto anticoagulante de la heparina. Mientras que esta interacción ha sido atribuida a la forma IV de Nitroglicerina y no Nitroglicerina en sí, este agente se debe utilizar con precaución con heparina hasta que se disponga de más datos.

Los efectos anticoagulantes de la heparina se pueden incrementar y prolongar por el uso concomitante de Probenecid. Cuando la Mifepristona, RU-486 se utiliza para la interrupción del

embarazo, el uso concomitante de anticoagulantes está contraindicado debido al aumento del riesgo de hemorragia grave.

Nadroparina (Fraxiparina).

Mecanismo de acción.

Nadroparina ejerce su efecto antitrombótico a través de su acción sobre las serinproteasas de la coagulación, principalmente, retardando la generación de trombina y neutralizando la trombina ya formada.

Nadroparina frente a la heparina estándar tiene mayor actividad fibrinolítica, menor interacción con las plaquetas, y a las dosis habituales no modifica significativamente los tests de la coagulación. Además, su menor unión a las células endoteliales contribuye a prolongar su vida media y la actividad anti-Xa plasmática (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

En cuanto a las propiedades farmacocinéticas han sido determinadas mediante la valoración de la actividad anti-Xa en plasma. Tras inyección subcutánea el pico plasmático aparece alrededor de las 3 horas. La vida media de eliminación es de 8 a 10 horas (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Manifestaciones hemorrágicas en diferentes localizaciones (incluyendo casos de hematoma espinal); elevación de las transaminasas (normalmente de forma transitoria); hematoma y reacción en el lugar de inyección. Después de la evaluación de los datos de farmacovigilancia se ha observado: cefalea (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo el Ácido Acetilsalicílico (u otros salicilatos) y los antiagregantes plaquetarios no se deben administrar concomitantemente con la Nadroparina debido a que pueden incrementar el riesgo de hemorragia. En el caso de angina

inestable y tratamiento de infarto de miocardio sin onda Q, la Nadroparina debe combinarse con Ácido Acetil Salicílico, a una dosis máxima de 325 mg/día.

Cuando se vaya a iniciar el tratamiento anticoagulante oral en pacientes en tratamiento con Nadroparina, se mantendrá el tratamiento hasta que el valor de INR esté estabilizado al valor adecuado (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Inhibidores de la agregación plaquetaria

Ácido Acetilsalicílico (Adiro. Aspirina).

Mecanismo de acción.

El Ácido Acetilsalicílico interfiere con la síntesis de las prostaglandinas inhibiendo de forma irreversible la ciclooxigenasa, una de las dos enzimas que actúan sobre el Ácido Araquidónico. La ciclooxigenasa existe en forma de dos isoenzimas: la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Estas isoenzimas están codificadas por genes diferentes, presentes en lugares diferentes (la COX-1 está presente sobre todo en el retículo endoplásmico, mientras que la COX-2 se encuentra en la membrana nuclear) y tienen funciones diferentes (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La COX-1 se expresa en casi todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas en respuesta a estímulos hormonales, para mantener la función renal normal, así como la integridad de la mucosa gástrica y para la hemostasis.

La COX-2 se expresa sólo en el cerebro, los riñones, los órganos reproductores y algunos tumores. Sin embargo, la COX-2 es inducible en muchas células como respuesta a algunos mediadores de la inflamación como son la interleukina-1, el TNF, los mitógenos, lipopolisácaridos y radicales libres (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

El Ácido Acetilsalicílico se administra usualmente por vía oral, aunque puede ser administrado por vía rectal en forma de supositorios. Se absorbe rápidamente por el tracto digestivo

si bien las concentraciones intragástricas y el pH del jugo gástrico afectan su absorción. La Aspirina es hidrolizada parcialmente a Ácido Salicílico durante el primer paso a través del hígado y se distribuye ampliamente por todos los tejidos del organismo (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La Aspirina se une poco a las proteínas del plasma, pero debe ser administrada con precaución a pacientes tratados con fármacos que se fijan fuertemente a las proteínas del plasma, como es el caso de los anticoagulantes y antidiabéticos orales (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Después de la administración oral y dependiendo de las dosis administradas se observan salicilatos en plasma a los 5-30 minutos y las concentraciones máximas se obtienen a los 0.25-2 horas. Las concentraciones plasmáticas deben de ser de por lo menos 100 µg/ml para obtener un efecto analgésico y se observan efectos tóxicos con concentraciones superiores a 400 µg/ml. La Aspirina se metaboliza en un 99% a salicilato y otros metabolitos. La semi-vida de eliminación del plasma es de 15 a 20 minutos.

Los salicilatos, pero no la Aspirina, experimentan una cinética de Michaelis-Menten (saturable). En dosis bajas, la eliminación es de primer orden y la semi-vida permanece constante con un valor de 2-3 horas; sin embargo, con dosis más altas, las enzimas responsables del metabolismo se saturan y la semi-vida de eliminación puede aumentar a 15-30 horas. Por esta razón, se requieren entre 5 y 7 días para alcanzarse unas condiciones de equilibrio ("Steady state").

Los salicilatos y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, siendo excretada por la orina la mayor parte de la dosis. Aproximadamente el 75% de la dosis se encuentra en forma de Ácido Salicílico, mientras que el 15% está en forma de conjugados, sobre todo mono- y diglucuronidos. El 10% restante está constituido por salicilato libre. La alcalinización de la orina aumenta la eliminación de salicilato, pero no la de otros metabolitos.

Efectos secundarios.

A nivel gastrointestinal, se observan molestias gástricas en el 2-10% de los sujetos sanos que utilizan dosis normales de Aspirina para combatir la fiebre o algún episodio analgésico ocasional, en el 10-30% de los pacientes cuyas dosis son superiores a 3.5 g y en 30-90% de los pacientes con historia de úlcera péptica, gastritis o duodenitis.

Muchas de estas molestias pueden ser evitadas si la Aspirina se ingiere con alimento o con un gran vaso de agua ya que, para ocasionar los efectos gástricos, la Aspirina debe estar no ionizada. El aumento del pH gástrico aumenta la fracción ionizada de la Aspirina por lo que algunos agentes como la Cimetidina y los antiácidos reducen la incidencia de efectos secundarios (Vidal Vademecum Spain, 2020).

- Sistema nervioso central: La presencia de tinnitus, pérdida de oído y vértigos indican que se han alcanzado unos niveles de salicilatos iguales o superiores a los tóxicos. El tinnitus se observa cuando las concentraciones exceden de 300 µg/ml, y es reversible.
- Hipersensibilidad: Los pacientes con hipersensibilidad a la Aspirina desarrollan una reacción alérgica en las 3 horas siguientes a la administración. Esto ocurre en el 03% de los casos. Los pacientes con urticaria crónica, asma o rinitis muestran una mayor incidencia. Los síntomas incluyen urticaria, angioedema, broncoespasmo, rinitis y shock. En los pacientes asmáticos, la hipersensibilidad se asocia a un broncoespasmo frecuentemente asociado a pólipos nasales.
- Hepatotoxicidad: Se ha descrito una hepatotoxicidad que se presenta como una hepatitis, reversible cuando se discontinúa el tratamiento con la Aspirina. Las lesiones hepáticas consisten en una moderada necrosis celular con degeneración eosinofílica de los hepatocitos e inflamación portal. No se conoce el mecanismo de este efecto sobre el hígado.
- Función renal: El Ácido Acetilsalicílico disminuye el flujo renal y la filtración glomerular en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento crónico con Aspirina ha sido asociado a una nefropatía analgésica con necrosis papilar y nefritis intersticial. Esto puede ser debido a una isquemia medular producida por la inhibición de las prostaglandinas renales o bien a un efecto directo citotóxico.

En casos de intoxicación por sobredosis se ha observado una reducción del aclaramiento de creatinina y necrosis aguda tubular. Sin embargo, a las dosis normales, la Aspirina rara vez produce efectos renales importantes.

- Piel: Pueden ocurrir reacciones dermatológicas después del Ácido Acetil Salicílico, pero estas son muy poco frecuentes. Entre estas hay que destacar urticaria, rash maculopapular

y eritema nodoso. Rara vez se ha asociado la Aspirina a un síndrome de Stevens-Johnson o a una necrólisis epidérmica.

- Hematológicos: Se ha comunicado algún caso de hematotoxicidad. La trombocitopenia secundaria a la Aspirina ha sido descrita en el 27% de 95 casos de desórdenes hematológicos inducidos por la Aspirina. La incidencia de anemia aplástica y agranulocitos fue del 13.6% y 10%, respectivamente (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Acetazolamida: Los salicilatos desplazan la Acetazolamida de sus puntos de unión a las proteínas plasmáticas y también disminuyen la excreción renal de esta. Por lo tanto, los salicilatos pueden desencadenar efectos tóxicos de la Acetazolamida sobre el sistema nervioso central. Por su parte, la Acetazolamida puede aumentar la eliminación urinaria de los salicilatos aumentando el pH urinario (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El riesgo de hemorragias aumenta si se administra Acetazolamida Acetilsalicílico a pacientes bajo tratamiento anticoagulante. La Aspirina desplaza a la Warfarina unida a las proteínas plasmáticas y aumenta el riesgo de hemorragias durante los tratamientos con Warfarina o heparina debido a sus efectos sobre la agregación plaquetaria. Las hemorragias gastrointestinales empeoran cuando se administra Aspirina a pacientes anticoagulados.

Además, en dosis altas, la Aspirina tiene un efecto hipoprotrombinémico. Sin embargo, la Aspirina y la Warfarina pueden usarse si la Aspirina se administra antes de que se inicie el tratamiento con el anticoagulante. De hecho, la administración de Aspirina y de Warfarina ha mostrado reducir la mortalidad en pacientes con prótesis valvulares.

Aunque la Aspirina puede potenciar los efectos anticoagulantes de la heparina, ambos fármacos son frecuentemente utilizados en el tratamiento del infarto agudo de miocardio.

Dado que el Acetazolamida Acetil Salicílico puede producir hemorragias gástricas al inhibir la agregación plaquetaria y aumentar el tiempo de hemorragia, incrementando el riesgo en pacientes tratados con fármacos que ocasionan trombocitopenia como es el caso de los quimioterápicos, la globulina antitrombocito y el estroncio (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La ingestión concomitante de etanol y Aspirina aumenta el riesgo de provocar irritación de la mucosa gástrica y hemorragias gastrointestinales. La ingestión rutinaria de alcohol y Ácido Acetilsalicílico puede causar hemorragias gástricas significativas que pueden pasar o no desapercibidas. La ingestión crónica de alcohol va asociada a trombocitopenia lo que aumenta el riesgo de las hemorragias producidas por la Aspirina.

Los salicilatos, al inhibir la síntesis de la prostaglandina E2 aumentan de forma indirecta la secreción de insulina. De esta manera, los salicilatos reducen los niveles de glucosa en sangre. Este mecanismo explica porque los salicilatos aumentan los efectos hipoglucemiantes de las sulfonilureas, aunque esta potenciación puede ser también debida a un desplazamiento de las sulfonilureas de las proteínas del plasma a las que se encuentran unidas.

En grandes dosis, los salicilatos desacoplan la fosforilización oxidativa, ocasionando una depleción del glucógeno hepático y muscular y, por tanto, hiperglucemia y glucosuria. Por lo tanto, después de una dosis muy alta, la Aspirina puede causar bien hipoglucemia, bien hiperglucemia (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Los fármacos que inhiben la síntesis de las prostaglandinas interaccionan con los inhibidores de la ECA. Se ha observado que la Indometacina bloquea el efecto hipotensor del Captopril en voluntarios normales y en pacientes hipertensos.

Debido a los efectos indirectos de la Aspirina sobre el sistema renina-angiotensina, los efectos hiponatrémicos, antihipertensivos y vasodilatadores de los inhibidores de la ECA pueden ser afectados cuando se utiliza la Aspirina en pacientes con insuficiencia del ventrículo izquierdo o enfermedad coronaria tratados con un inhibidor de la ECA.

Los salicilatos experimentan en los riñones filtración, excreción y reabsorción. Se sabe que cuando el pH urinario aumenta, la excreción renal de los salicilatos aumenta notablemente. Este efecto es de importancia clínica no sólo en caso del bicarbonato sódico, sino también cuando se administran otros antiácidos como el Hidróxido Alumínico Magnésico.

La administración de antiácidos reduce de forma sustancial las concentraciones plasmáticas de salicilatos, en particular cuando se administran dosis elevadas de Aspirina. Aunque los

antiácidos no afectan la absorción gastrointestinal de la Aspirina ni su biodisponibilidad, pueden acelerar su absorción.

Por el contrario, los acidificantes de la orina como el cloruro de amonio pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de salicilatos al aumentar su reabsorción tubular. Este efecto no parece tener gran importancia clínica por ser usualmente la orina de carácter ácido.

Los salicilatos pueden afectar la secreción tubular cuando se administran en dosis elevadas. Este efecto hiperuricémico de los salicilatos y el antagonismo con los efectos uricosúricos del Probenecid y de la Sulfinpirazona se producen solo cuando las concentraciones plasmáticas de salicilatos son bastante elevadas.

Se ha comprobado que la Aspirina inhibe la secreción tubular de canrenona, el metabolito activo de la Espironolactona. Sin embargo, este efecto parece no comprometer los efectos clínicos de la Espironolactona.

Aunque existen controversias sobre el potencial ulcerogénico de los corticosteroides, (Prednisona y otros) hay consenso de que la administración concomitante de Aspirina y corticoides puede aumentar la toxicidad gástrica de la primera y, por tanto, el riesgo de hemorragias gástricas.

Otros fármacos AINES: La combinación de Ácido Acetilsalicílico con otros antiinflamatorios no esteroídicos (por ejemplo, la Indometacina o la Piroxicam) ocasiona efectos aditivos sobre la toxicidad gastrointestinal.

La administración de Aspirina con Celecoxib puede, igualmente aumentar el riesgo de complicaciones gástrica en comparación con el Celecoxib sólo. Sin embargo, como el Celecoxib no tiene efectos sobre la agregación plaquetaria, no puede sustituir a esta como profiláctico del infarto de miocardio u otros episodios isquémicos.

La excreción renal del Metotrexato es la principal vía de eliminación de este fármaco. La administración de Aspirina afecta los procesos de filtración, secreción y reabsorción tubular del Metotrexato retardando la eliminación. Por este motivo, la Aspirina no se debe administrar a pacientes tratados con grandes dosis de Metotrexato.

La vitamina B3, ocasiona un flush cutáneo cuando se administra a dosis mayores que la dosis requerida diaria. Esta vasodilatación cutánea es debida a un efecto de la prostaciclina, una prostaglandina cuya síntesis es bloqueada por la Aspirina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La Aspirina en grandes dosis puede desplazar a la Fenitoína de las proteínas plasmáticas a las que se une este fármaco aumentando sus concentraciones plasmáticas. Sin embargo, el efecto no tiene significancia clínica puesto que la Aspirina también favorece el aclaramiento plasmático de la Fenitoína libre.

De igual forma, los salicilatos desplazan al Ácido Valproico de las proteínas del plasma al mismo tiempo que inhiben el metabolismo hepático del Valproato. En consecuencia, los niveles plasmáticos de este fármaco aumentan habiéndose observado efectos tóxicos del Ácido Valproico poco después de la administración de una dosis de Aspirina.

El uso concomitante de Aspirina y Alendronato (un fármaco utilizado para combatir la osteoporosis) puede aumentar el riesgo de hemorragias gástricas.

Los efectos hipotensores de los beta-bloqueantes pueden ser atenuados por la Aspirina debido a la inhibición de las prostaglandinas renales, lo que reduce el flujo sanguíneo renal, y a la retención de sales y fluidos. Lo mismo puede ocurrir con los diuréticos cuya efectividad puede ser reducida por la inhibición de las prostaglandinas renales (Vidal Vademecum Spain, 2020).

No se reportan efectos adversos de los salicilatos después de la vacuna de la varicela. No obstante, el fabricante de la vacuna a base de virus vivos recomienda evitar el uso de la Aspirina durante 6 semanas después del vacunado.

Se ha asociado el síndrome de Reye, afectando exclusivamente a niños de menos de 15 años con el uso de la Aspirina durante la infección por la varicela. Sin embargo, es muy probable que el virus atenuado de la vacuna presente menos riesgo para el desarrollo de este síndrome (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Dipiridamol (Asasantin, Persantin).

Mecanismo de acción.

El Dipyridamol aumenta el flujo coronario dilatando selectivamente los pequeños vasos de resistencia que suministran sangre al corazón. Esta vasodilatación coronaria implica la acumulación de un compuesto endógeno, la adenosina, que es un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria.

La adenosina induce la vasodilatación estimulando directamente los receptores de adenosina situados en las membranas de las células de los músculos lisos y/o, indirectamente, aumentando los niveles de AMP-cíclico, un inhibidor de la función plaquetaria.

La adenosina también interfiere con la degradación enzimática del AMP-cíclico por las fosfodiesterasas. El Dipyridamol probablemente inhibe la adenosina desaminasa y las fosfodiesterasas, permitiendo que los niveles del AMP-cíclico permanezcan elevados. Los vasos coronarios de la zona isquémica no son afectados por el Dipyridamol, probablemente por estar ya dilatados al máximo (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El mecanismo de acción del Dipyridamol como inhibidor de la agregación plaquetaria está aún sin dilucidar, aunque se cree que puede estar implicado el mismo mecanismo que explica sus efectos vasodilatadores. Las elevaciones del AMP-cíclico inducidas por el Dipyridamol pueden bloquear la liberación de Ácido Araquidónico de los fosfolípidos de la membrana reduciendo la actividad del tromboxano A.

Además, el Dipyridamol estimula directamente la liberación de prostaciclina, que induce una actividad adenilciclasa, aumentando las concentraciones de AMP-cíclico plaquetario y así inhibiendo adicionalmente la agregación plaquetaria (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El Dipyridamol asociado a la Warfarina ha mostrado prolongar la supervivencia de las plaquetas en pacientes con enfermedad valvular y mantener los recuentos plaquetarios en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto. El Dipyridamol sólo no inhibe la agregación plaquetaria y por lo tanto no debe ser administrado en estos pacientes a menos de que se administre simultáneamente un anticoagulante.

El Dipyridamol no reduce el trabajo cardíaco ni altera el consumo de oxígeno por el miocardio, El Dipyridamol intravenoso disminuye moderadamente la presión arterial y aumenta la

frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco en respuesta a su acción vasodilatadora. La administración oral no produce estos cambios hemodinámicos, debido quizás a la baja biodisponibilidad oral.

Características farmacocinéticas.

La absorción del Dipiridamol después de una dosis oral es lenta, variable e impredecible. Se ha observado que la biodisponibilidad oscila entre el 37-66%. Las concentraciones máximas del fármaco en el plasma se producen entre 1 y 3 horas después de la administración oral.

El Dipiridamol se distribuye ampliamente por el organismo, atraviesa la barrera placentaria y es excretado en la leche materna. El fármaco se une extensamente a las proteínas del plasma, en promedio 91-99%, sobre todo a la albúmina, pero también a la glicoproteína ácida alfa-1.

Efectos secundarios.

Suelen ocurrir al principio del tratamiento, son dosis-dependientes y pasajeros y suelen resolverse al seguir el tratamiento. El más frecuente es cefalea vascular (2,3%), mareos (13.6%), síncope, calambres, náuseas, diarrea, rash, prurito y vasodilatación periférica. Suelen también aparecer debilidad y sofocos, aunque son menos frecuentes a menos que se administren dosis altas.

Cuando se administra por vía i.v. el efecto secundario más frecuente suele estar relacionados con sus efectos vasodilatadores e incluyen una exacerbación de la angina preexistente debido al hurto coronario (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Existe un riesgo potencial de hemorragias si el Dipiridamol se administra en combinación con otros fármacos que afectan la hemostasis tales como inhibidores plaquetarios, trombolíticos, anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroídicos. Ácido Valproico, Cefamandol, Cefoperazona o Cefotetan.

Aunque el Dipiridamol ha sido utilizado en combinación con la Aspirina para el tratamiento de desórdenes tromboembólico, en 1988 la "Antiplatelet Trialists Collaboration" concluyó que esta asociación no era más efectiva que la Aspirina sola, así como que el Dipiridamol en monoterapia no era adecuado para el tratamiento de afecciones tromboembólicas.

Puede producirse un aumento del riesgo de sangrado si el Dipyridamol es utilizado con agentes que causan una trombocitopenia clínicamente significativa. Pueden producirse notables interacciones con agentes antineoplásicos, globulina antitímocito o cloruro de estroncio-89.

El Dipyridamol inhibe el metabolismo de la Adenosina y bloquea la captación de esta por los eritrocitos, incrementando los efectos de la Adenosina si se administra concomitantemente. Pueden ser necesarios reajustes de las dosis de Adenosina si se administran ambos fármacos al tiempo, aunque la duración del efecto de la Adenosina es tan corta que probablemente este efecto no sea importante.

Los fármacos que inhiben la agregación plaquetaria y retardan la formación de coágulos pueden reducir la eficacia de la terapia fotodinámica por Porfímero o Verteporfina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El Dipyridamol puede modular la eficacia del Fluorouracilo, 5-FU. Estudios in vitro han mostrado que el Dipyridamol puede aumentar la citotoxicidad del 5-FU hasta 5 veces. Esta potenciación de la citotoxicidad del 5-FU ha sido atribuida a la inhibición por el Dipyridamol de la dehidropirimidina- deshidrogenase (DPD), una enzima crítica en el catabolismo del 5-FU.

Además, el Dipyridamol inhibe el transporte de nucleósidos en las células, incluyendo el transporte de timidina y altera el metabolismo del 5-FU produciendo un aumento de los niveles de FdUMP al bloquear la salida de la fluorodeoxyuridina de las células. Sin embargo, en estudios aleatorizados, el Dipyridamol no mejoró la respuesta terapéutica al 5-FU (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Ditazol (Ageroplas).

Mecanismo de acción.

Antiagregante plaquetario derivado del núcleo del Difeniloxazol, estructuralmente relacionado con los antiinflamatorios pirazólicos, aunque también con el antiagregante Dipyridamol.

Actúa inhibiendo la síntesis de prostanoïdes, mediante el bloqueo reversible de la ciclooxigenasa. Este efecto impide la síntesis fisiológica de factores antiagregantes (prostaciclina o PGI₂) y proagregantes (tromboxano A₂ o TXA₂), si bien la síntesis del factor antiagregante (prostaciclina) es menos afectada y se recupera más rápidamente.

Posiblemente pueda actuar también de forma similar al Dipyridamol, al impedir la degradación de AMPc e incrementar la concentración de éste en el interior de las plaquetas, como consecuencia del bloqueo del enzima fosfodiesterasa. También posee una ligera acción analgésica y antiinflamatoria (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

El Ditazol es un antiagregante plaquetario, activo por vía oral, utilizado en la prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos.

Efectos secundarios.

En la mayor parte de los casos afectan principalmente al aparato digestivo. Los efectos adversos más característicos son: Ocasionalmente (1-9%): náuseas, dispepsia, vómitos, anorexia, úlcera gástrica, úlcera duodenal (en dosis altas) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

No existen datos sobre las posibles interacciones del Ditazol con otros fármacos. Sin embargo, es muy probable que produzcan efectos aditivos con otros agentes que afecten la hemostasia tales como los anticoagulantes, otros antiagregantes plaquetarios, AINES y trombolíticos.

Además, grandes dosis de salicilatos (> 6 g/día) pueden producir hipoprotrombinemia, un factor de riesgo adicional para el sangrado en pacientes con úlcera gástrica o duodenal (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Epoprostenol (Flolan).

Mecanismo de acción.

Las acciones farmacológicas del Epoprostenol, la vasodilatación de los lechos pulmonares y arteriales sistémicos, y sobre la agregación plaquetaria, están en oposición directa al tromboxano A₂, otra prostaglandina. La acción inhibidora de Epoprostenol sobre la agregación plaquetaria está mediada por la estimulación de la adenilato ciclasa y posterior aumento de AMP cíclico en las plaquetas.

Efectos hemodinámicos de Epoprostenol se deben al aumento de la AMP cíclico en el músculo liso vascular y a la posterior vasodilatación. Los efectos hemodinámicos de Epoprostenol incluyen la disminución de la resistencia vascular pulmonar, el aumento del índice cardíaco, y un aumento del aporte oxígeno. La hipotensión, sin embargo, también es un efecto hemodinámico (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

El Epoprostenol se utiliza por vía intravenosa, si bien se ha utilizado también con éxito en el tratamiento de la hemorragia postparto por vía aerosol. Debido a la rápida hidrólisis a pH fisiológico en la sangre, la administración intravenosa de Epoprostenol requiere infusión continua. Su vida media in vitro se ha estimado en unos 6 minutos. Debido a esta semi-vida media muy corta, los estudios farmacocinéticos con Epoprostenol no son posibles.

El Epoprostenol se metaboliza a 2 principales metabolitos con menos actividad que el compuesto original y 14 metabolitos menores. Los efectos de Epoprostenol se disipan dentro de 2 a 3 minutos de terminar la infusión (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Las reacciones adversas limitantes de las dosis más comunes observados con el Epoprostenol incluyen náuseas / vómitos (32%), cefalea (49%), hipotensión (16%), y el lavado (58%).

Otros efectos adversos también observados durante la dosis aguda que van incluyen dolor de pecho (11%), la ansiedad o agitación (11%), mareo (8%), bradicardia (5%), dolor abdominal (5%), dolor musculoesquelético (3%), disnea (2%), dolor de espalda (2%), diaforesis (1%), hiperestesia / parestesias (1%) y taquicardia (1%).

Otras reacciones adversas observadas con Epoprostenol durante la administración crónica con una tasa de 10% más alta que con escalofríos convencionales son fiebre (síntomas de gripe), dolor en la mandíbula, diarrea y mialgia (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Las infusiones crónicas de Epoprostenol se proporcionan a través de una pequeña bomba de infusión portátil y un catéter venoso central permanente. Durante los ensayos clínicos, el 21% de los pacientes reportaron una infección local, y el 13% de los pacientes reportaron una reacción en el lugar de inyección y dolor.

Durante el seguimiento a largo plazo el 14% de los pacientes desarrollaron sepsis al menos una vez. La tasa de sepsis se estableció en 0,32 infecciones por paciente y año (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Pueden ocurrir nuevas reducciones en la presión arterial cuando el Epoprostenol es administrado con diuréticos, antihipertensivos y vasodilatadores. El Epoprostenol, sin embargo, se ha utilizado de manera segura con Digoxina, diuréticos, vasodilatadores periféricos orales y oxígeno suplementario en ensayos clínicos.

Cuando se utiliza conjuntamente con anticoagulantes u otros agentes antiplaquetarios, el Epoprostenol puede aumentar el riesgo de sangrado. Los pacientes que recibieron el Epoprostenol en los ensayos clínicos, sin embargo, fueron manejados con seguridad con anticoagulantes para reducir el riesgo de embolia pulmonar o sistémica (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Sulodexida (Aterina. Luzone).

Mecanismo de acción.

Se utiliza como hipolipemiante, ya que reduce básicamente los niveles de triglicéridos y de VLDL. Reduce levemente los niveles de colesterol y LDL, y no tiene efecto significativo sobre los de HDL. Actúa liberando una lipoproteinlipasa ligada a los tejidos, que hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y VLDL.

Características farmacocinéticas.

La Sulodexida es un preparado altamente purificado que contiene una heparina de bajo peso molecular y Dermatan sulfato activo por vía oral. Se diferencia de la heparina normal en su prolongada semi-vida plasmática y en sus efectos mucho más reducidos sobre el mecanismo global de la coagulación.

Por el contrario, los efectos lipolíticos son muy superiores a los de la heparina. Los estudios clínicos han demostrado que la administración oral de Sulodexisa produce una actividad fibrinolítica significativa. Así, la Sulodexida libera el factor activador tisular del plasminógeno y reduce los niveles de fibrinógeno y la viscosidad de la sangre (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Contraindicado en pacientes alérgicos a cualquiera de los componentes de la fórmula. Se desconocen sus efectos sobre el desarrollo fetal, por lo que no se aconseja su uso durante el embarazo (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Este medicamento puede aumentar los efectos de los anticoagulantes.

Ticlopidina (Tiklid, Tiklodone).

Mecanismo de acción.

Inhibe la agregación plaquetaria inhibiendo la unión ADP-dependiente del fibrinógeno a la membrana plaquetaria (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

Tras la administración oral de una dosis única estándar de Ticlopidina, la absorción tiene lugar rápidamente y el pico plasmático se alcanza alrededor de las 2 horas de la toma. La absorción es prácticamente completa. La biodisponibilidad de la Ticlopidina es óptima si la administración se realiza tras una comida.

Las concentraciones plasmáticas en equilibrio se obtienen al cabo de 7-10 días de tratamiento a razón de 250 mg dos veces al día. La vida media de eliminación cuando se alcanza el estado de equilibrio es alrededor de 30-50 horas.

Sin embargo, la inhibición de la agregación plaquetaria no está en correlación con las concentraciones plasmáticas del medicamento. Ticlopidina experimenta una importante metabolización a nivel hepático.

Tras la administración oral del producto radiactivo, se encuentra un 50-60% de la radiactividad en orina y el resto en heces. Ticlopidina inhibe fuertemente el citocromo P450 (CYP2B6). También inhibe el CYP2C19 y CYP2D6 con menos potencia (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

Neutropenia, incluyendo neutropenia grave; dolor de cabeza, mareo; diarrea; náuseas; incremento de enzimas hepáticas, fosfatasas alcalinas y transaminasas; erupciones cutáneas (particularmente maculopapulares o urticariales, a menudo acompañadas de prurito, estas erupciones cutáneas pueden ser generalizadas); aumento de niveles séricos de colesterol y triglicéridos (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Combinaciones con riesgo elevado de hemorragia: - Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina ISRSs: como los ISRS afectan a la activación plaquetaria e incrementan el riesgo de hemorragia, la administración concomitante de ISRSs con Ticlopidina se debe realizar con precaución. - Pentoxifilina: debido al incremento del riesgo de hemorragia, la administración concomitante de Pentoxifilina con Ticlopidina se debe realizar con precaución. - Medicamentos asociados con el riesgo de hemorragia: debido a un potencial efecto aditivo se incrementa el riesgo de hemorragia.

La administración concomitante de medicamentos relacionados con el riesgo de hemorragia se debe realizar con precaución. - AINEs (vía general): aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria conjugada con el efecto agresivo de los AINEs sobre la mucosa gastroduodenal) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Si la asociación no puede ser evitada, realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría). - Antiagregantes plaquetarios: aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria). Si la asociación no puede evitarse, se deberá realizar control clínico y biológico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

En caso de implantación tipo stent, Ticlopidina debe asociarse con Ácido Acetilsalicílico a dosis bajas (100-200 mg/día). - Anticoagulantes orales: aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario).

Si la asociación no puede evitarse, se deberá realizar control clínico y biológico estricto (cociente normalizado internacional: INR). - Heparinas: aumento del riesgo hemorrágico (asociación del efecto anticoagulante y del efecto antiagregante plaquetario). Si la asociación no puede evitarse, se deberá realizar control clínico y biológico estricto (tiempo parcial de tromboplastina activada: APTT) (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Los salicilatos (por extrapolación a partir del Ácido Acetilsalicílico), vía general: aumento del riesgo hemorrágico (sinergia de la actividad antiagregante plaquetaria conjugada con el efecto agresivo de los salicilatos sobre la mucosa gastroduodenal). Si la asociación no puede evitarse, realizar control clínico estricto (incluyendo el tiempo de sangría).

Algunas combinaciones que requieren precaución especial: - Teofilina: elevación de los niveles plasmáticos de Teofilina con riesgo de sobredosificación debido a una disminución del aclaramiento plasmático de Teofilina.

Deberá realizarse un control clínico y de los niveles plasmáticos de Teofilina si es necesario. Como también se deberá modificarse la posología de Teofilina durante el tratamiento con Ticlopidina y tras su suspensión. - Digoxina: la administración concomitante de Ticlopidina y Digoxina comporta una ligera disminución (alrededor del 15%) de las tasas plasmáticas de Digoxina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Esto no debería modificar la eficacia terapéutica de Digoxina - Fenobarbital: en el voluntario sano, los efectos antiagregantes plaquetarios de Ticlopidina no se modifican por la administración crónica de Fenobarbital. - Fenitoína: estudios in vitro demostraron que la Ticlopidina no altera la unión a proteínas plasmáticas de Fenitoína.

Sin embargo, las interacciones de la unión a proteínas plasmáticas de Ticlopidina y sus metabolitos no han sido estudiadas in vivo. En raras ocasiones se ha descrito un incremento de los niveles de Fenitoína y toxicidad de la Fenitoína cuando se prescriben conjuntamente.

Debe tenerse precaución al administrarse conjuntamente con Ticlopidina y puede ser útil volver a medir las concentraciones sanguíneas de fenitoína. - S-Ketamina: la administración concomitante de Ticlopidina y S-ketamina puede aumentar los niveles plasmáticos de S-ketamina, principalmente por inhibición de su metabolismo mediado por el CYP2B6.

Otros tratamientos concomitantes: Ciclosporina: en muy raras ocasiones se ha descrito la disminución de las concentraciones plasmáticas de Ciclosporina. Por ello, en caso de administración conjunta de Ticlopidina y Ciclosporina se aconseja monitorizar las concentraciones plasmáticas de Ciclosporina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Triflusal (Disgren).

Mecanismo de acción.

El Triflusal actúa inhibiendo la síntesis de prostanoïdes, mediante el bloqueo irreversible (por acetilación) de la ciclooxigenasa. Este efecto impide la síntesis fisiológica de factores antiagregantes (prostaciclina o PGI₂) y proagregantes (tromboxano A₂ o TXA₂), si bien la síntesis del factor antiagregante (prostaciclina) es menos afectada y se recupera más rápidamente.

Características farmacocinéticas.

Después de su administración oral, el Triflusal es rápidamente metabolizado y eliminado del plasma, principalmente como ácido 3-hidroxi-4-trifluorometilbenzoico (HTB), que también tiene propiedades antiagregantes plaquetarias. Las concentraciones plasmáticas máximas después de una dosis oral de 900 mg fueron de 11.6 y 92.7 mg/L para el Triflusal y su metabolito hidroxilado, respectivamente.

La semi-vida de absorción de 0.44 h y la de eliminación de 0.53 h indican que el Triflusal como tal es rápidamente absorbido y metabolizado. Los valores correspondientes para el metabolito activo son de 2.44 h y 34.29 h, respectivamente (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Aunque no se observó acumulación del fármaco después de 13 días de tratamiento con dosis de 300 mg dos veces al día, los valores de la Cmax aumentaron de forma significativa, tanto en sujetos jóvenes como en pacientes ancianos.

Efectos secundarios.

El 8,3% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso. El 2,8% de los pacientes tratados con este medicamento se ven obligados a suspender el tratamiento. Las reacciones adversas más características son:

Ocasionalmente (1-9%): Hiperacidez gástrica, gastralgia, flatulencia, alteraciones del gusto, náuseas, diarrea, anorexia.

Raramente (<1%): Sofocos, cefalea, mareos, prurito, erupciones exantemáticas, hemorragia gastrointestinal.

Excepcionalmente (<<1%): Úlcera gástrica, úlcera duodenal. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que el paciente experimente algún episodio de hemorragia gastrointestinal, después de haberlo notificado al médico (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Dado que el Triflusal inhibe la agregación plaquetaria, pueden observarse efectos aditivos con otros agentes que afecten la hemostasia tales como los anticoagulantes, otros antiagregantes plaquetarios, AINES y trombolíticos. Además, grandes dosis de salicilatos (> 6 g/día) pueden producir hipoprotrombinemia, un factor de riesgo adicional para el sangrado (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El riesgo de sangrado aumenta cuando el Triflusal se utiliza concomitantemente con fármacos que producen una trombocitopenia clínicamente significativa. Pueden producirse interacciones significativas con fármacos antineoplásicos, globulina antitimocito y cloruro de

estroncio-89. El Triflusal, como otros agentes que actúan sobre la coagulación pueden reducir la eficacia de la terapia fotodinámica como Porfímero o Verteporfina.

El Ginkgo biloba se debe utilizar con precaución en los pacientes tratados con agentes antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes o trombolíticos. El Ginkgo biloba produce unos efectos antiplaquetarios significativos debido a la presencia del ginkgólido-B, un antagonista selectivo del factor activador de las plaquetas (PAF).

Se ha comunicado un caso de hipema espontáneo en un anciano estabilizado con Aspirina cuando se administró Ginkgo, sangrado que desapareció cuando se interrumpió el tratamiento. También se ha asociado el Ginkgo biloba con la aparición de hematomas subdurales espontáneos (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Pueden producirse efectos aditivos si el Triflusal se administra en combinación con jengibre (*Zingiber officinale*) o ajo (*Allium sativum*). El jengibre inhibe el tromboxano sintetasa (un inductor de la agregación plaquetaria) y es un agonista de la prostaciclina. El ajo produce unos efectos antiplaquetarios significativos.

El Tanaceto (*Tanacetum parthenium*) puede potenciar los efectos de los antiagregantes plaquetarios por poseer un efecto inhibitor. Su consumo concomitantemente con el uso de antiagregantes plaquetarios, incluyendo el Triflusal, puede aumentar el riesgo de hemorragias (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El castaño de las Indias (*Aesculus hippocastanum*) puede aumentar el riesgo de hemorragias si se administra a pacientes tratados con anticoagulantes (Enoxaparina, heparina, Warfarina) o antiagregantes plaquetarios (Ticlopidina, Aspirina, etc).

Los efectos del castaño de las Indias se deben a las Esculina, una saponina con actividad antiagregante plaquetaria que actúa mediante un mecanismo todavía desconocido. Se deberán tomar precauciones si se administra esta planta medicinal a pacientes bajo tratamiento con Triflusal (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Inhibidores de la trombina.

La Hirudina.

Mecanismo de acción.

La Bivalirudina es un inhibidor selectivo directo de la trombina, similar al anticoagulante natural hirudina. La Bivalirudina inhibe de forma reversible el lugar catalítico de la trombina neutralizando los efectos de esta, incluyendo la trombina atrapada en los coágulos ya formados. En resumen, la Bivaluridina interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII y otras actividades relacionadas con la coagulación de la sangre.

Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la Bivaluridina desaparecen poco después de la interrupción de un tratamiento. A diferencia de la heparina, la Bivaluridina no requiere antitrombina III para su activación ni sus efectos son inhibidos por el factor IV plaquetario. No se conocen por el momento antagonistas directos a los inhibidores de la trombina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

La Bivalirudina se administra intravenosa o subcutáneamente. En los pacientes sometidos a PTCA, la Bivalirudina muestra una farmacocinética lineal. Las concentraciones máximas en el plasma después de una dosis i.v. se alcanzan a los 2 minutos del bolo o a los 4 minutos cuando la administración tiene lugar por infusión.

La biodisponibilidad por vía subcutánea es del 40% con unas concentraciones máximas que se obtienen a las dos horas de la administración. Los efectos anticoagulantes son visibles inmediatamente después de la inyección i.v. y están relacionados con los niveles plasmáticos. El tiempo de coagulación retorna a la normalidad 1 hora después de la interrupción del tratamiento (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La Bivaluridina es eliminada del plasma por hidrólisis proteolítica y eliminación renal. La semi-vida de eliminación de la Bivaluridina es de 25 minutos en los pacientes con la función renal normal y entre 34 y 57 minutos en los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente. En los pacientes que dependen de la diálisis, la semi-vida de eliminación es de 3.5 horas. Aproximadamente el 25% de la dosis es aclarada por la hemodiálisis (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

El sangrado es la reacción adversa más frecuente después de un tratamiento con Bivaluridina. En un estudio comparativo con heparina (n=2151), la Bivaluridina (n=2161) mostró una menor incidencia de hemorragias en pacientes sometidos a angioplastia percutánea transluminal.

En los sujetos tratados con heparina, las hemorragias retroperitoneales fueron mayores que con la Bivaluridina, mientras que la incidencia de hemorragias en el SNC fue idéntica para ambos fármacos, siendo inferior al 1% (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Otras reacciones secundarias frecuentes observadas durante el tratamiento con Bivaluridina fueron dolor de espalda (42%), dolor (15%), náusea/vómitos (15%/6%), jaquecas (12%) e hipotensión (12%).

Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron dolor abdominal, ansiedad, dispepsia, fiebre, hipertensión, insomnio, nerviosismo, dolor pélvico, bradicardia sinusal y retención urinaria. También se han observado hematomas en el sitio de la inyección (Vidal Vademecum Spain, 2020).

No se conoce ningún antídoto específico para Bivaluridina. Si se produjera una hemorragia severa, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato, realizando si fueran necesarias, transfusiones de sangre. La incidencia de efectos secundarios no-hemorrágicos graves fue del 2% en 2161 pacientes tratados con la Bivaluridina y en el 2% de los pacientes tratados con heparina (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Interacciones.

Se desconoce la seguridad y la eficacia de la Bivaluridina en combinación con otros inhibidores de la agregación plaquetaria que no sean la Aspirina (por ejemplo, los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa). Puede ocurrir un riesgo adicional de sangrado si se administra Bivaluridina a pacientes que reciban otros agentes antiplaquetarios, fármacos trombolíticos (por ejemplo, Alteplasa, Reteplasa, Estreptokinasa), u otros anticoagulantes (por ejemplo, heparina, Warfarina).

En algunos estudios clínicos, los pacientes sometidos a PTCA que recibieron Bivaluridina concomitantemente con heparina Warfarina, o trombolíticos mostraron una mayor incidencia de

episodios de sangrado que los que fueron tratados sólo con Bivalirudina. También puede existir un riesgo aditivo de sangrado en pacientes trombocitopénicos tratados con fármacos antineoplásicos, con globulina antitrombocítica o con estroncio-89.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroídicos también pueden aumentar el riesgo de hemorragias debido a sus efectos antiagregantes plaquetarios y a la posibilidad de inducir hemorragias gastrointestinales (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Desirudina.

Mecanismo de acción.

Inhibidor potente y selectivo de la trombina.

Características farmacocinéticas.

El tiempo medio de absorción de la Desirudina administrada por vía subcutánea es de 4,1; 4,5 y 5,4 horas para niveles de dosis de 0,1; 0,3 y 0,5 mg/kg respectivamente (media global = 4,6 horas). En base a los valores medios del área bajo la curva (AUC), la absorción es completa (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Las concentraciones de Desirudina en plasma aumentan rápidamente tras la administración por vía subcutánea de dosis únicas de 0,1-0,75 mg/kg y alcanzan valores máximos ($C_{m\acute{a}x}$) entre la primera y tercera hora. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC son proporcionales a la dosis.

Efectos secundarios.

Hemorragias. Anemia. Reacciones alérgicas. Hipotensión, tromboflebitis profunda. Náuseas. Fiebre, quiste en el lugar de inyección, hematomas, edema en piernas (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Bivalirudina.

Mecanismo de acción.

La Bivalirudina es un inhibidor selectivo directo de la trombina, similar al anticoagulante natural hirudina. La Bivalirudina inhibe de forma reversible el lugar catalítico de la trombina neutralizando los efectos de esta, incluyendo la trombina atrapada en los coágulos ya formados. En resumen, la Bivalirudina interfiere con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII y otras actividades relacionadas con la coagulación de la sangre.

Al unirse reversiblemente a la trombina, los efectos anticoagulantes de la Bivalirudina desaparecen poco después de la interrupción de un tratamiento. A diferencia de la heparina, la Bivalirudina no requiere antitrombina III para su activación ni sus efectos son inhibidos por el factor IV plaquetario. No se conocen por el momento antagonistas directos a los inhibidores de la trombina.

Características farmacocinéticas.

La Bivalirudina se administra intravenosa o subcutáneamente. En los pacientes sometidos a PTCA, la Bivalirudina muestra una farmacocinética lineal. Las concentraciones máximas en el plasma después de una dosis i.v. se alcanzan a los 2 minutos del bolo o a los 4 minutos cuando la administración tiene lugar por infusión.

La biodisponibilidad por vía subcutánea es del 40% con unas concentraciones máximas que se obtienen a las dos horas de la administración. Los efectos anticoagulantes son visibles inmediatamente después de la inyección i.v. y están relacionados con los niveles plasmáticos.

El tiempo de coagulación retorna a la normalidad 1 hora después de la interrupción del tratamiento. La Bivalirudina es eliminada del plasma por hidrólisis proteolítica y eliminación renal. La semi-vida de eliminación de la Bivalirudina es de 25 minutos en los pacientes con la función renal normal y entre 34 y 57 minutos en los pacientes con insuficiencia renal moderada y severa, respectivamente. En los pacientes que dependen de la diálisis, la semi-vida de eliminación es de 3.5 horas. Aproximadamente el 25% de la dosis es aclarada por la hemodiálisis (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Efectos secundarios.

El sangrado es la reacción adversa más frecuente después de un tratamiento con Bivalirudina. En un estudio comparativo con heparina (n=2151), la Bivalirudina (n=2161) mostró

una menor incidencia de hemorragias en pacientes sometidos a angioplastia percutánea transluminal.

En los sujetos tratados con heparina, las hemorragias retroperitoneales fueron mayores que con la Bivalirudina, mientras que la incidencia de hemorragias en el SNC fue idéntica para ambos fármacos, y fue inferior al 1% (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Otras reacciones secundarias frecuentes observadas durante el tratamiento con Bivalirudina fueron dolor de espalda (42%), dolor (15%), náusea/vómitos (15%/6%), jaquecas (12%) e hipotensión (12%). Otros efectos secundarios menos frecuentes fueron dolor abdominal, ansiedad, dispepsia, fiebre, hipertensión, insomnio, nerviosismo, dolor pélvico, bradicardia sinusal y retención urinaria.

También se han observado hematomas en el sitio de la inyección. No se conoce ningún antídoto específico para Bivalirudina. Si se produjera una hemorragia severa, se deberá interrumpir el tratamiento de inmediato, realizando si fueran necesarias, transfusiones de sangre. La incidencia de efectos secundarios no-hemorrágicos graves fue del 2% en 2161 pacientes tratados con la Bivalirudina y en el 2% de los pacientes tratados con heparina.

Interacciones.

Se desconoce la seguridad y la eficacia de la Bivalirudina en combinación con otros inhibidores de la agregación plaquetaria que no sean la Aspirina (por ejemplo, los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa. Puede ocurrir un riesgo adicional de sangrado si se administra Bivalirudina a pacientes que reciban otros agentes antiplaquetarios, fármacos trombolíticos (por ejemplo, Alteplasa, Reteplasa, Estreptokinasa), u otros anticoagulantes (por ejemplo, heparina y Warfarina).

Ximelagatrán.

Mecanismo de acción.

Es un inhibidor directo de la enzima proteasa serina a-trombina, que es la enzima que convierte el fibrinógeno en fibrina en la cascada fisiológica de la coagulación de la sangre. Ximelagatrán es un agente inhibidor competitivo y reversible que inhibe tanto la trombina

(antitrombina) libre, como la unida a la fibrina, como la agregación plaquetaria inducida por la trombina. Luego de su administración oral, el fármaco se absorbe en forma rápida biotransformándose en Melagatrán, que es la forma activa a nivel sistémico.

Presenta una biodisponibilidad del 23% y logra su máxima concentración plasmática a las 2 horas de administrado, presentando una baja ligadura a las proteínas plasmáticas (< 15%). El metabolismo de Ximelagatrán ocurre en diversos órganos (hígado, riñón, pulmón, intestino) donde se biotransforma a su metabolito activo Melagatrán, que no sufre metabolismo y se excreta inalterado por la orina.

Características farmacocinéticas.

El Ximelagatrán es en realidad el precursor oral del Melagatrán, que es el que ejerce de principio activo. Tras su administración oral, el Ximelagatrán es rápidamente metabolizado a Melagatrán, el cual es excretado principalmente por el riñón. El Melagatrán se mantiene estable en el tiempo, y su metabolismo no se ve alterado por la edad, sexo, peso corporal u origen étnico.

La bioconversión del Ximelagatrán y la eliminación del Melagatrán son independientes del sistema enzimático hepático del citocromo P450, lo que conlleva un bajo potencial de interacción con otros fármacos. Por otra parte, tampoco se han evidenciado interacciones clínicamente relevantes con la comida o alcohol.

Efectos secundarios.

La mayoría de los eventos adversos señalados se relacionan con el mecanismo anticoagulante (hematuria, epistaxis, metrorragia, hematomas) y, ocasionalmente, náuseas, dispepsia, mareos, cefalea, erupción cutánea, prurito, taqui o bradicardia, hipo o hipertensión.

Interacciones.

No se debe asociar con anticoagulantes (heparina, discumarínicos), antiagregantes plaquetarios (Aspirina, Ticlopidina, Clopidogrel, Sulfinpirazona o Dipyridamol), trombolíticos, antagonistas de receptores GP IIb/IIIa. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos y el Dextrán deberán usarse con precaución debido al mayor riesgo hemorrágico.

Dabigatrán.

Mecanismo de acción.

El Dabigatrán Etxilato es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Tras la administración oral, el Dabigatrán Etxilato se absorbe rápidamente y se transforma en Dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El Dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo, reversible y constituye el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina en la cascada de coagulación, su inhibición impide la formación de trombos. El Dabigatrán inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina (Vademecum Spain, 2020).

Características farmacocinéticas.

Después de la administración de una dosis oral, el Dabigatrán Etxilato se transforma rápida y completamente en Dabigatrán. La escisión del profármaco Dabigatrán Etxilato para liberar el principio activo Dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas, constituye la reacción metabólica predominante. La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán tras la administración oral de Etxilato es del 6,5%, aproximadamente.

En los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen a las 0.5-2.0 horas. Después de dosis repetidas, cuando se alcanza el estado estacionario, las concentraciones de Dabigatrán después de dosis de 220 mg son de 270 ng/ml (80-460 ng/ml.). A las 24 horas después de la última dosis, se detectan todavía concentraciones de 40 ng/ml. Los alimentos no afectan a la biodisponibilidad del Dabigatrán Etxilato, pero incrementan en 2 horas el tiempo requerido para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas.

Cuando se administra 1-3 horas después de la cirugía, la absorción de Dabigatrán es relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 6 horas después de la administración en el periodo postoperatorio, debido a factores influyentes como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos independientemente de la formulación oral del medicamento.

Se demostró en un estudio adicional que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de realización de la cirugía. En los días posteriores, la absorción de Dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 2 horas después de la administración del medicamento (Vidal Vademecum Spain, 2020).

El Dabigatrán se une modernamente a las proteínas del plasma (35%) y su volumen de distribución de 60-70L indica una distribución tisular moderada. Dentro del rango de dosis estudiadas, el Dabigatrán muestra una farmacocinética lineal, siendo la $C_{máx}$ y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. La semi-vida de eliminación es de 12-14 horas en voluntarios sanos y de 14-17 horas en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor.

El Dabigatrán se metaboliza por conjugación produciendo 4 acilglucurónidos farmacológicamente activos que constituyen cada uno menos del 10% del Dabigatrán total en plasma. El Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular. El 85% de la dosis se elimina en la orina y 6% en las heces.

La biodisponibilidad del Dabigatrán tras la administración oral es aproximadamente 2,7 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min) que en los que no padecen insuficiencia renal. En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10-30 ml/min), la exposición (AUC) a Dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor.

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios observados con más frecuencia han sido los episodios de sangrado, presentándose en un 14% de los pacientes. Otros efectos adversos encontrados con frecuencia son: Vómitos, náusea, estreñimiento, insomnio, edema periférico y secreción de la herida.

En caso de sobredosis, no existe un antídoto para Dabigatrán y, aunque es dializable, no se dispone de experiencia clínica que demuestre esta actuación. Debido al antecedente del Ximelagatrán, medicamento del mismo grupo retirado del mercado por su toxicidad hepática, en todos los pacientes incluidos en los ensayos se ha estudiado su funcionalidad hepática.

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la incidencia de hepatotoxicidad del Dabigatrán en comparación con Enoxaparina en la duración del tratamiento estudiado. La frecuencia de eventos coronarios agudos fue baja y no hubo diferencias significativas entre los grupos.

Interacciones.

No se recomienda el uso concomitante del Dabigatrán con fármacos que afectan a la coagulación tales como heparinas no fraccionadas y derivados de heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), Fondaparinux, Desirudina, medicamentos trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, Clopidogrel, Ticlopidina, Dextrano, Sulfinpirazona y antagonistas de la vitamina K.

Debe tenerse en cuenta que la heparina no fraccionada puede administrarse a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso central o arterial desobstruido (Vidal Vademecum Spain, 2020).

La Amiodarona es un inhibidor de la proteína transportadora glicoproteína-P y el Dabigatrán es un sustrato de este transportador. Al administrar ambos fármacos simultáneamente, el grado y la velocidad de absorción de la Amiodarona y su metabolito activo DEA no se vieron alterados prácticamente. El AUC y la Cmax de Dabigatrán aumentaron en un 60% y 50% respectivamente.

No se ha establecido claramente el mecanismo de acción. En base a la larga semivida de Amiodarona, la posibilidad de interacción farmacológica puede persistir durante semanas después de la interrupción del tratamiento con Amiodarona. Se recomienda reducir la dosis de Dabigatrán a 150 mg diarios cuando se administra Amiodarona de forma concomitante.

El Dabigatrán Etxilato y el Dabigatrán no son metabolizados por las isoenzimas del sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos in vitro sobre las enzimas del citocromo P450 humano. Por lo tanto, no se prevén interacciones medicamentosas entre el Dabigatrán los fármacos que son metabolizados por estas enzimas o que son inductores de las mismas.

Cuando se administró el Dabigatrán simultáneamente con Diclofenaco, la exposición plasmática de ambos fármacos no se vio alterada, lo que indica que no existe interacción

farmacocinética alguna entre el Dabigatrán Etxilato y el Diclofenaco. Sin embargo, debido al riesgo de hemorragia, especialmente con AINEs con semividas de eliminación >12 horas, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos de hemorragia.

Debe tenerse precaución con los inhibidores potentes de glicoproteína-P como Verapamilo, Claritromicina y otros. La Quinidina está contraindicada cuando se administra el Dabigatrán. Los inductores potentes de glicoproteína-P como Rifampicina pueden disminuir los niveles plasmáticos de Dabigatrán y, por lo tanto, su eficacia. Debe tenerse precaución al administrar estos medicamentos conjuntamente.

Al administrar Dabigatrán conjuntamente con Pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo de Dabigatrán de aproximadamente el 30%. Sin embargo, esta interacción no parece tener consecuencias clínicamente relevantes.

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) es un potente inductor de la glicoproteína-P y puede afectar la eficacia del Dabigatrán. No se recomienda utilizar esta hierba durante un tratamiento con Dabigatrán (Vidal Vademecum Spain, 2020).

Tratamientos físicos o mecánicos.

Retiro de trombo asistido por catéter.

La trombólisis con asistencia por catéter trata bloqueos vasculares y mejora el flujo sanguíneo mediante la disolución de coágulos sanguíneos anormales. Un coágulo sanguíneo, o trombo, puede bloquear el suministro de sangre a ciertas partes del cuerpo y causar un daño grave. La trombólisis con asistencia por catéter utiliza imágenes por rayos X y un catéter para guiar medicamentos especiales o un aparato médico hasta el sitio del coágulo sanguíneo para disolver el bloqueo.

Filtro de vena cava.

Durante la colocación y remoción de filtro en la vena cava inferior (IVC, por sus siglas en inglés), se coloca un aparato de filtración dentro de la IVC, una gran vena en el abdomen que lleva de regreso la sangre desde la mitad inferior del cuerpo hacia el corazón. Los coágulos de sangre en

las venas de las piernas y la pelvis pueden, ocasionalmente, viajar a los pulmones, en donde pueden causar una embolia u obstrucción pulmonar.

Los filtros IVC ayudan a reducir el riesgo de embolia pulmonar, atrapando los grandes coágulos e impidiéndoles llegar al corazón y a los pulmones. Se utilizan en pacientes que no responden o que no pueden ser sometidos a las terapias médicas convencionales tales como los anticoagulantes.

Medias de compresión.

Las medias de compresión graduada (MCG) ayudan a prevenir la formación de coágulos de sangre en las piernas, mediante la aplicación de diferentes grados de presión en distintas partes de la pierna.

Compresión neumática intermitente.

La compresión neumática intermitente (CNI) utiliza una bomba de aire para inflar y desinflar una bolsa hermética envuelta alrededor de la pierna. Esta técnica también se utiliza para evitar que se desarrollen coágulos de sangre durante la cirugía.

Sin embargo, la revisión de los ensayos encontró evidencia contradictoria acerca de si la CNI es mejor que las vendas y las medias de compresión. La compresión neumática intermitente (CNI) es mejor para la cicatrización de las úlceras de la pierna que ninguna compresión.

Algunos estudios indican que la CNI podría ser un complemento beneficioso a las vendas en el caso de algunas úlceras, aunque estos estudios podrían estar sesgados. La administración del tratamiento con CNI de una manera rápida, inflando y desinflando el dispositivo de CNI más rápidamente, dio lugar a que más úlceras cicatrizaran en comparación con un régimen de desinflado más lento.

Guía práctica clínica

Según IHCAI Institute. (2020) una guía de práctica clínica (GPC) es

un conjunto de recomendaciones para mejorar el cuidado sanitario de una condición de salud determinada. Las hay de buena calidad y de calidad dudosa o mala. Algunas están actualizadas y son vigentes y otras no. Unas son sensibles al contexto y son aplicables, otras tienen dificultades en este sentido.

Ambos aspectos son críticos para valorar la aplicabilidad de una GPC. Respecto a la calidad, es primordial que una GPC esté basada en la mejor evidencia disponible en el momento de su elaboración. También es crucial que haya sido elaborada con una robusta y comprobada metodología (p. 2).

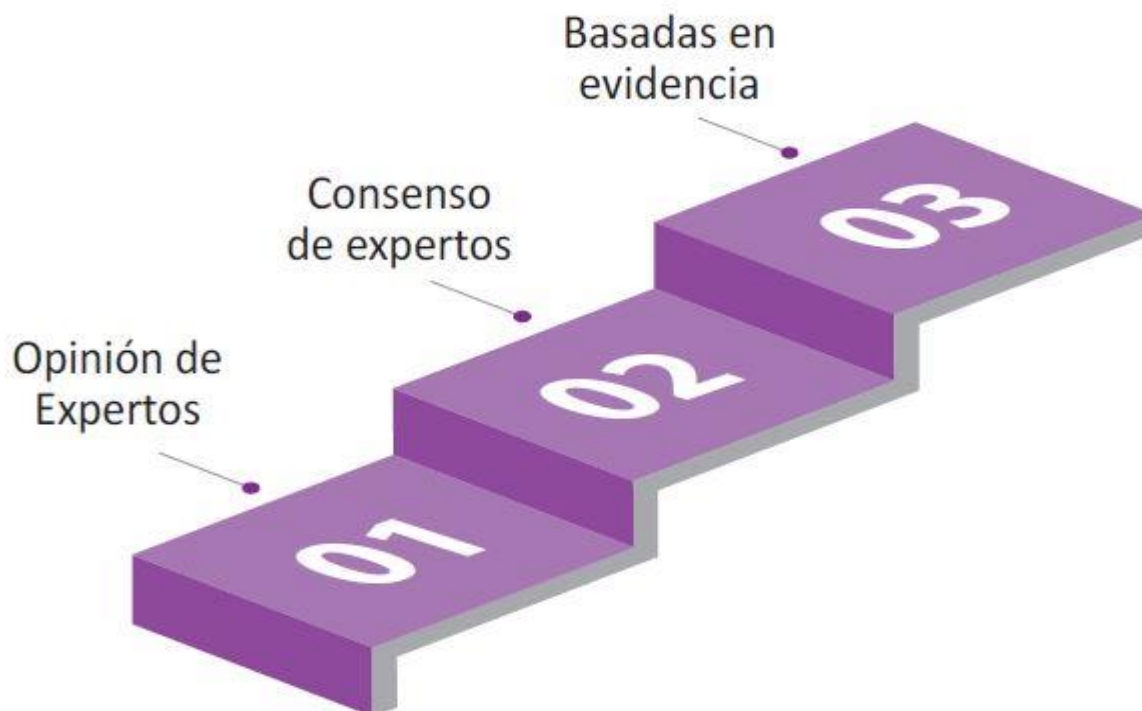
Este tipo de guías son potencialmente útiles para facilitar y mejorar la toma de decisiones clínicas en un tema determinado. Están dirigidas a los profesionales sanitarios, pero también pueden ser de provecho para los pacientes. Hoy día son ampliamente utilizadas en los sistemas sanitarios más avanzados a nivel global.

Las GPC no nacieron basadas en evidencia, sino que inicialmente fueron elaboradas por opinión de expertos y luego por consenso de expertos con una mejora progresiva en la calidad de su desarrollo a través del tiempo. Estos instrumentos fueron mejorando en su metodología (criterios de calidad, grados de recomendación, entre otros) (Alva, García, Gil, Timana, Pimentel y Canelo, 2017).

|La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2007 identificó que sus guías se basaban principalmente en recomendaciones de expertos y rara vez utilizaban métodos sistemáticos basados en evidencias científicas, por lo que impulsaron la creación de un comité revisor de guías (GRC, del inglés 'Guidelines Review Committee') para asegurar la calidad de las mismas mediante metodologías sistemáticas y basadas en evidencia con adopción de la metodología GRADE.

Esto motivo algunas mejoras en sus GPCs, los mayores cambios se registraron en los dominios 'Rigor de desarrollo' (de 30,7% a 68,3%) e 'Independencia editorial' (de 20,9% a 73,6%), llevando a que los métodos de elaboración de guías de la OMS se tornen más sistemáticos y transparentes desde el inicio de la gestión del GRC.

Figura 1. Evolución en el desarrollo de las guías de práctica clínica.



Fuente: Alva *et al*, 2017.

Guías de práctica clínica confiable.

Las GPC son definidas por el Instituto de Medicina (IOM, del inglés Institute of Medicine, de Estados Unidos de América) como 'declaraciones que incluyen recomendaciones destinadas a optimizar la atención al paciente que se elaboraron mediante la revisión sistemática de las evidencias existentes y la evaluación de riesgos y beneficios de las diferentes opciones de cuidados'. Además, para que una GPC sea confiable, la IOM recomienda que estas deben considerar seis criterios importantes (Alva et al, 2017).

GPC confiable o basada en evidencias.

El desarrollo de una GPC basadas en evidencia (GPC-BE) se inicia por la priorización sistemática y explícita de temas o condiciones clínicas. Para la elaboración de GPC-BE se

recomienda que las preguntas clínicas, que deberán ser sistematizadas mediante recomendaciones, se estructuren mediante el formato PICO (por sus siglas en inglés, Patient, intervention, comparison and outcome) o el PIPOH (por sus siglas en inglés, Population, intervention, professionals, outcome and health care) de la colaboración ADAPTE para el desarrollo de GPC adaptadas.

Luego, se identifican y seleccionan las evidencias adecuadas, se evalúa su calidad y finalmente se formulan las recomendaciones. La calidad de la evidencia debiera estar íntimamente relacionada con la fuerza de las recomendaciones, siendo GRADE uno de los métodos más ampliamente difundido y reconocido como completo (Alva et al, 2017).

Figura 2. Guías de práctica confiable.



Fuente: Alva *et al*, 2017.

Finalmente, para la adaptación o adopción de una GPC-BE es necesario valorar su calidad global y para ello se recomienda utilizar el AGREE II que es un instrumento validado internacionalmente y traducido a más de 33 idiomas para evaluar el rigor metodológico de las mismas.

Además, de utilizar un proceso explícito de adaptación/adopción o contextualización de una GPC-BE para lo cual se han propuesto diferentes estrategias, se han identificado 8, entre las que destacan ADAPTE, su versión corta RAPADAPTE y la novedosa GRADE-ADOLOPMENT.

Beneficios

Para Alva *et al* (2017) los beneficios de las GPC-BE en primer lugar para los pacientes al mejorar la calidad del cuidado que reciben y sus resultados en salud. Las guías al recomendar intervenciones de beneficio probado y desalentar el uso de aquellas que son ineficaces han demostrado reducir la mortalidad, el riesgo de infecciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

También se han reconocido beneficios en términos de un mayor acceso a la información mediante la difusión de versiones para los pacientes de las GPC lo que contribuye a tomar decisiones compartidas con su médico tratante en relación a las diferentes opciones de tratamiento.

Para los profesionales en salud, las GPC-BE pueden mejorar la calidad de sus decisiones clínicas, aclaran qué intervenciones son de beneficio probado, reportan la calidad de los datos que la soportan e identifican a aquellas ineficaces.

Por lo tanto, ofrecen recomendaciones explícitas para los médicos que dudan de cómo proceder, revierten creencias de prácticas anticuadas, mejoran la consistencia de la atención y ofrecen recomendaciones autorizadas que tranquilizan a los profesionales sobre la idoneidad de sus decisiones.

Además, las GPC-BE proveen herramientas para mejorar la calidad de atención como la lista de recomendaciones, rutas de cuidados críticos, algoritmos, criterios de auditoría entre otros (Alva *et al*, 2017).

Las GPC-BE son un punto de referencia para las auditorías de las prácticas clínicas y hospitalarias: las pruebas de ayuda diagnóstica, los tratamientos y los objetivos de tratamiento recomendados en las guías proporcionan medidas de proceso (criterios de revisión) para calificar el cumplimiento de las mejores prácticas de cuidado.

La evaluación crítica de la evidencia, que se utilizan en el desarrollo de las GPC-BE, identifican defectos de diseño en estudios existentes y reconocen las brechas de evidencia que pueden reorientar el trabajo de los investigadores médicos y alentar a las agencias de financiamiento a apoyar investigaciones que cumplan con esta agenda basada en la efectividad.

Para los sistemas de salud, tanto de proveedores públicos como privados, se ha descrito que las GPC-BE pueden ser útiles para mejorar la eficiencia en el uso de recursos mediante la estandarización de la atención con terapias de beneficio probado y costo-efectivas, al reducir las tasas de admisión, la duración de la estancia hospitalaria y los costos hospitalarios.

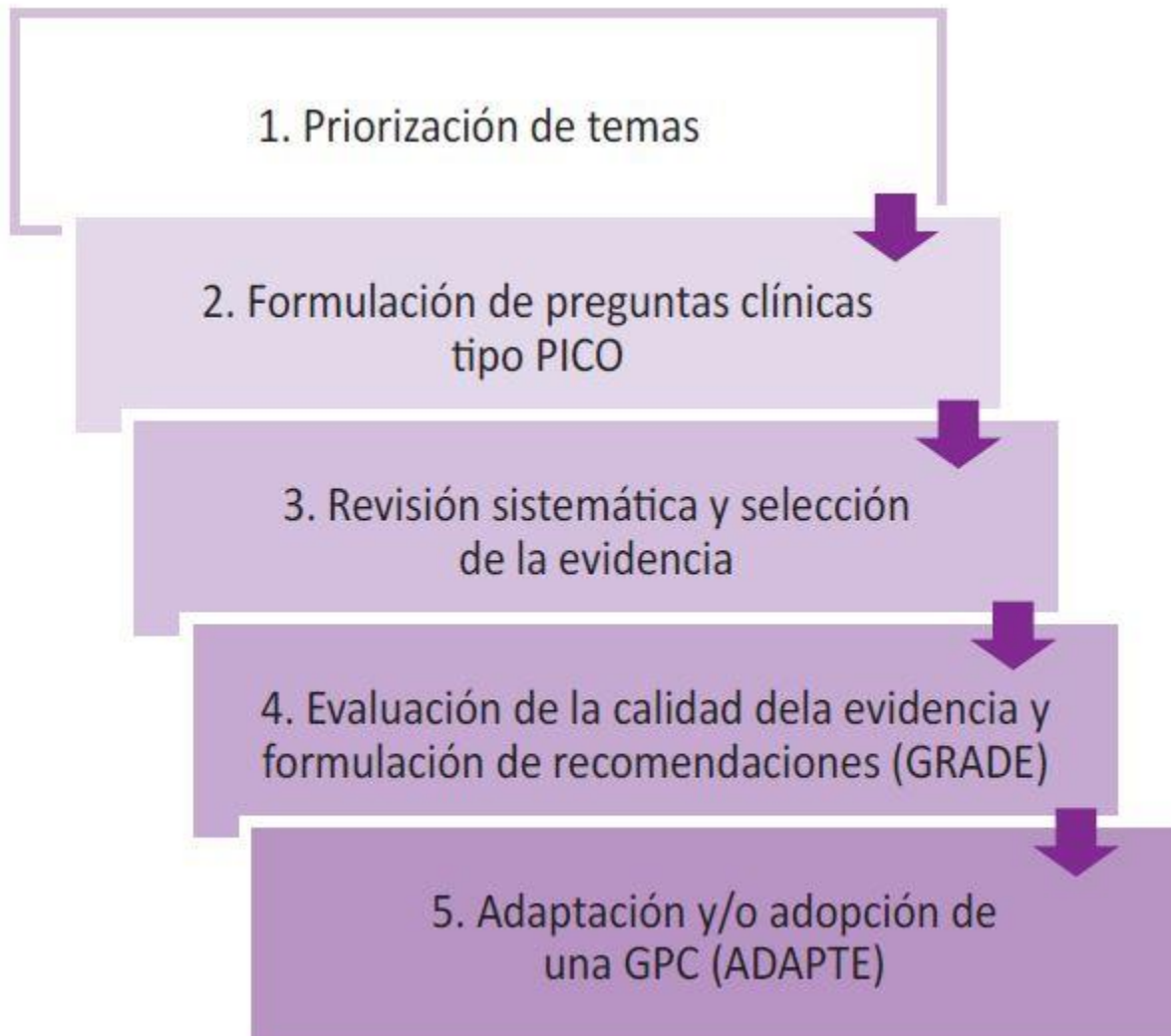
Además, la adherencia a GPC-BE mejora la imagen pública de las instituciones al garantizar un compromiso con la excelencia y la calidad (Alva *et al*, 2017).

Limitaciones

A pesar de los beneficios comprobados en el uso de GPC, estas también pueden presentar limitaciones y riesgos. Una de las más importantes es que sus recomendaciones estén equivocadas o que no se ajusten a las necesidades del paciente individual y fomenten el uso de intervenciones ineficaces, perjudiciales o derrochadoras.

Los factores son varios, siendo un ejemplo la carencia o limitaciones de las evidencias para dar respuesta a un problema de salud. Estas limitaciones pueden ser por problemas en el diseño de los estudios y riesgo de sesgos, inconsistencia de los resultados o estudios con resultados heterogéneos, ausencia de evidencia directa en el grupo de interés e imprecisión de los resultados (Alva *et al*, 2017).

Figura 3. Guías de práctica confiable basadas en evidencia.



Fuente: Alva *et al*, 2017.

Tabla 3. Comparación de métodos de desarrollo de guías de práctica clínica (GPC).

criterio	GPC basada en opinión de expertos	GPC-BE de novo	GPC-BE adaptada
Enfoque	Narrativo	Metodológico, basada en evidencias científicas	Metodológico, basada en evidencias científicas
Documento base	No siempre declarado. Evidencias sin valoración explícita	Evidencias primarias valoradas según criterios de calidad	GPC-BE existente valoradas según criterio de calidad metodológica (AGREE II)
Grupo elaborador de la guía	Variable, usualmente sólo expertos en el tema específico	Multidisciplinario con expertos y metodólogos	Multidisciplinario con expertos y metodólogos
Declaración de conflicto de intereses	Opcional	Obligatorio	Obligatorio
Formulación de preguntas clínicas	Sin formato establecido	Preguntas PICO	Según documento base.
Metodología de desarrollo	No explicitó ni replicable.	Con enfoque de MBE: revisiones sistemáticas/evaluación de calidad de la evidencia/sistema para formular recomendaciones	Con enfoque de MBE: revisiones sistemáticas/evaluación de calidad del documento base y de la nueva evidencia/sistema para formular recomendaciones
Base de datos para búsqueda	No explicitó o no replicable.	Exhaustivo: Medline, Cochrane, Embase, etc.	Exhaustivo: Medline, Cochrane, Embase, etc.
Sistema para elaboración de recomendaciones	No explicitó o no replicable.	Explícito y replicable/con tendencia al uso de GRADE	Explícito y replicable/con tendencia al uso de GRADE
Uso de recursos y costo de elaboración	Bajo	Alto	Mediano

Elaboración propia. PICO: Población, Intervención, Comparador y Outcome; MBE: Medicina Basada en Evidencias; GRADE, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*.

En segundo lugar, porque las recomendaciones implican juicios de valor y estos pueden estar influenciadas por las opiniones, experiencia y la composición del grupo elaborador con el riesgo de que estas sean inferiores a otras opciones existentes o incluso perjudiciales.

En tercer lugar, debido a que en el desarrollo de las guías existen otras perspectivas además de las del paciente en su elaboración, como las del financiador, que pueden generar recomendaciones subóptimas con el fin de controlar los costos, atender a las necesidades de la sociedad o incluso de otros grupos de interés.

Estandarizar las intervenciones mediante GPC con recomendaciones generales en vez de plantear diferentes opciones de intervención podría ignorar la preferencia de los pacientes. Estas limitaciones a su vez pueden perturbar una buena relación médico-paciente.

Para los médicos, las GPC defectuosas pueden comprometer la calidad de las atenciones que estos brindan y generar observaciones o incluso penalidades infundadas a sus prácticas. La existencia de guías con recomendaciones opuestas de diferentes grupos elaboradores puede confundir a los médicos y prolongar el uso de prácticas anticuadas y obsoletas.

Los algoritmos propuestos con secuencia de decisiones binarias (sí/no) a menudo no reflejan la complejidad del acto médico y los procesos de pensamiento paralelos e iterativos inherentes al juicio clínico. También pueden desalentar el desarrollo de investigaciones cuando se concluye inadecuadamente que ciertas intervenciones son ineficaces.

Los sistemas de salud y los financiadores pueden verse perjudicados por GPC cuando se compromete la eficiencia o desperdicia recursos limitados, principalmente cuando se recomiendan intervenciones costosas que son inasequibles.

También pueden generar una disminución o retiro de las coberturas de ciertas intervenciones, o puede darse el caso en el que intervenciones costosas pueden desplazar los recursos siempre limitados desde intervenciones de enfermedades de mayor prevalencia o carga de una población.

Figura 4. Cuidado centrado en la persona.



GPC CON ENFOQUE CENTRADO EN LA PERSONA.

Una de las principales críticas que se realiza a las GPC es que al estandarizar los procesos de atención del paciente general descuida la individualización de la atención. Sin embargo, importantes organismos desarrolladores como NICE han incorporado el enfoque de cuidado centrado en la persona, el que se fundamenta en cuatro principios: 1) Toda persona debe ser tratada con dignidad, respeto y compasión; 2) ofrecer cuidados o tratamientos coordinados; 3) ofrecer cuidados o tratamientos personalizados y; 4) estar capacitado para hacerlo.

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

Esta sección se dedica a describir la forma en que se realiza la investigación, tipo de investigación, población en estudio, instrumentos y tipo de análisis. Se pretende realizar una investigación que brinde los resultados para elaborar una propuesta de guía clínica para el abordaje farmacológico de la trombo-profilaxis en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano con la finalidad de definir el abordaje medicamentoso.

Para lo anterior se acude a un estudio cualitativo en el que se aplicará un análisis documental. Además, una investigación de documentos o guías aplicadas en otros centros hospitalarios. Una vez realizado lo anterior, se establecen los diferentes constructos relacionados con la identificación y la forma en que la información será procesada.

ENFOQUE

Según Hernández, Fernández y Baptista (2010) la investigación cualitativa se enfoca a “comprender y profundizar los fenómenos, explorándolos desde la perspectiva de los participantes en un ambiente natural y en relación con el contexto” (p.364). Este proyecto de investigación se realiza desde lo cualitativo, ya que se busca profundizar en las guías de práctica clínica de otros centros hospitalarios sobre trombo-profilaxis utilizadas durante la prevención y tratamiento de la formación de trombos en personas que se encuentran bajo un régimen hospitalario.

En este sentido, este enfoque corresponde a la presente investigación ya que pretende indagar los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en trombo-profilaxis con la intención de reconocer los medicamentos más eficientes, para lo cual se utilizaran técnicas en donde se reflejaran el sentir de la población en estudio con el fin de construir el conocimiento necesario para elaborar las conclusiones a los objetivos propuestos.

DISEÑO

El alcance del estudio es de tipo descriptivo según Barrantes (2010) definiendo: “que buscan especificar las propiedades importantes de personas, grupos, comunidades o cualquier otro fenómeno que sea sometido a análisis” (p.131), ya que describe las guías de práctica clínica de

otros centros hospitalarios sobre trombo-profilaxis utilizadas durante la prevención y tratamiento de la formación de trombos en personas que se encuentran bajo un régimen hospitalario. Además de las acciones y el grado de importancia de la intervención del profesional en Farmacia en la temática planteada.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Se define como el origen de la información bibliográfica recopilada que se provee información en el análisis del problema en estudio.

Para Gallardo (1992) confirma lo anterior diciendo: “Fuente de información se refiere a cualquier objeto, persona, situación o fenómeno cuyas características permiten leer en él y procesarla como conocimiento acerca de un objeto de discernimiento o estudio” (p.57).

Además, reitera Gallardo (1992) que: “Las fuentes de información sobre el objeto de estudio entregan información complementaria o accesoria y también dan criterios de discernimiento respecto del objeto específico de estudio” (p.59). De acuerdo con lo expuesto por estos autores las fuentes de información tienen ciertas características que permiten leer en ellas y aportan información importante para el estudio.

Fuentes primarias

Son aquellas que poseen información recabada por ellas mismas y no por segundos o terceros, pueden haberse publicado o no.

Gómez (2003) señala que:

Son las que publican o suministran solamente los datos recopilados por ellos mismos. Es importante destacar que, si cierta estadística ha sido preparada, pero no publicada y se suministra a otra persona o entidad que se encarga de publicarla, la fuente que recopiló la información original, sigue siendo la fuente primaria. Lo importante para definir una fuente como primaria es que se haya realizado la recopilación de datos sin importar que se haya publicado o no (p.30).

Dentro de las fuentes primarias utilizadas en la presente investigación se consultará la información suministrada por el Laboratorios Menarini, esto por motivo de la emergencia debido al COVID 19 y el confinamiento.

Fuentes secundarias

Información tomada de fuentes primarias y, por su característica de no provenir de la fuente original, pueden provocar la pérdida de datos existentes o información de valor. Las fuentes secundarias denominadas también historiográficas, según Gómez (2011): “Son las que se elaboran a partir de las fuentes primarias: libros, artículos...” (p.30). Compilaciones, resúmenes y listados de referencias publicadas en un área del conocimiento en particular.

Se consideran fuentes secundarias cualesquiera publicaciones que contengan información recogida por otra fuente. Dentro de las fuentes secundarias a que se recurrió en la búsqueda de la información están:

Tesis de graduación

Publicaciones periodísticas.

Libros

Artículos.

Revistas.

• Criterios de inclusión

Lo criterios de inclusión corresponden a los siguientes:

- Videos, simposios y demás documentos que tengan información de las guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis.
- Videos, simposios y demás documentos que se refieran a los factores de riesgo de la ETV.

• Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión corresponden a los siguientes:

- Videos, simposios y demás documentos que tengan información de forma incompleta sobre el tema en estudio.
- Videos, simposios y demás documentos que no se refieran de los factores de riesgo de la ETV.

Instrumentos

Como técnicas principales para este trabajo se utilizará la revisión bibliográfica, como se muestra seguidamente.

ANÁLISIS DE DOCUMENTOS Y TEXTOS.

El análisis de documentos y textos, se entiende [...] como el conjunto de procedimientos interpretativos y de técnicas de refutación aplicadas a productos comunicativos (mensajes, textos o discursos), o a procesos singulares de comunicación que, previamente registrados, constituyen un documento, con el objeto de extraer y procesar datos relevantes sobre las condiciones mismas en que se han producido, o sobre las condiciones que puedan darse para su empleo posterior (Gaitán, Piñuel 1998, p. 281).

En este sentido, se considera el análisis de documentos varios con el fin de definir una propuesta de guía clínica para el abordaje farmacológico de la trombo-profilaxis de pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano. Asimismo, se revisaron aproximadamente 23 videos de simposios y entrevistas a diferentes profesionales en el área de salud ofrecidos por el Laboratorios Menarini (ver anexo 1).

Descripción y validación de instrumentos

En este apartado se trata de establecer la forma en que se usan los instrumentos y la manera en que se validarán.

Descripción de los instrumentos

Para el análisis de los documentos se dispone de aproximadamente dos horas diarias durante 15 días para la revisión de los videos y entrevistas, donde se extraerán los aspectos más relevantes, de los cuales el investigador tomara las notas pertinentes para luego transcribirlas de acuerdo con los objetivos propuestos.

Procedimiento

Según Rodríguez *et al.* (1996) los datos se construyen y esta construcción se registra por medio de notas, audio o video y se asigna al dato un lenguaje simbólico que lo identifica. Para este estudio se utilizará el análisis documental para obtener los resultados.

Buendía *et al.* (1998) definen el análisis cualitativo de la siguiente forma: “manifestaciones o expresiones que configuran los lenguajes humanos (textos) y a su objeto, con base en elaborar teorías de la subjetividad que expliquen el sentido y significado de las acciones humanas” (p. 289). Dicho análisis tiene como significado la elaboración de teorías a partir de la información que se ha obtenido. Estas teorías deben explicar las vivencias que ha facilitado la población en estudio.

En lo relativo a este tipo de análisis, Rodríguez *et al.* (1996) comentan: “nos referimos a tratamientos de los datos que se llevan a cabo generalmente preservando su naturaleza textual, poniendo en práctica tareas de categorización y sin recurrir a las técnicas estadísticas” (p. 201). En el análisis de los datos se incluye la información como la persona la transmitió, se categoriza y se compara con la teoría, con esto se obtienen porcentajes que explicarán de mejor manera los resultados. Lo anterior se realiza mediante las siguientes etapas, según el mismo autor:

a. Análisis

Consiste en analizar la información recolectada, organizarla según las categorías de análisis, interpretar lo encontrado y confrontarlo con la teoría para obtener los resultados. Este análisis se basa en las categorías iniciales que se plantearon en la metodología y las que surgieron en el proceso propio del método que se emplea. Además, se establece una serie de tareas u operaciones que constituyen el proceso analítico. Estas son:

- Reducción de datos

Consiste en la simplificación por categorías, el resumen, la selección de la información para hacerla abarcable y manejable. La reducción de los datos se hace de manera anticipada o previa, se fiscaliza y delimita la recolección de estos, a partir de las categorías de análisis. Es una forma de preanálisis para definir las variables de cada categoría, entre las cuales se realiza un proceso de selección.

Esta tarea de reducción de datos forma la parte básica del análisis. Se centra en tareas como la segmentación en unidades (categorías de análisis), la categorización o el agrupamiento de los datos por variables dentro de las categorías.

Para la separación en categorías se utilizan los criterios temáticos, esto es en unidades, en función del tema considerando conversaciones, sucesos y actividades que ocurren en la situación estudiada sobre el tema.

- Síntesis y agrupamiento

Es parte de la categorización, ya que esta supone en sí misma una operación conceptual de síntesis, permite reducir el número determinado de unidades a un solo concepto que representa. En el análisis de datos, esta síntesis conceptual va apareada a un agrupamiento físico de las unidades que forman parte de una misma categoría.

- Disposición y transformación de los datos

Consiste en presentar los datos de forma ordenada, especial, abarcable y operativa para dar respuesta al problema en estudio. Se refiere al análisis y a interpretación que se hizo de los datos, a partir de la teoría misma y expresa en un lenguaje distinto al utilizado por las personas que participan en el estudio.

b. Obtención y verificación de conclusiones

Bajo la denominación de conclusiones aparecen generalmente los resultados, los productos de la investigación y la interpretación que se hace de estos. Las conclusiones recogen la relación más o menos compleja, encontrada entre dos o más de las categorías de análisis.

Una herramienta primordial para obtener conclusiones es la comparación. Estas son, por lo tanto, afirmaciones, proposiciones en las que se recogen los conocimientos adquiridos por el investigador en relación con el problema estudiado.

Con la verificación de conclusiones se debe confirmar que los resultados correspondan a los significados e interpretaciones que los participantes atribuyeron a la realidad.

Se logra por medio de intercambio de opiniones con otros especialistas y, al comprobarlo

con los participantes, lo que se valida con la triangulación de los datos encontrados.

Cuadro de operacionalización

De acuerdo con los objetivos de la investigación se elaboran las siguientes categorías de análisis con su conceptualización y técnicas a emplear. Debe mencionarse que, en una investigación cualitativa, las categorías son provisionales y se validarán o cambiarán de acuerdo con los resultados del estudio.

Tabla 4. Matriz de codificación

Objetivo	Categorías	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento
Revisar las guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis utilizadas durante la prevención y tratamiento de la formación de trombos en personas que se encuentran bajo un régimen hospitalario.	Guías de práctica clínica	Formulación de preguntas clínicas. Búsqueda y selección de la evidencia. Evaluación y síntesis de la evidencia. Revisión externa.	Se refiere a las recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar tanto al profesional como al paciente a tomar las decisiones adecuadas cuando el paciente tiene una enfermedad o condición de salud determinada.	Análisis documental.
Examinar los diferentes tratamientos	Tratamientos.	Fármacos más eficientes.	Es un conjunto de medios que se utilizan para aliviar o	Análisis documental.

<p>farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en trombo-profilaxis con la intención de reconocer los medicamentos más eficientes.</p>			<p>curar una enfermedad, llegar a la esencia de aquello que se desconoce o transformar algo.</p>	
<p>Crear una propuesta de guía clínica dirigida hacia los profesionales de salud que ejercen sus funciones en el Hospital Metropolitano, para optimizar el abordaje integral brindado a personas que presentan riesgo o sufren la formación de trombos.</p>	<p>Propuesta</p>	<p>De acuerdo con los anteriores.</p>	<p>Proyecto o idea que se presenta a una persona para que lo acepte y dé su conformidad para realizarlo.</p>	<p>Análisis documental.</p>

Nota: Elaboración propia.

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis.

Cuando se habla de trombo-profilaxis se trata de medicina basada en la evidencia, experiencia y también basada en la consciencia, ya que los profesionales en salud deben considerar más conocimiento científico o simplemente ser más responsables a la hora de estratificar a los pacientes de acuerdo con los factores de riesgo y quirúrgicos que estos tengan.

A partir de los 35 años se ve aumentado el riesgo de trombosis, enfermedades cardiorrespiratorias, insuficiencias hepáticas, cardíacas, renales, sepsis, enfermedad inflamatoria, intestinal, enfermedades autoinmunes, embarazo y puerperio, sobrepeso deshidratación, varices, uso de anticonceptivos orales y trato de trombofilias hereditarias o adquiridas aumentando los factores de riesgo.

Los factores de riesgo moderado van aumentando conforme aumenta la edad. A partir de los 40 años, el riesgo es mayor, la trombosis aumenta con cada década de la vida, igual ocurre con el sobrepeso, este duplica el riesgo posoperatorio de enfermedad tromboembólica venosa inclusive se asocia con problemas de trombosis recurrente el uso de terapia anticonceptiva y terapia de sustitución hormonal el cual es un factor de riesgo importante.

El síndrome de ovarios poliquísticos por acné que está con tratamiento anticonceptivo hormonal puede presentar problemas de trombosis; al igual que pacientes que permanecen inmobilizados más de 48 a 72 horas y los accesos vasculares, no solamente el catéter venoso central sino cualquier acceso vascular aumenta el riesgo de trombosis principalmente el catéter femoral (Vásquez, comunicación personal, 2020).

Existen varias tablas para la medición de riesgos de los pacientes, sin embargo, una de las más claras y aceptadas es la de Caprini, la cual se muestra a continuación:

Tabla 5. Escala de riesgo de Caprini.

1 punto	2 punto	3 puntos	5 puntos
Edad 41-60	Edad 61-74	Edad mayor a 75 años	ACV (último mes)
Cirugía menor	Artroscopia	ETV previa	Artroplastia electiva
IMC mayor a 25 kg/m	Cirugía mayor cielo abierto (mayor a 45 minutos)	Historia familiar de ETV	Fractura de cadera, pelvis o fémur
Insuficiencia venosa crónica	Laparoscopia mayor 45 min	Trombofilia	Politraumatismo menor 30 días
Terapia hormonal	Neoplasia actual o previa	Neoplasia actual o quimioterapia	IMC mayor a 50 kg/m
Enfermedad pulmonar incluyendo neumonía menos 1 mes	Reposo mayor 72 h		Cirugía mayor a 3 h
Sepsis menor a 1 mes	Inmovilización con yeso		
EPOC	Catéter venoso central		
Infarto miocardio	IMC mayor que 40 kg/m		
ICC (último mes)			
Enfermedad inflamatoria intestinal			
Paciente en reposo			
Embarazo o puerperio			
Transfusión menos 1 mes			

Nota: Vásquez, C, 2020.

De acuerdo con lo expresado por los expertos en las guías de práctica clínica sobre tromboprofilaxis, conforme va aumentando el tiempo quirúrgico también va aumentando el riesgo de trombosis y son pacientes que necesitan transfusiones durante la cirugía aumentando el riesgo de trombosis, pacientes con inmovilización prolongada en miembros inferiores, pacientes

deshidratados o con hipovolemia; por ejemplo los pacientes de la tercera edad que se deshidratan por una diarrea también pueden presentar accesos vasculares.

¿Cuál es la recomendación de medidas físicas?

Principalmente el deambular tempranamente en el paciente y uso de medias compresivas.

No obstante, se recomiendan también las medidas físicas combinadas con la tromboprofilaxis farmacéutica como lo son las heparinas de bajo peso molecular, por ejemplo, en pacientes ortopédicos de alto riesgo (**Dr. Carlos Vásquez Ramírez, Guatemala**).

Para el **Dr. Cándido Amador Fernández, de Panamá**, manifiesta que la heparina de bajo peso molecular es la ideal para tratar a los pacientes, es importante utilizar la de bajo peso molecular ya que la actividad anticoagulante, su efecto antitrombótico hemorrágico, vida media, liberación de la vida inhibitoria del factor tisular y el peso molecular son importantes.

Indicando que mientras menor peso molecular tenga la heparina de bajo peso molecular es más efectiva y tiene una mayor biodisponibilidad, por lo que tendrá una vida media mayor y tendrá una dependencia menor de eliminación renal (Amador, 2020).

En otras palabras, entre menor peso molecular tenga la molécula va a tener mayor efecto antitrombótico, inhibiendo más selectivamente el factor 10 gracias a la acción de la antitrombina 3 es importante recordar, que las heparinas no actúan en forma directa inhibiendo el factor 10 ni cuándo se usan inhibiendo el factor 2 activado.

A continuación, se muestra una síntesis de las guías de práctica clínica estudiadas y mencionadas por los videos y simposios para determinar el mejor tratamiento farmacológico para la enfermedad trombótica venosa.

Tabla 6. Síntesis de las guías estudiadas.

NOMBRE	PAÍS DE DONDE PROVIENE	PRINCIPAL RECOMENDACIÓN
SETH	España	Describe a profundidad los anticoagulantes orales directos (ACODs) Dabigatrán Etextilato (Pradaxa®), Rivaroxabán (Xarelto®) y Apixabán (Eliquis®).
NICE	Reino Unido	Recomienda iniciar el tratamiento farmacológico tan pronto sea posible, en un paciente hospitalizado aproximadamente dentro de las primeras 14 horas de internamiento. Tratamiento farmacológico Dabigatrán y Rivaroxabán.
Padua (escala de valoración)	Italia	Recomienda el uso de anticoagulantes parenterales por su superioridad en cuanto a su impacto en mortalidad y dentro de estos se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular como principal opción.

Improve (escala de valoración)	Italia	El único modelo utilizado para valorar el riesgo de sangrado en estos pacientes es también llamado IMPROVE. según IMPROVE (riesgo tromboembólico) y con puntaje igual o mayor a 7 según IMPROVE (riesgo de sangrado) amerita profilaxis farmacológica. Aquellos con riesgo de sangrado, deberán utilizar métodos mecánicos de profilaxis.
ESC	España	El uso de la escala CHA ₂ DS ₂ -VASc.

Nota: Elaboración propia a partir de la revisión bibliográfica realizada.

Tratamientos farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en tromboprofilaxis.

En cuanto a la Guía SETH, describe que los anticoagulantes orales directos (ACODs) están indicados en España para la profilaxis del tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, para la profilaxis del ictus en la fibrilación auricular no valvular (FANV), para el tratamiento de la trombosis venosa profunda/tromboembolismo de pulmón y para la prevención secundaria tras un tromboembolismo venoso (estas dos últimas no financiadas por el Sistema Nacional de Salud).

Por otro lado, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) está evaluando un cuarto fármaco, Edoxabán. Actualmente están comercializados tres ACODs: Dabigatrán Etxilato (Pradaxa®), Rivaroxabán (Xarelto®) y Apixabán (Eliquis®) para la indicación de profilaxis del

tromboembolismo venoso tras cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, y para la prevención del ictus en FANV.

Asimismo, los tres fármacos tienen la indicación de tratamiento del tromboembolismo venoso y prevención secundaria del mismo, sin embargo, dicha indicación no está financiada por el Sistema Nacional de Salud.

De acuerdo con la Guía SETH, la prevención primaria de episodios tromboembólicos venosos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera o cirugía de reemplazo total de rodilla, programadas.

Según datos de una reciente revisión sistemática y metaanálisis publicado en el British Medical Journal, Rivaroxabán se asoció con una reducción significativa del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con Enoxaparina (riesgo relativo, RR 0,48, intervalo de confianza del 95%, 0,31-0,75, $p=0,001$), cosa que no sucede con Dabigatrán (RR 0,71, 0,23 – 2,12; $p=0,54$) ni Apixabán (0,82, 0,41-1,64; $p=0,57$).

Por contra, Rivaroxabán se asoció con un incremento del sangrado clínicamente relevante (RR 1,25, 1,05 – 1,49; $p=0,01$) en comparación con Enoxaparina, mientras que Dabigatrán mostró un riesgo similar a la Enoxaparina (1,12, 0,94 – 1,35; $p=0,21$), tanto para la dosis de 220 mg como la de 150 mg.

En cambio, en el caso de Apixabán, el riesgo de sangrado clínicamente relevante fue significativamente menor al de la Enoxaparina (0,82, 0,69 – 0,98; $p=0,03$). La tasa de sangrado mayor fue similar a la Enoxaparina para los tres ACODs.

Dabigatrán: La dosis recomendada de Dabigatrán es de 220 mg una vez al día (2 cápsulas de 110 mg). Si el tratamiento se inicia el mismo día de la cirugía (1-4 horas después) deberá hacerse con 110 mg, y al día siguiente los 220 mg. Si el tratamiento no se puede iniciar el mismo día de la cirugía, se comenzará con 220 mg una vez al día. Se debe reducir la dosis de Dabigatrán a 150 mg (2 cápsulas de 75 mg) en caso de: – Insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min), ya que dos tercios de la molécula se eliminan por vía renal.

Por dicho motivo hay que evaluar la función renal antes de comenzar el tratamiento y ante cualquier situación en la que se sospeche que pudiera haber un deterioro de la misma

(deshidratación, sepsis, determinadas medicaciones). – Asociación con inhibidores potentes de la glicoproteína-P como son Amiodarona, Quinidina o Verapamilo. Si el paciente tuviera una insuficiencia renal moderada y tiene que tomar Verapamilo, la dosis se reducirá incluso a 75 mg diarios. – Pacientes con edad avanzada con el punto de corte en 75 años.

Hay que tener en cuenta que la función renal está estrechamente unida a la edad, con lo que en estos pacientes es muy importante el control de la misma.

Rivaroxabán: La dosis recomendada es de 10 mg de Rivaroxabán cada 24 horas (dosis única). El tratamiento se iniciará entre 6 y 10 horas tras la cirugía siempre que sea posible. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min.

Apixabán: La dosis recomendada es de 2,5 mg cada 12 horas por vía oral. Donde la dosis inicial debe tomarse entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica. En principio no hay que ajustar la dosis, aunque se recomienda precaución en caso de aclaramiento de creatinina entre 15 y 30 ml/min.

En las fichas técnicas de los tres fármacos se recomienda mantener el tratamiento 10-14 días en caso de cirugía de reemplazo de rodilla y 35 días en caso de reemplazo de cadera. No obstante, las recomendaciones según las guías actuales son mantener el tratamiento 35 días en ambas cirugías.

En este punto, es importante mencionar lo que expresa el **Dr. Francisco Chana Rodríguez**, de España, sobre la Guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH), en cuanto a los pacientes operados antes y después de cirugías mayores se recomienda utilizar trombo-profilaxis mecánica o farmacológica en estos pacientes intervenidos de cirugía mayor la segunda recomendación o sugerencia sería considerar la trombo-profilaxis mecánica especialmente el empleo de medias de compresión, o bien la compresión neumática sobre las medias de compresión gradual.

La cuarta recomendación es el empleo de ambas ya que esta especialmente indicado cuando el riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica es alto y la quinta recomendación no

menos importante es que dependiendo del riesgo de trombosis o de sangrado vasado en las características individuales de cada paciente se harán las recomendaciones.

Sin embargo, los pacientes de alto riesgo de tromboembolismo se recomiendan emplear la trombo-profilaxis combinada más que únicamente mecánica.

Ante la duda de si se debe utilizar trombo-profilaxis extendida o no en los pacientes se llega a las siguientes sugerencias donde se tiene en cuenta que la trombo-profilaxis extendida para los panelistas es de tres semanas, la trombo-profilaxis es de menos de dos semanas y que el empleo posoperatorio temprano es en torno a 12 horas tras la cirugía para la administración de la trombo-profilaxis.

La trombo-profilaxis extendida o sea de más de 3 semanas es lo recomendable en cirugía mayor referente al empleo de utilizarlo antes o después considerándolos siempre posoperatorio, nunca preoperatorio, esto considerando que de esta manera ningún agente farmacológico interfiera en la hemostasia y después se administra posterior a la cirugía.

En España la única heparina de bajo peso molecular que está comercializada para el empleo posoperatorio es el Dabigatrán por ejemplo durante la cirugía ortopédica. Aunado a esto, es el anticoagulante oral que tiene el uso aprobado para estas indicaciones, los anticoagulantes orales directos únicamente tienen empleo e indicación en artroplastia de rodilla y de cadera, por ende, no se recomienda emplear en otras indicaciones quirúrgicas.

En ortopedia se sugiere que se empleen los anticoagulantes orales directos como la heparina de bajo peso molecular y se recomienda que si no se emplean los anticoagulantes orales directos se emplee la heparina de bajo peso molecular ya que es mejor que la heparina no fraccionada.

Referente a la cirugía general mayor se sugiere emplear trombo-profilaxis farmacológica, se sugiere usar heparinas de bajo peso molecular sobre otras alternativas y también, aunque contemplan el empleo de heparinas no fraccionadas se recomiendan más las heparinas de bajo peso molecular. Siempre y cuando el riesgo de sangrado no sea mayor, es recomendable el empleo de trombo-profilaxis farmacológica y el uso de heparina de bajo peso molecular.

En cuanto a los pacientes que se les práctico cirugía mayor ginecológica, se considera el empleo de profilaxis farmacológica en dependencia de los factores de riesgos asociados.

En este sentido, Rueda (2020) expone que es importante hablar sobre lo que es la estratificación de la enfermedad tromboembólica venosa, tenemos que ver primero que vamos a tratar la trombo-profilaxis y asimismo en qué momento va a ser idóneo iniciar el tratamiento con el paciente, un ejemplo son las guías NICE, donde se habla de iniciar el tratamiento farmacológico tan pronto sea posible, en un paciente hospitalizado aproximadamente dentro de las primeras 14 horas de internamiento.

Este tema ha tomado protagonismo debido a que los últimos estudios del 2004 reportaban un 10 o 20% de prevalencia de eventos tromboembólicos venosos intrahospitalarios, sin embargo, en los artículos del 2018, 2019 y 2020 la incidencia es de 50% en pacientes médicos y pacientes quirúrgicos.

Además, Rueda (2020) concuerda que en pacientes quirúrgicos lo que presentan mayor riesgo de mostrar fenómenos tromboembólicos son aquellos que son sometidos a cirugía de rodillas. Otra de las guías es la que se muestra en la Escala de Padua, que consta de la evaluación de once variables con puntuaciones determinadas, considerándose que hay un alto riesgo de desarrollar ETV con una puntuación ≥ 4 .

A partir de lo expuesto por la Dra. Rueda (2020) se resume que la guía NICE, IMPROVE VET y la tabla de estratificación de Caprini y en concordancia con la teoría que se expone en la guía SETH refiere que los pacientes con alto riesgo de una ETV, son aquellos que por lo general duran más de 72 horas encamados, por ejemplo, quienes son sometidos a una artroplastia de rodilla, artroplastia de cadena, cirugía por fractura de cadera, traumatismo mayor, lesión de medula espinal, por lo que se recomienda la utilización de heparinas de bajo peso molecular a dosis de alto riesgo y trombo-profilaxis mecánica.

Por su parte, Barrios (2020) expone el tratamiento con Edoxabán, para iniciar hay notables diferencias entre los anticoagulantes clásicos (Acenocumarol y Warfarina) y los anticoagulantes no vitamina K o NACO. Los anticoagulantes orales clásicos tienen una variabilidad de respuesta interdosis, un estrecho margen terapéutico, ajustes frecuentes y complejos con niveles inadecuados de anticoagulación, peligro de hemorragias, trombosis y embolias, numerosas interacciones con alimentos y fármacos, además de un lento comienzo de acción.

En el caso de los NACO existe un comienzo más rápido, menor interacción con alimentos y fármacos, mayor predictibilidad de efecto y no necesidad de controles.

El esquema de tratamiento de las guías europeas de FA

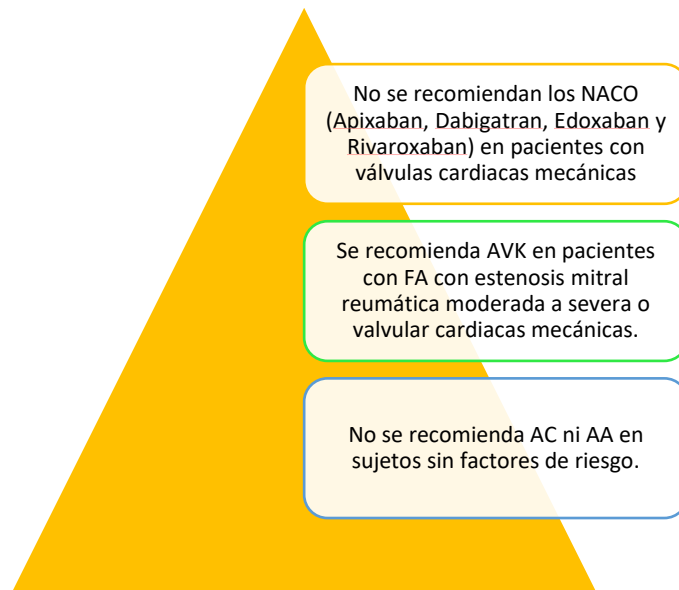
Clase III Nivel B/C: No se recomiendan los NACO (Apixabán, Dabigatrán, Edoxabán y Rivaroxabán) en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas.

Clase I Nivel A: Se recomienda AVK en pacientes con FA con estenosis mitral reumática moderada a severa o valvular cardíacas mecánicas.

Clase III Nivel B: No se recomienda AC ni AA en sujetos sin factores de riesgo.

A continuación, se muestra la figura relacionada con dicho esquema:

Figura 5. Esquema de tratamiento de las guías europeas de FA.



Fuente: Elaboración propia con información de Barrios (2020).

Además, dentro de las exposiciones se habla de los pacientes hospitalizados por COVID-19 donde se indica que tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), en especial aquellos ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI). En este contexto, muchos pacientes pueden precisar profilaxis o tratamiento antitrombótico.

Sin embargo, actualmente no hay un esquema validado sobre dosis y momento de uso de los fármacos antitrombóticos. La instauración del tratamiento debe ser de forma precoz desde el servicio de urgencias en todo paciente hospitalizado y valorando según factores de riesgo trombotico y hemorrágico al paciente ambulatorio que no requiere ingreso.

En síntesis, el uso de las escalas de riesgo citadas en este estudio debe ser tomado en cuenta en la práctica clínica con el fin de utilizar de manera óptima la trombo-profilaxis, acción que se reflejará en mejores desenlaces clínicos y en la optimización de recursos en salud.

Los factores de riesgo usualmente se han desarrollado en un contexto quirúrgico; sin embargo, en los últimos años, se han utilizado distintas formas de estratificación para incluir factores de riesgo de pacientes cuya condición es meramente médica. Estos factores incluyen condiciones individuales de cada paciente, así como factores extrínsecos relacionados con su condición de riesgo. Así, los modelos para valoración de riesgo más importantes actualmente son el Padua e IMPROVE.

El adecuado uso de estos modelos tiene el potencial de brindar acertada trombo-profilaxis tanto en dosis como en duración en el paciente hospitalizado, por medio de técnicas farmacológicas y mecánicas.

La tendencia de trombo-profilaxis primaria para pacientes medicamente enfermos que se hospitalizan, como aquellos con insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar severa, eventos cerebrovasculares isquémicos, cáncer, infección aguda y enfermedad reumatológica, no ha sido lo suficientemente eficaz en disminuir la presencia de tromboembolismo.

Por lo tanto, las guías internacionales se inclinan actualmente hacia una estrategia basada en un abordaje más individualizado utilizando modelos para la evaluación del riesgo.

De ellas, únicamente el modelo Padua e IMPROVE han pasado por validación externa extensiva.

Los modelos para la evaluación de riesgo tromboembólico Padua e IMPROVE, se muestran en la tabla 7 y tabla 8 respectivamente.

Tabla 7. Modelo para la evaluación de riesgo tromboembólico Padua.

Factor de riesgo	Puntaje
Movilidad disminuida	3
Cáncer activo	3
Tromboembolismo venoso previo (se excluye tromboflebitis superficial)	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente (<1 mes)	2
Edad (>70 años)	1
Insuficiencia cardíaca y/o insuficiencia respiratoria	1
Infarto agudo de miocardio o evento cerebrovascular isquémico	1
Tratamiento hormonal activo	1
Obesidad (Índice de masa corporal >30)	1
Proceso infeccioso agudo y/o desorden reumatológico	1
<p>≥4 puntos: alto riesgo <4 puntos: bajo riesgo</p>	
<p>Nota: Spyropoulos AC, Raskob GE. New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. <i>Thromb Haemost.</i> 2017; 117:1-9.</p>	

Tabla 8. Modelo para la evaluación de riesgo tromboembólico IMPROVE.	
Factor de riesgo	Puntaje
Tromboembolismo venoso previo	3
Trombofilia	2
Parálisis de extremidades inferiores	2
Cáncer (activo o historia de cáncer en los últimos 5 años)	2
Inmovilización	1
Estadía en Unidad de Cuidados Intensivos o en Unidad Coronaria	1
Edad >60 años	1
0-1 puntos: bajo riesgo 2-3 puntos: riesgo moderado ≥4 puntos: alto riesgo	

Nota: Spyropolus & Rasko, 2017, p. 119.

Por otro lado, el único modelo utilizado para valorar el riesgo de sangrado en estos pacientes es también llamado IMPROVE. Ver tabla 9.

Tabla 9. Modelo para la evaluación de riesgo de sangrado IMPROVE.	
Factor de riesgo	Puntaje
Falla renal con tasa de filtración glomerular (TFG) 30-59 vs ≥ 60 ml/min/m²	1
Masculino vs femenino	1
Edad 40-80 vs <40 años	1.5
Cáncer activo	2
Enfermedad Reumática	2
Catéter venoso central	2
Unidad de Cuidados Intensivos o Unidad Coronaria	2.5
Falla renal con TFG <30 vs ≥ 60 ml/min/m²	2.5
Falla hepática (International Normalized Ratio/INR>1.5)	2.5
Edad ≥ 85 vs <40 años	3.5
Plaquetas <50 000/mm³	4
Sangrado en los últimos 3 meses	4
Úlcera gastroduodenal activa	4.6
≥ 7 puntos: alto riesgo de sangrado	

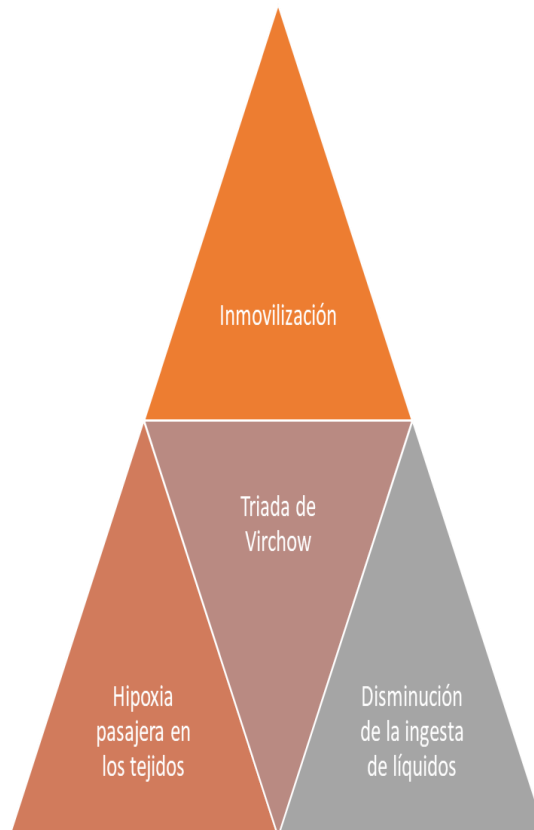
Nota: Spyropolus & Rasko, 2017, p. 119.

Por lo tanto, todo paciente con enfermedad médica con un puntaje mayor o igual a 4 según Padua o mayor o igual a 2 según IMPROVE (riesgo tromboembólico) y con puntaje menor a 7

según IMPROVE (riesgo de sangrado) amerita profilaxis farmacológica. Aquellos con riesgo de sangrado, deberán utilizar métodos mecánicos de profilaxis.

El riesgo en pacientes quirúrgicos es dependiente de factores inherentes a la cirugía y a los riesgos individuales como expresaron los documentos analizados. Con prácticamente cualquier cirugía, se afecta alguno de los puntos de la triada de Virchow:

Figura 6. Triada Virchow.



Nota: Hansrani, Khanbhai & McCollum 2017.

Con respecto al riesgo aportado propiamente por la cirugía, el riesgo se clasifica en

- Bajo riesgo: Cirugía menor y edad menor de 40 años sin factores de riesgo adicionales o cirugía ambulatoria con una estadía esperada menor de 24 horas.
- Riesgo moderado: Paciente que tenga factores de riesgo médicos, cualquier cirugía mayor (no ortopédica), inmovilización previa de más de 72 horas a la cirugía.

- Alto riesgo: Más de 3 puntos de los anteriores, cirugía ortopédica mayor, artroplastia o fractura reciente, cáncer abdominal o pélvico activo, lesión reciente en médula espinal o trauma mayor en los últimos 90 días.

También se ha descrito como alto riesgo cualquier procedimiento que al tomar en cuenta el tiempo anestésico, tome más de 90 min o más de 60 min si la cirugía involucra la pelvis o miembros inferiores, admisión del paciente de manera aguda con una condición inflamatoria o intraabdominal (Leavitt Minichiello & Current, 2019, p. 588).

Ahora bien, recopilando la información sobre los métodos farmacológicos, se ha demostrado que la trombo-profilaxis en pacientes médicos hospitalizados reduce un 60% estos eventos (Spyropoulos & Raskob, 2017), por lo que tal y como mencionaron los expertos el tratamiento debe ser iniciado tan pronto como se identifique el riesgo del paciente.

Tabla 10. Mecanismos de acción de fármacos utilizados en trombo-profilaxis.	
Fármaco	Mecanismos de acción
HBPM	Estimula la actividad de la antitrombina, acelera la capacidad de inactivación del factor Xa
HNF	Estimula la actividad de la antitrombina, acelera la capacidad de inactivación del factor IIa y Xa principalmente
Fondaparinux	Inhibidor del factor Xa
Dabigatrán	Inhibidor directo del factor IIa
Rivaroxabán, Apixabán, Betrixabán	Inhibidores directos del factor Xa

Nota: Weitz, 2018.

La Sociedad Americana de Hematología (ASH) sugiere el uso de HBPM, HNF o Fondaparinux en lugar de anticoagulantes no parenterales como profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso en pacientes agudamente enfermos. Existe la misma recomendación en pacientes quirúrgicos.

Es decir, se aconseja el uso de anticoagulantes parenterales en lugar de anticoagulantes orales directos, esto debido a que estos últimos no han mostrado impacto en la mortalidad y sí un aumento en riesgo de sangrado comparados con las HBPM, en relación con el tromboembolismo venoso (Schünemann, Cushman, Burnett, Kahn, et al, 2018).

Los anticoagulantes orales directos han mostrado disminución del riesgo de tromboembolismo venoso comparado con placebo, como es el caso de Apixabán en pacientes con cáncer, pero estos estudios corresponden al contexto ambulatorio (Carrier, Abou-Nassar, Mallick, Tagalakakis, et al, 2019).

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE) ha recomendado Dabigatrán y Rivaroxabán como una opción de trombo-profilaxis en ciertos pacientes, como los que se han sometido a reemplazo total de cadera o de rodilla (Hansrani et al, 2017).

Se muestra preferencia por las heparinas de bajo peso molecular o el Fondaparinux sobre la heparina no fraccionada debido a su seguridad. Algunos estudios han mostrado por parte de la HBPM mayor reducción en embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda sintomática, sangrado mayor y trombocitopenia inducida por heparina en comparación con la heparina no fraccionada; sin embargo, con poca certeza por el riesgo de sesgos (Hansrani et al, 2017).

Los medicamentos mencionados anteriormente suelen administrarse de forma subcutánea (SC); los principales fármacos utilizados en el contexto hospitalario y las dosis recomendadas se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Principales fármacos utilizados en trombo-profilaxis y sus dosis recomendadas.

Fármaco	Dosis en pacientes con riesgo moderado	Dosis en pacientes con riesgo alto
Enoxaparina	20 mg una vez al día SC	40 mg una vez al día SC
Dalteparina	2500 U una vez al día SC	5000 U una vez al día SC
Fondaparinux	2.5 mg una vez al día SC	2.5 mg una vez al día SC
Heparina fraccionada	no 5000 U cada 12 horas SC	5000 U cada 8 horas SC

Nota: Leavitt et al, 2018; Weitz, 2018; Thrombosis Canada, 2017.

Las guías de la ASH recomiendan el uso de profilaxis farmacológica sobre la mecánica. Sin embargo, en caso de no recibir profilaxis farmacológica por alto riesgo de sangrado, es preferible el uso de métodos mecánicos en comparación con la omisión de los mismos, por las consecuencias que la enfermedad venosa tromboembólica puede tener.

La ASH sugiere el uso de terapia farmacológica o mecánica solas, en lugar de combinadas, esto debido a que la profilaxis mecánica en comparación con la farmacológica parece tener poco o nulo efecto en la mortalidad. Es importante recalcar que se sugiere brindar la profilaxis solamente al paciente hospitalizado y no de forma extendida a nivel ambulatorio, ya que tampoco se ha demostrado que la extensión de esta tenga impacto en mortalidad (Schünemann *et al*, 2018).

Las medidas mecánicas son consideradas como el método de profilaxis más seguro para cirugías o condiciones de los pacientes en las que el riesgo de sangrado es muy elevado, donde el

uso de trombo-profilaxis farmacológica se encuentra contraindicado, como es el caso de una puntuación igual o mayor a 7 en la escala IMPROVE, hemorragia activa, coagulopatías, entre otros (Gazitúa, Saavedra, Conte y Figueroa, 2015).

A pesar de su seguridad, su efectividad solo ha sido comprobada en pacientes quirúrgicos y no se ha descrito su beneficio en el uso concomitante con medidas farmacológicas. Los principales métodos mecánicos consisten en el uso de medias elásticas de compresión gradual (MECG) y la compresión neumática intermitente (CNI).

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Tras revisar las guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis utilizadas en pacientes que se encuentran bajo un régimen hospitalario, se concluye lo siguiente:

- Las guías de práctica clínica sobre trombo-profilaxis consideran la estratificación como un aspecto relevante, tomando en cuenta los factores de riesgo. Además, existe un consenso en estas guías que conforme va aumentando el tiempo quirúrgico aumenta el riesgo de trombosis y son pacientes que necesitan transfusiones durante la cirugía aumentando el riesgo de trombosis, pacientes con inmovilización prolongada en miembros inferiores, pacientes deshidratados o con hipovolemia.
- La guía SETH describe a profundidad los anticoagulantes orales directos (ACODs) Dabigatrán Etxilato (Pradaxa®), Rivaroxabán (Xarelto®) y Apixabán (Eliquis®).
- La guía NICE considera que el tratamiento farmacológico debe iniciarse dentro de las primeras 14 horas de internamiento, especialmente recomiendan el Dabigatrán y Rivaroxabán.
- La escala de valoración de Padua e IMPROVE define los riesgos de sangrado y recomienda el uso de anticoagulantes parenterales por su superioridad en cuanto a su impacto en mortalidad y dentro de estos se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular como principal opción.
- Por su parte para la guía ESC, considera importante el uso de la escala CHA2DS2-VASc, para estratificar a los pacientes de forma adecuada.

Al examinar los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados por los profesionales sanitarios en trombo-profilaxis con la intención de reconocer los medicamentos más eficientes, se concluye lo siguiente:

- De acuerdo con lo analizado, es importante considerar que existen diferentes heparinas de bajo peso molecular en el mercado, como, por ejemplo, Dabigatrán Etxilato, Rivaroxabán y Apixabán, los cuales están indicados de acuerdo a la condición del paciente y el nivel de riesgo que este tenga, tomando en cuenta la Triada de Virchow, que consiste en la inmovilización prolongada del paciente, hipoxia pasajera en los tejidos y la disminución de la ingesta de líquidos.
- En pacientes hospitalizados y específicamente que van a tener algún tipo de cirugía ortopédica se utilizan los anticoagulantes orales, en el posoperatorio se recomienda el Dabigatrán.
- En ortopedia se sugiere que se empleen los anticoagulantes orales directos como la heparina de bajo peso molecular y se recomienda que si no se emplean los anticoagulantes orales directos se emplee la heparina de bajo peso molecular ya que es mejor que la heparina no fraccionada.
- Las guías de la ASH recomiendan el uso de profilaxis farmacológica sobre la mecánica. Sin embargo, en caso de no recibir profilaxis farmacológica por alto riesgo de sangrado, es preferible el uso de métodos mecánicos en comparación con la omisión de los mismos, por las consecuencias que la enfermedad venosa tromboembólica puede tener.
- Según las guías Padua e IMPROVE la profilaxis farmacológica provee una disminución en el riesgo de presentar un evento de hasta un 60%, por ello la importancia de definir de forma temprana la necesidad de su uso. En dichos casos se prefiere el uso de anticoagulantes parenterales por su superioridad en cuanto a su

impacto en mortalidad y dentro de estos se recomienda el uso de heparinas de bajo peso molecular como principal opción.

En relación con la propuesta de guía clínica dirigida hacia los profesionales de salud que ejercen sus funciones en el Hospital Metropolitano, para optimizar el abordaje integral brindado a personas que presentan riesgo o sufren la formación de trombos, se concluye lo siguiente:

- Es importante el empleo de las guías basadas en la evidencia presentada en este documento para mejorar el abordaje de pacientes hospitalizados y que sufren o presentan riesgos de formación de trombos.

En cuanto a la pregunta de investigación: ¿Cuál es el abordaje farmacológico más adecuado al implementar trombo-profilaxis en personas bajo un régimen hospitalario?, se concluye que es fundamental considerar las diferentes escalas de riesgo de sangrado según la enfermedad que presenta el paciente intrahospitalario, el tratamiento farmacológico recomendado para la ETV son Dabigatrán Etxilato, Rivaroxabán y Apixabán, los cuales están indicados de acuerdo a la condición del paciente y el nivel de riesgo que este tenga, tomando en cuenta la Triada de Virchow, que consiste en la inmovilización prolongada del paciente, hipoxia pasajera en los tejidos y la disminución de la ingesta de líquidos.

Recomendaciones

Es importante el abordaje de la enfermedad tromboembólica venosa, ya que la efectividad de la trombo-profilaxis en los enfermos graves es limitada. Tanto en el diagnóstico temprano como en la prevención de este padecimiento es fundamental la participación de un profesional en Farmacia con el fin de que el abordaje sea exitoso.

Se recomienda el empleo de las guías actualizadas y específicas presentadas en este documento para el abordaje farmacológico en el Hospital Metropolitano, en donde se incluyen los pasos a nivel del profesional en Farmacia que se deben realizar para que la intervención sea la adecuada, contemplando los diferentes aspectos y condiciones que puede presentar un paciente hospitalizado.

No se recomienda el uso combinado de medidas farmacológicas y mecánicas ya que no hay evidencia de su beneficio en cuanto a mortalidad con respecto a la monoterapia. Las medidas mecánicas, que incluyen medias elásticas de compresión gradual y la compresión neumática intermitente, han demostrado efectividad principalmente en los pacientes post operados o en situaciones donde el riesgo de sangrado es muy elevado, con bajo impacto en mortalidad y en disminución de riesgo de eventos tromboticos.

Se recomienda utilizar trombo-profilaxis mecánica o farmacológica en estos pacientes intervenidos de cirugía mayor la segunda recomendación o sugerencia sería considerar la trombo-profilaxis mecánica especialmente el empleo de medias de compresión, o bien la compresión neumática sobre las medias de compresión gradual.

Para futuras investigaciones se recomienda el estudio de guías de práctica clínica específicas para los pacientes con cirugías ortopédicas como reemplazo de cadera o rodilla, esto considerando que son los pacientes hospitalizados que tienen poca movilidad.

A continuación, se realizan las recomendaciones pertinentes para una guía básica que se debe seguir:

Se recomienda el uso de trombo-profilaxis farmacológica (HBPM de elección) a dosis estándar sobre dosis intermedias en pacientes hospitalizados con riesgo moderado / alto de ETEV. Se ha visto el beneficio de la Heparina de bajo peso molecular en pacientes hospitalizados al tener propiedades antiinflamatorias que pueden ser un beneficio adicional en la infección por COVID 19, donde las citocinas proinflamatorias están marcadamente elevadas (Guan *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020; Poterucha *et al.*, 2017).

Mientras que el riesgo de ETEV parece ser mayor en pacientes que requieren unidad de cuidados intensivos en comparación con los admitidos en las salas generales, los hallazgos recientes de la autopsia y los datos sobre el momento del diagnóstico de TEV en relación con la hospitalización sugieren claramente que los eventos tromboembólicos también contribuyen a la morbilidad y mortalidad en el paciente ambulatorio (Langer *et al.*, 2020).

Se recomienda el uso de trombo-profilaxis farmacológica asociado a la mecánica (compresión neumática intermitente de elección) en pacientes hospitalizados (según

disponibilidad) para reducir el riesgo de ETEV. Considerando que la trombo-profilaxis mecánica (medias elásticas y compresión neumática intermitente) se puede utilizar en pacientes con mayor riesgo y debe considerarse en los casos que la profilaxis farmacológica está contraindicada.

Debido al perfil favorable de riesgo-beneficio, todos los pacientes inmovilizados y si no existe contraindicaciones, se deberían implementar la profilaxis mecánica (compresión neumática intermitente) (Coppola *et al.*, 2020).

Se recomienda trombo-profilaxis mecánica (compresión neumática intermitente de elección) cuando la trombo-profilaxis farmacológica está contraindicada en pacientes hospitalizados con riesgo de ETEV. Si está indicada la profilaxis farmacológica de TEV, se debe administrar HBPM a dosis estándar en pacientes con alto riesgo de ETEV. En caso de contraindicaciones para la anticoagulación, deben utilizarse medidas físicas (por ejemplo, compresión con medias elásticas) (Langer *et al.*, 2020).

REFERENCIAS

- Alva, C, García, J, Gil, F, Timana, R, Pimentel, P. y Canelo, C. (2017). Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*, 34(4), 317-322. Recuperado de: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000400010&lng=es&tlng=es.
- Alva Diaz, Carlos, García-Mostajo, Jorge A, Gil-Olivares, Fradis, Timana, Raúl, Pimentel, Patricia, & Canelo-Aybar, Carlos. (2017). Guías de práctica clínica: evolución, metodología de elaboración y definiciones actuales. *Acta Médica Peruana*, 34(4), 317-322. Recuperado en 23 de junio de 2021, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172017000400010&lng=es&tlng=es.
- Álvarez, M e Idárraga, S; (2019) Riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes no quirúrgicos. *Arch Hosp Calixto García*. 2019;7(3):301-10. Recuperado de: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/394/340>
- Cardona, J; Cano, A; Cano, L; Cerón, A; Machado, A; Valencia, M y Buitrago, M. (2013) Trombofilaxis en pacientes hospitalizados, ¿estamos haciendo lo correcto? *Rev. Méd. Risaralda* 2013; 19 (1):41-49. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmri/v19n1/v19n1a8.pdf>
- Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, et al. (2019) Apixabán to Prevent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(8): 711-719. <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>

Carrillo, R et al (2011) Guía de práctica clínica para la trombo-profilaxis en la Unidad de Terapia Intensiva. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2011;25(4):227-254

Chaves, O; Duran, D y Fuentes, F. (2019) Trombo profilaxis en el paciente hospitalizado. *Revista Médica Sinergia*. Vol. 4. Num. 7. Julio 2019, e230. DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v4i7.230>

Coples, A (2007) Intervención farmacéutica. En Farmacia Hospitalaria. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) Recuperado de: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1314.pdf>

Cordobés, A. (2002) La evolución del concepto de atención farmacéutica y su repercusión en España. *Offarm*. Vol. 21. Núm. 5. páginas 134-139 (Mayo 2002). Recuperado de: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-la-evolucion-del-concepto-atencion-13032232>

Drobnic, F; Pineda, A; Román, J; Soria, J. y Souto, J. (2015) Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en el deporte. *Apunts sports medicine*. Vol. 50. Issue 188. Pp. 147-159 (October - December 2015) Recuperado de: <https://www.apunts.org/es-guia-practica-clinica-prevencion-diagnostico-articulo-X021337171544100X>

Gazitúa R, Saavedra S, Conte G, Figueroa G. (2015) Trombo-profilaxis en pacientes médicos hospitalizados. ¿A todos por igual? *Rev Hosp Clin Univ Chile* [internet]. 2015 26:185-197. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/trombo-profilaxis_pacientes_hospitalizados.pdf

Hansrani V, Khanbhai M, McCollum C. (2017) The Prevention of Venous Thromboembolism in Surgical Patients. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 906:1-8. https://www.doi.org/10.1007/5584_2016_100

Henríquez, P (2020) Un viaje al futuro de la anticoagulación oral. Recuperado de: <https://vimeo.com/461487224/02e53d4fb8>

IHCAI Institute. (2020) Guías de Práctica Clínica. Recuperado de: <https://ihcai.org/es/nuestros-servicios/guias-de-practica-clinica/>

Leavitt AD, Minichiello T. (2019) *Current Medical Diagnosis & Treatment.* 58 ed. New York: McGraw-Hill; 2019. p573-588.

Martín, J; S. Cadenas, D; González, A. Oterino, P. Álvarez, P y Sánchez, P. (2017) Hipertensión pulmonar (II). Enfermedad tromboembólica venosa. *Medicine.* 2017;12(45):2674-82

Organización Mundial de la Salud (2021) Definición de factores de riesgo. Recuperado de: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.

Robles, A. y Acuña, J. (2012) Evaluación de la trombo-profilaxis en los pacientes ingresos en el HSJ, abril a junio 2012. *Rev Cl EMed UCR.* Recuperado de: <http://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/14763/10429-14931-1-SM.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

San Norberto, Enrique, Alonso, N, Arroyo, A, Haro, J; Frías, M. Romera, A, Solanich, T, Martí, X y Rial, R. (2020). Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en la era COVID-19. Recomendaciones del capítulo español de Flebología y Linfología de la

SEACV. *Angiología*, 72(4), 186-197. Epub 28 de diciembre de 2020. <https://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00152>

Sánchez, M, García, E, Sánchez, M. y Cruz, M. (2020). Trombo-profilaxis y anestesia regional. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*, 19(2), e570. Epub 20 de mayo de 2020. Recuperado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182020000200009&lng=es&tlng=pt.

Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, et al. (2018) American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non hospitalized medical patients. *Blood advances*. 2018; 2(22): 3198-3225. <https://www.doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022954>

Spyropoulos AC, Raskob GE. (2017) New paradigms in venous thromboprophylaxis of medically ill patients. *Thromb Haemost*. 2017; 117:1-9.

Thrombosis Canada (2017) Thromboprophylaxis: Hospitalized medical patients. *Thrombosis Canada* [internet]. 2017 [citado 02-02-2019]; 1-3. Disponible en: <https://thrombosiscanada.ca/clinicalguides/>

Veiga, GF; Melero, M y Vidal, F (2015) Enfermedad Tromboembólica Venosa. En el Tratado de Geriátría para residentes. Recuperado de: https://www.segg.es/download.asp?file=/tratadogeriatría/PDF/S35-05%2038_III.pdf

Vidal Vademecum Spain (2020) Medicamentos varios. Recuperado de: <https://www.vademecum.es/principios-activos-warfarina-b01aa03>

Weitz JI. (2018) Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20e. New York: McGraw-Hill; 2018. p843-855.

Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. (2011) Preclinical discovery of Apixabán, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*. 2011 May;31(4):478-492

ANEXOS

Anexo 1

Revisión bibliográfica de los simposios, entrevistas y demás documentos proporcionados por el Laboratorios Menarini

Riesgo de ETV y su estratificación: de la realidad a la conciencia
<https://vimeo.com/356509906/aa35eb74df>

HBPM ¿Cuál, ¿cómo y hasta dónde? <https://vimeo.com/356510030/48733b5413>

Trombosis en poblaciones especiales <https://vimeo.com/356510150/48064be3bd>

Cirugía en el paciente Oncológico y Trombo-profilaxis <https://vimeo.com/356512061/055fed1dd9>

Seguridad en Anestesia Neuroaxial <https://vimeo.com/356512196/3845b0f538>

Anticoagulantes de acción directa y ETV, aportaciones de Edoxabán
<https://vimeo.com/461489470/5d1e1a9cda>

Un viaje al futuro de la Anticoagulación Oral <https://vimeo.com/461487224/02e53d4fb8>

Trombo-profilaxis y COVID-19 <https://vimeo.com/461491466/ca369b8cf2>

Trombo-profilaxis en poblaciones especiales <https://vimeo.com/461490328/8d88af6879>

Guías de Trombo-profilaxis para el paciente quirúrgico <https://vimeo.com/461488626/f64c0fc468>

Heparinas de Bajo Peso Molecular, sus diferencias, cómo, dónde y hasta cuándo usarlas
<https://vimeo.com/461486158/8e6180e5d8>

Riesgo de Trombosis Venosa Profunda: realidad o mito <https://vimeo.com/324995328/a4d6dcefcc>

Tratamiento de la ETV y su seguimiento <https://vimeo.com/478066430/9f7f76baf2>

Guía Latinoamericana de Elastocompresión 2015 <https://vimeo.com/478067535/c538ac83ca>

Trombo-profilaxis en cirugías de alto riesgo en poblaciones especiales
<https://vimeo.com/478068321/2d9bcb1412>

Enfermedad Tromboembólica Venosa, Manejo Multidisciplinario

<https://vimeo.com/478070133/e5cb0d3b2c>

Utilidad de la Tromboelastometria en la trombosis <https://vimeo.com/478070625/f212deef86>

Estratificación de riesgo de la ETEV <https://vimeo.com/478070978/23fcee266d>

Factores de Riesgo para la ETV <https://vimeo.com/478071263/1d5656b02f>

Razones basadas en evidencia científica para el uso de Edoxabán en FANV y ETV, el tratamiento más innovador

<https://vimeo.com/425642506/2bb8f63718>

Nuevos Conceptos en la Era de la Anticoagulación <https://vimeo.com/425642934/8034af6947>

Trombo-profilaxis: experiencia clínica <https://www.areacientifica-ca.com/biblioteca-virtual-area-cientifica-menarini/49-focus-area-cientifica/dolor-y-tromboprofilaxis/445-jornada-de-actualizacion-en-abordaje-de-la-etv.html>

Diagnóstico y abordaje de la EP <https://www.areacientifica-ca.com/biblioteca-virtual-area-cientifica-menarini/49-focus-area-cientifica/dolor-y-tromboprofilaxis/445-jornada-de-actualizacion-en-abordaje-de-la-etv.html>

Anexo 2

Propuesta de guía clínica para el abordaje farmacológico de la trombo-profilaxis en pacientes hospitalizados en el Hospital Metropolitano, entre enero y mayo del 2021.

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es una entidad que comprende las trombosis venosas profundas (TVP) de miembros inferiores y superiores y el embolismo pulmonar (EP) su complicación es potencialmente mortal. TVP y EP son consideradas parte de una misma enfermedad con manifestaciones clínicas diversas.

Una vez realizado el análisis de las diferentes guías de práctica clínica y las escalas de valoración del riesgo, y considerando que el Hospital Metropolitano no cuentan con la presencia de un protocolo a seguir en estos casos, se propone la siguiente para optimizar el abordaje integral brindado a personas que presentan riesgo o sufren la formación de trombos.

Objetivos

Objetivo general

Recomendar el abordaje farmacológico a seguir por parte de los profesionales que laboran en el Hospital Metropolitano.

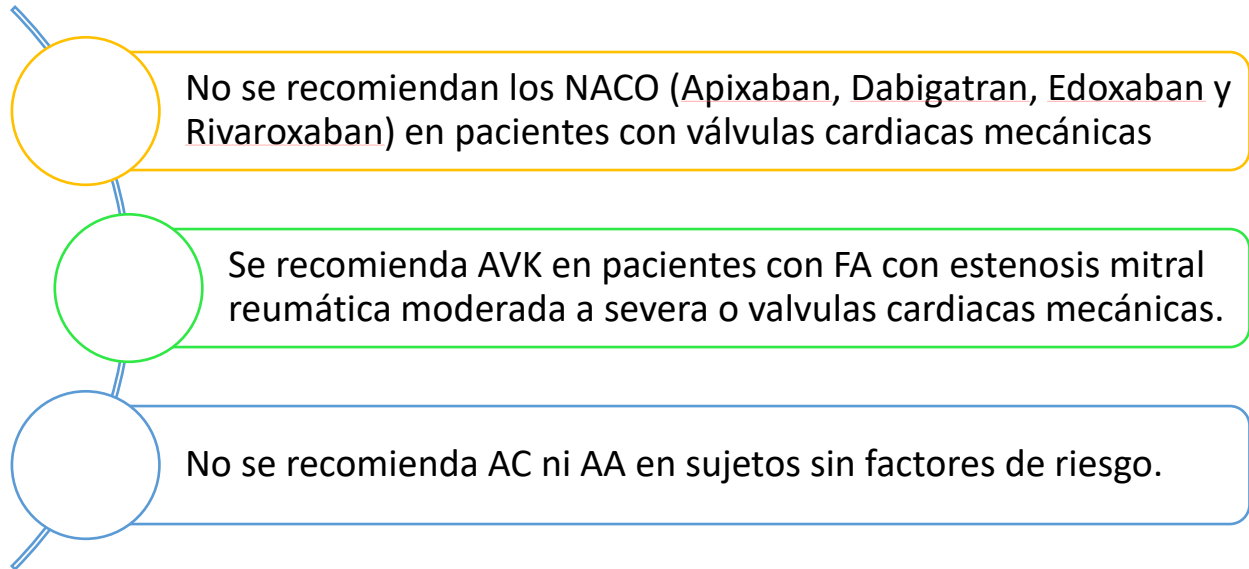
Objetivos específicos

Identificar la escala de valoración de riesgo más adecuada a utilizar.

Establecer el tratamiento farmacológico más adecuado para los pacientes hospitalizados.

Desarrollo

En esta propuesta se presenta que es necesario considerar ciertos aspectos para el abordaje farmacológico, como los siguientes:



Aunado a esto y considerando lo descrito en las guías de práctica clínica sobre tromboprofilaxis consideran la estratificación como un aspecto relevante, tomando en cuenta los factores de riesgo. Además, existe un consenso en estas guías que conforme va aumentando el tiempo quirúrgico aumenta el riesgo de trombosis y son pacientes que necesitan transfusiones durante la cirugía aumentando el riesgo de trombosis, pacientes con inmovilización prolongada en miembros inferiores, pacientes deshidratados o con hipovolemia.

Para estratificar el riesgo de ictus en el paciente con FA no valvular (FANV) se han utilizado distintas escalas de riesgo, pero es desde el año 2012 que las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomendaron el uso de la escala CHA_2DS_2-VASc (insuficiencia cardíaca, hipertensión, edad >75 años, diabetes mellitus, ictus previo, enfermedad vascular, edad entre 65 y 74 años, sexo femenino), que esta se ha convertido en la más utilizada.

La indicación de anticoagulación queda clara en el paciente con $CHA_2DS_2-VASc = 2$ o más, e igualmente hay consenso en que no existe indicación de pautar anticoagulantes en los pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 0$. Por el contrario, las distintas sociedades científicas no se ponen de acuerdo con la indicación en los pacientes $CHA_2DS_2-VASc = 1$, que son algo más de un 10% del total de pacientes con FANV.

Las guías de la ESC recomiendan el tratamiento anticoagulante para varones y mujeres con algún factor de riesgo adicional, sin considerar el hecho de ser mujer, como único factor de riesgo, un criterio para indicar este tratamiento, es decir, varones con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ o en mujeres con $CHA_2DS_2-VASc = 2$.

Por el contrario, las guías de la AHA/ACC son mucho menos concretas en pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$ recomendando la anticoagulación, la antiagregación o ningún tratamiento. Con estas diferencias entre las distintas sociedades científicas, la indicación de anticoagulación en

el paciente con FANV y $CHA_2DS_2-VASc = 1$ es una de las decisiones más complicadas a la que nos enfrentamos en el manejo del paciente con esta patología, ya que el balance entre el riesgo de sangrado por el anticoagulante y el beneficio de la protección frente al ictus permanece en el límite. Lo único en lo que coinciden todas las recomendaciones es que en estos pacientes tendremos que individualizar la indicación, teniendo en cuenta las distintas características de los pacientes.

Las diferentes recomendaciones de las distintas sociedades científicas coinciden con la variabilidad de la actuación clínica en este grupo de pacientes con $CHA_2DS_2-VASc = 1$, en los que recientemente el registro GLORIA-AF informa que sobre un 40% de ellos están en tratamiento con un anticoagulante directo (ACOD), un 26% recibe una anti-vitamina K (AVK), sobre un 20% lleva tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) y un 14% está sin tratamiento.

De acuerdo con Henríquez (2020) en países donde se han realizado metaanálisis definitivamente mostraron que los anticoagulantes no dependientes de vitamina k eran efectivos y que se reducía los accidentes vasculares que producían los eventos embólicos y en estas guías aparece el planteamiento de que se debe utilizar los anticoagulantes no dependientes de vitamina k para prevenir tromboembolia, en aquellos pacientes que tenía CHA_2DS_2-VASc mayor de 2.

Por lo que se propone en este estudio el uso de Edoxabán, un inhibidor directo del factor X activado, pertenece a la familia de los nuevos anticoagulantes. Entre sus características farmacocinéticas, se encuentra su rápido efecto de acción y su administración en una sola toma diaria. Este nuevo anticoagulante ya ha sido testado en la patología tromboembólica venosa y embolia de pulmón, demostrándose su no inferioridad con respecto a Warfarina en cuanto a la prevención de recurrencias con una menor tasa de sangrado. Pero todavía se desconocía su utilidad y seguridad en el campo de la fibrilación auricular.

Para ello se diseñó el estudio ENGAGE AF-TIMI 48, recientemente presentado en el congreso americano de cardiología (AHA 2013) celebrado en Dallas y publicado en la prestigiosa revista New England Journal of Medicine. Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que comparó dos regímenes de tratamiento con Edoxabán (60 mg/día y 30 mg/día para pacientes con insuficiencia renal moderada con $Cl Cr$ 30-50 ml/min, peso <60 kg o uso de potentes inhibidores de la glicoproteína P como Verapamilo o Quinidina) frente al tratamiento estándar con Warfarina en 21.105 pacientes con fibrilación auricular de moderado-alto riesgo.

La mediana de seguimiento fue de casi 3 años, en concreto 2,8 años. Como variable principal de eficacia se definió la incidencia de ictus o embolia sistémica, y de seguridad la tasa de sangrados mayores, en consonancia con los estudios previos de nuevos anticoagulantes. Cada dosis de Edoxabán fue comparada para no inferioridad de la variable principal de eficacia con Warfarina durante el periodo de tratamiento.

La incidencia de ictus o embolia sistémica en el grupo de Warfarina fue de 1,50% anual (estos pacientes se encontraron en rango terapéutico de media en un 68,4%), comparada con un

1,18% con la dosis alta de Edoxabán (HR 0,79; IC 97,5%: 0,63-0,99; $p < 0,001$ para no inferioridad) y 1,61% con la dosis baja (HR 1,07; IC 97,5%: 0,87-1,31; $p = 0,005$ para no inferioridad). Si se presta atención al análisis por intención de tratar, hubo una tendencia favorable a la dosis elevada de Edoxabán versus Warfarina (HR 0,87; IC 95%: 0,73-1,04; $p = 0,08$) y una tendencia desfavorable con la dosis baja (HR 1,13; IC 97,5%: 0,96-1,34; $p = 0,10$).

En cuanto al evento de seguridad, los sangrados mayores, se produjeron en un 3,43% con el grupo de Warfarina versus 2,75% con la dosis elevada de Edoxabán (HR 0,80; IC 95%: 0,71-0,91; $p < 0,001$) y un 1,61% con la dosis baja (HR 0,47; IC 95%: 0,41-0,55; $p < 0,001$). Además, la tasa anual de muertes de causa cardiovascular fue del 3,17% versus 2,74% (HR 0,86; IC 95%: 0,77-0,97; $p = 0,01$) y 2,71% (HR 0,85; IC 95%: 0,76-0,96; $p = 0,008$) para Warfarina, dosis elevada y dosis baja de Edoxabán, respectivamente.

En cuanto al evento combinado de ictus, embolia sistémica y muerte de causa cardiovascular, las tasas fueron del 4,43% con Warfarina, 3,85% con dosis elevada de Edoxabán (HR 0,87; IC 95%: 0,78-0,96; $p = 0,005$) y 4,23% con dosis bajas de Edoxabán (HR 0,95%; IC 95%: 0,86-1,05; $p = 0,32$).

Tras los hallazgos expuestos, los autores concluyen que tanto la dosis elevada como la dosis baja de Edoxabán fueron no inferiores a Warfarina con respecto a la prevención de ictus o embolia sistémica y se asociaron con menores tasas de sangrado y muerte cardiovascular. Así pues, con este ensayo clínico fase III se pone en evidencia la utilidad de este nuevo fármaco anti-Xa para el tratamiento anticoagulante de la fibrilación auricular no valvular (FANV), lo que se suma a los resultados del estudio Hokusai-VTE en trombosis venosa y cubriendo un amplio espectro antitrombótico para su uso en la práctica clínica.

Sobre ello Henríquez (2020) menciona que se favorece la utilización de las presentaciones de 60 mg. Al querer evaluar el sangrado mayor y la seguridad indica que al usar dosis de 30 mg hay menos posibilidad de sangrado en relación con Edoxabán de 60 mg, pero si se compara con Warfarina no cabe la más mínima duda que la reducción es altamente significativa en relación con el sangrado mayor siendo mucho mayor con Warfarina.

Además, la dosis de 60 mg una vez al día favorece muchísimo su uso y permite reducir la dosis a 30 mg una vez al día en aquellos pacientes que tienen insuficiencia renal, pero de moderada a grave, con un aclaramiento de creatinina de 15 a 70 ML minuto, en personas de menos de 60 kg y cuando se va a utilizar con aquellos medicamentos como la Ciclosporina, el Ketoconazol y Eritromicina.

Así las guías mencionadas en la presente investigación, describen que al manejar los pacientes con fibrilación auricular no cabe duda que se prefiere los anticoagulantes no dependientes de vitamina k para prevención de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular y de acuerdo con CHA₂DS₂-VASc al medir el riesgo debe estar mayor de 2, en hombres y en mujeres mayor de 3.

Por ende, con aquellos pacientes que tienen estenosis mitral de moderada a severa y que tienen válvulas mecánicas. Se recomienda el empleo de Warfarina ya que no se cuenta con indicaciones para estos pacientes por lo tanto se deben tratar con fármacos dependientes de vitamina k.

Los estudios comienzan a dar seguridad sobre cómo se deben utilizar estos anticoagulantes dependientes de vitamina k y cómo son muchísimo más seguros para utilizarlos en aquellos pacientes que han hecho un evento coronario y que se encuentran en fibrilación auricular.