

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE FARMACIA**

**COMPARACIÓN DEL PERFIL DE SEGURIDAD DE  
ANTICOAGULANTES ORALES TRADICIONALES VS  
ASPIRINA Y LOS ANTICOAGULANTES ORALES NO  
DEPENDIENTES DE VITAMINA K EN PACIENTES CON  
TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y/O  
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR COMERCIALIZADOS EN  
COSTA RICA.**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPORTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN FARMACIA**

**SOPHIA ROJAS JIMÉNEZ**

**TUTOR: ENRIQUE PACHECO OVARES**

**SEDE ARANJUEZ  
DICIEMBRE, 2018**

## AGRADECIMIENTO

**A mi hermana** Karla Rojas Jiménez por su apoyo incondicional, a pesar de las adversidades que nos ha presentado la vida, gracias por enseñarme a no darme por vencida, gracias por nunca dejarme sola y sobre todo gracias por enseñarme a luchar por lo que quiero.

¡Que Dios te bendiga y nos mantenga unidas por muchos años más!

**A mi novio** Esteban Jiménez Fernández por siempre resaltar mis virtudes y ayudarme a controlar mis momentos de duda, mis preocupaciones y principalmente mis miedos, no tengo como agradecer todo el apoyo durante este proceso.

¡Gracias amor por enseñarme lo que es amar!

**A mis padres** los cuales llevo en mi corazón en todo momento de mis días, les agradezco porque a pesar de que este proceso no pude celebrarlo ni vivirlo con ustedes a mi lado, gracias a la semilla de amor que cultivaron en mí he aprendido a crecer y ser la mejor versión posible para honrarlos en todo momento.

¡Los amo con todo mi corazón!

**DEDICATORIA****A mis padres:**

“I carry your heart with me (I carry it in my hear) I am never without it  
(anywhere I go you go, my dear; and whatever is done  
by only me is your doing, my Darling)

I fear

no fate (for you are my fate, my sweet) I want  
no world (for beautiful you are my world, my true)  
and it's you are whatever a moon has always meant  
and whatever a sun will always sing is you

Here is the deepest secret nobody knows  
(here is the root of the root and the bud of the bud  
and the sky of the sky of a tree called life, wich grows  
higher than soul can hope or mind can hide)

and this is the wonder that's keeping the stars apart  
I carry your heart (I carry it in my heart)”

E.E. Cummings

## RESUMEN

La trombosis venosa profunda (TVP) es un proceso grave y potencialmente mortal, que se caracteriza por la aparición de un trombo formado, inicialmente, por plaquetas y fibrina en el interior del sistema venoso profundo, que puede crecer y fragmentarse, este puede migrar a un órgano a distancia como los pulmones causando un tromboembolismo pulmonar (TEP). Las enfermedades TVP y TEP suelen ser tratadas con anticoagulantes orales, siendo la Warfarina el más utilizado, pero esto no la exenta a presentar efectos adversos indeseables en los pacientes. A raíz de esto surgieron los nuevos anticoagulantes orales comercializados en Costa Rica (NAOs) Apixabán, Rivaroxabán y Dabigatrán, también conocidos como anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K. Además, se ha evidenciado la utilización de la Aspirina en tales enfermedades. A raíz de esto nace la presente investigación, la cual incluye los principales ensayos clínicos realizados en dichos tratamientos para así identificar sus principales reacciones adversas, si son seguros, eficaces y las propuestas de nuevas terapias con los NAOs. El principal resultado fue que los NAOs presentan una eficacia, seguridad igual o mayor que la Warfarina, donde estos presentan una eficacia en cuanto a las siguientes ventajas: inicio rápido de acción, efecto predecible, poca variabilidad que elimina la necesidad de realizar monitorización frecuente y menos comparaciones medicamentosas. A pesar de esto, los NAOs presentan una prueba específica para determinar el riesgo de hemorragia, lo cual se considera una desventaja. De la revisión realizada se destaca que el Dabigatrán, es el que presenta menor grado de eficacia y peor perfil de seguridad, mientras que el Apixabán, muestra mayor grado de eficacia y seguridad en comparación a los tratamientos clásicos.

**Palabras claves:** Anticoagulantes orales dependientes de la vitamina k, Anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K, Trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, eficacia, seguridad, efectos adversos.

## ABSTRACT

Deep vein thrombosis (DVT) is a serious and potentially fatal process, characterized by the appearance of a thrombus formed, initially, by platelets and fibrin inside the deep venous system, which can grow and fragment, this can migrate to a distant organ like the lungs causing a pulmonary thromboembolism (PET). The diseases TVP and PET are usually treated with oral anti-accretants, Warfarin being the most used, but this does not exempt it from presenting undesirable adverse effects in patients. As a result of this, the new oral anticoagulants marketed in Costa Rica (NAOs) Apixabán, Rivaroxabán and Dabigatrán, also known as oral anticoagulants not dependent on vitamin K, emerged. In addition, the use of Aspirin in such diseases has been demonstrated. This is the origin of this research, which includes the main clinical trials conducted in these treatments to identify its main adverse reactions, if they are safe, effective and proposals for new therapies with the NAOs. The main result was that the NAOs present an efficacy, safety equal to or greater than Warfarin, where they present an efficacy in terms of the following advantages: rapid onset of action, predictable effect, little variability that eliminates the need for frequent monitoring and less drug comparisons. Despite this, the NAOs present a specific test to determine the risk of hemorrhage, which is considered a disadvantage. From the review carried out, it is highlighted that Dabigatran is the one with the least degree of efficacy and the worst safety profile, while the Apixaban shows a greater degree of efficacy and safety compared to classical treatments.

**Key words:** Oral anticoagulants dependent on vitamin k, oral anticoagulants not dependent on vitamin K, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism, efficacy, safety, adverse effects.

## TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN .....	12
Planteamiento del problema .....	12
Objetivos .....	14
Objetivo General .....	14
Objetivos Específicos.....	14
Justificación.....	15
Antecedentes .....	19
Internacionales .....	19
Nacionales .....	23
CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA.....	26
El endotelio .....	26
Fisiología del endotelio .....	27
Hemostasia sanguínea y coagulación.....	27
Hemostasia primaria.....	28
Hemostasia secundaria .....	31
Vasoconstricción .....	32
Agregación plaquetaria .....	33
• Activación del factor XII y liberación de fosfolípidos plaquetarios. ....	34
• Activación del factor XI. El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo.....	34
• Activación del factor IX por el factor XI activado.....	34
• Activación del factor X. ....	35
Nueva cascada de coagulación.....	36
Fibrinólisis.....	37
Pruebas de coagulación .....	39

Enfermedades venosas .....	40
Patologías .....	43
Trombosis venosa profunda .....	43
Epidemiología .....	44
Fisiopatología .....	44
Factores de riesgo .....	47
Diagnóstico diferencial .....	49
Tratamiento de primera línea .....	49
Complicaciones de la trombosis venosa profunda .....	51
Prevención .....	52
Tromboembolismo pulmonar .....	53
Fisiopatología .....	54
Sígnos y síntomas .....	54
Factores de riesgo .....	55
Diagnóstico diferencial .....	55
Tratamiento de primera línea .....	58
Tratamiento farmacológico oral .....	60
Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico .....	61
Warfarina .....	63
Dabigatrán. (Pradaxa®) .....	75
Apixaban (Eliquis®) .....	78
Rivaroxabán (Xarelto®) .....	82
Aspirina .....	85
Manual del paciente anticoagulado .....	87
Complicaciones de los anticoagulantes orales .....	87

El paciente anticoagulado y la dieta .....	88
La mujer anticoagulada y los métodos anticonceptivos .....	90
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO .....	93
Método .....	93
Fuentes de Información .....	93
Categorías de Análisis .....	95
Categoría 1. Trombosis venosa profunda .....	95
Categoría 2. Tromboembolismo pulmonar .....	96
Categoría 3. Fármacos anticoagulantes .....	96
Categoría 4. Nuevos anticoagulantes orales .....	97
CAPÍTULO IV. RESULTADOS .....	98
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES .....	129
Referencias .....	133

## TABLA DE TABLAS

Tabla I. Probabilidad clínica de TP de acuerdo con el criterio de Wells.....	56
Tabla II. Ventajas y desventajas de la warfarina .....	60
Tabla III. Vida media de los factores de coagulación sintetizados en el hígado. ....	64
Tabla IV. Interacciones positivas de la Warfarina .....	69
Tabla V. Conducta Terapéutica con INR prolongado sin sangrado.....	69
Tabla VI. Rango Meta de INR con terapia anticoagulante.....	70
Tabla VII. Interacciones Negativas o No significativas de la Warfarina.....	72
Tabla VIII. Artículos utilizados para la revisión bibliográfica .....	93
Tabla IX. Cronograma de realización de tesis .....	97
Tabla X. Reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos del Apixabán. .....	98
Tabla XI. Reacciones adversas que presenta Rivaroxabán. ....	100
Tabla XII. Reacciones adversas que presenta Dabigatrán.....	103
Tabla XIII. Reacciones adversas que presenta Warfarina.....	105
Tabla XIV. Reacciones adversas que persenta la aspirina.....	106
Tabla XV. Reacciones adversas más frecuentes de los medicamentos Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán, Aspirina y Warfarina.....	107
Tabla XVI. Distribución de las notificaciones de reacciones adversas de Apixabán, Dabigatrán y Rivaroxabán según el órgano afectado. ....	108
Tabla XVII. Distribución de las notificaciones con hemorragias asociadas a los NACOs. .....	109
Tabla XVIII. Guía ACCP, SIGN y AAOS respecto al uso de Aspirina como profilaxis en tromboembolismo venoso. ....	114
Tabla XIX. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparar Dabigatrán contra Warfarina. ....	116
Tabla XX. Interacciones medicamentosas del Dabigatrán.....	116
Tabla XXI. Frecuencia y lugar de sangrado según el estudio RE-COVER II.....	117
Tabla XXII. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparar Dabigatrán contra Warfarina y contra Warfarina + HNF para TVP y TEP.....	119

Tabla XXIII. Interacciones medicamentosas del Apixabán .....	120
Tabla XXIV. Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan Rivaroxabán con tratamientos típicos para TVP y TRP. ....	121
Tabla XXV. Interacciones medicamentosas del Rivaroxabán. ....	122
Tabla XXVI. Propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales comercializados en Costa Rica. ....	122
Tabla XXVII. NACO recomendado según las características clínicas de los pacientes .....	123

## TABLA DE FIGURAS

Figura 1. Defunciones por cada 100.000 habitantes .....	15
Figura 2. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular.....	30
Figura 3. Modelo celular de coagulación .....	35
Figura 4. Cascada de fibrinólisis .....	38
Figura 5. Áreas del sistema venoso periférico.....	45
Figura 6. Factores de riesgo de la enfermedad Tromboembólica venosa .....	48
Figura 7. Abordaje según el criterio de Wells .....	58
Figura 8. Escala para la evaluación del riesgo tromboembólico.....	62
Figura 9. Escala para la evaluación del riesgo hemorrágico. ....	63
Figura 10. Principales acciones de la trombina .....	76
Figura 11. Esquema que representa el sitio de acción de Dabigatrán.....	76
<i>Figura 12.</i> Dosis recomendadas para el uso de Dabigatrán.....	78
Figura 13. Esquema que representa el sitio de acción de Apixabán.....	79
Figura 14. Dosis recomendadas de apixabán según la indicación clínica .....	80
Figura 15. Esquema que presenta el sitio de acción de Rivaroxabán.....	82
Figura 16. Algoritmo para el inicio del tratamiento con Dabigatrán. ....	124
Figura 17. Algoritmo para el inicio del tratamiento con Rivaroxabán.....	125
Figura 18. Algoritmo para el inicio del tratamiento con Apixabán.....	126

## CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

### Planteamiento del problema

La descripción de paciente anticoagulado dada por Leng (2016) citando a López, Villegas y Polini (2014) es aquel que recibe un tratamiento que evita la formación de trombos dentro de los vasos sanguíneos y la aparición de embolias. Las características de este paciente producen la necesidad del abordaje multidisciplinar, donde los profesionales de salud desempeñan un papel fundamental, más en Costa Rica, donde las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte desde 1970.

Lo anterior es respaldado por López, Villegas Y Polini (2014) donde indican que el tromboembolismo venoso es una de las causas de mortalidad potencialmente corregible, esta presenta una incidencia estimada de 1 por cada 1000 pacientes en Estados Unidos de América. Cerca del 30% de los pacientes puede desarrollar embolismo pulmonar, lo que eleva la mortalidad hasta un 12% en un lapso de 30 días. El origen es multifactorial y a menudo involucra interacciones complejas entre la genética y el medio ambiente.

Según Vargas (2015) un evento vascular puede ocurrir en pacientes sin ningún factor predisponente identificable, normalmente es posible identificar uno o más factores. Entre ellos están pacientes con inmovilización prolongada (más de 3 días), cirugía mayor, insuficiencia venosa crónica, quimioterapia, terapia anticonceptiva oral, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias, éstasis vascular, entre otros.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2017) las enfermedades no transmisibles (ENT) matan a 40 millones de personas cada año, lo que es equivalente al 70% de las muertes producidas alrededor del mundo, las cifras dadas por las OMS (2017) indican que las enfermedades cardiovasculares constituyen la mayoría de las muertes por ENT siendo 17,7 millones las cardiovasculares y 1,6 millones las diabéticas, estas son enfermedades que entran dentro de lo que es conocido como enfermedades metabólicas.

Las enfermedades metabólicas de acuerdo con American Heart Association (2016) se definen como un grupo de factores de riesgo que aumenta las probabilidades de sufrir enfermedades del corazón, diabetes, ataques cerebrales y otros problemas de salud, también indica que se puede diagnosticar cuando están presentes tres de los siguientes cinco factores de riesgo:

1. Glucosa plasmática en ayunas ( $>100\text{mg/dl}$ )
2. Niveles bajos de HDL en sangre ( $<40\text{mg/dl}$ )
3. Niveles plasmáticos de triglicéridos ( $>150\text{mg/dl}$ )
4. Presión arterial (PAS  $>120\text{mmHg}$ , PAD  $>80\text{mmHg}$ )
5. Circunferencia abdominal (en hombres  $>102\text{cm}$  y  $>88\text{cm}$  en mujeres)

Las características mencionadas en la lista anterior se relacionan directamente con la aparición de enfermedades como, dislipidemia mixta, hipertensión arterial o diabetes. Esto destaca la importancia de una adecuada prescripción medicamentosa para controlar el padecimiento y así disminuir factores de riesgo que predisponen la aparición de otras enfermedades tales como la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, es en esta fase donde es de vital importancia que el farmacéutico se involucre brindando información para que los pacientes presenten una buena adherencia al tratamiento.

Resulta de vital importancia que el profesional farmacéutico disponga de medios de actualización para así brindar medicamentos nuevos que beneficien al paciente. En un estudio realizado por Martínez (2013) citado por Leng (2016), se obtuvo que más del 70% de los pacientes anti coagulados desconocen de la existencia de anticoagulantes orales de nueva generación. Además, dicho estudio destaca que solo uno de cada tres pacientes que reciben tratamiento anticoagulante aseguran estar informados por su médico sobre las diferencias entre los anticoagulantes clásicos y los de nueva generación.

La importancia del conocimiento sobre cuál fármaco presenta mejor perfil de seguridad es explicado por Leng (2016) de la siguiente manera:

“La introducción de la terapia anticoagulante supuso un cambio radical en el pronóstico de los pacientes en las situaciones en que está indicada. Sin embargo no está exenta de problemas y hace necesario un estricto control por parte del médico, y la participación activa del paciente que, con la adecuada formación se anticipe a los problemas para mantener adecuadamente el equilibrio hemostático. Como profesional sanitario próximo al paciente el farmacéutico puede colaborar, desde el marco de la farmacia asistencial al mejor control de estos pacientes, ya sea en su seguimiento o bien facilitando la información adecuada especialmente en cuanto a interacciones con dispensaciones posteriores, para lo cual precisa de formación actualizada y práctica tanto sobre indicaciones y contraindicaciones, y sobre los medicamentos empleados” p21.

De acuerdo con lo propuesto por Leng (2016), es de suma importancia brindar una adecuada atención al paciente anticoagulado velando siempre por salud del paciente, de esta manera se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuál anticoagulante oral presenta mejor perfil de seguridad para el paciente con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Comparar el perfil de seguridad de los fármacos anticoagulantes orales versus aspirina y los anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K empleados en pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar.

### **Objetivos Específicos.**

Identificar las principales reacciones adversas medicamentosas derivadas del uso de anticoagulantes tradicionales, la aspirina y los anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K empleados en pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar.

Determinar la eficacia terapéutica entre los anticoagulantes tradicionales versus aspirina y los anticoagulantes orales no dependientes de vitamina K empleados en pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar.

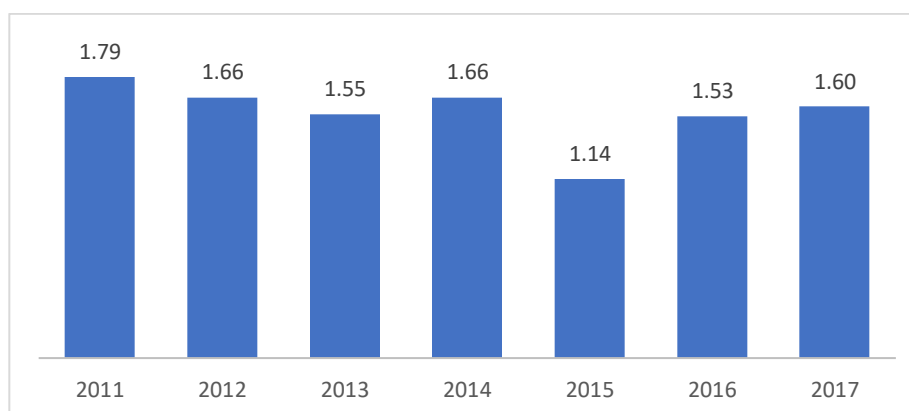
Definir las nuevas pautas terapéuticas derivadas del uso de anticoagulantes no dependientes de vitamina K en pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar

### Justificación

La importancia de la presente investigación es la integración de la terapéutica de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, esto mediante la mejor evidencia científica, por medio de la aseguración de la revisión exhaustiva a temas relacionados. En esencia, la presente investigación pretende aportar más información a la medicina y su objetivo consiste en determinar cuál anticoagulante oral presenta mejor perfil de seguridad para el paciente.

En Costa Rica mueren anualmente cerca de 80 personas, como consecuencia de un evento trombótico, entre ellos la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, de acuerdo al siguiente indicador:

**Figura 1.**Defunciones por cada 100.000 habitantes



**Nota:** Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2018

Por el momento en Costa Rica, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar no presenta cifras de mortalidad tan alarmantes, sin embargo, en la figura I se puede observar que representa un aumento significativo por año y esto amerita un debido cuidado ya que estas enfermedades pueden ser prevenidas, lo anterior es respaldado por López, Villegas Y Polini (2014) los cuales indican que el tromboembolismo venoso es una de las causas de mortalidad potencialmente corregible, esta presenta una incidencia estimada de 1 por cada 1000 pacientes en Estados Unidos de América.

La presente investigación insta a dar seguimiento y estudio a los conocidos nuevos anticoagulantes orales, esto debido a que el tratamiento oral actual es el de la Warfarina, la cuál de acuerdo con el Hand Information Handbook (2017) presenta altas interacciones alimentarias, lo cuál disminuye la adherencia al tratamiento y el aumento de los efectos secundarios.

Es de vital importancia identificar por qué estas patologías continúan siendo una causa importante en el desarrollo de otras enfermedades, siendo una de las causas de mortalidad la falta de adherencia al tratamiento de las patologías crónicas asociadas. En lo expuesto por Bruguera y Sedeño. (2007) se destaca lo siguiente

“Se ha comprobado que la adherencia al tratamiento de los trastornos crónicos es difícil de mantener en el tiempo y la falta de cumplimiento es un problema frecuente, especialmente en ancianos, en los que coinciden la polifarmacia, los regímenes de medicaciones complejos y los déficits cognitivos. En algunos estudios, el incumplimiento de los tratamientos se ha asociado con una mayor mortalidad y a más ingresos hospitalarios, y por ello, se han intentado varias estrategias de intervención.”

(p.1)

Una de dichas estrategias, realizada en Washington y publicada a finales del 2006, se planteó como objetivo evaluar la eficacia de un programa de intervención integral de farmacia para mejorar la adherencia a la medicación y sus efectos sobre la presión arterial y el colesterol LDL, donde los autores concluyeron que una intervención integral realizada por farmacéuticos mejoró la

adherencia al tratamiento en pacientes ancianos y las variables de control de los problemas crónicos, lo que a largo plazo debe tener efectos beneficiosos sobre los indicadores de salud.

En Costa Rica existe un sistema de salud, el cual es descrito como social, universal y equitativo, sin embargo, los recursos económicos son limitados y por lo tanto, tomar una decisión en cuanto a la salud de un paciente queda en manos de las autoridades clínicas de la Caja Costarricense del Seguro Social, específicamente a los médicos que atienden en diferentes especialidades, pero es de suma importancia destacar que el objetivo del profesional de salud debe ser con prioridad brindar una atención de primera con las herramientas que se tienen.

Con lo anteriormente descrito se confirma que una de las mejores armas para luchar contra la enfermedad es el empleo de medicamentos por medio de la farmacoterapia, en Costa Rica la atención en salud es gratuita, sin embargo, la calidad de consulta médica ha descendido por diferentes factores en donde los pacientes no son completamente informados sobre los medicamentos que les han sido prescritos, por esto el rol del farmacéutico es de suma importancia ya que este personal de la salud se encuentra al alcance de los pacientes, donde estos pueden aclarar dudas y/o solicitar algún medicamento que le sirva como coadyuvante.

En Costa Rica tanto hombres como mujeres presentan el conjunto de enfermedades metabólicas que son una de las razones por las que se da mayor mortalidad, lo anterior lo confirman Sáenz, Acosta, Muiser y Bermúdez (2011) indicando:

“La mayor parte de los daños a la salud en Costa Rica son producto de las enfermedades del sistema circulatorio y el cáncer. Los infartos y la enfermedad isquémica cardíaca son las principales causas de muerte en ambos sexos. Por lo que se refiere a los principales riesgos para la salud, datos de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) indican que 10% de la población mayor de 20 años padece de hipertensión. La prevalencia de obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes, es particularmente elevada en las mujeres de entre 45 y 64 años (77.3%) y los hombres de entre 20 y 64 años (62.4%). Los datos sugieren que la

prevalencia de sobrepeso y obesidad seguirá incrementándose en los próximos años.”  
(p. S158)

Lo previamente expuesto destaca una relación con las enfermedades que representan el centro de la siguiente investigación, esto debido a que aumenta la posibilidad de padecerlas. Estas enfermedades son descritas por Salas (2009a) la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) representan diferentes manifestaciones de la misma enfermedad, por lo que se les conoce como enfermedad trombotica venosa (ETV). Por lo que el concepto de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) involucra las dos entidades anteriormente nombradas. Esta patología constituye la tercera causa de muerte de origen cardiovascular en los Estados Unidos, por detrás del infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebro vascular.

La descripción de estas enfermedades dada por Salas (2009a) nos lleva a comprender que representan una entidad clínica frecuente y en algunas ocasiones letal. De acuerdo con Ashrani, A et al (2009) estas enfermedades presentan un origen multifactorial y a menudo involucra interacciones complejas entre la genética y el medio ambiente. Es importante destacar que una tercera parte de los sobrevivientes recurren a lo largo de su vida y un porcentaje muy similar desarrollan complicaciones crónicas como el síndrome postrombótico.

De acuerdo con Richmond (2012), en Costa Rica es poca la documentación con la que se cuenta para informar al paciente y no hay guías nacionales para el uso óptimo de medicamentos anticoagulantes. En su mismo trabajo Richmond (2012) realiza énfasis al manejo correcto del medicamento warfarina, en términos de intensidad y tiempo para así lograr el efecto terapéutico deseado, protegiendo la integridad del paciente y evitar posibles complicaciones, esto siempre se debe dar de la mano con la educación continua del paciente.

Tras deducir que los medicamentos son una herramienta importante para la salud de las personas, cabe destacar que en las últimas décadas los medicamentos han sufrido evoluciones dentro las cuales se presenta lo que es el tiempo de liberación del medicamento en el cuerpo, tiempos de vida media, vía de absorción, forma farmacéutica, reacciones adversas entre otros.

Debido a esto le corresponde al especialista en medicamentos el determinar qué medicamento se adapta mejor al paciente dependiendo de su patología.

Por lo anteriormente descrito la siguiente revisión bibliográfica presenta un aporte a la sociedad por medio de la explicación de las siguientes enfermedades: trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, las cuales al ser enfermedades que comprometen la vascularidad se ven relacionadas con las enfermedades metabólicas, herencia y uso de medicamentos como los anticonceptivos orales. Identificando lo anterior el personal de salud puede lograr un esquema farmacológico que se adapte al bienestar del paciente, evitando en lo posible los efectos secundarios y teniendo otras opciones además de la warfarina como los son los nuevos anticoagulantes orales.

### **Antecedentes**

Para la elaboración de este trabajo de investigación se realizó la búsqueda de diferentes artículos científicos, siendo las siguientes páginas las más utilizadas: Universidad de Costa Rica, Pubmed, SciELO, Uptodate, Medscape, Goodman & Gillman, DynaMed, Harrison principios de la medicina interna 19na edición, Access Medicina.

### **Internacionales**

En la publicación de Sandoval Y Laniado (2013) realizaron un estudio en el Hospital General de Tijuana del Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California, su fin era determinar el grado de adherencia a las guías clínicas para trombopprofilaxis de trombosis venosa profunda, donde se auditaron 300 expedientes, 182 (60,7%) pertenecieron a pacientes quirúrgicos y 118 a pacientes con tratamiento médico, de los cuales 46 pacientes recibieron profilaxis farmacológica.

En el estudio anterior, Sandoval Y Laniado (2013) se percataron que la adherencia a las recomendaciones de profilaxis para trombosis venosa profunda fue baja: donde solamente un 15.3% de los pacientes en riesgo recibió tratamiento y menos de 25% de los enfermos con un riesgo

muy alto. La propuesta para la mejora radica en la implementación de las guías de tromboprofilaxis las cuales incluyen programas de educación médica continua, recordatorios electrónicos o en papel, auditorías y retroalimentación, esto aplicable para el personal médico y los pacientes.

Lo anterior es confirmado por Hull Y Lip (2018) donde expresan que la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar conforman la enfermedad llamada tromboembolismo venoso, estas enfermedades tienen un papel importante en la morbilidad y mortalidad de pacientes que se encuentran tanto en la comunidad como en el hospital. Estos autores exponen que la anticoagulación es la terapia de preferencia en el tratamiento del tromboembolismo venoso.

También Hull y Lip (2018a) exponen que el propósito de una anticoagulación en los pacientes con tromboembolismo venoso radica en la prevención de trombosis recurrentes, embolización y muerte, el riesgo de la última se encuentra aumentado en un rango de tres a seis meses de uso de anticoagulantes como seguimiento de diagnóstico. La coagulación inicial es de cinco a diez días, en pacientes con tromboembolismo venoso la terapia requiere una duración más prologada, la cual puede presentar un periodo de tratamiento de al menos tres meses como mínimo.

Para el debido tratamiento de estas enfermedades Sandoval Y Laniado (2013) indican que las guías nacionales e internacionales para el tratamiento como profilaxis se basan en evidencia que demuestra que el principio fundamental es la estratificación del paciente de acuerdo con el nivel de riesgo de la trombosis venosa profunda y el uso de tratamiento profiláctico durante el periodo de hospitalización. Sin embargo Sandoval Y Laniado (2013) dicen “pesar de la amplia evidencia, una proporción significativa de los pacientes en riesgo no recibe profilaxis durante su estancia hospitalaria;4 según informes internacionales, menos de 40 % de los pacientes quirúrgicos y menos de 60 % de los pacientes quirúrgicos con alto riesgo reciben profilaxis”.(p.688)

Dentro de la falla en la administración de medicamentos como profilaxis y la adherencia al tratamiento Serra, Ribeiro, Gemito Y Mendes (2016) determinan por medio de un estudio descriptivo transversal, exploratorio con 83 usuarios de terapia anticoagulante que un 50,6% de los usuarios presentan desconocimiento sobre qué es la coagulación, un 49,4% desconocen sobre lo

que son los anticoagulantes orales, un 63,9% desconocen sobre las posibles complicaciones que puede presentar la terapia, un 27,7% conoce los alimentos que interfieren con esta terapia y un 51,8% declaran saber qué hacer en caso de lesión, cirugía o extracción dental.

Por otra parte se presentan diferentes patologías consideradas de riesgo por lo que, Ribeiro, Gemito Y Mendes (2016) explican que las enfermedades cardiovasculares son el conjunto de dolencias que afectan al sistema cardiovascular, tal como el corazón y vasos sanguíneos. Sus consecuencias pueden llegar a ser frecuentemente súbitas e inesperadas, culminando en ocasiones con la pérdida de vida de la persona. Es de importancia un debido control de los factores de riesgo y una eficaz gestión del régimen terapéutico puede brindar contribución a la reducción de complicaciones.

El riesgo presentado por las enfermedades cardiovasculares van de la mano con el avance en la edad, consecuencias a nivel de salud por malos hábitos alimentarios y dietas, de acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas (ONU) (2017) indica que la población mundial presenta una mayor tasa de envejecimiento en la mayor parte de los países alrededor del mundo. La ONU presenta cifras de crecimiento de un 2% anual en la población anciana, creciendo más rápido que cualquier otro grupo de edad, obteniendo como resultado que para el año 2050 los adultos mayores representarán 1/5 de los individuos alrededor del mundo.

Dentro de los escenarios donde la terapéutica anticoagulante es recomendada Serra, Ribeiro, Gemito Y Mendes (2016) exponen la prevención de trombosis venosas profundas y de embolias pulmonares, prevención de formación de coágulos y embolos en enfermos con fibrilación auricular y prevención del infarto de miocardio en algunos enfermos con características específicas. También esta terapia es considerada en pacientes que van a ser sometidos a una cirugía complicada o en pacientes que requieren un grado de inmovilización prolongada.

Lo anteriormente indicado es respaldado por el trabajo realizado por Safiya (2016) donde expresa que la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se considera una patología crónica y sistémica en la que intervienen los factores patogénicos descritos por la triada de Virchow (esta se encuentra conformada por: estasis venoso, lesión de la pared vascular e hipercoagulabilidad) y

pueden llegar a desencadenar tres complicaciones fundamentales, dos de estas son las de importancia para la presente investigación, las cuales son la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, la tercera compete al síndrome postrombótica.

En su tesis Safiya (2016) presenta que los anticoagulantes orales (ACO) para prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar. Por otro lado indica que en el tromboembolismo pulmonar la profilaxis secundaria se realiza después del tratamiento trombolítico, comenzando con un grupo farmacéutico llamado Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) el cuál no se describe en la presente revisión bibliográfica, y se administra posteriormente los anticoagulantes orales (grupo de importancia para la presente investigación).

El tratamiento oral anteriormente expuesto, es explicado por Hull Y Lip (2018b) donde primeramente indica que la anticoagulación es la terapia de entrada para todo paciente con trombosis venosa profunda ya sea proximal, para esta depende de si el trombo se encuentra localizado en venas iliacas, femoral o poplítea, o distal la cual indica que el trombo se encuentra distalmente aislado como detrás de la rodilla o en vena cava, la mayoría se encuentran localizadas en venas peroneales o tibiales, estas son más difíciles de tratar. Una vez explicado lo anterior mencionan que el tratamiento radica en el uso de warfarina combinada con inhibidores del factor Xa o con anticoagulante directo.

Dentro del trabajo realizado por Ceresetto (2016) se observa la aparición de nuevos anticoagulantes orales directos, los cuales los describe como agentes sintéticos dirigidos en forma específica contra el factor Xa o contra la trombina. La ventaja de estos anticoagulantes orales es que presentan una farmacocinética predecible y escasa variabilidad interindividual por que no es necesario un monitoreo de anticoagulación. Esto es un cambio en el paradigma del tratamiento anticoagulante, sin embargo, presentan una desventaja la cuál es que alteran pruebas de hemostasia y es importante saber cómo interpretarla en caso de hemorragia, episodio trombótico o ante una cirugía de urgencias.

## Nacionales

En el trabajo expuesto por Richmond (2012) este indica la existencia de evidencia desde hace décadas de que la trombosis es una de las causas que lideran la morbilidad y mortalidad de la población en general. Como ejemplo expresa que sólo la enfermedad Cardiovascular es causante de 12 millones de muertes por año en el mundo según la OMS, en el caso de Costa Rica, según el Instituto nacional de Estadística y Censos (INEC), las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte desde 1970, tanto en hombres como mujeres de 30 años.

Richmond (2012) refiere a la importancia en el tratamiento de pacientes con fenómenos tromboembólicos de la siguiente manera

“Es importante realizar prevención para evitar las complicaciones y la discapacidad de los pacientes con fenómenos tromboembólicos, sin embargo, si se realiza una búsqueda de la literatura, al día de hoy no son muchas las instituciones de Salud o los comités científicos que han abogado por este punto, razón por la cual la incidencia no ha variado. Si bien disponemos de guías de manejo y tratamiento de los fenómenos tromboembólicos una vez diagnosticados, la capacidad de recuperación del paciente dependerá de la magnitud del evento. Tomando en cuenta que la magnitud del evento es diferente para cada paciente, es lógico pensar que en última instancia el determinante de las secuelas de cada paciente son precisamente los factores de riesgo” p10

Lo anteriormente descrito se ve relacionado con la publicación de Bermúdez (2003) donde esta explica que la principal función de la sangre que circula el torrente sanguíneo es transportar oxígeno y nutrientes a los tejidos y retirar el dióxido de carbono y productos de desecho. Sin embargo, la sangre transporta otras sustancias (por ejemplo hormonas) desde lugares donde son formados hasta los respectivos puntos de acción, tales como lo son las células blancas y plaquetas hasta donde sean necesarias. Por otra parte la sangre ayuda en la distribución del agua, los solutos, el calor y, por tanto, contribuye a la hemostasia, el equilibrio del medio interno corporal.

Bermúdez (2003) describe la hemostasia, como la interrupción de la hemorragia de un vaso sanguíneo lesionado, esta requiere la actividad combinada de factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos, contrarrestada por mecanismo reguladores que van a limitar la acumulación de las plaquetas y fibrina en el área que se presenta la lesión. Cuando existe un desequilibrio en la hemostasia, se pueden desencadenar hemorragias excesivas o trombosis. Existen defectos en la cifra de plaquetas o problemas en la formación de un coágulo de fibrina que generen estos trastornos.

Una vez adentrados en términos de hemostasia y su relación con patologías como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, de acuerdo con Salas (2009b) argumenta la existencia de varias opciones de tratamiento para la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) y estas terapéuticas varían de acuerdo con la severidad de la misma. Se detalla que en pacientes con embolismo pulmonar e inestabilidad hemodinámica la mortalidad puede alcanzar el 31% por lo que es de suma importancia llegar a la determinación del fármaco ideal. El tratamiento para la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar consiste en la anticoagulación con heparina durante la fase inicial y con warfarina durante la fase de mantenimiento, la warfarina se inicia desde el primer día hasta alcanzar la meta de un INR  $>2$  por dos días consecutivos.

Lo anteriormente descrito argumenta la conclusión dada por Robles Y Acuña (2012) en su estudio realizado con los pacientes ingresados en el Hospital San Juan de Dios, con un intervalo no mayor a las 72 horas desde su ingreso donde se valoró la indicación de trombofilaxis y el cumplimiento de la misma por médicos tratantes. En el mismo estudio se observó que un 35% de los pacientes presentó al menos un factor de riesgo para trombosis, destacando como patología frecuente la Insuficiencia Cardíaca y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Dentro de la investigación de Robles Y Acuña (2012) se concluye que un porcentaje importante de pacientes no reciben terapia trombotrófica, lo cual se convierte en un problema de salud pública prevenible. También se refieren a que en nuestro medio no hay existencia de protocolos estructurados para catalogar el riesgo que existe en los pacientes para desarrollar eventos trombotróficos venosos, siendo las patologías neoplásicas un factor de alto riesgo para trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.

Lo anteriormente investigado en las diferentes fuentes ya nombradas, establecen un respaldo científico de la importancia que se debe presentar hacia los pacientes que presentan diferentes enfermedades como la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. Por lo que se pretende investigar cuál medicamento oral (ya sea) presenta mejor perfil de seguridad para el paciente.

## **CAPÍTULO II. MARCO DE REFERENCIA**

El siguiente espacio presenta las diferentes referencias como clasificación de enfermedades y descripción de su fisiopatología, tratamiento de primera línea y consecuencias de la patología, mecanismos de acción de los anticoagulantes orales, clasificaciones y descripciones de términos necesarios para el entendimiento de la presente revisión bibliográfica.

### **El endotelio**

El endotelio es descrito por Verdejo (2006), como el representante del primer punto de referencia cuando se habla de enfermedades cardiovasculares. Su función es la primera que se observa alterada en respuesta a los factores de riesgo y esta alteración favorece la aparición de elementos que llevan al deterioro vascular y las primeras lesiones de la aterosclerosis. En la actualidad la función endotelial se puede medir de manera no invasiva, lo que permite identificar precozmente a los pacientes que tienen un riesgo incrementado de tener complicaciones cardiovasculares y asimismo evaluar el resultado de las medidas terapéuticas.

Además, Verdejo (2016) expone lo siguiente referente al endotelio vascular:

“El endotelio vascular, una capa única de células que recubre el interior de los vasos sanguíneos, juega un papel clave en la prevención de la aterosclerosis. Los factores de riesgo tradicionales de la enfermedad coronaria, que incluyen a los lípidos aumentados, el consumo de tabaco (Tbco), la hipertensión (HAS), la diabetes (DM), la edad, y el sexo masculino, contribuyen a la presencia de disfunción endotelial. Los factores dietéticos también modulan la función endotelial, y sus efectos pueden ser el mecanismo por el cual los nutrientes modifican el riesgo de eventos coronarios. Mientras que, las medidas de la función endotelial pueden servir como un punto final útil en estudios que evalúen la eficacia de las intervenciones, tanto farmacológicas, como en la dieta en la disminución del riesgo cardiovascular” pS164.

## **Fisiología del endotelio**

Una vez explicado que el endotelio conforma una base principal en la detección de enfermedades cardiovasculares, el endotelio es considerado por Verdejo (2006) como una barrera inerte de difusión entre la sangre y el músculo liso vascular, el endotelio es reconocido como un órgano vital endocrino y paracrino que juega un papel clave en la prevención de la aterosclerosis. Dentro de las funciones más importantes del endotelio está el mantenimiento del tono vascular, la regulación de la adhesión leucocitaria y plaquetaria, regulación de la trombosis y fibrinólisis.

También Verdejo (2006) menciona que el endotelio detecta cambios en distintos factores hemodinámicos (p.ej. presión) y hormonales (p.ej. sustancias vaso activas, así como mediadores que se producen en las células sanguíneas y plaquetas), por lo que sintetiza y libera sustancias biológicamente activas que mantienen la homeostasis vascular. El factor vasodilatador endógeno más importante es el óxido nítrico (ON).

Siendo el ON el vasodilatador más importante es de vital conocimiento saber que este se genera por la conversión del aminoácido L-arginina en ON, de acuerdo con Verdejo (2006) el ON activa la guanil ciclasa en el músculo liso vascular, produciendo un incremento de concentraciones de GMPc. Respecto al GMPc Verdejo (2006) indica que su acción es “El GMPc, (...), activa la proteinquinasa dependiente de la cGMP, que disminuye las concentraciones de calcio citosólico, causando la relajación del músculo liso y disminuyendo el tono vascular” (pS165)

## **Hemostasia sanguínea y coagulación**

De acuerdo con Gómez et Al. (2011), en situaciones fisiológicas la sangre se mantiene en estado líquido dentro de la vasculatura y a la vez es capaz de formar coágulos para tapar una herida. El término hemostasia hace referencia a una prevención de la pérdida de sangre. Al lesionarse un vaso, la hemostasia se desencadena por diversos mecanismos tales como: espasmo vascular, formación de un tapón de plaquetas formación de un coágulo sanguíneo y proliferación final de tejido fibroso para el completo cierre de la lesión.

Lo anterior es respaldado por Flores et al. (2014) donde expresa que la hemostasia es el proceso que mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado y de alta presión después de un daño vascular. El daño de la pared vascular y la extravasación de sangre inician rápidamente los eventos necesarios para llevar a cabo la reparación del daño. También Flores et al. (2014) indican “La hemostasia se divide para su estudio en primaria y secundaria. (...). Finalmente se presenta la cascada de fibrinólisis, encargada de la degradación del coágulo (...) pS382

### **Hemostasia primaria**

La hemostasia primaria es explicada por Flores et al. (2014) como el proceso mediante el cual se da la formación del tapón plaquetario iniciado ante una lesión vascular, llevándose a cabo una estrecha interacción entre el endotelio y la plaqueta. Usualmente las plaquetas no se adhieren al vaso sanguíneo; esto solamente ocurre cuando existe la lesión en el vaso sanguíneo y se expone la colágena del subendotelio, permitiendo la activación de las plaquetas.

Flores et al. (2014) indican que en la hemostasia primaria existen mecanismos que se desencadenan durante una lesión vascular y que permitirán la formación del tapón hemostático plaquetario. Dichos mecanismos son clasificados como 1) Adhesión, 2) Activación y secreción y 3) Agregación.

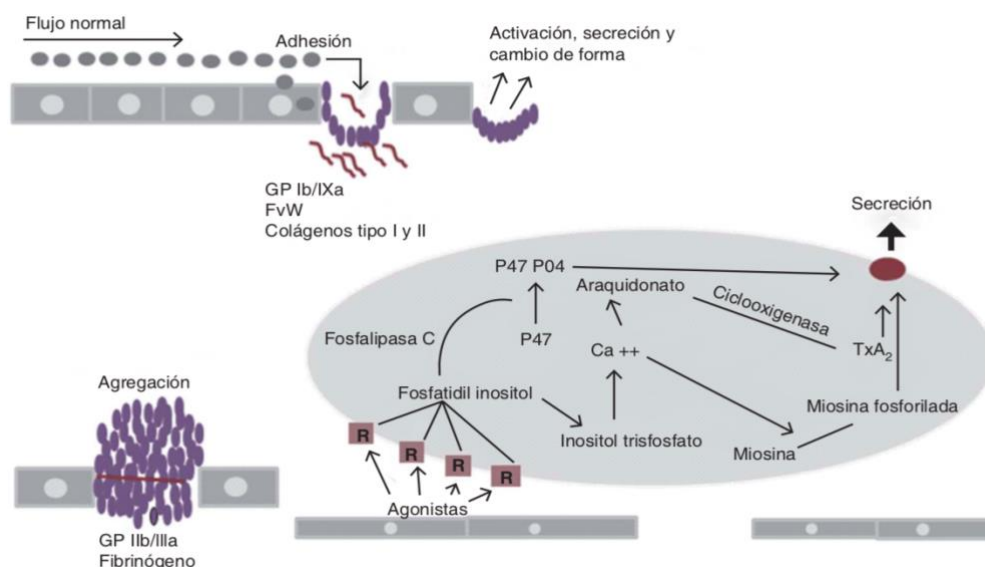
Estos mecanismos son explicados por Flores et al. (2014) como:

“Ante una lesión vascular, las plaquetas se unen al subendotelio o al tejido perivascular expuesto a la sangre. Este proceso inicial se llama adhesión plaquetaria. Aunque el endotelio tiene múltiples proteínas adhesivas, la más importante para la adhesión plaquetaria es el colágeno. La unión de las plaquetas a las proteínas adhesivas depende de receptores específicos para cada proteína adhesiva en la membrana plaquetaria. El colágeno se une a la plaqueta mediante la GPIIb/IX y el factor de von Willebrand (FvW), éste se une al colágeno y cambia su conformación, lo que permite que la GPIIb/IX se le una, fijando la plaqueta al colágeno.

Al activarse, las plaquetas cambian de forma y se convierten en esferas con pseudópodos. Simultáneamente, ocurre la secreción plaquetaria de sustancias activas almacenadas en los gránulos (adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A<sub>2</sub>, factor V, fibrinógeno). Algunas de estas sustancias consideradas agonistas aceleran la formación del coágulo plaquetario y la reparación tisular (epinefrina, trombina, adenosín trifosfato, colágeno, tromboxano A<sub>2</sub>). Los agonistas estimulan la unión de unas plaquetas con otras, el reclutamiento de más plaquetas y el crecimiento del coágulo se conoce como agregación plaquetaria. En este punto, el coágulo es una masa de plaquetas degranuladas, empacadas estrechamente y rodeadas de muy poca fibrina. Para la agregación se requiere fibrinógeno y su receptor, la GPIIb/IIIa.

La membrana de las plaquetas activadas también ofrece el ambiente ideal para acelerar la generación de fibrina, al proveer de fosfolípidos necesarios para la formación del coágulo definitivo, principalmente una lipoproteína denominada factor plaquetario 3. Además, la membrana plaquetaria activada tiene otros fosfolípidos, ligandos para los factores Va, VIIIa, IXa y Xa. Acelera y localiza la activación del factor II y X en el sitio de la lesión vascular, y protege al factor Xa de la inhibición por A T III (Figura 1)” pS383

**Figura 2.** Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular.



**Nota:** Flores et al. 2014 pS383

Lo anterior es reafirmado por Grimaldo (2017) agregando que la hemostasia primaria se inicia a los pocos segundos de que se da la lesión, esto mientras interaccionan las plaquetas y la pared vascular para detener la salida de sangre en los capilares, arteriolas pequeñas y vénulas. Se produce una vasoconstricción derivando la sangre fuera del área lesionada. Las plaquetas normalmente circulan en forma inactiva, por lo que solo se adhieren a la pared de un vaso dañado, segregando el contenido de gránulos e interaccionando con otras plaquetas, formando la base del tapón plaquetario inicial.

Grimaldo (2017) explica los mecanismos citados por Flores et al. (2014) de la siguiente manera:

- Adhesión de la plaqueta al subendotelio vascular dañado (interviene el factor von Willebrand).
- Agregación plaquetaria primaria al activarse el receptor glucoproteico IIb/IIIa y permitir así la unión de las plaquetas.
- Liberación de compuestos intraplaquetarios que provocan agregación secundaria de nuevas plaquetas al tapón plaquetario.
- Consolidación y retracción del coágulo.
- Formación del tapón hemostático definitivo con la formación del polímero de fibrina.

- Cese de la hemorragia e inicio de los mecanismos de reparación del vaso lesionado.  
pS398

## **Hemostasia secundaria**

Por otro lado, Grimaldo (2017) indica que la hemostasia secundaria conforma la activación del sistema de coagulación y esta se divide en tres fases: iniciación, amplificación y propagación. Es en esta fase donde se produce la interacción entre sí de las proteínas plasmáticas o factores que se activan en reacciones complejas (llamada en cascada) la cuál culmina con la formación del coágulo de fibrina.

La fibrina forma una especie de malla que refuerza al tapón plaquetario inicial, formándose un coágulo definitivo. Intervienen en el proceso de proteínas procoagulantes (como el factor de coagulación) y proteínas anticoagulantes (las más importantes: antitrombina, proteína C y proteína S) las cuales regulan y controlan el proceso de coagulación.

Flores et al. (2014) añade una descripción de las fases de la hemostasia secundaria, a continuación, se verá su descripción:

“Iniciación: El factor tisular (FT), conocido como tromboplastina o factor II, es sintetizado por diferentes tipos celulares y expresado en la membrana celular. Aunque el factor tisular se encuentra localizado en la membrana donde se forma, éste se puede expresar en una gran variedad de células extravasculares en condiciones normales, además de expresarse en monocitos y células endoteliales en estados inflamatorios.  
(...)

Para que la hemostasia secundaria inicie, debe existir lesión endotelial que permita al plasma entrar en contacto con el factor tisular expresado en las membranas celulares.  
(...)

Amplificación: Las pequeñas cantidades de trombina generada en la fase de iniciación tienen diferentes efectos sobre múltiples áreas de la coagulación. La trombina es un potente activador plaquetario a través de la vía de los recetores activados por proteasas.

Este período protrombótico ascendente es referido como la fase de amplificación y resulta en la activación de las plaquetas con exposición de los fosfolípidos de membrana y la creación de una membrana procoagulante con libreción del contenido de sus gránulos. (...) Las plaquetas reclutadas al sitio de lesión durante esta fase, proporcionan los fosfolípidos de membrana necesarios para la fase de propagación.

Propagación: En la fase de iniciación se activan con éxito los factores X y IX, así como los cofactores V y VII (activados por las pequeñas cantidades de trombina producidas en esta fase). Después, el factor IXa junto con el VIIIa, se unen a la membrana de las plaquetas, formando un complejo de tenasa. El complejo de «tenasa» activa al factor X, resultando en una rápida formación de Xa y se compone del factor IXa, VIIIa, X y calcio. La mayoría del factor Xa se forma fisiológicamente a través de la acción del complejo de tenasa y no a través de la activación del complejo FT/VIIa. El complejo de tenasa se cree que es 50 veces más eficiente para activar al factor X, que el complejo de FT/VIIa(8). El factor Xa inicia el ensamble del complejo de protrombinasa, el cual es constituido por el factor Va, Xa y calcio. Este complejo transforma la protrombina a trombina, con lo que se da una explosión de trombina, con la subsecuente formación de fibrina y la formación del coágulo.

En ausencia del factor VIII (como en la hemofilia A) y del factor IX (hemofilia B), la iniciación de la coagulación es normal (dependiente del complejo FT/VIIa); sin embargo, la fase de propagación se encuentra severamente disminuida, lo que lleva a una mala formación del coágulo y son incapaces de realizar una hemostasia adecuada” pp S383-384.

De acuerdo con Leng (2016) las hemorragias por coagulopatías se manifiestan como hematomas musculares profundos y también hemorragias en piel. Cuando se lesionan los vasos sanguíneos, se activan tres procesos que se encargan de mantener el flujo sanguíneos, estos procesos son: vasoconstricción, agregación plaquetaria y coagulación sanguínea.

### **Vasoconstricción**

Esta es explicada por Leng (2016) citando a Bermúdez (2003) como la agresión física a un vaso sanguíneo que ocasiona una respuesta contráctil del músculo liso vascular y se origina por tanto un estrechamiento del vaso. La vasoconstricción en las arteriolas o en las arterias pequeñas lesionadas puede llegar a obstruir totalmente la luz del vaso y detiene el flujo sanguíneo. Esta contracción vascular es debida a un estímulo mecánico penetrante, así mismo por estimulación mecánica de nervios peri vasculares.

### **Agregación plaquetaria**

De acuerdo con Leng (2016) citando a Gómez et al (2011), la coagulación de la sangre se produce en tres pasos fundamentales:

- En respuesta a la ruptura o a la lesión de un vaso sanguíneo se forman unas sustancias, que constituyen el complejo activador de la protrombina.
- El activador de la protrombina cataliza la transformación de la protrombina en trombina.
- La trombina actúa como una enzima para convertir el fibrinógeno en fibras de fibrina, que atrapan plaquetas, eritrocitos y plasma para formar el coágulo.

Al iniciarse la coagulación se forma el activador de la protrombina el cual puede producirse por dos vías: 1) la vía extrínseca, que comienza con un traumatismo de la pared vascular y de los tejidos circundantes y 2) la vía intrínseca, que se inicia en la propia sangre.

El mecanismo extrínseco para el inicio de la formación del activador de la protrombina comienza cuando la pared vascular o un tejido extravascular experimenta un traumatismo y se produce mediante los tres pasos siguientes:

- Liberación de tromboplastina tisular: El tejido lesionado libera un complejo de varios factores, que se llama tromboplastina tisular; estos factores son fosfolípidos de las membranas de los tejidos dañados y un complejo lipoproteico que actúa como enzima proteolítica.

- Activación del factor X para formar factor X activado: El complejo lipoproteico de la tromboplastina tisular se mezcla con el factor VII de la coagulación y en presencia de los fosfolípidos de los tejidos dañados y de iones calcio, actúa enzimáticamente sobre el factor X para dar factor X activado.
- Efecto del factor X activado para formar el activador de la protrombina: El factor X activado se combina rápidamente con los fosfolípidos tisulares liberados, que forman parte de la tromboplastina tisular y con el factor V para formar el complejo llamado activador de la protrombina. Después de unos segundos, este corta la protrombina para formar trombina y el proceso de coagulación continúa. El factor X activado es la proteasa que realmente produce la ruptura de la protrombina para dar trombina. (p.67)

Gómez *et al* (2011), el mecanismo intrínseco para el inicio de la formación del activador de la protrombina comienza con un traumatismo de la propia sangre o con la exposición de la sangre al colágeno de la pared de un vaso sanguíneo lesionado. El proceso se produce mediante la siguiente cascada de reacciones:

- **Activación del factor XII y liberación de fosfolípidos plaquetarios.**

Debido al traumatismo el factor XII se activa para formar una enzima proteolítica llamada factor XII activado. Al mismo tiempo, el traumatismo sanguíneo daña las plaquetas, por lo que se liberan fosfolípidos plaquetarios que contienen una lipoproteína llamada factor III plaquetario, que interviene en las reacciones de coagulación siguientes.

- **Activación del factor XI. El factor XII activado actúa enzimáticamente sobre el factor XI para activarlo.**

Este segundo paso de la vía intrínseca requiere la presencia de cininógeno de peso molecular elevado (HMW).

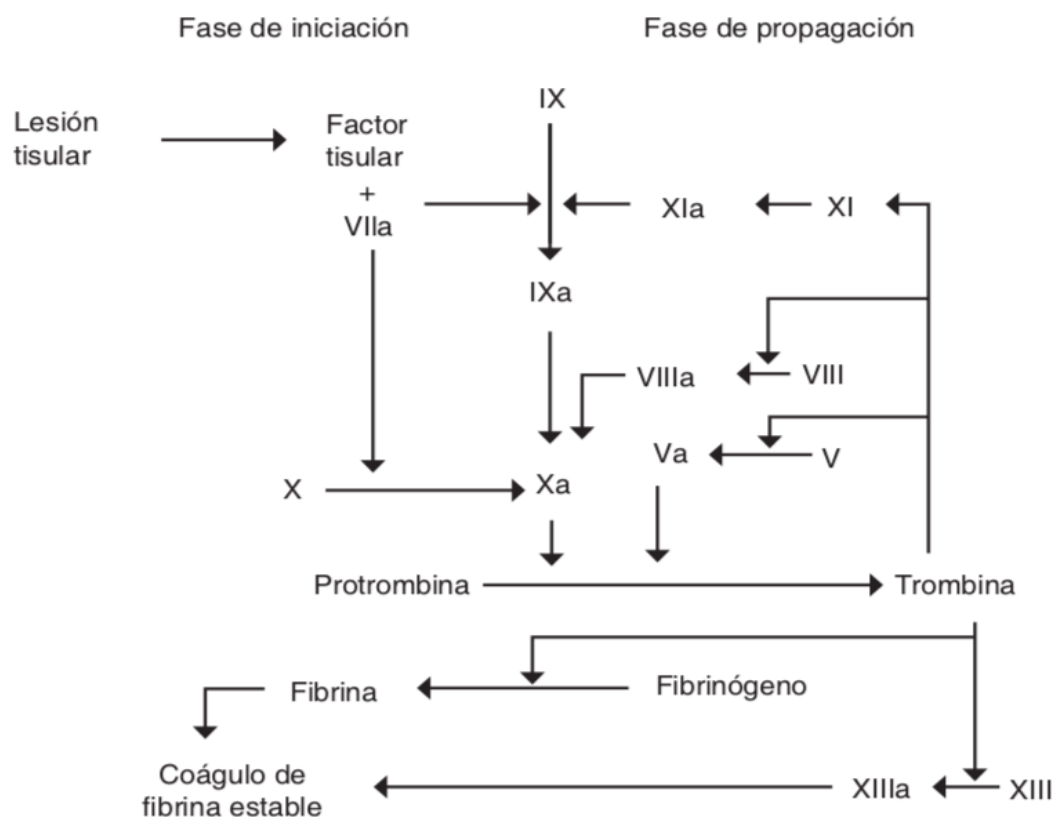
- **Activación del factor IX por el factor XI activado.**

El factor XI activado actúa luego enzimáticamente sobre el factor IX para activarlo.

- **Activación del factor X.**

El factor IX activado junto con el factor VIII, los fosfolípidos plaquetarios y el factor III de las plaquetas dañadas, activan al factor X. Este paso de la vía intrínseca es igual que el último de la vía extrínseca, es decir, el factor X activado se combina con el factor V y con los fosfolípidos plaquetarios o tisulares para formar el complejo llamado activador de la protrombina. El activador de la protrombina, a su vez, inicia la escisión de la protrombina para formar trombina, y así se da el proceso final de la coagulación. (p.68)

**Figura 3.** Modelo celular de coagulación



Tomado de Flores et al (2014) pS385

## Nueva cascada de coagulación

Por medio de Rodilla Y Polo (2011) se observa la descripción de un modelo celular que va a destacar como proceso primordial la hemostasia in vivo la formación del complejo factor tisular – VII a (FT-VII a) y que explica algunas inconsistencias clínicas de la cascada de coagulación. El factor tisular (tromboplastina) es un receptor transmembrana para el factor VII, siendo similar a los receptores de las citosinas. Después de la formación del complejo FT – VII a generando el factor Xa, IXa y trombina en la superficie de las células portadoras de FT. La acumulación en la superficie de la plaqueta que fue activada de los cofactores activados y su unión a los factores activados da lugar a trombina y a la polimerización de la fibrina.

Así mismo, la hemostasia in vivo requiere dos procesos de importancia, ambos van a ser iniciados por el complejo de FT – VII a: en el primer proceso se genera Xa en la célula que porta FT y proporciona pequeñas cantidades de trombina a partir de la protrombina, realizando la activación de la plaqueta, liberando el factor VIII del factor Von Willebrand y activando el factor V en la superficie plaquetaria.

El segundo proceso se produce a partir del factor IXa que, al unirse con el factor VIIIa en la superficie de la plaqueta activada, cataliza la formación de Xa y se da la activación de la trombina en la superficie plaquetaria.

Rodilla Y Polo (2011) p 13 indican que las contribuciones de esta cascada nueva a la cascada clásica son las siguientes:

- El complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa inicia la coagulación y participa en la activación del factor IX, por lo que las dos vías, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso.
- El nuevo modelo ocurre en tres fases de forma simultánea en distintas superficies celulares.
- Considera a las células como elementos esenciales en la formación del coágulo (modelo celular de la coagulación).

## Fibrinólisis

Este sistema de acuerdo con Rodilla Y Polo (2011) se encuentra conformado por activadores e inhibidores que se encargan de disolver el coágulo una vez que haya cumplido su objetivo. El funcionamiento correcto del sistema hemostático depende del adecuado balance entre las reacciones pro-coagulantes, las anticoagulantes y las fibrinolíticas. Cualquier alteración puede alterar el equilibrio y ocasionar estrados de riesgo trombótico o hemorrágico.

De acuerdo con Flores et al (2014) la fibrinólisis actúa una vez formado el coágulo, esta es mediada por plasmina la cuál es la responsable de removerlo, tanto en etapas de tardías de trauma vascular como en trombosis patológica. El fibrinógeno es una proteína soluble, el cual se encuentra circulando en sangre total a concentraciones de 2 a 4 mg/dL.

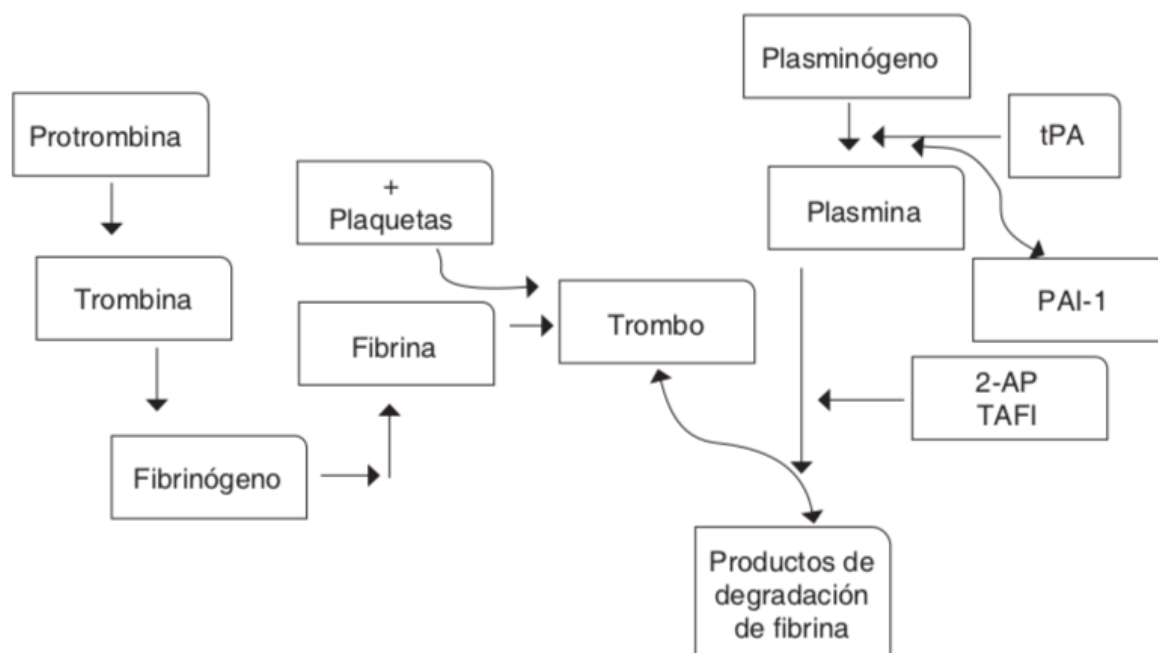
Es de importancia destacar la naturalidad que presenta el equilibrio de la hemostasia, ya que desde el momento en que se está formando un coágulo en el cuerpo, el sistema fibrinolítico se inicia para romperlo. Después del proceso anteriormente nombrado se produce un efecto final el cuál es la plasmina, el cual separa la fibrina en productos solubles de degradación.

De acuerdo con Flores at al (2014)

“La plasmina se produce por el precursor inactivo del plasminógeno por la acción de dos activadores: el activador tipo urocinasa de plasminógeno (uPA) y el activador de plasminógeno tipo tisular (tP A). El P As (activador de plasminógeno) es regulado por el inhibidor del activador de plasminógeno (PAIs). El plasminógeno es eontrontrado en mucha mayor cantidad en plasma que el PAS. La liberació nde tPA de las células endoteliales es provocada por la trombina y la oclusión venosa. El tP A y el plasminógeno se unen para envolver el polímero de fibrina. Una vez que el plasminógeno es activado y se transforma en plasmina se une a la fibrina en un sitio específico en donde existen residuos de lisina y arginina, resultando en la disolución del coágulo. El inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) es un zimógeno que puede ser activado (TAFIa) por la trom- bina o por la plasmina(13).

Como la fibrina es degradada por la plasmina, sus lisinas C-terminal son expuestas y mejoran la activación de plasminógeno adicional a la plasmina. La TAFIa elimina las lisinas C terminales desde la fibrina y así inhibe el cofactor de actividad de la fibrina para la activación del plasminógeno” pp S385-S386.

**Figura 4.** Cascada de fibrinólisis



**Nota:** Flores et al 2014 pS386

Un desequilibrio en el proceso de hemostasia y fibrinólisis indicaría un riesgo en la fase de hacer y deshacer coágulos en los procesos de cicatrización de heridas y remover los coágulos intravasculares que se manifiestan como trombosis. La acumulación de fibrina intravascular también se encuentra asociada con el desarrollo de aterosclerosis.

## Pruebas de coagulación

Según Dalmau (2007), las pruebas de coagulación se dividen en:

- *Cuantitativas.*
- Recuento de plaquetas: es muy útil porque es fácilmente disponible y corresponde bien con la tendencia hemorrágica. El recuento normal es de 150-400.000 plaquetas/ mm<sup>3</sup>.
- Tiempo de protrombina: (TP) valora la vía extrínseca y es sensible a los factores II, V, VII y X. Se expresa en actividad o INR (= tiempo paciente/ tiempo control). El valor normal es en INR de 1- 1.2 y en actividad de 75-100%. El TP está prolongado en deficiencias (30-40%) de factores VII, X, V, II y de fibrinógeno. Un TP > a 1.6-1.7 se correlaciona con el déficit de factores de coagulación y el riesgo de hemorragia. Esta prueba se usa también para el control del tratamiento con cumarínicos.
- Tiempo de tromboplastina parcial activado: (TTPa) valora la vía intrínseca. Detecta deficiencia de todos los factores excepto el VII y XIII así como la presencia de anticoagulantes circulantes. Niveles factoriales inferiores a 20-40% alargan el TTPa. Un TTPa > 1,5 se correlaciona con déficit de factores y el riesgo de hemorragia. Es la prueba más utilizada para el control del tratamiento con heparina.
- Tiempo de trombina (TT): es el tiempo que tarda en coagular un plasma al añadir trombina. Está prolongado en las alteraciones del fibrinógeno, presencia de heparina, presencia de inhibidores de formación de fibrina (antitrombinas) y aumento de inhibidores de la polimerización de la fibrina (productos de degradación del fibrinógeno (PDF)).
- Tiempo de lisis de euglobinas (TLE): valora el tiempo de lisis del coágulo formado con la fracción euglobínica del plasma que tiene casi la totalidad del fibrinógeno, del plasminógeno y de los activadores del plasminógeno pero no tiene inhibidores de la fibrinólisis, por tanto nos da información útil sobre la actividad fibrinolítica.
- Determinación de los niveles de los distintos factores: para mantener la hemostasia son suficientes concentraciones plasmáticas del 20-30% de los distintos factores.
- Determinación de los PDF: los valores normales son inferiores a 10 µg/ml. Están aumentados en la eclampsia, hepatopatías, carcinomas, postoperatorio, coagulación

intravascular diseminada (CID), hiperfibrinólisis, nefropatías, embolismo pulmonar y trombosis venosa. (p.5)

- ***Cualitativas.***
- **Tiempo de hemorragia:** sirve para valorar el funcionalismo plaquetar. Es el período de tiempo comprendido entre la realización de una pequeña incisión en un área determinada de la piel y el período en que el sangrado finaliza. Es la única prueba que permite medir in vivo la reacción plaqueta-endotelio y demuestra la capacidad hemostática de las plaquetas. La más utilizada es la técnica de Ivy que consiste en la incisión de 1 cm de longitud y 1 mm de profundidad en la cara anterior de antebrazo mediante una hoja especial.
- **PFA:** sirve para valorar el funcionalismo plaquetar, es una prueba no tan específica como el IVY pero es menos costosa y más rápida.
- **Tromboelastograma:** es un método que valora la dinámica de la elasticidad del coágulo en cuanto a su formación, maduración, retracción y lisis ya que examina la coagulación en sangre fresca se valora así la interacción de todos los componentes de la coagulación. Es un método muy útil para valoración de la coagulación durante la cirugía. Al contrario de los métodos cuantitativos que estudian únicamente muestras de sangre aisladas y tienen el inconveniente de no valorar los efectos de los diferentes elementos celulares y humorales (temperatura, pH, calcemia) que intervienen en la coagulación, tampoco miden la calidad de los factores y falta por conocer el nivel crítico de cada uno de ellos. (p.6)

## **Enfermedades venosas**

Cuando se presente un desequilibrio entre las diversas funciones del sistema venoso se va a presentar una enfermedad venosa, la cual se clasifica como afectación del sistema superficial o profundo.

Algunas de las patologías que se asocian al sistema venoso superficial son: insuficiencia venosa superficial, venas varicosas, úlcera venosa y tromboflebitis.

### ***Tromboflebitis.***

Se puede definir como el proceso inflamatorio que sufre una vena, tanto superficial como profunda ocasionada por la oclusión de un trombo. Dentro de las características del examen físico se manifiesta dolor y edema local y en varias ocasiones, la palpación demuestra un cordón doloroso que corresponde a la vena trombosada. Se presenta con mayor frecuencia en las venas varicosas.

Según Crisan (2011) la tromboflebitis superficial (ST) no siempre es benigna ya que puede coexistir con la trombosis venosa profunda. Existen dos tipos de vínculos entre el sistema venoso superficial y profundo: el ostium de las venas superficiales y las venas comulgante. Por estas conexiones, el trombo, ubicado en el sistema venoso superficial, puede alcanzar el sistema venoso profundo, por lo que una trombosis venosa profunda oculta puede complicar la tromboflebitis superficial.

### ***Insuficiencia venosa crónica (IVC)***

La insuficiencia venosa crónica es una manifestación grave de la hipertensión venosa. Owens, C. et al (2017) aclara que una de las causas más comunes es el antecedente de trombosis venosa profunda, aunque casi 25% de los pacientes carece de antecedente conocido de trombosis venosa profunda. Más sin embargo, en tales casos es posible hallar el antecedente de traumatismo o cirugía en la extremidad inferior; la obesidad a menudo es un factor que complica el trastorno.

El síntoma inicial más frecuente es el edema progresivo de la pierna (en particular en su porción más distal). Aparecen cambios secundarios en la piel y tejido celular subcutáneo. Los síntomas frecuentes son prurito, molestias que empeoran al permanecer de pie por periodos prolongados, y dolor si hay ulceración. La piel del tobillo casi siempre se observa delgada y brillante, y a menudo desarrolla una pigmentación parda (hemosiderina).

### ***Obstrucción de la vena cava superior***

La obstrucción parcial o completa de la vena cava superior es descrito por Owens, C. et al (2017) como un trastorno poco frecuente que suele ser secundario a procesos inflamatorios o neoplásicos en la porción superior del mediastino. Las causas más frecuentes son neoplasias, por tumores mediastínicos malignos o primarios o carcinoma pulmonar, mediastinitis fibrosa crónica, ya sea por tuberculosis, infecciones piógenas o fármacos, trombosis venosa profunda, aneurisma del arco aórtico y/o pericarditis constrictiva.

El inicio de los síntomas es agudo o subagudo. Los síntomas incluyen edema de cara y cuello, lo mismo que de extremidades superiores. A menudo éstos se perciben como congestión y se manifiestan por cefalea, mareo, alteraciones visuales, estupor, síncope o tos. Hay obstrucción progresiva del drenaje venoso de cabeza, cuello y extremidades superiores. Las venas cutáneas de la porción superior del tórax y del cuello sufren dilatación, y se genera rubor facial y del cuello.

### ***Venas varicosas***

Según Owens, C. et al (2017) la venas varicosas se forman en las extremidades inferiores. Los períodos de presión venosa alta, como permanecer de pie durante un tiempo prolongado o levantar objetos pesados, son factores que contribuyen, pero la mayor frecuencia es en mujeres después del embarazo. Más de un 20% de los adultos padece de várices.

La combinación de reflujo venosos progresivo e hipertensión venosa es el sello distintivo de la enfermedad venosa crónica. Esta afecta las venas superficiales, casi siempre la vena safena mayor y sus tributarias, pero la vena safena menor (localizada en la cara posterior de la pierna) también puede afectarse.

Una distensión de la vena de acuerdo con Owens, C. et al (2017) evita la coartación de las valvas de las válvulas venosas, lo cual crea insuficiencia y reflujo de sangre hacia los pies. La dilatación venosa focal y el reflujo ocasionan aumento de la presión y distensión del segmento

venoso inferior al nivel de la válvula, lo que causa insuficiencia progresiva de la siguiente válvula venosa en sentido distal.

También Owens, C et al (2017) indica que la gravedad de los síntomas no guarda relación con el número y el tamaño de las várices; es posible que grandes venas varicosas no causen síntomas, en tanto várices mínimas produzcan muchos síntomas. La sensación de dolor sordo, persistente o la fatiga desencadenada por permanecer en posición de pie suelen ser los síntomas más frecuentes. Tal vez aparezca prurito, a causa de dermatitis por estasis venosa, ya sea al nivel del tobillo o sobre las várices grandes.

### **Patologías**

A continuación, se procede a detallar las dos patologías de importancia en la presente revisión bibliográfica, es de importancia aclarar que la trombosis venosa profunda es una patología principal cuya complicación es el tromboembolismo pulmonar.

#### **Trombosis venosa profunda**

La trombosis venosa profunda es clasificada por Kasper et al (2016) primeramente como trombosis venosa profunda de extremidad superior la cual suele ser desencadenada por la colocación de marcapasos, desfibriladores cardíacos internos y catéteres en vena central a permanencia.

La segunda es la trombosis venosa profunda de extremidad pélvica la cuál presenta como sintomatología malestar en la pantorrilla y se propaga en sentido proximal a las venas poplítea, femoral e iliaca.

Archundia (2013) define la insuficiencia venosa crónica es una condición patológica del sistema venoso que se caracteriza por la inadecuada capacidad funcional del retorno sanguíneo y se relaciona con anormalidades de la pared venosa y del aparato valvular que lleva a una obstrucción o reflujo de sangre en las venas. Bajo este término se hace referencia a los cambios producidos en las extremidades inferiores como resultado de la hipertensión venosa prolongada.

## **Epidemiología**

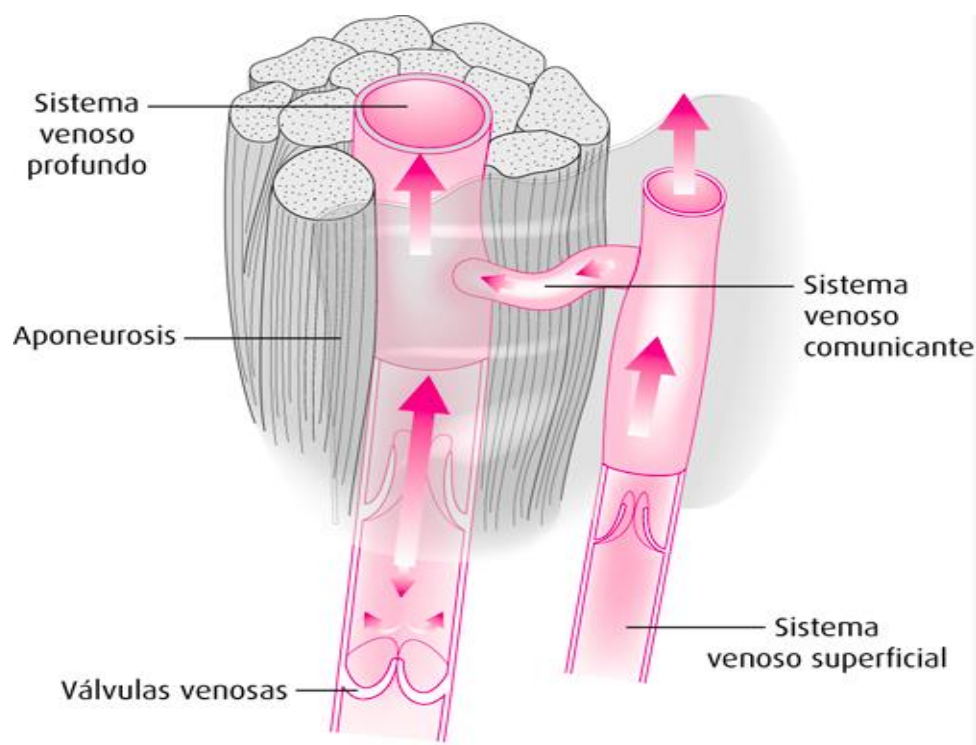
La insuficiencia venosa crónica es descrita por Archundia (2013) como la enfermedad vascular más frecuentes, y el subregistro hace que en nuestro medio la prevalencia no sea correctamente evaluada. Se estima que afecta de 85 a 90% de la población adulta de mujeres, con proporción de 4:1 sobre el sexo masculino, y a 50% de la población general con edad por arriba de los 50 años.

## **Fisiopatología**

Para entender la fisiopatología de la trombosis venosa profunda Archundia (2013) recalca la importancia de una breve correlación anatomofuncional para comprenderla. El sistema venoso comprende las siguientes cuatro áreas de interés:

- El sistema venoso profundo que comprende las venas tibiales, poplíteas, femorales e ilíacas.
- El sistema venoso superficial, formado por las venas subcutáneas y las venas safenas largas y cortas.
- El sistema venoso comunicante consiste en estructuras entrelazadas en forma de red que se localizan debajo de las ingles y que conectan el sistema venoso profundo con el sistema venoso superficial, estas comunicantes están provistas de válvulas que sólo permiten el flujo en el sentido del sistema venoso superficial hacia el profundo.
- Las válvulas venosas que son delicadas estructuras derivadas del endotelio tienen forma de nidos de golondrina e impiden el flujo reverso de la sangre cuando la persona está en posición erecta. La existencia de estas válvulas hace que la sangre sea impulsada de la periferia al corazón cuando el individuo camina

**Figura 5.** Áreas del sistema venoso periférico.



**Nota:** Archundia 2013 figura 6-1

Archundia (2013) indica que los primeros investigadores identificaron diversos grados de inflamación, caracterizada por edema de la pared venosa con infiltración de la túnica media por células inflamatorias y ulceración irregular de la íntima. En las porciones afectadas del endotelio venoso se depositan primero las plaquetas y después se aglutinan los demás elementos formes de la sangre para organizarse en un coágulo de fibrina que se prolonga en un extremo libre o “cola” en la que predominan los eritrocitos, y por ello se le llama trombo rojo, la prolongación del coágulo se proyecta en el sentido de la corriente venosa, tiene menor adherencia con el endotelio íntegro, es de menor consistencia y puede fragmentarse con facilidad.

La cola del trombo suele detener su propagación en el punto en donde confluye otra vena tributaria en la que la sangre circula con normalidad. Las células del endotelio venoso son las protagonistas de la respuesta inflamatoria local que evoluciona a la proliferación y al depósito de tejido fibroso y de colágeno en las túnicas media y adventicia. Cuando ocurre la remodelación del

proceso inflamatorio, las válvulas venosas se deforman y en el interior del trombo se observa una red de neocapilares.

Durante la fase aguda la adhesión del trombo a la íntima desnuda es menos firme y la posibilidad de que se desprenda el trombo es mayor. En ocasiones se observa tromboflebitis séptica o purulenta, y está asociada a infecciones, abscesos locales o a la invasión con catéteres venosos en las extremidades inferiores, en ese caso el cuadro clínico es el de una infección que justificaría el uso de antibióticos.

Archundia (2013) asegura que la patología puede evolucionar a la oclusión total de la vena o de un grupo de venas, y de ocurrir así el obstáculo a la circulación produce un cuadro clínico aparatoso. En cambio, cuando la luz venosa resulta sólo parcialmente obstruida o existen vasos colaterales permeables, las manifestaciones pueden pasar desapercibidas o ser muy leves. En los dos casos la involución ocurre por lisis del trombo con fibrosis secundaria que suele organizarse en forma circunferencial o cruzar en bandas que forman varias vías por las que se restablece parcialmente el flujo de sangre.

Un hecho importante de subrayar de acuerdo con Archundia (2013) es que la retracción fibrosa lleva a la deformación y a la incompetencia permanente del sistema valvular venoso que caracteriza las secuelas de la enfermedad.

Seguidamente indica que la trombosis venosa profunda suele originarse en los plexos venosos del sóleo y los gemelos para propagarse en forma ascendente y llegar al sistema iliaco, no es raro que involucre la vena cava inferior, se sabe que de 80 a 90% de los émbolos pulmonares tienen en este sistema venoso su punto de partida.

Otras venas pueden ser el punto de inicio de una trombosis venosa profunda, enseguida se listan por orden de frecuencia:

- Las venas pélvicas, durante el embarazo o en la cirugía de la pelvis, en especial en la cirugía oncológica.

- Las venas renales suelen sufrir trombosis en padecimientos intrínsecos del riñón.
- La misma vena cava inferior.
- Las venas gonadales ováricas y espermáticas.
- Las venas de las extremidades superiores y del cuello pueden trombosarse por esfuerzo en las actividades atléticas y por el uso de cánulas y de dispositivos intravenosos.
- La cavidad auricular y ventricular derecha en algunas cardiopatías.

### **Factores de riesgo**

Dentro de la descripción de factores de riesgo Archundia (2013) se encuentra toda circunstancia o situación que aumenta las probabilidades de que una persona contraiga una enfermedad, este criterio resulta práctico en la toma de decisiones que se enfrentan los profesionales de salud para decidir el inicio de un tratamiento anticoagulante.

A continuación, se presenta un listado brindado por Archundia (2013) de los factores de riesgo de trombosis venosa profunda:

- Cirugía mayor, especialmente cirugía abdominal, neurocirugía.
- Cirugía ortopédica, de cadera y de rodilla. Fracturas.
- Neoplasias malignas. Cáncer diagnosticado y cáncer oculto.
- Quimioterapia activa.
- Infarto agudo del miocardio.
- Síndrome nefrótico.
- Padecimientos neurológicos, extremidad o extremidades paralíticas.
- Inmovilización prolongada. El riesgo se incrementa con el tiempo de inmovilización. Se ha documentado una incidencia de TVP hasta de 13% en pacientes encamados durante ocho días.
- TVP o embolismos pulmonares previos.
- Embarazo y posparto.
- Anticoncepción oral y terapia hormonal sustitutiva.

- Traumatismo de los tejidos y traumatismo directo a los vasos sanguíneos.
- Alteraciones congénitas o adquiridas que produzcan hipercoagulabilidad:
  - Policitemia vera y policitemia secundaria.
  - Deficiencia congénita de proteína C, proteína S y antitrombina III.
  - Resistencia a la proteína C activada: esta alteración se encuentra en 5% de la población general, y en 20-40% de los enfermos con TVP.
  - Hiperhomocisteinemia.
  - Disfibrinogenemia.
  - Presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
  - Lupus y collagenopatías.
- Edad. La incidencia aumenta a partir de los 40 años, aunque no se trata de un factor de riesgo independiente.
- Várices.
- Ocupaciones que obligan a permanecer inmóvil y viajes largos en avión u otros medios de transporte. Aunque los casos de trombosis venosa en viajeros no son frecuentes, se ha dado a conocer en la prensa como “el síndrome de la clase turista”. Las personas sentadas durante mucho tiempo en coches, autobuses y trenes también corren el riesgo de sufrirla.

**Figura 6.** Factores de riesgo de la enfermedad Tromboembólica venosa

<b>A. Adquiridos</b> Cirugía* Inmovilización (más de 4 días)* Viajes prolongados (más de 6 hrs)* Traumatismos de extremidades* Embarazo / Puerperio	<b>Anticonceptivos y estrógenos*</b> <b>Várices</b> <b>Enfermedad tromboembólica previa</b> <b>Obesidad</b> <b>Edad</b> <b>Catéteres*</b> (*) en los 2 meses previos
<b>B. Trombofilia familiar o congénita</b> <b>Hiperhomocisteinemia</b> <b>Resistencia a la proteína C activada</b> <b>Disprotrombinemia familiar</b>	<b>Déficit de proteína C</b> <b>Déficit de proteína S</b> <b>Déficit de antitrombina III</b> <b>Disfibrinogenemia</b> <b>Alteraciones del plasminógeno</b>

**Nota:** Molina et al 2010 p1

## **Diagnóstico diferencial**

En la sospecha clínica de TVP Archundia (2013) indica la importancia de descartar las siguientes entidades nosológicas en el diagnóstico diferencial que generalmente puede ser determinado por la clínica y por los auxiliares diagnósticos ya descritos:

- Erisipela.
- Celulitis.
- Tromboflebitis superficial.
- Rotura de quiste poplíteo de Baker.
- Hematoma muscular.
- Rotura del tendón de Aquiles y/o del plantar delgado.
- Esguince.
- Edema de estasis.
- Síndrome posflebítico.
- Artritis.

## **Tratamiento de primera línea**

Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda Archundia (2013) explica que el uso de anticoagulantes es sin duda el tratamiento de entrada es la anticoagulación sistémica con heparinas, esto debido a sus efectos prácticamente inmediatos y se ha demostrado ampliamente que el retraso en conseguir los niveles terapéuticos eleva considerablemente el riesgo de embolia pulmonar y de recurrencia del padecimiento.

La heparina previene la formación adicional de trombos y permite a los mecanismos endógenos actuar en la lisis del trombo ya formado. Alrededor de un tiempo estimado de 5 a 7 días de heparina, los trombos residuales se empiezan a estabilizar en el endotelio de la vena; sin embargo, la heparina no disuelve directamente el trombo ya existente.

Tradicionalmente, el tratamiento anticoagulante explicado por Archundia (2013) es de un inicio con heparina sódica de origen porcino por la vía endovenosa continua en pacientes hospitalizados y bajo monitorización del tiempo de coagulación activado y tiempo parcial de tromboplastina.

De modo alternativo, Archundia (2013) destaca que cada vez más autores prefieren utilizar la heparina de bajo peso molecular (HBPM) que se aplica por vía subcutánea y permite el tratamiento domiciliario en pacientes seleccionados. En las dos opciones, el rango terapéutico se alcanza dentro de las primeras 3 h de la aplicación, y las dos vías han demostrado ser igualmente eficaces siempre que se mantenga el tiempo parcial de tromboplastina activado en el rango terapéutico de 1.5 a 2.5 veces los valores control.

Una vez determinado que ambos medicamentos alcanzan el mismo tiempo de acción, la infusión intravenosa de heparina sódica continua implica el riesgo de sangrado grave en 6% de los pacientes, y se eleva hasta 14% en el manejo de la misma en forma subcutánea. Sin embargo, con el uso de heparina de bajo peso molecular el riesgo de sangrado es similar o menor.

Dentro de la mayor parte de los protocolos de acuerdo con Archundia (2013) se establece la norma de sustituir hacia el quinto día el tratamiento parenteral por anticoagulantes orales del tipo de los antagonistas de la vitamina K. Esto principalmente para evitar los inconvenientes de mantener una venoclisis por tiempo prolongado, así como la necesidad de hacer monitorización intrahospitalaria de los tiempos de coagulación y con objeto reducir la posibilidad de trombocitopenia inducida por la heparina.

Por otra parte, la heparina subcutánea administrada por tiempo prolongado no está carente de inconvenientes, ya que a nivel local el anticoagulante produce dolor y hematomas e incluso se han reportado excepcionalmente necrosis cutáneas.

Por lo general, el tratamiento anticoagulante se continúa por tres meses con el fin de reducir el riesgo de tromboembolismo recurrente, y en pacientes con riesgo tromboembólico por periodos prolongados o inclusive en forma permanente. Se deben tomar en cuenta los riesgos de la

anticoagulación prolongada asociados con la posibilidad de sangrado mayor, que es bien establecido de 3% por paciente y por mes en la fase inicial, y de 0.3% al primer año.

Archundia (2013) indica que una de las preocupaciones del tratamiento con anticoagulantes es que este requiere de inyecciones subcutáneas diarias, y el uso de fármacos orales combinados requiere el monitoreo rutinario del nivel de INR, que es un inconveniente para pacientes y médicos. Recién han aparecido nuevos anticoagulantes en un intento por superar estos inconvenientes. Estos nuevos agentes dan una respuesta anticoagulante predecible.

### **Complicaciones de la trombosis venosa profunda**

La complicación más frecuente de las complicaciones es conocida como síndrome posflebítico y se presenta años después del episodio agudo.

La presentación clínica conocida del síndrome posflebítico es descrita por Archundia (2013) como el edema de la pierna enferma y la ulceración de los tejidos. Es originado por el daño al aparato valvular venoso y al fenómeno de revascularización y abertura de nuevos canales no valvulados que caracterizan a la trombosis venosa. El edema es vespertino y empeora con la posición declive de las extremidades o las ocupaciones que obligan a permanecer de pie por tiempos prolongados; a la inversa, mejora con la elevación de la extremidad.

El edema y el incremento de la presión venosa por congestión producen infiltración intersticial con exudación de plasma, células y proteínas, incluyendo los elementos formados de la sangre y fibrinógeno. La hemosiderina se infiltra en los tegumentos y produce una induración de color sepia distribuida en forma de polaina con zonas de necrosis dérmica con úlceras de difícil cicatrización por la pobre difusión de oxígeno a las células, liberación de enzimas proteolíticas por los leucocitos, concentración de radicales superóxido y citocinas.

Esta complicación crónica es de tratamiento difícil, orientado en principio a aliviar el edema con el uso de vendajes y soporte elástico, evitar ocupaciones que obliguen a la inactividad y bipedestación prolongadas. A estos cuidados se les conoce como “higiene venosa”, y en los casos

menos severos suelen ser suficiente protección. Si se pueden identificar las venas perforantes responsables de la ulceración quizá sea posible intentar su ligadura por abordaje infraaponeurótico, y en algunas úlceras se hace una bota o vendaje oclusivo que se aplica para retirarse cada semana o cada 15 días hasta obtener la cicatrización. Estas ulceraciones son objetivo de numerosos tratamientos racionales y otros poco éticos que se han practicado desde la más remota antigüedad sin tener ningún fundamento científico.

## **Prevención**

Dentro de las medidas preventivas indicadas por Archundia (2013) se encuentran las siguientes:

- La elevación de las extremidades inferiores y la movilización precoz en el posoperatorio, así como el uso de medias o vendaje compresivo en las venas superficiales de las extremidades inferiores incrementa el flujo venoso de retorno y son medidas aceptadas universalmente.
- La corrección preventiva de los estados de hipercoagulabilidad o de incremento de la viscosidad de la sangre es otra medida eficiente.
- Se ha preconizado el uso de camas o mesas de operaciones basculantes y la compresión intermitente por medios neumáticos para prevenir la estasis de la sangre sin que sus beneficios sean suficientemente claros.
- La aplicación preoperatoria y posoperatoria de dosis profilácticas de heparina ha probado ser efectiva en la prevención de la trombosis venosa profunda. El riesgo de sangrado perioperatorio ha demostrado ser ligeramente más elevado cuando se hace esta prevención (6 vs. 4% en los controles), y se reporta que en dosis bajas la heparina activa la antitrombina III e inhibe la agregación plaquetaria. Por otro lado, la incidencia de trombosis venosa profunda en cirugías de alto riesgo

trombogénico disminuyó de 33 a 9%, y el embolismo pulmonar mortal cayó de 7 a 1%.

- La heparina de bajo peso molecular se supone que comporta menos riesgo de sangrado perioperatorio por tener menor habilidad para inhibir la trombina conservando la capacidad para actuar como catalizador en la inhibición del factor Xa. Muchos ensayos clínicos han mostrado que la heparina de bajo peso molecular es tan efectiva como la heparina no fraccionada en la prevención de la trombosis venosa profunda.

### **Tromboembolismo pulmonar**

La embolia pulmonar según Kasper et al (2016) comprende un 5% a 10% de los casos y se caracteriza por trombosis extensa que afecta al menos la mitad de los vasos del pulmón. Los signos definitorios de embolia pulmonar masiva son disnea, síncope, hipotensión y cianosis. El cuadro inicial puede ser el choque cardiógeno y los pacientes fallecen por insuficiencia de múltiples órganos y sistemas.

Wakefield et al (2011) indica que el tromboembolismo pulmonar es la causa de hasta 50 000 muertes cada año en Estados Unidos. Es la tercera causa más importante de muerte en pacientes hospitalizados, más allá de que sólo 30 a 40% de los mismo con tromboembolismo pulmonar tiene sospecha de una trombosis venosa profunda en el momento del diagnóstico.

Dentro de los esfuerzos dirigidos a reducir la tasa de mortalidad del tromboembolismo pulmonar exigen una atención agresiva para prevenir la trombosis venosa profunda y así realizar el debido diagnóstico del tromboembolismo pulmonar en pacientes que son identificados como de alto riesgo.

## **Fisiopatología**

La tromboembolia pulmonar es originada en diferentes fuentes, tal como lo indica Wakefield et al (2011) el embolismo aéreo puede ocurrir durante la colocación o remoción de catéteres venosos centrales durante operaciones en las grandes venas. La embolia por líquido amniótico puede ocurrir durante el parto. La embolia grasa a partir de fracturas de huesos largos, causa un síndrome que se caracteriza por insuficiencia respiratoria, coagulopatía, encefalopatía y un exantema petequial en la parte superior del cuerpo.

Sin embargo, la trombosis venosa profunda se mantiene como la fuente más común de tromboémbolos pulmonares. Hasta un 60% de los pacientes con trombosis venosa profunda de la extremidad inferior proximal no tratados puede desarrollar una trombosis pulmonar.

La fisiopatología del embolismo pulmonar según Wakefield et al (2011) va a depender del tamaño y frecuencia de los émbolos, así como de la condición del pulmón afectado. La obstrucción de las grandes arterias pulmonares resulta en un aumento de presión de la arteria pulmonar y en una falla aguda del ventrículo derecho, pero muchas de las manifestaciones clínicas del tromboembolismo pulmonar resultan de la liberación de aminas vasoactivas que causan vasoconstricción pulmonar grave. La vasoconstricción conduce a un aumento del espacio muerto fisiológico y a una hipoxia sistémica a causa de un cortocircuito derecho-izquierdo. También es común la vasoconstricción bronquial refleja.

## **Sígnos y síntomas**

Con lo que respecta a los signos y síntomas, Wakefield (2011) indica que son bastante vagos. La disnea y el dolor de pecho están presentes en hasta 75% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar. No obstante, estos síntomas son inespecíficos, en especial en pacientes que tienen una enfermedad cardiopulmonar subyacente. Taquicardia, taquipnea y estado mental alterado son datos muy sugestivos de una población en alto riesgo. La tríada clásica de disnea, dolor de pecho y hemoptisis está presente sólo en 15% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo de la trombosis venosa profunda descritos por Vargas, A. (2015) son parecidos a los de la trombosis venosa profunda, tales como:

- Pacientes con inmovilización prolongada (más de 3 días)
- Cirugía mayor, primordialmente ortopédica
- Insuficiencia venosa crónica
- Quimioterapia
- Terapia anticonceptiva oral
- Embarazo
- Obesidad
- Trombofilia (como lo es la deficiencia de proteína Co S)
- Insuficiencia cardíaca
- Trombosis venosa profunda.

## Diagnóstico diferencial

Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar de acuerdo con Vargas, A (2015) se debe realizar:

- Una historia clínica identificando factores de riesgo, síntomas y signos sugerentes de TEP acompañados de estudios complementarios iniciales cuya verdadera utilidad de estas pruebas no radica en el diagnóstico de esta entidad, sino en su capacidad de excluir otros diagnósticos diferenciales. Entre ellas está:
  - Gasometría arterial: El 20 % de los casos cursan con normoxemia. La alcalosis respiratoria asociada a hipoxemia arterial es el hallazgo más frecuente en el contexto de un cuadro agudo.
  - Radiografía de tórax: puede mostrar signos que sugieren su existencia, pero son inespecíficos como el aumento en el tamaño de la arteria pulmonar descendente derecha, imágenes de atelectasia, oligohemia focal, una densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma.

- Ecocardiografía: puede ser normal hasta en el 30 % de los pacientes. El hallazgo más frecuente es la taquicardia sinusal. Es de gran utilidad para descartar trastornos semejantes como el IAM, taponamiento pericárdico o disección de aorta.

- Determinar la probabilidad de TEP según puntaje de Wells.

En los últimos años se han desarrollado diversas reglas explícitas de predicción clínica para TEP. La más usada es la regla canadiense, de Wells et al. Esta regla se ha validado extensamente usando un esquema de tres categorías (probabilidad clínica baja, moderada o alta) y un esquema de dos categorías (TEP probable o improbable).

**Tabla I.** Probabilidad clínica de TP de acuerdo con el criterio de Wells

Criterio	Rango
Presencia de TVP	3.0
No tener un diagnóstico o alternativo más probable TEP	3.0
Taquicardia con FC > 100 min	1.5
Inmovilización o cirugía en la 4 semana anterior	1.5
TVP o TEP previo	1.5
Hemoptisis	1.0
Malignidad conocida o tratada en los últimos 6 meses	1.0

Rango	Probabilidad media de EP. %	Probabilidad clínica
2 puntos	3.6	Baja
2-6 puntos	20.5	Intermedio
≥ 7 puntos	66.7	Alta

**Nota:** Vargas, A 2015 p33

- Realizar estudios diagnósticos según puntaje establecido.
- Determinación del dímero-D: muestra valores altos en TEP en virtud de la degradación de la fibrina formados por plasmina durante la fibrinólisis, lo que normalmente ocurre una hora después de la formación del trombo. El valor de corte para considerar la prueba como positiva depende del método de determinación utilizado. Es una técnica sensible pero poco específica debido a que su valor se puede elevar como respuesta a múltiples situaciones clínicas (tumores, infecciones, traumatismos, embarazo, etc.).

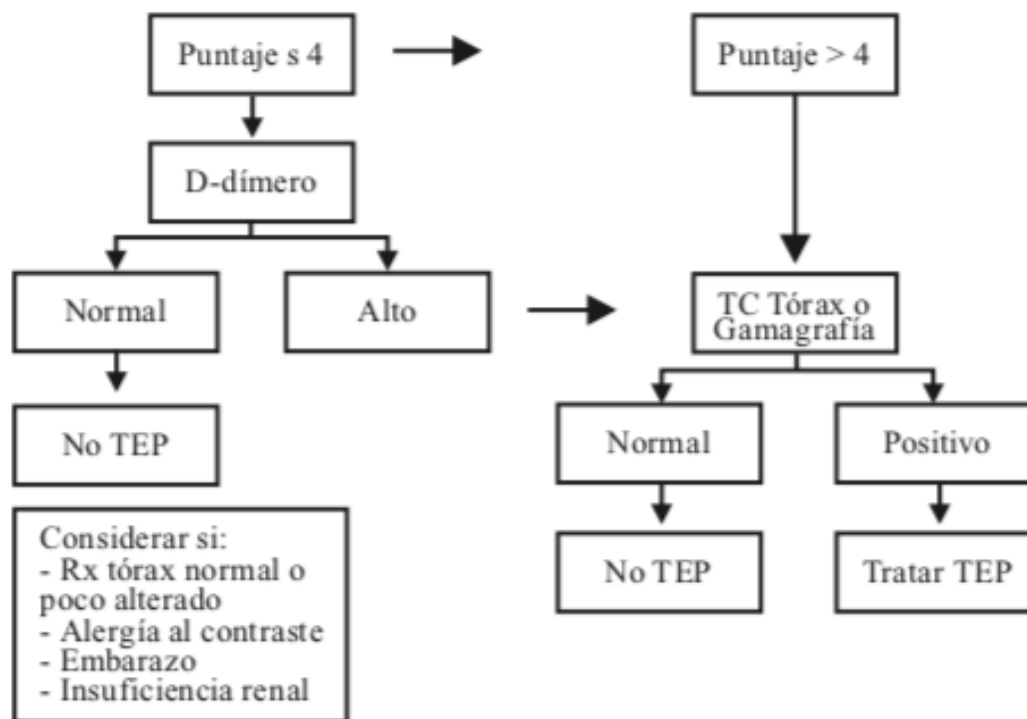
La negatividad del dímero-D presenta un valor predictivo negativo (VPN) alto, en general superior al 95 %. Por ello, su aplicación clínica fundamental es excluir el diagnóstico de TEP en combinación con una probabilidad clínica baja o moderada, estimada empíricamente o mediante la escala anteriormente mencionada.

-Angiografía pulmonar: es el estudio estándar de oro para el diagnóstico de TEP los inconvenientes son que es invasiva, costosa, requiere de personal especializado para su realización y no está exenta de complicaciones, está contraindicada en insuficiencia renal o en pacientes gravemente enfermos.

-Tomografía helicoidal contrastada: alternativa diagnóstica, con una sensibilidad y especificidad hasta del 94% en manos experimentadas. Es excelente para identificar émbolos en vasos principales y lobares, su problema es que es incapaz para detectar émbolos pequeños(7). - Resonancia magnética: herramienta diagnóstica prometedora especialmente en aquellos pacientes con alergia al contraste o que deben de evitar el uso de radiaciones ionizantes, el estudio positivo tiene un 89% de posibilidades de que esté cursando con TEP sobre todo cuando se trata de obstrucción de vasos grandes.

-Ecocardiograma: alternativa diagnóstica para algunos. En los pacientes aparentemente menos graves aporta una información pronóstica importante sobre la potencial gravedad del cuadro

**Figura 7.** Abordaje según el criterio de Wells



**Nota:** Vargas, A 2015 p33

### Tratamiento de primera línea

En cuanto al tratamiento del tromboembolismo venoso, Vargas, A (2015) indica que va a depender de si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable o si existe inestabilidad hemodinámica y/o disfunción ventricular derecha. Así, en una embolia pulmonar no complicada con el paciente estable se dan medidas de soporte en combinación con anticoagulantes. Por otra parte, en el paciente con inestabilidad hemodinámica, el tratamiento deberá realizarse con trombolíticos.

Dentro de las medidas de soporte, se incluye la administración de oxígeno para así brindar una corrección a la hipoxemia y la fluidoterapia, esto con el fin de mantener la presión arterial. En el caso de pacientes hipotensos con alta sospecha de TEP Vargas, A (2015) deben ser ingresados

en la UCI porque puede ser necesaria la monitorización hemodinámica y la administración de medicación vasoactiva.

En cuanto a la coagulación Vargas, A (2015) especifica lo siguiente:

“Anticoagulación con heparina intravenosa: se inicia de forma inmediata si es que no existen contraindicaciones para su uso, con un tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) de 50 a 80 segundos. De acuerdo a las Guías sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Tromboembolia Pulmonar Aguda de la Sociedad Europea de Cardiología el TTPa debe medirse antes de iniciar la heparina, de cuatro a seis horas posterior al inicio y tres horas después, de cada ajuste de dosis. Los dicumarínicos se pueden administrar al mismo tiempo que la heparina, mientras que ésta se continúa hasta que se consiga el tiempo de protrombina terapéutico. Se debe mantener la anticoagulación durante seis meses a menos que los factores de riesgo persistan o exista una TVP recidivante. Algunos estudios muestran que las heparinas de bajo peso molecular administradas de forma subcutánea (1mg/kg cada 12 horas) pueden ser tan eficaces como la intravenosa.” pp 34 – 35

El tratamiento trombolítico no está indicado de forma sistemática en el tratamiento del TEP en pacientes quirúrgicos, debido al riesgo de hemorragia en pacientes con cirugía reciente ( menos de 10 días). Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología, su uso se restringe a pacientes de riesgo alto que tienen hipotensión persistente o shock cardiogénico. No debe utilizarse en pacientes de riesgo bajo, aunque podría valorarse en los de riesgo intermedio.

La colocación de un filtro en la vena cava inferior (FVCI): está indicado cuando existe contraindicación para anticoagular, cuando se produce sangrado mientras permanece con tratamiento anticoagulante o cuando el TEP recurre mientras el paciente esta anticoagulado(1,9). - Embolectomía percutánea o quirúrgica: la embolectomía percutánea mediante un catéter para abrir el tronco o una arteria pulmonar principal es una técnica que requiere cierta experiencia y se realiza en casos de extrema gravedad, como el intento de salvar la vida a un paciente refractario a otras medidas o bien si la trombólisis está contraindicada. No está indicado utilizar esta técnica en

arterias lobares, dado que no hay datos que avalen beneficios y existe la posibilidad de complicaciones graves, sobre todo perforación arterial.

La embolectomía quirúrgica se realizará en casos con contraindicaciones o sin respuesta a trombolíticos, en los que la vida del paciente corre serio peligro o exista hipotensión persistente.

### **Tratamiento farmacológico oral**

Hasta la aparición de los anticoagulantes de acción directa, el tratamiento prolongando del tromboembolismo venoso (TEV) se realizaba vía oral con los derivados dicumarínicos, especialmente la warfarina. De acuerdo con Altman Y Luciardi (2017) estas drogas han demostrado real efectividad en la prevención de nuevos episodios en pacientes que presentaron un cuadro de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar y en la debida prevención del tromboembolismo arterial.

Los efectos de los medicamentos dicumarínicos según Altman Y Luciardi (2017) se ven afectados por los factores K dependientes de los pro-coagulantes II, VII, IX y X, además de otras proteínas también dependientes de la vitamina K pero con un efecto más inhibitorio. De acuerdo con Altman Y Luciardi (2017) “Los dicumarínicos que han demostrado su utilidad en la prevención de nuevos episodios de TEV, tienen en verdad ciertas limitaciones, lo cual promovió la llegada de los llamados nuevos anti- coagulantes orales de acción directa (ACODs), bien recibidos por la comunidad médica internacional, como una razonable alternativa terapéutica.” p.99.

**Tabla II.** Ventajas y desventajas de la warfarina

<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Altos índices de Eficacia / Seguridad</b>	Necesidad de controlar su efecto anticoagulante por el laboratorio
<b>Absorción adecuada</b>	Inicio de acción lenta
<b>Sin efectos orgánicos indeseables</b>	Muchas interacciones con alimentos y medicamentos
<b>Ausencia de efectos secundarios</b>	Alto índice de unión a las proteínas plasmáticas
<b>Única dosis de administración oral</b>	Acción indirecta

<b>Disponibilidad de un mecanismo de neutralización inmediata de su efecto anticoagulante</b>	No puede administrarse durante el embarazo
<b>No depuración por vía renal</b>	Dosis7 Respuesta no previsible
<b>Costo accesible</b>	Larga vida media

**Nota:** Altman Y Luciardi (2017) p100

Los dicumarínicos requieren monitoreo frecuente para mantener el RIN entre 2.0 y 3.0 y ello se consigue, en el mejor de los casos, entre el 55-65% de las veces durante el tratamiento.

La ventana terapéutica es estrecha entre un RIN de 2.0-3.0 y algo más amplio en las válvulas protésicas mecánicas cardíacas en posición mitral RIN 2-0-3.5.

El inicio de acción es lento y, según los valores basales de los Factores K dependientes, los dicumarínicos necesita entre 3 y 6 días para llegar a los niveles terapéuticos. Los Factores K dependientes deben encontrarse en niveles, todos ellos  $\leq 35\%$  y cada uno tiene una vida media que hace necesario varios días para alcanzar la anticoagulación adecuada (vida media de 6 horas para el Factor VII, 24-30 horas para el Factor X, 26-34 horas para el Factor IX, y 72-96 horas para el Factor II).

Una vez planteada la explicación inicial del principal anticoagulante oral se procede al detalle de las características farmacológicas tanto de los anticoagulantes (nuevos y los de uso histórico).

### **Evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico**

La decisión de iniciar o no tratamiento antitrombótico se debe tomar de forma individualizada a partir de la evaluación del riesgo trombotico y hemorrágico en cada paciente.

- Evaluación de riesgo tromboembólico: La escala CHADS2 es la escala de evaluación de riesgo tromboembólico que dispone de mayor experiencia de uso en la práctica y la más utilizada en la literatura científica (figura 4). Existe consenso en las guías internacionales sobre la preferencia de anticoagular, salvo

contraindicación, a aquellos pacientes con una puntuación CHADS2  $\geq 2$ , mientras que en pacientes con una puntuación CHADS2  $< 2$ , la decisión terapéutica debe individualizarse. Más recientemente se ha propuesto la escala CHA2DS2-VASc que contempla criterios adicionales para discriminar mejor el riesgo embólico de los pacientes con puntuación CHADS2  $< 2$ . Esta nueva escala ha sido adoptada en las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). (Mancera *et al*, 2008, p. 21)

**Figura 8.** Escala para la evaluación del riesgo tromboembólico.

<b>CHADS<sub>2</sub>*</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntos</b>
<i>C</i> ("Congestive heart failure")	<i>historia reciente de insuficiencia cardiaca congestiva</i>	<i>1</i>
<i>H</i> ("Hypertension")	<i>historia de hipertensión arterial</i>	<i>1</i>
<i>A</i> ("Age")	<i>edad &gt; 75 años</i>	<i>1</i>
<i>D</i> ("Diabetes")	<i>historia de diabetes mellitus</i>	<i>1</i>
<i>S<sub>2</sub></i> ("Stroke")	<i>historia de ictus/AIT, puntuación doble</i>	<i>2</i>
<b>Puntuación máxima</b>		<b>6</b>

**Nota:** Leng (2016) p.83.

- Evaluación de riesgo hemorrágico: el riesgo de hemorragia se debe valorar en todos los pacientes que puedan requerir TAO. La guía europea de FA propone la utilización de la escala HAS-BLED. Esta significa que una puntuación de 3 o más indica un alto riesgo de sangrado. (Mancera et al. (2008), p.21)

**Figura 9.** Escala para la evaluación del riesgo hemorrágico.

<b>HAS-BLED+</b>	<b>Descripción</b>	<b>Puntos</b>
<b>H</b> ("Hypertension")	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica $\geq 160$ mmHg	1
<b>A</b> ("Abnormal kidney and/or liver function")	Insuficiencia renal [Diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200$ $\mu\text{mol/L}$ ( $\geq 2,3$ mg/dl)] o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, BRB $> 2$ veces el límite superior normal, AST/ALT $> 3$ veces el límite superior normal, etc.).	1 ó 2
<b>S</b> ("Stroke")	Historia previa de ictus	1
<b>B</b> ("Bleeding")	Historia de sangrado, anemia o predisposición al sangrado (ej.: diátesis hemorrágica)	1
<b>L</b> ("Labile INR")	INR inestable/alto o pobre (menos del 60% del tiempo dentro de rango terapéutico)	1
<b>E</b> ("Elderly")	Edad $\geq 65$ años	1
<b>D</b> ("Drugs and/or alcohol")	Medicamentos que afecten la hemostasia (ej.: AAS, clopidogrel) y/o ingesta de $\geq 8$ bebidas alcohólicas a la semana	1 ó 2
<b>Puntuación máxima</b>		<b>9</b>

**Nota:** Leng, 2016. p.84

## Warfarina.

### *Mecanismo de acción.*

Según Leng (2016) citando a Yurgaky Y Rodríguez (2009), el efecto anticoagulante de la warfarina está determinado fundamentalmente por la inhibición del ciclo de interconversión dependiente de vitamina K desde su forma oxidada a la reducida de los factores X, IX, VII, II en la porción N terminal de los mismos, generando productos inactivos que son incapaces de modificarse en presencia de calcio, para unirse al cofactor en la superficie de los fosfolípidos. Además, interfiere con las propiedades biológicas de los anticoagulantes naturales, las proteínas C y S, dándoles la capacidad de inducir fenómenos procoagulantes durante un periodo que oscila entre 36 y 48 horas después de la administración de la primera dosis, obligando así al uso concomitante de heparinas en pacientes con eventos tromboticos agudos.

Con una absorción alta por vía gastrointestinal (90%), la warfarina tiene un pico de acción anticoagulante a los tres días de inicio del tratamiento, una vez se produzca el aclaramiento de los factores procoagulantes biológicamente activos, en especial de la protrombina, cuya vida media es larga, aproximadamente de 72 horas, si se la compara por ejemplo con el factor VII, cuya actividad se inhibe alrededor de las siete horas. Los rangos terapéuticos de INR se obtienen cuando la actividad de los factores anteriormente nombrados es inferior al 30% razón por la cual en pacientes con fenómenos trombóticos agudos y en los de alto riesgo para eventos trombóticos se recomienda el inicio concomitante de heparina, hasta obtener un rango de anticoagulación adecuado .

**Tabla III.** Vida media de los factores de coagulación sintetizados en el hígado.

Factor	Vida media (días)
<b>Protrombina</b>	2.6 – 4-4
<b>Factor v</b>	12 -36
<b>Factor VII</b>	2 – 5
<b>Factor IX</b>	20 - 52
<b>Fibrinógeno</b>	1.5 – 6.3
<b>Factor X</b>	32 - 48

**Nota:** Leng, 2016. p.87

De acuerdo con Leng (2016) citando a Yurgaky, Rodríguez (2009) la variabilidad de la respuesta inicial del INR a la warfarina ha sido motivo de estudio documentándose que las mutaciones genéticas inciden notoriamente en ello. En primer lugar, la farmacocinética del medicamento se ve alterada por las mutaciones en el gen que codifica para la enzima hepática P4502C9 del citocromo, responsable de la oxidación del enantiómero S de la warfarina.

El más estudiado de los alelos es 2C9\*2 o 2C9\*3 asociado a una incapacidad de metabolizar la S-warfarina, donde puede presentar un individuo, una o más combinaciones de estos polimorfismos. Otro importante determinante genético son las mutaciones en el gen que codifica para varias isoformas de la epóxido reductasa de la vitamina K (VKOR), situado en el brazo corto del cromosoma 16, específicamente el halotipo A/A, que lleva a la producción de enzimas con diferentes sensibilidades a la inhibición de warfarina, lo que explica la resistencia hereditaria

observada en grupos familiares y que en determinados grupos étnicos haya diferencias en cuanto a la dosis de warfarina que se requiere para el mantenimiento de un INR terapéutico.

Según Leng (2016) “Son mutaciones que se han correlacionado con valores más elevados de INR durante la primera semana de tratamiento, lo que implica un incremento en el riesgo de sangrado. También están reportados polimorfismos para el factor IX, que llevan a una reducción en su actividad y que alteran la farmacodinamia de la warfarina.” p. 88.

### ***Farmacocinética y Farmacodinamia.***

De acuerdo con López (2014) p.747 la warfarina pertenece a la clase de anticoagulantes cumarínicos, se une altamente a proteínas (más del 99%), su eliminación y metabolismo depende del citocromo P450. La warfarina posee 2 isómeros, el S (más potente) y el R. El S es metabolizado por la enzima CYP2C9 y el R por el CYP1A2 y CYP3A4. La warfarina inhibe la activación de los factores dependientes de la vitamina K, trombina II, VII, IX, X, proteína C y proteína S (anticoagulantes naturales).

La activación de los factores necesita una reacción de carboxilación, en donde se necesita a la vitamina K como cofactor. La vitamina K se oxida, pasa a vitamina K epóxido que es inactiva, y luego de la intervención de la vitamina K epóxido reductasa, aparece la vitamina K reducida, la cual interviene en el proceso de carboxilación. La warfarina inhibe a la epóxida reductasa de la vitamina K, por este efecto se interrumpe la interconversión cíclica de la vitamina K, se agotan las reservas de la forma reducida de la enzima y la activación de los factores vitamina K dependientes no se da.

De acuerdo con López (2014), es de importancia tener presente:

- La vida media de eliminación de los factores IIa y Xa es de 48 a 72 horas, por lo tanto el efecto para el inicio de la terapia se da hasta tres o cuatro días después de su administración.

- Al inicio de la terapia se puede presentar un estado de hípercoagulabilidad debido a las proteínas Cy S, que causan un desequilibrio entre proteínas procoagulantes y anticoagulantes por su vida media de eliminación, que ronda entre 8 y 30 horas respectivamente.
- La warfarina no es el fármaco de elección cuando se necesita de una acción anticoagulante inmediata; en esos casos debe iniciarse el tratamiento con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.
- La warfarina es clase D por clasificación de la FDA, ya que interfiere con la activación de proteínas osteoblásticas que puede resultar en deformaciones del feto. No hay evidencia de que la warfarina interactúe a nivel óseo en pacientes pediátricos o adultos.
- La warfarina no afecta a los factores previamente activados.
- Debido a su estrecho índice terapéutico, es necesario monitorizar el INR (índice estandarizado a nivel mundial) y de ser necesario ajustar su dosis. Personas sin ningún tipo de anticoagulación manejan un INR en 1.0, personas con anticoagulación con warfarina, maneja un INR meta de 2.5.
- No debe utilizarse warfarina en casos de sangrado activo.
- Un INR mayor a 4, aumenta desproporcionadamente el riesgo de sangrado.
- Todo paciente que tome warfarina debe vigilar diariamente la posibilidad de sangrado en sus diferentes manifestaciones clínicas, tales como equimosis, epistaxis, sangrado gingival, rectorragia, hemoptisis, hematuria, metrorragias, etc. Además, es importante que conozca que algunos síntomas pueden sugerir sangrado, tales como lipotimias, síncope, disnea, melena, etc.
- Debe suspenderse la warfarina cuatro ó cinco días antes de un procedimiento quirúrgico y usar heparina; otra opción es disminuir la dosis de warfarina, y realizar la cirugía cuando el INR esté entre 1.3 y 1.5.

### ***Interacciones.***

De acuerdo con López (2014), cualquier tipo de medicamento que se prescriba tiene efectos adversos y cuidados especiales, y es responsabilidad del farmacéutico emplear de manera amplia

estas interacciones. Los pacientes con problemas mentales/ cognitivos, adultos mayores o con historia de consumo de alcohol deben tener muy claras las instrucciones de la toma de anticoagulantes.

Pacientes que ingieren warfarina se les deben dar las siguientes indicaciones:

- Observaciones con dosis, olvido de toma y otros.

De acuerdo con Leng (2014)

“El tratamiento según la patología, se debe tomar todos los días a la misma hora sin variar la dosis, ya que esta solo puede ser modificada por el médico tratante con mediciones periódicas del INR. Si se olvida una toma, debe reponerse tan pronto como sea posible. Siempre que se consulte con cualquier persona que labore en el área de salud, este debe ser informado por parte del paciente que toma warfarina, así como es deber de los profesionales preguntar mediante la historia clínica. No se le pueden aplicar inyecciones intramusculares, ni ingerir bebidas alcohólicas, si se hace, no más de dos por día. La información correcta acerca del medicamento hace al paciente menos ansioso y más obediente a seguir las instrucciones correspondientes.” p.90.

- Alimentos que intervienen con la terapia anticoagulante.

Los alimentos que presentan una acción de interferencia con la Warfarina, según Leng (2016) “Las conocidas legumbres, así como otras clases de alimentos son ricos en vitamina K, lo cual interfiere con la ingesta del medicamento. En nuestro país algunos de esos alimentos son: hígado, brócoli, repollo y lechuga, espinacas, aceites vegetales, mango, aceite de pescado, aguacate, toronja, jugo de arándanos y té verde. La recomendación consiste en limitar el consumo de estos alimentos (en aquellas personas que los ingieren con mucha frecuencia), a solo 1-2 veces por semana, en un máximo de 1/2 taza a 1 taza cada día.” p.90.

- Medicamentos que interfieren con el tratamiento anticoagulante.

La interacción medicamentosa se traduce a una modificación cuantificable, en cuanto a la magnitud y duración del efecto esperado, provocado ya sea, por la administración previa o simultánea de medicamentos, de alimentos, de productos naturales así como las condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente. De la gran gama de medicamentos, los que traen más problemas son los antiinflamatorios y antibióticos, dos de los grupos más utilizados en atención primaria.

Acorde con López ( 2014) p.749 las interacciones entre tratamientos, citados en la tabla IV se deben a potenciación o antagonismo de las enzimas CYP2C9 para el isómero S y las CYP1A2 – CYP3A4 para el isómero R mediante los siguientes mecanismos:

Aumento del efectivo de la warfarina:

- Disminución de su metabolismo (por inhibición de la síntesis o función de las enzimas, ó competición por ellas)
- Desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas.
- Disminución de la síntesis de factores de la coagulación o aumento del catabolismo de los mismo.
- Interferencia con otros componentes de la hemostasia (plaquetas, fibrinólisis).
- Disminución de la síntesis y/o absorción intestinal de vitamina k, o bien alteración en el metabolismo o distribución de la vitamina K.

Reducción del efecto de la warfarina:

- Aumento de su metabolismo por inducción enzimática.
- Disminución de la absorción.

**Tabla IV.** Interacciones positivas de la Warfarina

<b>Ivermectina (VO)</b>	<b>Alopurinol (VO)</b>
<b>Metronidazol (VO, Tópico)</b>	Tramadol (IM)
<b>Amoxicilina (VO)</b>	Lidocaína (SC)
<b>Bencilpenicilina Sódica (IM)</b>	Dimenhidrinato (VO)
<b>Benilpenicilina Potásica (IM)</b>	Carbamazepina (VO)
<b>Ceftriaxone (IM)</b>	Valproato de Sodio (VO)
<b>Claritromicina (VO)</b>	Amilriptilina (VO)
<b>Doxiciclina (VO)</b>	Fluoxetina (VO)
<b>Trimetoprim – Sulfametoxazol (VO)</b>	Cimetidina (VO)
<b>Ketoconazol (VO)</b>	Esteroides (VO y Tópicos)
<b>Ácido Acetil Salicílico (VO)</b>	Anticonceptivos (VO e IM)
<b>Colesteramina (VO)</b>	Levotiroxina (VO)
<b>Gemfibrozilo (VO)</b>	Fenitoína (VO)
<b>Lovastatina (VO)</b>	AINES (Sulindaco, Ibuprofeno, Indometacina)

**Nota:** Leng 2016, pp. 91-91.

Un factor de riesgo importante de acuerdo con López (2014) es la interacción medicamentosa debido al desajuste del INR, en donde se puede observar un nivel de INR de 4. Otros factores que también son de gran influencia son la edad avanzada, cuadro febril, poca ingesta oral, cuadro diarreico reciente y las enfermedades concomitantes (enfermedad hepática). Por lo tanto siempre es de importancia verificar si existe sangrado activo. Si hay evidencia de este, se debe suspender el fármaco y tratar de restablecer el INR hasta un valor eficaz pero con bajo riesgo de sangrado.

Las medidas correctivas pertinentes se citan a continuación en la tabla dada por López (2014)

**Tabla V.** Conducta Terapéutica con INR prolongado sin sangrado.

<b>INR 4-5</b>	<b>INR 5-9 (Determinar riesgo de sangrado)</b>	<b>INR &gt;9 (Determinar riesgo de sangrado)</b>
<i>S/S Warfarina por tres días</i>	<i>S/S Warfarina por tres días</i>	<i>S/S Warfarina por tres días</i>
<i>Determinar Causa</i>	Vitamina K 1 a 2.5 mg VO**	Vitamina K 2.5 a 5 mg VO

<i>INR diario hasta adecuado</i>	Medición INR al día siguiente	Medición INR al día siguiente
<i>Reiniciar a dosis menor</i>	Carbamazepina	

\*S/S – Suspender, \*\*Solo con evidencia de sangrado, si está ausente no se recomienda.

**Nota:** López, 2014 p749

**Tabla VI.** Rango Meta de INR con terapia anticoagulante.

<i>Condición</i>	<i>INR meta</i>
<i>Embolismo Pulmonar (EP)</i>	2,5
<i>Trombosis Venosa Profunda (TVP)</i>	2.5
<i>Recurrencia de EP o TVP cuando no se usa Warfarina</i>	2.5
<i>Recurrencia de EP o TVP cuando se usa Warfarina</i>	3.5
<i>Fibrilación Atrial</i>	2.5
<i>Cardioversión Eléctrica</i>	2.5
<i>Trombofilia Adquirida</i>	2.5
<i>Trombo Mural</i>	2.5
<i>Cardiomiopatía</i>	2.5
<i>Válvula Aórtica Mecánica</i>	2.5 a 3.5
<i>Válvula Mitral Mecánica</i>	3.0 a 3.5

**Nota:** Leng. (2016). p.93

En cuanto a la suspensión de la warfarina, esta debe hacerse total y no parcial. Lo anterior es respaldado por López (2014) donde dice “Estudios indican que hay más riesgo de sangrado con la suspensión parcial del tratamiento anticoagulante, y es más confuso para el paciente titular las dosis él mismo. En cuanto a los días, INR entre 4.5 a 6, se suspende warfarina por tres días y cuando el INR alcanza su rango terapéutico, se reinicia la anticoagulación a una dosis mínima y se titula según las siguientes mediciones del INR.”p.749

La administración de la vitamina K solamente se justifica cuando exista un riesgo alto de sangrado. La vitamina K no tiene utilidad en sangrado agudo, esto debido a que el comienzo de su acción tarda al menos seis horas y el uso de este compuesto dificulta volver a anticoagular posteriormente al paciente.

En caso de que se reporte sangrado debe definirse su causa, su magnitud y sus implicaciones clínicas. Si se trata de un sangrado leve (hemorragia evidenciada en un sitio de fácil acceso (cutáneo, nasal) que no requiere pruebas adicionales, remisiones o consultas), en un sitio anatómico que no represente una seria amenaza por sus consecuencias, la conducta terapéutica a seguir según López (2014) es:

- La atención pre hospitalaria incluye iniciar manejo del ABC (vía aérea, respiración, circulación) y la administración de carbón activado a una dosis de 1 g/kg de peso corporal.
- La suspensión de warfarina.
- Administración de 2 o 5 mg de vitamina K por vía oral, intravenosa (inicio de acción más
- rápido por estas vías) o subcutánea (absorción errática).
- Se evalúa el INR al día siguiente. Cuando el INR alcanza de nuevo su nivel óptimo, se
- reinicia la anticoagulación a una dosis mínima y se titula según las subsecuentes mediciones del INR. (p.750)

En los casos severos (sangrado de difícil acceso o que lleva al paciente a paro cardiorespiratorio, con la necesidad de intervención quirúrgica inmediata) debe aplicarse una dosis de 10 mg de vitamina K IV cada 12 horas y referir prontamente a un servicio de emergencias hospitalarias, ya que en estos casos esta conducta terapéutica debe acompañarse de la aplicación de factores de la coagulación o de plasma fresco congelado (15 ml/Kg) cuando el sangrado sea severo o potencialmente letal, pues en tales casos es indispensable disminuir el valor de INR a 1.0 tan pronto como sea posible. Esto debido a que se requiere de varias horas para que se pueda activar una cantidad significativa de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. (López, 2014, p.750)

- Medicamentos que no tiene reacción farmacológica con el tratamiento anticoagulante

Existen medicamentos que no tiene problema de combinación con la warfarina y estos se citan en la tabla . Estos medicamento según López (2014) no necesitan titulación, ni suspensión, ni se han registrado aumentos del INR.

**Tabla VII.** Interacciones Negativas o No significativas de la Warfarina.

<b>Albendazole (VO)</b>	<b>Furosemida (VO)</b>
<i>Cloroquina (VO)</i>	Nitroglicerina (VO)
<i>Cefalexina (VO)</i>	Isosorbide Dinitrato (VO)
<i>Neomicina (Tópica)</i>	Ácido Fólico (VO)
<i>Nitrofurantoína (VO)</i>	Sulfato Ferroso (VO)
<i>Feazopiridina (VO)</i>	Colchicina (VO)
<i>Digoxina (VO)</i>	Salbutamol (Susp)
<i>Enalapril (VO)</i>	Beclometasona (Susp)
<i>Propanolol (VO)</i>	Teofilina (VO)
<i>Atenolol (VO)</i>	Difenhidramina (VO)
<i>Hidroclorotiazida (VO)</i>	Clorferinamina (VO)
<i>Metildopa (VO)</i>	Hidroxicina (VO)
<i>Ergotamina (VO)</i>	Imipramina (VO)
<i>Clonazepam (VO)</i>	Famotidina (VO)
<i>Loperamida (VO)</i>	Metoclopramida (VO)
<i>Piridoxina (VO)</i>	Tiamina (VO)
<i>Preparaciones Dermatológicas</i>	Preparaciones oftálmicas
<i>Acetaminofén (VO)</i>	

**Nota:** López (2014) p.750

Ninguno de los medicamentos nombrados anteriormente posee interacciones significativas con la warfarina, a excepción del acetaminofén, el cual puede volverse peligroso cuando la terapia es por más de 10 días. El mecanismo de esta interacción (warfarina + acetaminofén) es expuesto por López (2014) p.750 como “reacción entre el metabolito tóxico NAPQI y las enzimas del ciclo de la vitamina K, interfiriendo al igual que la warfarina, en la producción de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Se establece que esta interacción se presenta a altas dosis de acetaminofén o por su uso prolongado. En este sentido, el uso de acetaminofén en la terapia anticoagulante con warfarina, según el nivel de relevancia clínica, debe hacerse bajo una estricta

monitorización del INR, además, para disminuir el riesgo de sangrado, en los casos en los que se requiera, se recomienda utilizar una dosis menor a 2 g al día por tres a cuatro días como máximo de acetaminofén.”

### ***Reacciones adversas***

De acuerdo con Leng (2016) citando a Yurgaky y Rodríguez (2009), las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben tratamiento con warfarina presenta una variación en su intensidad, donde son los tractos gastrointestinales y urinario, junto con tejidos blandos, los sitios que presentan mayor afectación con frecuencia. p.96.

Debido a que el riesgo de sangrado se ha correlacionado estrechamente con la intensidad de la anticoagulación, múltiples factores del paciente, como lo son, la presencia o no de comorbilidades, han sido claves como determinantes del riesgo de sangrado. Los índices de riesgo, diseñados para identificar la probabilidad de eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios, son una herramienta que facilita estrategias preventivas para disminuir la presencia de hemorragias serias, una vez determinada la indicación clara de terapia para anticoagulación con warfarina.

“La necrosis cutánea y síndrome de la lengua púrpura son efectos que son independientes de la intensidad del tratamiento anticoagulante y parecen ser secundarios al déficit de proteína C o a un efecto tóxico directo. La necrosis cutánea suele aparecer a los diez días de tratamiento y es más frecuente en mujeres que en hombres y el síndrome de la lengua púrpura, aparece a las 3- 8 semanas de tratamiento con anticoagulantes y suele empezar con dolor en la lengua y manchas blancas, que pueden persistir durante semanas o meses después de haber suspendido el tratamiento. “( Leng. 2016. p.91)

### ***Contraindicación.***

Las contraindicaciones son descritas por Leng (2016) citando a Yurgaky y Rodríguez (2009) como:

- Absolutas:

- Hipersensibilidad a las cumarinas
  - Hemorragia activa: úlcera péptica, hemorragia intracraneal, intervención quirúrgica reciente.
  - Diátesis hemorrágica.
  - Endocarditis infecciosa o pericarditis con derrame.
  - Aneurisma disecante.
  - Hipertensión arterial grave no controlada (PAD>120mmHg)
- Relativas:
- Retinopatía hemorrágica.
  - Malabsorción intestinal.
  - Alcoholismo activo.
  - Alteraciones mentales, especialmente tendencia al suicidio.
  - Epilepsia.
  - Embarazo (primer trimestre y último mes)

### ***Dosis inicial y duración del tratamiento***

Según Leng (2016) citando a Yurgaky, Rodríguez (2009), la dosis inicial es de 5 mg VO cada día, mantenimiento 2 mg a 10 mg VO. Sin embargo, cuando se compara dosis de carga de cinco o diez mg, los resultados no han sido claros respecto a la efectividad, ya que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas pueden obedecer a la heterogenicidad de las poblaciones incluidas en los estudios. (p.88)

Por lo anteriormente descrito, la decisión de la mejor dosis inicial debe individualizarse de acuerdo con la patología de cada paciente, aunque generalmente para pacientes ancianos, desnutridos, polimedicados, con falla cardiaca congestiva, disfunción hepática, déficit conocido de

proteína C y S, y alto riesgo de sangrado, se indica una dosis inicial de cinco mg, con titulación de acuerdo con los valores de INR, con el objeto de disminuir la tasa de complicaciones que se relacionan con el medicamento y de que se permita la suspensión de la heparina una vez se alcancen valores adecuados de INR durante 48 horas consecutivas.

Para los pacientes sin déficit documentado de proteínas C y S y sin evento trombótico agudo (fibrilación auricular crónica), puede obviarse el inicio de heparina no fraccionada concomitante. Como se describió anteriormente, el aclaramiento de factores procoagulantes biológicamente activos se alcanza, en promedio, hasta las 72 horas de inicio de tratamiento, sin embargo, la inhibición de algunos de estos factores como el X y el IX, se puede obtener en forma homogénea al final del quinto día, por lo que se considera el momento ideal para la toma de ACOs que permitan ajustar la dosis de mantenimiento de warfarina alcanzando los rangos deseados. Una vez obtenidos rangos estables del INR, se recomienda monitorear este valor cada cuatro semanas. (p.88)

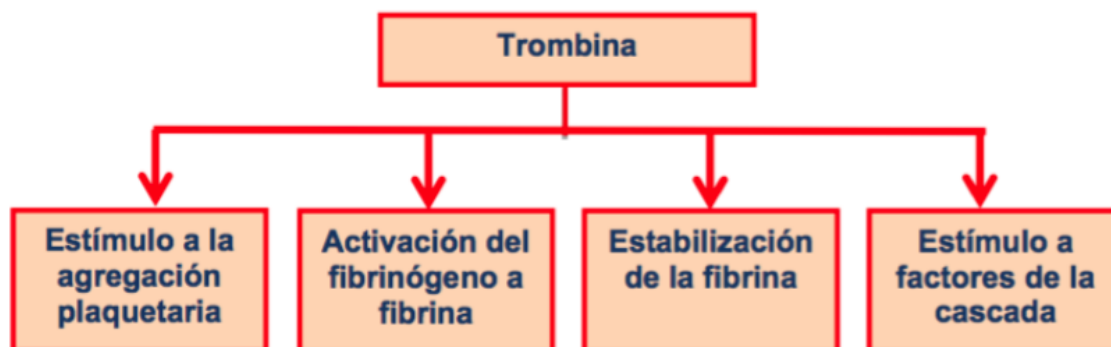
### **Dabigatrán. (Pradaxa®)**

#### ***Mecanismo de acción.***

El etexilato de dabigatrán es la prodroga del dabigatrán que inhibe en forma reversible los sitios activos de la trombina tanto libre como la unida a la fibrina. Se absorbe en el tracto gastrointestinal y necesita un ambiente ácido para su absorción ya que muy poco soluble a un pH >4 por lo cual la administración conjunta con inhibidores de la bomba de protones que disminuyen el pH ácido del estómago pueden interferir con la biodisponibilidad del dabigatrán. (Altman, 2014, p.60)

La trombina según Arguedas (2011) es una sustancia fundamental en el proceso de coagulación sanguínea, ya que es la molécula que facilita la activación del fibrinógeno a fibrina, que es el objetivo último en todo proceso de la cascada de la coagulación sanguínea; además, la trombina participa también en la activación del factor XIII, necesario para estabilizar el polímero de fibrina, estimulando a otros factores de la cascada y estimulando la agregación plaquetaria.

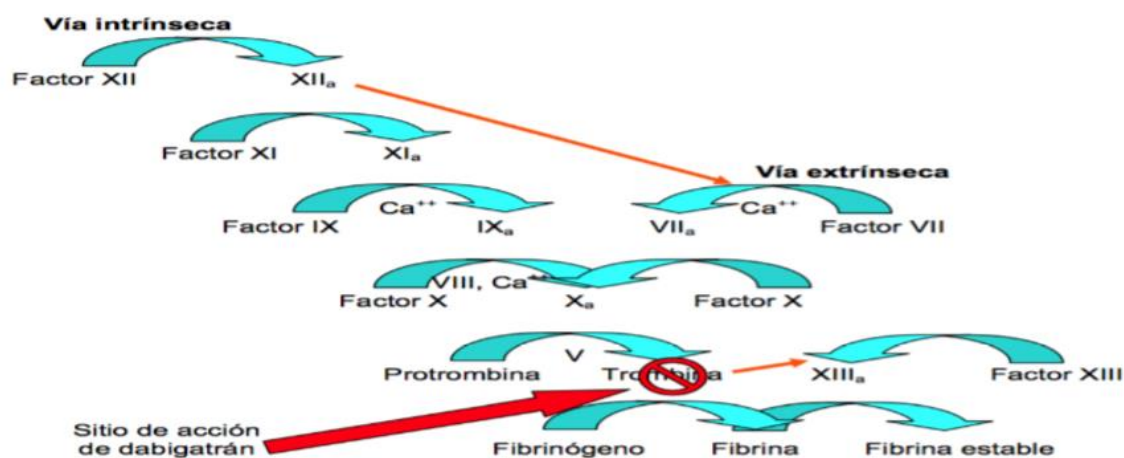
**Figura 10.** Principales acciones de la trombina



**Nota:** Leng (2016) citando a Arguedas (2011).p. 108

El dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina y esta inhibición es de tipo competitivo, potente y reversible. Dabigatrán según Arguedas (2011) inhibe a la trombina libre, así como también a la trombina que se encuentra ligada a la fibrina o al trombo. Por lo tanto, la principal consecuencia de su acción es inhibir la activación y la estabilización de la fibrina. Y debido a esto, también interfiere con la agregación plaquetaria mediada por la trombina.

**Figura 11.** Esquema que representa el sitio de acción de Dabrigatrán.



**Nota:** Leng (2016) citando a Arguedas (2011). p.109

### ***Farmacocinética.***

Arguedas (2011) especifica que el Dabigatrán no absorbe por vía oral, por lo que se administra etexilato de dabigatrán, que es una prodroga, sin actividad anticoagulante, que sí se absorbe rápidamente y es convertida a dabigartán por medio de una reacción de hidrólisis en el hígado. La absorción no se modifica si se ingiere con las comidas grasosas.

De acuerdo con Arguedas (2011):

“La máxima concentración sanguínea se consigue unas 2 horas después de la administración oral y su vida media plasmática es de 12 a 14 horas en los individuos jóvenes sanos, y de unas 11 horas en los adultos mayores. El estado estacionario se alcanza 3 días después de iniciar la administración del fármaco dos veces al día, este fármaco no es un sustrato ni modifica la actividad de las enzimas del citocromo P450. Sin embargo la prodroga, el etexilato de dabigatrán, es un sustrato del transportador de eflujo glicoproteína P (P-gp), y las concentraciones sanguíneas pueden aumentar si se combina con inhibidores de la P-gp, tales como amiodarona, claritromicina, ketoconazol y verapamilo.” p.2

### ***Interacciones.***

El efecto de dabigatrán puede potencializarse con el uso concomitante con amiodarona, por lo que en esas circunstancias la dosis debe reducirse a 150 mg una vez al día. El efecto también podría aumentarse si se combina con quinidina, verapamil, claritromicina o ketoconazol. Por el contrario, los inductores potentes de P-gp, como rifampicina, pueden reducir su acción farmacológica. No se ha observado una interacción clínicamente relevante con digoxina. (Arguedas, 2011, p.4)

### ***Contraindicación.***

No se recomienda su uso en los pacientes anestesiados que tengan un catéter epidural postoperatorio. En esos casos la primera dosis debe administrarse al menos 2 horas después de

haber retirado el catéter, y vigilar la aparición de síntomas y signos de lesión neurológica. Tampoco se recomienda el uso de dabigatrán en personas que tengan daño renal severo, y la dosis debe reducirse si el aclaramiento de creatinina está entre 30 y 50 ml/min.). (p.5)

### ***Indicaciones y dosificación***

La dosis de dabigatrán va a varías de acuerdo con su indicación clínica, y no es necesario realizar ninguna prueba de laboratorio para ajustar sus dosis.

De acuerdo con Arguedas (2011) el dabigatrán está aprobado para la prevención primaria de eventos tromboembólicos en pacientes adultos sometidos a cirugía de reemplazo total de la cadera o de la rodilla.

**Figura 12.** Dosis recomendadas para el uso de Dabigatrán.

<b>Indicación</b>	<b>Dosis</b>	<b>Frecuencia de la administración</b>
Prevención de los fenómenos tromboembólicos en los pacientes sometidos a reemplazo de la rodilla o de la cadera	150 mg por la vía oral	1 vez al día
Tratamiento del tromboembolismo venoso	150 mg por la vía oral	2 veces al día
Prevención de las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación atrial	150 mg por la vía oral	2 veces al día
Prevención de las complicaciones tromboembólicas de la fibrilación atrial en los mayores de 80 años	110 mg por la vía oral	2 veces al día

**Nota:** Leng (2016) citando a Arguedas (2011). p.110

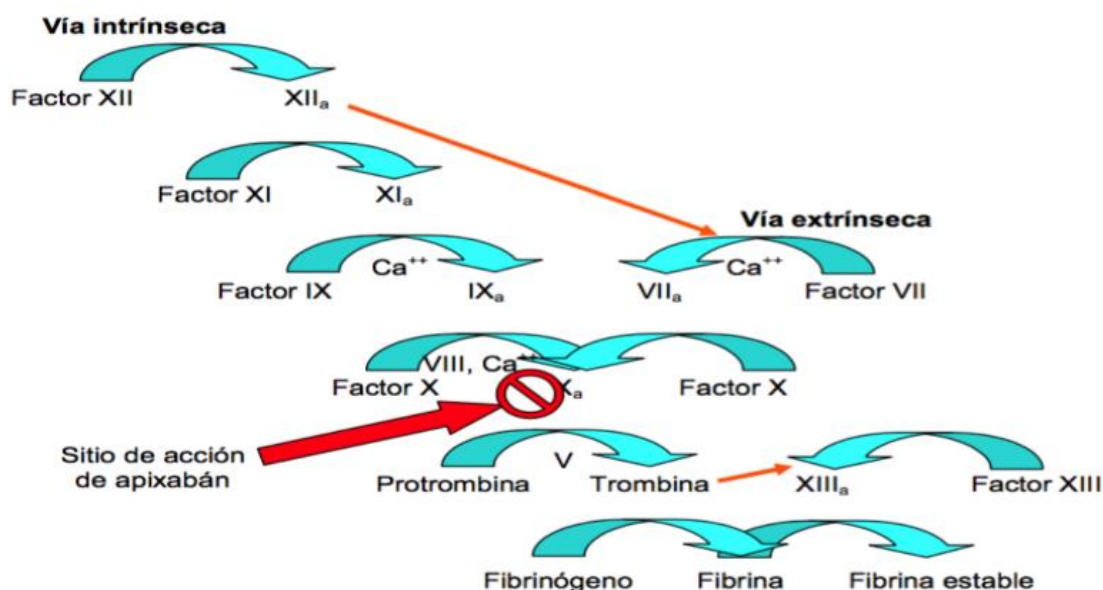
### **Apixaban (Eliquis®)**

#### ***Mecanismo de acción.***

Según Arguedas (2014) “Apixabán es un inhibidor directo del factor X activado (Xa) de la cascada de la coagulación sanguínea” (figura X). p.1

También Arguedas (2014) indica que no está estructuralmente relacionado con las heparinas, y debido a su acción directa, no requiere de la participación de antitrombina III como cofactor. La inhibición sobre el factor Xa es potente, reversible y muy selectiva, afectando tanto al factor Xa que se encuentra libre como al que está ligado al trombo.

**Figura 13.** Esquema que representa el sitio de acción de Apixabán.



**Fuente:** Leng (2016) p.105

### ***Farmacocinética.***

El apixabán de acuerdo con Arguedas (2014) se absorbe rápidamente por la vía oral y no es afectada por la ingesta de alimentos. La biodisponibilidad es de aproximadamente 50% y las concentraciones máximas sanguíneas se alcanzan unas 3 o 4 horas después de ingerirlo.

Arguedas (2012) indica que: “Aproximadamente 87% se une a las proteínas del plasma y se metaboliza principalmente por CYP3A4/5, aunque también participan otros citocromos como 1A2, 2C8, 2C9 y 2C19. Una parte se elimina por el riñón, pero la mayoría lo hace por las heces. La insuficiencia hepática no altera la cinética, pero el área bajo la curva y la concentración

plasmática sí aumentan más de 40% cuando el aclaramiento de creatinina es menor de 30 ml/minuto y la vida media es de aproximadamente 12 horas.” p.2

**Figura 14.** Dosis recomendadas de apixabán según la indicación clínica

Indicación	Dosis	Comentarios
Prevención del TEV en cirugía de la cadera	2.5 mg 2 veces al día	Iniciar entre 12 y 24 horas después de la cirugía Duración recomendada entre 32 y 38 días
Prevención del TEV en cirugía de la rodilla	2.5 mg 2 veces al día	Iniciar entre 12 y 24 horas después de la cirugía Duración recomendada entre 10 y 14 días
Prevención de AVC y de embolismo sistémico en fibrilación atrial no valvular	5 mg 2 veces al día	Reducir la dosis a 2,5 mg 2 veces al día cuando existan al menos 2 de las siguientes características: edad $\geq$ 80 años, peso corporal $\leq$ 60 Kg, creatinina sérica $\geq$ 1,5 mg/dL. Duración a largo plazo
Tratamiento de TVP y EP	10 mg 2 veces al día durante los primeros 7 días, seguido de 5 mg 2 veces al día	Duración depende de los factores de riesgo, pero debe ser mínimo por 3 meses
Prevención de recurrencias de TVP y EP	2,5 mg 2 veces al día	Iniciar después de haber completado la fase de tratamiento

**Nota:** Leng (2016) citando a Arguedas (2011). p.106.

### *Interacciones.*

Dentro de las interacciones nombradas en el Drug Information Handbook (2017) tenemos:

- Incremento del efecto de: antagonistas de la vitamina K, Rivarixaban, Dabigatran, Urokinasa.
- Incrementa el efecto de Apixaban: agentes antiplaquetarios, omega 3, ácidos grasos, vitamina E, ácido fusídico.

### *Contraindicación.*

De acuerdo con Arguedas (2014) “Está contraindicado su uso en los pacientes que tengan un sangrado activo clínicamente significativo, así mismo, debe evitarse en condiciones tales como

la existencia de úlcera gastrointestinal, cirugía cerebral, espinal u oftalmológica reciente, hemorragia intracraneal reciente, várices esofágicas, aneurismas vasculares, o cualquier otra circunstancia que implique un riesgo significativo de sangrado mayor. No se ha evaluado la eficacia ni la seguridad en los pacientes con prótesis valvulares cardíacas.” p.4.

“En los pacientes que toman apixabán existe el riesgo de provocar un hematoma epidural o espinal, con lesión neurológica asociada, cuando se realice una punción lumbar o se administre anestesia espinal o epidural.” (Arguedas (2016),p.4)

Al igual que con cualquier otro anticoagulante, la suspensión brusca y prematura se asocia con un riesgo aumentado de sufrir eventos tromboticos cerebrales, por lo que la suspensión debe ser tan breve como sea posible. Cuando la suspensión sea por otras razones diferentes a sangrado o la finalización de la terapia, se debe considerar el tratamiento con otro anticoagulante.

Además Arguedas (2016) especifica:

“No se debe asociar por ningún motivo con otro anticoagulante, el riesgo de sangrado puede aumentar con el uso de agentes antiagregantes plaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o inhibidores duales de la recaptura de serotonina y norepinefrina. No se recomienda el uso concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ritonavir. Los inhibidores menos potentes de esas enzimas, tales como amiodarona, verapamil, diltiazem, o naproxeno pueden aumentar las concentraciones y el área bajo la curva de apixabán, pero no es necesario realizar ajustes en las dosis.” p.4

### ***Indicaciones y dosificación***

El apixabán se puede utilizar según Arguedas (2014) en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en los pacientes sometidos a cirugía selectiva de reemplazo de rodilla o de la cadera, para la prevención del accidente vascular cerebral y del embolismo sistémico

en los pacientes portadores de fibrilación atrial no valvular, y para el tratamiento y la prevención de las recurrencias de la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP).

### **Rivaroxabán (Xarelto®)**

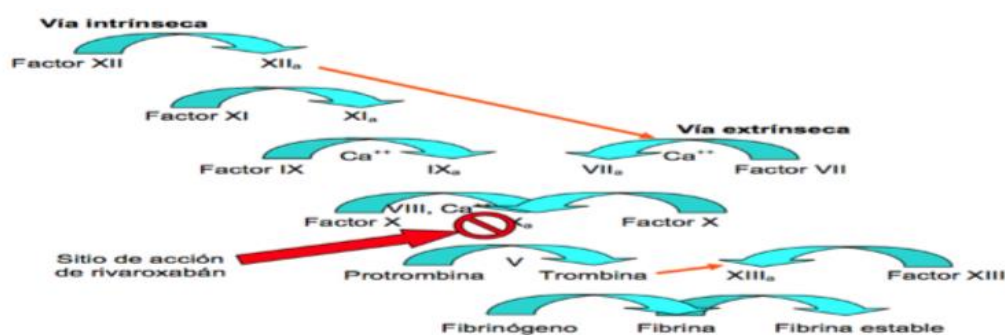
El rivaroxabán según Altman (2014) es considerado una molécula pequeña con actividad inhibidora directa del factor X activado (F Xa). Se absorbe con rapidez y con una alta biodisponibilidad; se administra una vez al día; tiene una vida media bastante corta de 5-9 horas en personas sanas, pero significativamente mayor en los ancianos (9-13 horas), y su eliminación es por vía renal y hepática. La mitad del fármaco que se excreta por vía renal no sufre cambios y la otra mitad son metabolitos inactivos. Como la excreción renal es menor que la del dabigatrán, puede indicarse en pacientes con deterioro moderado de la función renal.

#### ***Mecanismo de acción.***

El mecanismo de acción es explicado por Arguedas (2011) donde califica al Rivaroxabán como un inhibidor directo del factor X activado (Xa) de la cascada de la coagulación sanguínea (Figura X). Como consecuencia de la inhibición del factor Xa se inhibe la activación de protrombina a trombina, y debido a esto, se reducen las acciones de la trombina, entre las cuales se incluye la conversión del fibrinógeno a fibrina, la estabilización de la fibrina, el estímulo a los factores V y VIII de la cascada de la coagulación y el estímulo a la agregación plaquetaria. Es decir, que aunque la acción propia de rivaroxabán es inhibir de manera selectiva al factor Xa, indirectamente afecta a otros importantes componentes de los mecanismos involucrados en el proceso de coagulación y de trombosis.

Es de importancia mencionar que Rivaroxabán no está relacionado con las heparinas y, debido a su acción directa, no requiere de la participación de antitrombina como cofactor.

**Figura 15.** Esquema que presenta el sitio de acción de Rivaroxabán.



**Nota:** Leng (2016) citando a Arguedas (2011). p.103

### ***Farmacocinética.***

De acuerdo con Arguedas (2011) el Rivaroxabán se administra por vía oral y su biodisponibilidad varía entre 80% y 100%. Su absorción puede retrasarse, pero también aumentarse, si se administra con alimentos y más de un 90% del fármaco se une a la proteína del plasma.

No es un pro fármaco, más de la mitad de la dosis administrada se degrada en el hígado, con la participación de los citocromos CYP3A4, CYP2J2 y CYP2C8, así como por mecanismos independientes de los citocromos y las sustancias resultantes son luego eliminadas por el riñón y por las heces; el resto del fármaco se elimina sin cambios metabólico por el riñón, la vida media de eliminación varía entre 7 y 11 horas.

### ***Interacciones.***

Las interacciones presentadas en el Drug Infotmation Handbook (2017) son:

- Antagonistas de la vitamina K
- Apixabán
- Claritromicina
- Dabigatran

- Ácido Fusídico
- Salicilatos
- Vitamina K
- Omega 3
- Ácidos grasos

### ***Contraindicación.***

No se recomienda su uso en los pacientes tratados con inhibidores potentes del CYP3A4 y de la glicoproteína P, como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y ritonavir. Además, su efecto puede aumentar en los pacientes tratados con fluconazol, eritromicina o claritromicina, por lo que debe usarse con precaución; por el contrario, la eficacia puede disminuir con el uso concomitante de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital. (Arguedas, 2011, p.4)

Está contraindicado en los pacientes que tienen hepatopatías u otras condiciones que tengan riesgo aumentado de sangrado. No se recomienda su uso durante el embarazo ni la lactancia, si se ha aplicado un catéter epidural en anestesia, el catéter no debe removerse antes de 18 horas después de la última dosis administrada; de manera similar, debe esperarse al menos 6 horas después de remover el catéter para administrar la siguiente dosis. (p.4)

### ***Indicaciones y dosificación***

Las indicaciones descritas por el estudio EINSTEIN (2012) son la prevención del tromboembolismo venoso y la embolia pulmonar, también es el tratamiento inicial y a largo plazo de la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboembolismo venoso recurrente. También indican que la duración del tratamiento recomendada es de 3 meses.

Las dosis recomendadas por el anterior estudio son: oral, 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y, posteriormente, 20 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal moderada la dosis oral de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas y, posteriormente 20 mg una vez al día. Se

debe considerar una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de hemorragia valorado en el paciente supera el riesgo de TVP y EP recurrentes.

## **Aspirina.**

### ***Mecanismo de acción.***

De acuerdo con Lugon (2016) la aspirina disminuye la síntesis de tromboxanos 2, su mecanismo de acción se basa en la inhibición permanente e irreversible de la ciclooxigenasa (COX), sin la cual no se sintetizan prostaglandinas ni el tromboxano A2 (TXA2), que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La inhibición plaquetaria es evidente a la hora, y al ser irreversible, permanece en toda la vida de la plaqueta, que es, aproximadamente, 10 días.

Lo anterior es confirmado por Abramson (2017) el efecto antiplaquetario de la aspirina se consigue con dosis inferiores (normalmente entre 75 y 81 mg/día), obteniendo como resultado un efecto antitrombótico.

### ***Farmacocinética.***

De acuerdo con Brunton (2012) la aspirina presenta una Concentración plasmática máxima en una hora, una unión a proteína plasmática de 80 a 90%, una vida media de 2 a 3 horas. Para funcionar como antiplaquetario inhibe la COX-1.

### ***Interacciones.***

Algunas de las interacciones medicamentosas de acuerdo con Lung (2016), se presenta con el ibuprofeno o naproxeno, que disminuyen su efecto, y otras como con antidiabéticos tipo sulfonilureas, produciendo un exceso de efecto hipoglucemiante.

Dentro de las interacciones más frecuentes en el Drug Information Handbook. (2017) la aspirina presenta las siguientes interacciones:

- Aumenta el riesgo de hemorragia con: anticoagulantes, trombolíticos, antiagregantes plaquetarios, ISRS y alcohol.
- Aumenta nefrotoxicidad de: ciclosporina.
- Riesgo de úlceras y hemorragias gastrointestinales con: corticoides (excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison), AINES.
- Riesgo de fallo renal agudo con: diuréticos, IECA, ARA II.
- Aumenta el efecto de: insulina y sulfonilureas.
- Disminuye el efecto de: interferón alfa, antihipertensivos betabloqueantes, uricosúricos (probenecid y sulfinpirazona), IECA, ARA II.
- Aumenta riesgo de ototoxicidad de: vancomicina.
- Aumenta concentraciones plasmáticas de: barbitúricos, digoxina, fenitoína, litio, zidovudina, ácido valproico, metotrexato (no asociar con metotrexato a dosis 15 mg/sem o superiores y a dosis bajas monitorizar hemograma y función renal).
- Potencia la acción y toxicidad de: acetazolamida.
- Eliminación renal aumentada por: antiácidos
- Concentraciones plasmáticas aumentadas por: uricosúricos.
- Toxicidad potenciada por: cimetidina, ranitidina, zidovudina.

### ***Contraindicación.***

Dentro de las contraindicaciones mencionadas por el Drug Information Handbook (2017) se tienen las siguientes:

- Hipersensibilidad con los antiinflamatorios no esteroideos, pacientes con asma, rinitis y polipos nasales.
- Uso en niños o adolescentes por infecciones virales, con o sin fiebre.

Según Brunton (2012) la inhibición irreversible de la función plaquetaria es el mecanismo subyacente al efecto cardioprotector del ácido acetyl salicílico. De ser posible, se debe suspender el tratamiento con aspirina por lo menos una semana antes de una intervención quirúrgica.

### ***Indicaciones y dosificación***

La indicación citada por el Drug information Handbook (2017) que presenta importancia en la presente revisión bibliográfica es conocida como “off label” (uso fuera de indicación), esta se llama efecto antiplaquetario, este se da en dosis bajas de 75 a 81 mg/día.

### **Manual del paciente anticoagulado**

De acuerdo con Leng (2014) en el año 1990 María Ángeles Fernández publicó, junto con la Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados (FEASAN) en España, un manual para el paciente anticoagulado, cuyo propósito es contestar y explicar de forma sencilla las preguntas que se planteaban las personas con tratamiento anticoagulante.

En el año 2011 la autora hizo una actualización del manual, donde Leng (2014) especifica que el manual es un método de consulta rápida, no un tratado de medicina, teniendo como base la experiencia de la autora en su relación diaria durante más de treinta años con pacientes anticoagulados.

Dentro de algunos de los contenidos en el manual se encuentra:

### **Complicaciones de los anticoagulantes orales**

Según Leng (2016), todas las personas, tomen o no anticoagulantes, pueden sangrar en alguna ocasión y, aunque pueden aparecer hemorragias graves, la mayor parte de las veces no tienen consecuencias. “Las personas que toman anticoagulantes pueden sangrar por las mismas razones que las que no los toman, pero, una vez que se produce la hemorragia, tardan más en dejar de sangrar.” p112.

Para que se produzca una hemorragia, es importante el papel de factores desencadenantes, por ejemplo una úlcera de estómago, una subida brusca de la tensión arterial, un esfuerzo muy importante no controlado, entre otros. Por esto es de suma importancia la realización de un control

periódico, una correcta educación farmacológica tanto para el paciente anticoagulado como sus familiares y la colaboración de todo el personal de salud involucrado en su seguimiento, evitando hasta lo posible las situaciones de riesgo. (Leng, 2016, p.112)

### **El paciente anticoagulado y la dieta**

El paciente anticoagulado puede comer una gran extensión de alimentos siempre y cuando evite los excesos, esto evitando comer grandes cantidades o comer siempre los mismos alimentos: una dieta variada como la dieta mediterránea es una dieta sana y equilibrada, sin embargo, Leng (2016) citando a Fernández (2011) especifica lo siguiente:

“Hay una serie de alimentos que tienen mucha vitamina K o que provocan flatulencia dando lugar a que se forme más vitamina K. Estos alimentos deben tomarse en pequeñas cantidades: col, coliflor, repollo, brócoli, chocolate en tabletas, turrone y panes etc. Estos alimentos que acabamos de mencionar no están prohibidos pero deben ser controlados en la dieta y lo recomendable es comerlos una vez por semana y controlar la cantidad. Por lo dicho hasta ahora es recomendable que el paciente bajo tratamiento anticoagulante evite realizar modificaciones drásticas en su dieta habitual, no queriendo decir que no pueda tener variedad dentro de sus alimentos pero debe conocer el contenido de vitamina K que sus nuevas incorporaciones a la dieta le traerá así como la posibilidad de que estos alimentos induzcan mayor producción de esta vitamina por las bacterias intestinales. Modificaciones bruscas de la dieta deben llevar a evaluación del INR y de ser necesario al ajuste de la dosis del medicamento anticoagulante.”p.113

Lo mismo se aconseja con el alcohol, un poco de vino no es perjudicial, siempre que no se mezcle con otros licores, es importante tener en cuenta que el hígado tiene que metabolizar muchos fármacos y a veces no puede metabolizar el alcohol, por otra parte, no todas las personas poseen la misma capacidad de metabolizar las distintas sustancias.

“Existen numerosos listados de prohibiciones, algunos de ellos alejados de toda lógica, tales como el té o el perejil, pasando por alto que las tablas existentes hablan de microgramos de vitamina K por 100 gramos de alimento. Efectivamente, 100 gramos de té verde o de perejil contienen mucha vitamina K, pero es muy difícil que alguien utilice 100 gramos de té para hacer una infusión ó 100 gramos de perejil.” (Leng, 2016 p.114 citando a Fernández, 2011)

“Otra cosa importante es mantener el peso, restringiendo aquellos alimentos con más calorías y no se deben hacer dietas adelgazantes por temporadas, ya que los cambios de dieta y los cambios de peso pueden modificar el efecto del anticoagulante y sufrir un riesgo mayor. El tabaco es muy rico en vitamina K, por lo que puede detener el efecto del anticoagulante, además de ser perjudicial para los pulmones.” (Fernández, 2011 p.30)

El consumo de grandes cantidades de mango, fue asociado con una disminución del efecto anticoagulante de los AO. El mecanismo exacto de acción se desconoce, pero podría estar relacionado con el contenido de vitamina A, la cual disminuye el metabolismo de los AO. En un estudio realizado en España por la Asociación Sevillana de Pacientes Anticoagulados y Portadores de Válvulas Cardíacas (ASPAYPVC) en el 2010, se obtuvo que trece pacientes anticoagulados que realizaron una ingesta diaria de 2 a 6 mangos, de 2 a 30 días antes de su control, tuvieron una disminución del INR de hasta el 38%, con un aumento del mismo del 17% luego de 2 semanas de discontinuar el mango. En dos casos los pacientes repitieron la ingesta con iguales resultados, lo que confirmaría la interacción. (Leng 2016, p.15)

Algunos datos también sugieren la interacción entre los AO, y la ingesta de jugo de arándano, con aumento del INR y potenciales complicaciones hemorrágicas. El mecanismo es desconocido, pero puede relacionarse a la interacción entre el metabolismo de los AO y los flavonoides del jugo de arándano. Existen por lo menos una docena de reportes de esta posible interacción de 1999 a la fecha en el Committee on Safety of Medicines in the U.K. (ASPAYPVC p.16)

También se han descripto casos de interacción entre los AO , y la leche de soja, que hace que disminuya el INR a valores subóptimos a las 4 semanas de comenzar a ingerir leche de soja. (ASPAYPVC p.16)

## **La mujer anticoagulada y los métodos anticonceptivos**

De acuerdo con Fernández (2011) “Los anticonceptivos orales, al inicio, están contraindicados en las mujeres que toman anticoagulantes orales debido a que los que llevan estrógenos pueden incrementar el riesgo de trombosis, y pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes orales. p.33

La relación que existe entre la exposición a los estrógenos exógenos (como lo es el tratamiento hormonal sustitutivo y anticonceptivos orales) y el incremento del riesgo de trombosis. Más sin embargo, no sucede lo mismo respecto a los estrógenos endógenos y el riesgo de trombosis, a pesar de que esta relación no presenta muchos estudios.

De acuerdo con Leng (2016) citando a Ramírez Y Rodríguez (2012) “La exposición a lo largo de la vida de una mujer a los estrógenos endógenos se puede medir a través de la dosificación de los niveles de estradiol o bien a través de dos indicadores: edad de la menopausia y número de gestaciones a término. Basándose en estos dos indicadores, varios estudios han demostrado que una alta y/o larga exposición a estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de mama, de ovario y colorrectal, así como el aumento de osteoporosis y de eventos cardiovasculares.” p.114

Hasta la fecha, disponemos de pocos estudios sobre la relación entre estrógenos endógenos y fenómenos tromboembólicos. En el año 2006, Simon publicó dos estudios sobre factores de riesgo de trombosis venosa en pacientes ambulatorias:

- En el primero de ellos se estudiaron 2.763 mujeres menopáusicas; aquellas que tuvieron su último periodo menstrual más allá de los 52 años tenían un riesgo 3.6 veces mayor de presentar una trombosis venosa que las que no tenían esa característica.
- El segundo es un estudio de casos y controles en el que se recogen los factores de riesgo de un grupo de 1.272 pacientes ambulatorias (636 con una trombosis venosa y 636 sin trombosis venosa). Entre otros factores de riesgo, la presencia de una paridad > 3 incrementaba el riesgo de trombosis en un 1.74. El análisis estadístico demuestra que las mujeres con larga exposición a estrógenos endógenos (calculada a través de los indicadores

antes descritos) tienen mayor riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico. (Leng 2016 citando a Ramírez y Rodríguez, 2012, p.115)

El riesgo de tromboembolismo venoso aparece y se va incrementando a partir de una edad de menopausia  $\geq 45$  años junto con una paridad  $> 2$ . El mecanismo fisiopatológico por el cual se produce esta asociación no está del todo claro. Se postulan dos hipótesis:

- Por un lado, la respuesta del endotelio vascular a las sustancias vasoactivas producidas por las plaquetas y el tipo de productos segregados por ellas difiere según el tipo de hormona sexual circulante.
- La segunda hipótesis se basa en la observación de que la administración de estrógenos orales produce un estado protrombótico a través del incremento de la resistencia a la proteína C activada junto con una disminución de los niveles de la proteína S libre y total. Por otra parte, se ha observado que los niveles de resistencia a la proteína C activada son diferentes según los niveles y el tipo de hormona sexual circulante. (Leng 2016 citando a Ramírez y Rodríguez, 2012, p.115)

Los anticonceptivos hormonales (ACH) inducen una serie de variaciones en diferentes proteínas implicadas en la hemostasia que modifican el “estado de equilibrio dinámico” de la misma. Estas modificaciones son provocadas por la acción hormonal directa sobre la síntesis de proteínas en el hepatocito o, para alguna de ellas, por la acción intermediaria de sustancias como la SHBG (sex hormone binding globulin) o la glicosil-ceramida. Ramírez Y Rodríguez (2012) pp.115-116

Lo anterior según Leng (2016) citando a Ramírez Y Rodríguez (2012) “Básicamente consisten en una elevación de factores prohemostáticos (factor von Willebrand, factores II, VII, VIII y X, y fibrinógeno), un descenso cuantitativo de anticoagulantes naturales (proteína S libre, TFPI-libre, antitrombina) o un defecto funcional de los mismos (resistencia adquirida a la acción de la proteína C), en parte compensado por una mejoría en la funcionalidad de la fibrinólisis (vía descenso del PAI-1 y elevación del tPA-actividad y el plasminógeno.” p.116

Los estrógenos presentan un potente efecto procoagulante, mientras que los progestágenos tienen un ligero efecto profibrinolítico. El resultado global es un estado pro coagulante ( o hipercoagulabilidad) adquirido que va a depender de la dosis de estrógeno ( esto se presenta cuando las dosis diaras superan los 50 mcg) y del tipo de gestágeno. Por otro lado el efecto protrombótico “depende de la estrogenidad total” del anticonceptivo.

Según Leng (2014) es de importancia tener en cuenta los siguientes factores desde el punto de vista de la hematología:

- Su utilidad a la hora de tratar complicaciones hemorrágicas de ciertas patologías de la hemostasia (diátesis hemorrágicas)
- La contraindicación o precacución en su uso en aquellas situaciones que favorecen la aparición de una complicación tromboembólica ( como lo son los estados de hipercoagulabilidad congénitos o adquiridos).

De acuerdo con Leng (2016) citando a Ramírez Y Rodríguez (2012) “el sangrado menstrual excesivo, en sus diferentes variades (menorragia, metrorragia), es una manifestación clínica frecuente en múltiples diátesis hemorrágicas, especialmente en las que afectan la hemostasia primaria (trombopenia, enfermedad de von Willebrand, trombopatías).” p.10

En determinados casos, y si no fuera posible utilizar otro método anticonceptivo, Fernández (2011) indica que se debe dosificar cuidadosamente el anticoagulante realizando controles más frecuentes. Por otra parte, los métodos anticonceptivos mecánicos como los dispositivos intrauterinos (DIU) tampoco son aconsejables porque pueden provocar pequeñas erosiones en la mucosa del útero y ocasionar sangrados.

También Fernández (2011) especifica que los métodos anticonceptivos más eficaces y con menos complicaciones son los llamados métodos de barrera, como lo son: el preservativo, diafragma, espermicidas entre otros. Los más seguros y definitivos son la esterilización tubárica en la mujer y la vasectomía en el varón.

### CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En la siguiente sección se procede a detallar el método y las fuentes de información utilizadas para llevar a cabo la presente revisión bibliográfica.

#### Método

Para la presente revisión bibliográfica se tomaron criterios de inclusión tales como: los artículos no presentaran una fecha de publicación mayor a 14 años de la actual, los artículos utilizados deben de presentar tanto el idioma inglés como el español, se seleccionaron un mínimo de 15 artículos. Las temáticas de los artículos presentan una relación sobre los medicamentos utilizados en pacientes que padecen trombo embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda, específicamente los anticoagulantes y anti- agregantes plaquetarios de uso oral.

Por otra parte, se tomaron criterios de exclusión tales como: las informaciones utilizadas presentaran una fecha de publicación mayor a 14 años de la actual, los artículos utilizados mostraran un idioma diferente al inglés o español. Las temáticas de los artículos no presentaban enfermedades oncológicas ya que la investigación se centra en trombosis venosa profunda y trombo embolismo pulmonar. Los medicamentos de uso sistémico se mantienen excluidos de la presente investigación.

#### Fuentes de Información

En este apartado se tomarán en cuenta parte de los siguientes artículos científicos para la realización de la revisión bibliográfica.

**Tabla VIII.** Artículos utilizados para la revisión bibliográfica

Artículo	Resumen
2009b ,Salas, A. Tromboembolismo venoso. Diagnóstico y manejo. Primera parte.	Revisión breve de los métodos disponibles para el diagnóstico de la enfermedad

	tromboembólica venosa (ETV) en general y el embolismo pulmonar en particular.
2009b Salas, A. Tromboembolismo venoso. Diagnóstico y manejo. Primera parte.	Este artículo involucra los medio de diagnóstico para tratar apropiadamente a los pacientes con embolismo pulmonar, uso de heparinas y otras estrategias terapéuticas disponibles.
2012 Robles Y Acuña. Evaluación de la tromboprolifaxis en los pacientes ingresados en el HSJD, abril a a junio 2012.	Estudio realizado en el Hospital San Juan de Dios con el objetivo de demostras que la sección de medicina presenta apego a las guías internacionales de tromboprolifaxis internacionales.
2018a, Bauer, Y Lip. Evaluating adult patients with established venous thromboembolism for acquired and inherited risk factors.	Publicacion que identifica diferentes factores de riesgo que pueden potenciar la incidencia de thrombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar
2017, Cohn Y Savage. Hypersensitivity reaction to clopidogrel	Explica la farmacología del medicamento Clopidogrel, sus posibles reacciones referentes a la hipersensibilidad y efectos adversos.
2018, Garcia Y Crowther. Managment of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants.	Explica que el uso de anticoagulantes se ve asociado con el incremento en riesgo de sangrado, además de complicaciones presentadas por este efecto adverso que ponen en peligro la vida del paciente.
2018, Perreault, L. Overweight and obesity in adults: Health consequences	Se menciona los riesgo que presenta la obesidad y el sobrepeso en adultos, siendo factores de importancia en enfermedades cardiovasculares.
2018b Bauer Y Lip. Overview of the causes of venous thrombosis	Presentan la trombosis venosa profunda de extremidad baja y el tromboembolismo pulmonar como las presentaciones más comunes de trombosis venosa. Además indican cuales cambios fisiológicos los causan.
2018, Lip Y Russell. Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT).	Brinda indicaciones, dosis, posibles efectos adversos, farmacología del tratamiento de la trombosis venosa profuna inferior.
2017, Ageno, W. Casella, I. Han, c. Raskob, G. Schellong, S. Schulman, S. Singer, D. Kimura,	Estudio comparativo del perfil de seguridad entre warfarina y dabigatrán.

K. Tang, W. Desch, M Y Goldhaber, S. RECOVERY DVT/PE: Rationale and design of a prospective observational study of acute venous thromboembolism with a focus on dabigatran etexilate.	
2015, Pfizer Estudio Amplify Apixabán	Comparación en eficacia del apixabán comparado con el tratamiento convencional (enoxaparina seguido de warfarina)
2015, Pfizer Estudio Amplify Ext Apixabán	Determinó que el apixabán se puede utilizar como tratamiento prolongado para el tromboembolismo venoso
2012, Buller, H. Prins, M. Lensin, A. Decousus, H Y Minar, E. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonar embolism.	Estudio Einstein-PE que determina el uso de Rivaroxabán en el tromboembolismo pulmonar
2017, Jaimovich, G. Estudio EINSTEIN CHOICE: Rivaroxabán es superior a la aspirina en la prevención de un nuevo evento trombótico en la enfermedad tromboembólica venosa.	Se respalda por medio del estudio EINSTEIN CHOICE que el Rivaroxabán es mejor monoterapia que la Aspirina en la prevención de un evento trombótico.
2018, Flevas, D. Megaloikonomos, P. Dimopoulos, L. Mitsiokapa, E. Koulouvarris, P Y Mavrogenis, A. Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics an update	Resumen la comparación de los tratamientos de primera línea para TVP y TEP, enfatizando que la Aspirina solo debe utilizarse como profilaxis y no como tratamiento de primera línea.

### Categorías de Análisis

En el presente se expondrán las categorías de análisis utilizadas para realizar la investigación

#### Categoría 1. Trombosis venosa profunda

“El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) engloba varios procesos patológicos entre los que destacan la trombosis venosa (TV). Esta puede ser definida como la

presencia de un trombo dentro de una vena, acompañado de un grado variable de respuesta inflamatoria. Los trombos venosos son depósitos intravasculares compuestos predominantemente de fibrina y de hematíes, con un contenido variable de plaquetas y leucocitos.” (García Y Artísides 2010 p1)

## **Categoría 2. Tromboembolismo pulmonar**

La tromboembolia pulmonar (TEP) está considerada como una urgencia cardiovascular constituyendo una de las principales causas de morbi- mortalidad, en pacientes hospitalizados(11). La verdadera incidencia de la enfermedad a nivel mundial se desconoce; sin embargo, existen datos de algunos países en donde definitivamente el factor de riesgo más importante para embolia pulmonar es la presencia de trombosis venosa profunda y cuyo riesgo es mayor entre más proximal sea la obstrucción de los vasos de los miembros pélvicos.

Se define como la oclusión total o parcial de la circulación pulmonar, ocasionada por un coágulo sanguíneo proveniente de la circulación venosa sistémica, incluidas las cavidades derechas y que, dependiendo de su magnitud, puede o no originar síntomas. Se excluyen de esta definición los embolismos pulmonares de otro origen (aéreo, graso, séptico, tumoral, etc.) (Vargas, A 2015 pp 31-32)

## **Categoría 3. Fármacos anticoagulantes**

Los sistemas fisiológicos que regulan la fluidez de la sangre son complejos y precisos. La sangre debe permanecer líquida dentro del árbol vascular y aun así coagular con rapidez cuando entra en contacto con superficies sub endoteliales en sitios de lesión vascular.

Los anticoagulantes son fármacos que se utilizan para controlar la fluidez de la sangre, son del tipo de cumarina, bloquean múltiples pasos de la cascada de coagulación. (Brunton 2012. p 789)



## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

En el presente apartado, se presentan los resultados de la investigación, estos basados en una revisión bibliográfica donde se toman en cuenta los objetivos específicos, para así dar respuesta a la pregunta y objetivo general que se planteó en el capítulo I. Para alcanzar dicha representación, implicó realizar una serie de representación de datos, considerando la efectividad terapéutica de los anticoagulantes orales (dependientes y no dependientes de la vitamina K) y la aspirina, esto en pacientes con trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, considerando los siguientes aspectos: reacciones adversas, interacciones medicamentosas, dosis y beneficios.

### **Resultados referentes a las reacciones adversas que presentan los medicamentos**

Para conseguir los datos de las reacciones adversas, se procedió a realizar una tabla que demuestra dichas reacciones por fármaco y seguidamente tomar de mayor interés para la presente revisión bibliográfica. En las tablas X, XI, XII, XII, XVI se tabulan las reacciones adversas de Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán, Warfarina y Aspirina.

Una característica para que la reacción adversa se encuentre dentro de la categoría de mayor interés debe pertenecer al grupo “Frecuente”, esto se va a determinar por medio del porcentaje de frecuencia que lo presenten, muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  y  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  y  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).Lo anterior aplica para el Apixabán, Rivaroxabán y Dabigatrán.

En cuando a la warfarina y la aspirina se utilizarán los porcentajes descritos por el Drug Information Handbook con la escala de 1 – 10% de frecuencia presentada, donde los más cercanos al 10% van a presentar los 4 de mayor interés para la revisión bibliográfica.

**Tabla X.** Reacciones adversas según la clasificación de sistemas y órganos del Apixabán.

Términos preferente	Frecuencia
---------------------	------------

<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<b>Hipersensibilidad (incluyendo rash cutáneo, reacciones anafilácticas y edema alérgico)</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Hemorragia cerebral, otras hemorragias intracraneales o intraespinales (incluyendo hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, y hematoma espinal)</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares</b>	
<b>Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival</b>	Frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Otras hemorragias, hematomas</b>	Frecuentes
<b>Hemorragia intra-abdominal</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<b>Epistaxis</b>	Frecuentes
<b>Hemorragias del tracto respiratorio (Incluyendo hemorragia pulmonar alveolar)</b>	Raras
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Hemorragia gastrointestinal (incluyendo hematemesis y melena), hemorragia rectal, sangrado gingival</b>	Frecuentes
<b>Hemorragia hemorroidal, hematoquecia, hemorragia bucal</b>	Poco frecuentes
<b>Hemorragia retroperitoneal</b>	Raras
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Hematuria</b>	Frecuentes
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
<b>Hemorragia vaginal normal, hemorragia urogenital</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<b>Sangrado en sitio quirúrgico</b>	Poco frecuentes
<b>Exploraciones complementarias</b>	
<b>Sangre oculta en heces positiva</b>	Poco frecuentes
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<b>Hematoma</b>	Frecuentes

<b>Hemorragia traumática, hemorragia post-operatorio, hemorragia en el sitio de la incisión</b>	Poco frecuentes
---	-----------------

**Nota:** Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). p.11-12

De acuerdo con Human medicine European public assesment report (2018) para el Apixabán como es en el caso de los demás anticoagulantes orales, se debe vigilar cuidadosamente a los pacientes medicados con este anticoagulante y que muestren cualquier signo de sangrado. Es recomendado utilizar con precaución en situaciones clínicas con un riesgo aumentado de hemorragia.

La seguridad de Apixabán se ha investigado en 5924 pacientes incluidos en estudios de prevención del tromboembolismo, donde en total el 11% de los pacientes tratados con 2,5 mg de apixaban dos veces al día presentaron reacciones adversas. Donde de acuerdo con Human medicine European public assesment report las reacciones adversas más frecuentes fueron hemorragias (G.I, ocular, sangrado gingival, melena), epistaxis, hematoma y hematuria.

**Tabla XI.** Reacciones adversas que presenta Rivaroxabán.

<b>Términos preferente</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
<b>Anemia</b>	Frecuentes
<b>Trombocitosis (incluye aumento en conteo plaquetario) y trombocitopenia</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
<b>Reacciones alérgicas dermatitis alérgica y angiodema</b>	Poco frecuentes
<b>Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico</b>	Muy raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
<b>Mareo, dolor de cabeza</b>	Frecuentes
<b>Síncope, hemorragia intracraneal y cerebral</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares</b>	

<b>Hemorragia ocular incluyendo hemorragia conjuntival</b>	Frecuentes
<b>Trastornos cardíacos</b>	
<b>Taquicardia</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos vasculares</b>	
<b>Hipotensión, hematoma</b>	Frecuentes
<b>Anemias</b>	Frecuentes
<b>Trombocitosis (incluyendo un aumento en el recuento plaquetario) y trombocitopenia</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
<b>Epistaxis</b>	Frecuentes
<b>Hemorragias del tracto respiratorio (Incluyendo hemorragia pulmonar alveolar</b>	Raras
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
<b>Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incluyendo sangrado rectal), dolor abdominal, dispepsia, náusea, constipación, vómito y diarrea</b>	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Aumento de las transaminasas</b>	Frecuentes
<b>Deterioro hepático, incremento de la bilirubina, incremento de la fosfatasa alcalina</b>	Poco Frecuentes
<b>Aumento de la bilirrubina conjugada, colestasis, hepatitis</b>	Rara
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>	
<b>Prurito</b>	Frecuente
<b>Urticaria</b>	Poco frecuentes
<b>Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis tóxica epidermal</b>	Muy raras
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
<b>Dolor de una extremidad</b>	Frecuente
<b>Hemartrosis</b>	Poco frecuentes
<b>Hemorragia muscular</b>	Rara
<b>Síndrome compartimental secundario a una hemorragia</b>	Desconocido
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Hematuria</b>	Frecuentes

<b>Trastornos renal y urinario</b>	
<b>Hemorragia del tracto urogenital (incluye hematuria y menorragia) insuficiencia renal (incluye aumento de la creatinina en sangre y aumenta de la urea en sangre)</b>	Frecuentes
<b>Fallo renal/ posible fallo renal secundario a la hemorragia que causa hipoperfusión</b>	Desconocido
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
<b>Fiebre, descenso general de fuerza y energía (incluye fatiga y apnea)</b>	Frecuentes
<b>Malestar generalizado</b>	Poco frecuentes
<b>Edema localizado</b>	Raro
<b>Investigaciones</b>	
<b>Aumento del LDH</b>	Poco frecuente (observada en la prevención de TEV en adultos que presentan cirugía de cadera o rodilla)
<b>Aumento de lipasa</b>	
<b>Aumento de amilasa</b>	
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<b>Hemorragia postprocedimiento ( incluye anemia post operativa y hemorragia de la herida) Contusion y secreción de la herida</b>	Frecuentes
<b>Pseudaneurisma vascular</b>	Rara

**Nota:** Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). p.111-112

De acuerdo con Human medicine European public assesment report (2018) debido a la farmacología de acción, el Rivaroxabán puede asociarse con un incremento de sangrado oculto presente en cualquier tejido y órgano que puede dar lugar a una anemia posthemorrágica. En los estudios clínicos el sangrado del tejido mucoso (gingival, gastrointestinal, sangrado vagina y urinario) tuvo mayor presencia en periodos de tratamiento largos con Rivaroxabán comparado con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Las reacciones adversas más frecuentes del Rivaroxabán son: hematoma, hematuria, hemorrágia (incluye la ocular, conjuntival, GI, vaginal) y epistaxis.

El riesgo de sangrado puede incrementarse en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, los pacientes que presentan hipertensión arterial severa no controlada y/o tratamiento concomitante con hemostáticos. Dentro de las complicaciones que presenta la hemorragia son debilidad, palidez, dolor de cabeza.

**Tabla XII.** Reacciones adversas que presenta Dabigatrán.

<b>Términos preferente</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>	
Anemia	Poco frecuente
Hemoglobina disminuida	Frecuente
Hematocrito disminuido	Poco Frecuente
Sangrado oculto	Frecuente
Trombocitopenia	Raras
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Reacciones anafilácticas	Raras
Angiodema	Raras
Urticaria	Rara
Rash	Raras
Prurito	Raras
Broncoespasmo	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Hemorragia intracraneal	Raras
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Hemorragia intracraneal	Raras
<b>Trastornos vasculares</b>	
Hematoma	Poco frecuentes
Hemorragia de la herida	Poco frecuentes
Hemorragia	Raras
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Epistaxis	Poco frecuentes
Hemoptisis	Raras
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Hemorragia gastrointestinal	Poco frecuentes
Hemorragia rectal	Poco frecuentes

<b>Hemorragia hemorroidal</b>	Poco frecuentes
<b>Diarrea</b>	Poco frecuentes
<b>Náusea</b>	Poco frecuentes
<b>Vómito</b>	Poco frecuentes
<b>Úlcera gastrointestinal, incluyendo úlcera esofágica</b>	Rara
<b>Gastroesofagitis</b>	Rara
<b>Enfermedad de reflujo gastroesofágico</b>	Rara
<b>Dolor abdominal</b>	Rara
<b>Dispepsia</b>	Rara
<b>Disfagia</b>	Rara
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
<b>Función hepática anómala</b>	Frecuentes
<b>Aumento de la aminotransferasa alanina y aspartate. Aumento de la enzima hepática.</b>	Poco frecuentes
<b>Hiperbilirubinemia</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos de piel y tejido subcutáneo</b>	
<b>Hemorragia cutánea</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>	
<b>Hemartrosis</b>	Poco frecuentes
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
<b>Hemorragia genitourológica, incluye hematuria</b>	Poco frecuentes
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
<b>Hemorragia postprocedimiento</b>	Poco frecuentes
<b>Secreción de la herida</b>	Poco frecuentes

**Nota:** Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). p.15

Al igual que el Rivaroxabán, el Dabigatrán de acuerdo con Human medicine European public assesment report (2018) puede asociarse con un incremento de sangrado oculto presente en cualquier tejido u órgano. Los signos, los síntomas y la gravedad varían según la ubicación y el grado de extensión del sangrado. En los estudios clínicos el sangrado del tejido mucoso (gingival, gastrointestinal, genitorinario) fueron más presentes en periodos de tratamiento largos con Dabigatrán comparado con el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Los efectos adversos más comunes son: hemorragia, función hepática anómala, hemoglobina disminuida y sangrado oculto.

El riesgo de hemorragias puede aumentar en ciertos grupos de pacientes con insuficiencia renal moderada y/o en tratamiento concomitante que afecte la hemostasia.

**Tabla XIII.** Reacciones adversas que presenta Warfarina.

<b>Término preferente</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Cardiovascular</b>	
Dedo morado	1%-10%
Vasculitis	Frecuencia no definida
<b>Sistema nervioso central</b>	
Escalofríos	Frecuencia no definida
<b>Dermatológico</b>	
Alopecia	Frecuencia no definida
Rash	Frecuencia no definida
Dermatitis	Frecuencia no definida
Necrosis de piel	<10%
<b>Gastrointestinal</b>	
Dolor abdominal	Frecuencia no definida
Diarrea	Frecuencia no definida
Náusea	Frecuencia no definida
<b>Hematológico y oncológico</b>	
Hemorragia mayor	1%-10%
Hepático	Frecuencia no definida
<b>Hepatitis</b>	
Hipersensibilidad	Frecuencia no definida
Anfilaxia	Frecuencia no definida
<b>Raras pero importantes ya que atentan con la vida</b>	
Calcificación vascular	<1%
Osteoporosis	<10%

**Nota:** Drug Information Handbook. p.2057

Con respecto a la Warfarina el efecto adverso que presenta un percentil >10% es la hemorragia la cual se ve relacionada con valores de INR entre 2.5 y 4.0, de acuerdo con el Drug Information Handbook (2017) la necrosis cutánea, hemorragia, osteoporosis y el síndrome del dedo morado son reacciones adversas frecuentes pero no debidamente definidas.

**Tabla XIV.** Reacciones adversas que presenta la aspirina.

<b>Término preferente</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Cardiovascular</b>	
<b>Arritmia cardíaca</b>	Frecuencia no definida
<b>Hipotensión</b>	Frecuencia no definida
<b>Sistema nervioso central</b>	
<b>Agitación</b>	Frecuencia no definida
<b>Coma</b>	Frecuencia no definida
<b>Mareo</b>	Frecuencia no definida
<b>Dermatológico</b>	
<b>Rash</b>	Frecuencia no definida
<b>Urticaria</b>	Frecuencia no definida
<b>Gastrointestinal</b>	
<b>Úlcera duodenal</b>	1%-10%
<b>Dispepsia</b>	Frecuencia no definida
<b>Erosión gastrointestinal</b>	Frecuencia no definida
<b>Náusea</b>	Frecuencia no definida
<b>Gastritis</b>	1%-10%
<b>Hematológico</b>	
<b>Hemorragia</b>	1%-10%
<b>Hepático</b>	
<b>Hepatitis</b>	Frecuencia no definida
<b>Hipersensibilidad</b>	Frecuencia no definida
<b>Anfilaxia</b>	Frecuencia no definida
<b>Raras pero importantes ya que atentan con la vida</b>	
<b>Úlceras en el colon</b>	Frecuencia no definida

**Nota:** Drug Information Handbook. p.171

Con respecto a la Aspirina es de importancia recalcar que las reacciones adversas reportadas son dosis dependiente, donde la hemorragia puede ocurrir en cualquier sitio y esta depende además

de su dosis sino también del el uso concomitante de agentes que alteran la hemostasia, la erosión gatrointestinal, la dispepsia, la gastritis y las náuseas presentan un percentil entre 6% - 31%.

Una vez identificadas las reacciones adversas presentadas por medicamentos en el Drug Information Handbook y el European Assesment Report, se procedió a seleccionar las 4 más relevantes para así llegar a la identificación de las más comunes y compararlas.

**Tabla XV.** Reacciones adversas más frecuentes de los medicamentos Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán, Aspirina y Warfarina.

Medicamento	Reacción Adversa
<b>Apixabán</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemorrágia (incluye G.I, ocular, sangrado gingival)</li> <li>2. Epistaxis.</li> <li>3. Hematuria</li> <li>4. Hematoma</li> </ol>
<b>Rivaroxabán</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hematoma</li> <li>2. Hematuria</li> <li>3. Hemorrágia (incluye ocular-conjuntival-G.I)</li> <li>4. Epistaxis</li> </ol>
<b>Dabigatrán</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemoglobina disminuida</li> <li>2. Función hepática anómala</li> <li>3. Hemoglobina disminuida</li> <li>4. Aumento del sangrado (incluye ocular, G.I)</li> </ol>
<b>Aspirina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hemorrágia al combinarse con agentes que afecten la hemostásia</li> <li>2. Náuseas</li> <li>3. Erosión G.I</li> <li>4. Dispepsia</li> </ol>
<b>Warfarina</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Síndrome del dedo morado</li> <li>2. Osteoporosis</li> <li>3. Necrosis</li> <li>4. Hemorrágia</li> </ol>

**Nota:** Rojas, 2018

De acuerdo con Jaramillo, Jiménez Y Pinilla (2015) el efecto adverso más importante es el sangrado del Apixabán, Rivaroxabán, Dabigatrán y Warfarina, cuya frecuencia aumenta cuando se administra con fármacos que alteren la hemostasia, como lo es la Aspirina. La frecuencia de sangrado gastrointestinal es mayor con Rivaroxabán y Dabigatrán comparado con Warfarina.

Según Tabakov Y López (2012) debido a que el Dabigatrán presenta una función hepática anómala, se ha emitido una nota de seguridad donde se recomienda la monitorización de la función renal antes de comenzar el tratamiento y continuar este control para así minimizar el riesgo de hemorragia grave, ya que está contraindicado el uso de Dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal grave y valorar el ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada.

A pesar de que en el cuadro XV exprese los efectos adversos presentados en la literatura, de acuerdo con Trejo, Parreño Y Ramos (2015) indican que de acuerdo al boletín informativo de Farmacovigilancia que la mayoría de las notificaciones recibidas corresponden a trastornos gastrointestinales, seguido de trastornos del sistema nervioso y trastornos generales y del lugar de aplicación. En el cuadro XVI se expresa el número de pacientes que presentan la reacción adversa y el porcentaje de notificación.

### Reacciones adversas de los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K

**Tabla XVI.** Distribución de las notificaciones de reacciones adversas de Apixabán, Dabigatrán y Rivaroxabán según el órgano afectado.

<b>Órgano</b>	<b>Dabigatrán</b>		<b>Rivaroxabán</b>		<b>Apixabán</b>	
	n	%notif	n	%notif	n	%notif
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	235	32,8%	63	14,7%	16	18,2%
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	94	13,1%	80	18,6%	11	18,2%
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	56	7,8%	48	11,2%	9	10,2%

<i>Trastornos renales y urinarios</i>	48	6,7%	13	3,0	1	1,1%
<i>Trastornos vasculares</i>	43	6,0%	21	4,9%	13	14,8%
<i>Trastornos respiratorios, torácicos</i>	36	5,0%	23	5,4%	4	4,5%
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>	35	4,9%	39	9,1%	8	9,1%
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	34	4,7%	17	4,0%	4	4,5%
<i>Lesiones traumática, intoxicaciones</i>	24	3,3%	16	3,7%	5	5,7%
<i>Trastornos cardíacos</i>	23	3,3%	16	3,7%	5	5,7%
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	15	2,1%	13	3,0%	1	1,1%

**Nota:** Trejo, Parreño Y Ramos (2015) pp.2-3.

De acuerdo con la tabla XVI para Dabigatrán el 32,8% de las notificaciones contienen términos relacionados con el órgano gastrointestinal, siendo el 18,2% para las notificaciones de Apixabán y el 14,7% para Rivaroxabán. En un 18,6% las notificaciones de Rivaroxabán contienen términos relacionados con Sistema Nervioso, siendo un 13,1% en las notificaciones para Dabigatrán y 12,5% en las de Apixabán.

Entre las reacciones adversas notificadas destacan las hemorragias, donde 291 pertenecen con Dabigatrán (de las cuales 142 de ellas son gastrointestinales y 25 del sistema nervioso central), 109 para Rivaroxabán (de las cuales 27 son gastrointestinales y 8 del sistema nervioso central) y 32 para Apixabán (donde 10 son gastrointestinales y 8 del sistema nervioso central).

**Tabla XVII.** Distribución de las notificaciones con hemorragias asociadas a los NACOs.

	<b>Dabigatrán</b>	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>
<b>Hemorragias G.I</b>	142	27	10
<b>Hemorragias del SNC y accidentes cerebrovasculares</b>	44	25	8

<b>Hematuria</b>	23	8	1
<b>Hemorragias cavidad nasal</b>	12	6	1
<b>Colapso circulatorio y shock</b>	4	0	0
<b>Hemorragia peritoneal y retroperitoneal</b>	3	3	0
<b>Hemorragia ocular</b>	3	2	1
<b>Hemorragia cavidad bucal</b>	0	3	0

**Nota:** Trejo, Parreño Y Ramos (2015) p.3.

### **Reacciones adversas presentadas por Warfarina**

En cuanto a la Warfarina el único efecto secundario común es la hemorragia. El riesgo de hemorragia grave es pequeño pero definitivo, con una tasa media anual del 0,9 al 2,7%. El riesgo de sangrado aumenta si el INR está fuera de rango (esto se puede deber a una sobredosis accidental o deliberada, o a causa de las interacciones), y puede causar hemoptisis (tos que presenta sangre), hematomas, sangrado de nariz o encías.

Con respecto a la necrosis Chan, Valenti Y Mansfield (2002) expresan que es una complicación poco común pero seria, estos síntomas comienzan de 3 a 6 días tras la administración inicial de Warfarina. Donde los primeros síntomas son cambios de sensación, seguidos de petequias, ampollas hemorrágicas y finalmente la lesión necrótica. La patogenia de esta reacción adversa se desconoce aunque se ha propuesto que una reducción del nivel de proteína C contribuye a su desarrollo.

Lo anterior es respaldado por Castro et al (2012) donde indican que la necrosis cutánea por warfarina aparece entre 0,01-0,1% de los pacientes, afecta más a mujeres con obesidad y antecedentes de enfermedad tromboembólica luego del quinto día de su inicio. Esta reacción se debe a un imbalance transitorio de los sistemas anticoagulantes y procoagulantes, caracterizado por flictenas hemorrágicas en zonas con tejido graso.

La razón por la que la Warfarina puede producir osteoporosis es expuesta por Quintero (2012) donde indica que este medicamento puede reducir la densidad mineral ósea. Existen un estudio realizado en 1999, donde 572 mujeres que tomaban Warfarina para trombosis venosa profunda presentaron riesgo de fractura vertebral y fractura de costilla.

Quintero (2012) destaca que en el 2006, un estudio retrospectivo en 14564 pacientes que utilizaban Warfarina más de un año estaban vinculados con un 60% de aumento del riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis en hombre, sin embargo, no se encontró la asociación en mujeres.

El mecanismo por el que se producía este efecto se asoció o bien a una ingesta reducida de vitamina K (que es necesario para la salud de los huesos), o por la interacción de la warfarina con la carboxilación de ciertas proteínas de los huesos como lo son los residuos de glutamato de la osteocalcina, esta carboxilación de la osteocalcina es fundamental para la atracción de iones de calcio, por lo que la deficiencia de vitamina K y el uso de antagonistas de vitamina K epóxido reductasa (como lo es la warfarina) incrementan los niveles de formas de osteocalcina pobremente carboxiladas, causando que la densidad mineral ósea se encuentre reducida y el riesgo de fracturas incrementado en sujetos con formas hipocarboxiladas de osteocalcina.

### **Reacciones adversas presentadas por Aspirina**

Como ya ha sido detallado, el uso de Aspirina en pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar se debe a su capacidad de antiagregante plaquetario en dosis pequeñas, más sin embargo no es considerada como tratamiento de primera línea como monoterapia, pero sí en profilaxis.

De acuerdo con Nardulli Y Lanás (2009) a través de la inhibición de la COX-1 en las células de la mucosa gástrica se disminuye la producción de prostaglandinas citoprotectoras (PGE<sub>2</sub>). Esta inhibición es dependiente de la dosis, comienza a apreciarse a partir de los 30mg/día y llega a una inhibición máxima en torno a los 1300 mg/días. También indican que “la inhibición del tromboxano plaquetario y la prolongación del tiempo de hemorragia se han considerado un mecanismo adicional asociado a la hemorragia digestiva por la aspirina” p.37.

Además Nardulli Y Lanas (2009) indican que los efectos secundarios gastrointestinales asociados a AAS son diversos, y van desde lesiones con poca repercusión clínica a otras más graves, como la hemorragia digestiva. Dónde destacan que “La dispepsia es un síntoma comúnmente reportado por los pacientes que consumen antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en general, incluidos los que toman AAS en dosis bajas. La correlación entre dispepsia y la presencia de lesiones es escasa. En un estudio prospectivo multicéntrico, realizado en varios países, se encontró que un 20% de 187 pacientes que recibían AAS en bajas dosis como tratamiento preventivo para la TVP y TEP presentaba dispepsia.” p.38

Asimismo, un estudio con seguimiento endoscópico de hasta 8 semanas de duración, en el que se comparó un grupo de pacientes que recibían AAS en dosis bajas frente a un grupo de controles sanos, mostró que hasta un 60% de los pacientes que recibían AAS desarrolló lesiones en la mucosa gástrica y/o duodenal (petequias y erosiones), y que dichas lesiones fueron significativamente más frecuentes en los controles endoscópicos de las 2 y 4 semanas, cuando se compararon con el último control realizado a las 8 semanas

Por otro lado, tanto en ensayos clínicos aleatorizados como otros de naturaleza descriptiva se ha demostrado un incremento en el riesgo de complicaciones gastrointestinales (hemorragia, perforación) con AAS en bajas dosis, llegando a duplicar ese riesgo frente a los que no tomaban AAS

Además Nardulli Y Lanas (2009) indican que “Aunque no es frecuente encontrar pacientes que tomen anticoagulantes tipo dicumarínicos y AAS, varios estudios, como el Thrombosis Prevention Trial, demuestran que la asociación de AAS en bajas dosis con anticoagulantes como la warfarina potencia el riesgo de HGI.” p.39

### **Ensayos clínicos que determinan perfil de seguridad**

Para realizar una determinación del anticoagulante oral que presenta mejor perfil de seguridad, se va a basar en la posibilidad de hemorrágica presentada por Dabigatrán, Apixabá, y

Rivaroxabán contra Warfarina. El caso de la Aspirina se encontró el estudio EINSTEIN-CHOICE el cual compara la eficacia y seguridad de la Aspirina vs Rivaroxabán y el estudio ASPIRE que deduce si la aspirina en dosis bajas previene el tromboembolismo venoso.

### **Ensayos clínicos de la Aspirina**

En el caso de la Aspirina de acuerdo con Flevas et al (2018) expresa que esta es un medicamento de bajo costo, que se administra de manera oral y presenta una controversia a raíz de su uso como agente profiláctico para el tromboembolismo venoso para cualquier paciente, sin embargo, en el 2008 la guía del American College of Clinical Pharmacy (ACCP) destaca que el uso de Aspirina como monoterapia de la profilaxis de tromboembolismo venoso no se recomienda para ningún grupo de paciente, sin embargo, la ACCP en el 2012 recomendando el uso de aspirina como profilaxis en pacientes que van a someterse un reemplazo total de rodilla, reemplazo total de cadera o cirugía de fractura de cadera.

Lo anterior lo respalda la guía presentada por The American Association of Orthopedic Surgery (AAOS) donde se recomienda el uso de Aspirina solo como agente profiláctico en pacientes con riesgo bajo de tromboembolismo venoso, sin embargo, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING) (2010) asegura que existen otros agentes más efectivos en la prevención de tromboembolismo venoso, la aspirina no es recomendada como monoterapia para la profilaxis de tromboembolismo venoso en pacientes ortopédicos.

La siguiente tabla demuestra el nivel de evidencia de las guías ACCP, AAOS y SING para la profilaxis del tromboembolismo venoso utilizando la aspirina

**Tabla XVIII.** Guía ACCP, SIGN y AAOS respecto al uso de Aspirina como profilaxis en tromboembolismo venoso.

Estudio/ Año	Medicamento	Grado de evidencia Clínica	Duración de la profilaxis
ACCP (2012)	Aspirina	1B	Alrededor de 10 a 14 días, terminando 35 días
SING (2015)	Aspirina	C	N/A
AAOS (2011)	Aspirina	Inconcluso	N/A

**Nota:** Flevas et al (2018) p.141

Con la tabla comparativa anteriormente descrita se puede respaldar por medio de dos estudios contra uno que el uso de Aspirina como monoterapia en la profilaxis de tromboembolismo venoso no es la más recomendada, esto respaldado por Jaimovich (2017) donde expone la evidencia presentada por el estudio EINSTEIN CHOICE donde indica que a pesar de que estudios aclaran que la administración de aspirina 100mg luego de finalizado el tratamiento anticoagulante, recude la incidencia de nuevos eventos en 30-35%. Igualmente, se observó beneficio en términos de recurrencia de ETV para los nuevos anticoagulantes, este estudio fue un ensayo doble ciego, aleatorizado de fase 3 diseñado para evaluar la eficacia y seguridad del Rivaroxabán en dosis diaria de 20 mg o 10 mg en comparación con 100 mg de aspirina luego de cumplido un periodo de anticoagulación de 6 -12 meses.

De acuerdo con Jaimovich (2017) “el estudio reunió 3.365 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a 3 ramas con una relación 1:1:1, y recibieron el tratamiento asignado idealmente por 1 año (al menos 6 meses). La edad media fue de 58 años, 45% eran de sexo femenino, 40% sin un detonante claro, 7% de los pacientes con un trastorno protrombótico conocido, 17% tenían historia de ETV y 3% con diagnóstico de neoplasia activa” p.1.

Además se presenta el estudio ASPIRE descrito por Avanzas (2012) donde se tomaron 822 pacientes aleatoriamente que habían completado el tratamiento anticoagulante inicial después de un primer episodio de tromboembolismo venoso no provocado, a recibir aspirina en dosis de 100

mg al día o placebo durante un máximo de 4 años, donde su objetivo principal fue la recurrencia de tromboembolismo venoso.

El estudio ASPIRE destaca que el uso de aspirina no reduce significativamente la tasa de recurrencia de tromboembolismo venoso pero se asoció a una reducción significativa de eventos vasculares mayores, principalmente cardíacos.

### **Ensayos clínicos de Dabigatrán**

En el presente apartado se verán 2 ensayos clínicos con diferentes parámetros de eficacia y seguridad que determinarán si se recomienda el Dabigatrán para el tratamiento de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, esto por medio de la revisión de sus dos estudios más relevantes: RE-COVER y RE-COVER II.

Comenzando por el ensayo RE-COVER, en este se compara la eficacia y seguridad del dabigatrán frente a la warfarina en pacientes con tromboembolismo venoso agudo. En el ensayo se administró a un grupo de pacientes 150 mg dos veces al día de Dabigatrán y a otro grupo se administró warfarina ajustándolo para que el INR fuese de 2-3. El resultado de presentar TEV se dio en el 2,4% del grupo de Dabigatrán y en el 2,1% del grupo de warfarina. Además para determinar la eficacia se estudió el EP fatal, no fatal y muerte por TVP obteniendo como resultado 0,1%, 1,0% y 1,3% en el caso de dabigatrán respectivamente y 0,2%, 0,6% y 1,4% en el caso de warfarina respectivamente.

De acuerdo con Romero (2017) para evaluar la seguridad se investigó los sangrados mayores y la suma de mayores con sangrados menores, obteniendo los siguientes resultados: 2,6% y 5,6% en el grupo de dabigatrán y 1,9% y 8,8% en el grupo de warfarina. Por lo que se concluye que el dabigatrán no fue inferior con respecto a la eficacia, en cuanto a la seguridad, dabigatrán presentó resultados superiores.

En el ensayo RE-COVER II se llevó a cabo para confirmar los resultados del estudio RE-COVER. Según Romero (2017) en este ensayo los pacientes se trataron con un anticoagulante

parenteral de 5 a 11 días y cambia a 150 mg/12 horas de Dabigatrán o bien a Warfarina que sería ajustada para que el INR sea de 2-3. En lo que se obtuvo que un 2,3% de casos de TEV recurrente en grupo de Dabigatrán y 1,0% en el grupo de Warfarina.

Romero (2017) indica que “A la hora de la evaluación de la seguridad se obtuvo 1,2% de casos de sangrado mayor en el grupo de dabigatrán y 1,7% de casos de sangrado mayor del grupo de warfarina. Esto confirma la no inferioridad y similitud de dabigatrán con respecto a la warfarina y no inferioridad para la hemorragia.” p.17.

**Tabla XIX.** Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan Dabigatrán contra Warfarina.

Estudio	Eficacia	Seguridad
RE-COVER	Similar	Similar y superior
RE-COVER II	Similar	Similar y superior

**Nota:** Romero (2017) p.18

También es de importancia resaltar las posibles interacciones medicamentosas que presenta el Dabigatrán, por lo que se detallan en la siguiente tabla.

**Tabla XX.** Interacciones medicamentosas del Dabigatrán.

Medicamentos desaconsejados	Fenitoína, Fenobarbital, Carbamazepina Ketoconazol, Ciclosporina
Medicamentos con precaución	Verapamilo, Amiodarona, Claritromicina

**Nota:** Jaramillo, Jiménez Y Pinilla (2015) p.297

De acuerdo con Jaramillo, Jiménez Y Pinilla,(2015) el Dabigatrán etexilato pasa a Dabigatrán por medio de esterasa, sin reacciones con el CYP450, características que le confieren pocas interacciones medicamentosas y poca variación interindividual.

**Tabla XXI.** Frecuencia y lugar de sangrado según el estudio RE-COVER II

Lugar de Sangrado	Dabigatrán	Warfarina
Intracraneal	2	6
Intraocular	5	14
Retroperitoneal	3	1
Intra-articular	5	0
Pericardial	0	1
Intramuscular	6	20
Gastrointestinal	48	33
Urogenital	51	75
Nasal	43	76

**Nota:** Altman Y Lucardi 2017 p.106

Interpretando la tabla XVIII Altman Y Lucardi (2017) indican que los dos estudios (RECOVER y RECOVER II) muestran que dosis fijas de Dabigatrán son tan efectivas como Warfarina en la prevención de recurrencias luego de un episodio de TEV y que el perfil de seguridad es también similar al de Warfarina desde el punto de vista estadístico, pero tomar en cuenta el número necesario de tratar (NNT) las hemorragias totales, mayores y no mayores clínicamente relevantes, Dabigatrán impresiona ser más seguro que la Warfarina. Solamente el sangrado gastrointestinal resultó ser más frecuente con Dabigatrán que con Warfarina.

### Ensayos clínicos de Apixabán

En el presente apartado se desarrollan los ensayos clínicos referentes a Apixabán los cuales son AMPLIFY, AMPLIFY- EXT y AMPLIFY-J.

Para la evaluación del tratamiento de TVP y EP con dabigatrán se realizó un estudio llamado AMPLIFY, en el que se administró a un grupo 10 mg de Apixabán dos veces al día durante 7 días, seguido de 5 mg dos veces al día durante 6 meses, al otro grupo se le administró 1mg/kg peso corporal cada 12 horas de enoxaparina y warfarina. El resultado de la eficacia primaria está compuesto de TEV sintomático o muerte por TEV y se dio en el 2,3% de pacientes que se le administraba Apixabán y 2,7% de la terapia normal.

Según Romero(2017) “La incidencia de hemorragia mayor y hemorragia no mayor clínicamente relevante fueron los criterios para analizar la seguridad, se dio 4,3% de casos en el grupo de apixabán y 9,7% de casos en el grupo de enoxaparina después de warfarina. Se ve que apixabán es tan eficaz como el tratamiento convencional (enoxaparina seguido de warfarina) y con superior en seguridad.” p.22

En cuanto al estudio llamado AMPLIFY-EXT se realizó una investigación al fármaco Apixabán como tratamiento prolongado para el TEV. Donde un grupo recibió 5 mg dos veces al día de Apixabán o 2,5 mg dos veces al días de Apixabán o placebo en una proporción de 1:1:1. La incidencia combinada de TEV recurrente sintomática y la mortalidad fueron los criterios de eficacia elegidos dándose en el 3,8% de los casos de 2,5 mg de Apixabán BID, en el 4,2% de los pacientes con 5 mg de Apixabán BID y en el 11,6% de los pacientes con placebo.

El estudio de la seguridad se componía de casos de hemorrágia mayor dándose en el 0,2% de los pacientes con 2,5 mg de Apixabán, 0,1% de los pacientes con 5 mg de Apixabán y en el 0,5% de los pacientes que tomaban placebo. Se presentó una segunda variable de seguridad formada por la hemorragia mayor y hemorragia clínicamente relevante dándose en el 3,2% de los pacientes que se les administraba 2,5 mg de Apixabán, 4,3% de los pacientes con 5 mg de Apixabán y 2,7% de los pacientes con el tratamiento placebo.

De acuerdo con Romero (2017) “Al finalizar el estudio se realizó un seguimiento de 30 días y se informó 3 casos de TEV recurrente de pacientes que tomaron apixabán y 2 casos del grupo placebo. Este estudio demostró que ambas dosis de apixabán era superior al placebo y con una seguridad similar y con tasas bajas.” p.22

Además de los estudios anteriormente nombrados, se realizó el estudio AMPLIFY-J cuyo objetivo era estudiar la eficacia de 10mg cada 12 horas de Apixabán durante 7 días seguidos de 5 mg cada 12 horas de Apixabán frente a una infusión de HNF para más de 5 días, mantenimiento TTPA 1,5 a 2,5 y seguido de warfarina oral (manteniendo el IR de 1,5 a 2,5) en pacientes japoneses.

Para verificar la eficacia se escogieron los parámetros de TEV recurrente o muerte relacionada con TEV durante 24 semanas además del deterioro de carga trombótica a las 2, 12 y 14 semanas de tratamiento asignado. Como resultado no se dieron casos ni de TEV recurrente ni de muerte en pacientes con Apixabán las primeras 24 semanas pero sí se dio un caso de TEV recurrente durante la toma de Warfarina/HNF. Con respecto a la carga trombótica se detectó un caso con Apixabán en semana 2 de tratamiento pero ninguno en las siguientes semanas, en cambio con el tratamiento de HNF/Warfarina se dieron 2 casos en la semana 2, ninguno en la 12 y 1 caso en la semana 24.

De acuerdo con Romero (2017) también se presentó una evaluación de la mejoría en cuanto a los trombos en todos los pacientes siendo: 45,5% en los casos de apixabán frente a un 31,8% en los casos de warfarina/HNF en la semana 2, 66,7% de apixabán y 77,3% de warfarina/HNF en la semana 12 y en la semana 24 son similares a la semana 12.

Además según Greig et al (2016) se realizó un estudio de evaluación de seguridad donde se redujo significativamente en un 73% el riesgo relativo de hemorragia mayor clínicamente (CRNIM) no relevante de Apixabán frente a Warfarina/HNF en un período de más de 24 semanas. Casos de hemorragia mayor se dieron en pacientes con Warfarina/HNF y ninguno en Apixabán y el sangrado CRNM se dio en 7,5% de Apixabán frente a 23,1% de Warfarina/HNF. También se estudió la hemorragia menor dándose 15,0% y 25,6% con Apixabán y Warfarina/HNF respectivamente. Por lo cual este estudio muestra mucha más seguridad con apixabán que con warfarina/HNF y es una opción efectiva para TEV.

**Tabla XXII.** Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan Dabigatrán contra Warfarina y contra Warfarina + HNF para TVP y TEP

Estudio	Eficacia	Seguridad
AMPLIFY (HNF+Warfarina)	Superior	Superior
AMPLIFY-EXT (placebo)	Superior	Superior
AMPLIFY-J (HNF+Warfarina)	Superior	Superior

**Nota:** Romero (2017) p.24

También es de importancia resaltar las posibles interacciones medicamentosas que presenta el Apixabán, por lo que se detallan en la siguiente tabla.

**Tabla XXIII.** Interacciones medicamentosas del Apixabán

<b>Medicamentos desaconsejados</b>	<b>Fenitoína, Fenobarbital, Ketoconazol, Carbamazepina,</b>
<b>Medicamentos con precaución</b>	Diltiazem

**Nota:** Jaramillo, Jiménez Y Pinilla (2015) p.297

El apixabán es metabolizado por la enzima CYP3A4 esto brinda evidencia de su seguridad ya que la mayoría de medicamentos son metabolizados por CYP450 y al no afectar dicho citocromo disminuye la probabilidad de hemorragia como efecto secundario.

### **Ensayos clínicos de Rivaroxabán**

En el siguiente apartado se verán 2 ensayos clínicos en los cuales se identifica la eficacia y la seguridad del Rivaroxabán. Estos estudios son EISTEIN, EISTEIN-EXT y EINSTEIN-PE.

El estudio llamado EINSTEIN, aleatorizado y abierto, pretende comprobar si el Rivaroxabán sería un buen fármaco para el tratamiento de la TVP a través de la administración de 15 mg dos veces al día por un periodo de tres semanas seguido de 20 mg cada día de Rivaroxabán durante 3, 6 y 12 semanas, comparado con la terapia convencional de Enoxaparina 1mg/kg SC c/12 horas durante al menos cinco días iniciada junto a Warfarina (INR 2 -3), la cual se continúa de forma prolongada.

De acuerdo con Romero (2017) el resultado principal de seguridad (primera hemorragia clínicamente relevante no mayor o mayor) fue de 8,1% tanto en el grupo de Rivaroxabán como en el grupo con el tratamiento estándar. También se tuvo en cuenta los casos de hemorragia mayor dándose en 0,8% de los casos con Rivaroxabán y 1,2% con el tratamiento estándar.

En una segunda fase, en pacientes que ya habían recibido Warfarina o Rivaroxabán durante 6 o 12 meses como tratamiento de TVP o TEP y en quienes habían equilibrado una relación riesgo-beneficio sobre la necesidad de continuar la anticoagulación, se comparó de manera aleatorizada y doble ciego, donde nace el estudio EINSTEIN- EXT donde se brindaban 20mg/ día de Rivaroxabán con placebo durante 6 o 12 meses. El rivaroxabán fue superior para el mismo desenlace primario (1.3% vs. 7.1%;  $p<0.001$ ) sin aumentar la frecuencia de sangrado mayor (0.7% vs. 0%;  $p=0.11$ ), aunque aumentó la incidencia de sangrado no mayor clínicamente relevante (5.4% vs. 1.2%). El desenlace clínico neto favoreció al rivaroxabán (2% vs. 7.1%;  $p<0.001$ ), por lo que la relación costo-beneficio es aceptable.

De acuerdo con Büller et al. (2012) el ensayo EINSTEIN-PE, aleatorizado y abierto, comparó Rivaroxabán con el esquema convencional durante 3, 6 o 12 meses, utilizando 20 mg/día de Rivaroxabán, esto para identificar si es adecuado el uso de Rivaroxabán como tratamiento para el EP. Para la eficacia se tomó TEV y se obtuvo un 2,1% en el grupo de Rivaroxabán deduciendo que presenta una no inferioridad y 1,8% de casos en el tratamiento estándar, , sin diferencias en la frecuencia de sangrado mayor o no mayor clínicamente relevante (10.3% vs. 11.4%;  $p=0.23$ ) pero con menor incidencia de sangrado mayor (1.1% vs. 2.2%;  $p=0.003$ )

También Büller et al. (2012) indicar que para evaluar la seguridad se estudió el primer episodio hemorrágico mayor o clínicamente relevante no mayor y episodios de hemorragia mayor siendo 10,5% y 1,1% los casos que se dieron en el grupo de rivaroxabán y 11,4% y 2,2% de casos en el tratamiento estándar. Puede verse que es eficaz frente a la EP .

**Tabla XXIV.** Resultados sobre la eficacia y seguridad de los estudios que comparan Rivaroxabán con tratamientos típicos para TVP y TRP.

Estudio	Eficacia	Seguridad
EINSTEIN + EINSTEIN-EXT (Enoxaparina+Warfarina)	Similar y superior	Similar y no superior
EINSTEIN-PE (Enoxaparina + Warfarina)	Superior	Superior

**Nota:** Romero (2017) p.21

También es de importancia resaltar las posibles interacciones medicamentosas que presenta el Rivaroxabán, por lo que se detallan en la tabla XXV.

**Tabla XXV.** Interacciones medicamentosas del Rivaroxabán.

Medicamentos desaconsejados	Ritonavir, Ketoconazol.
Medicamentos con precaución	Carbamazepina, Claritromicina, Fenitoína, Fenobarbital, Fluconazol, Quinidina, Rifampicina.

**Nota:** Jaramillo, Jiménez Y Pinilla (2015) p.297

### **Propuesta de las nuevas terapéuticas de los anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K**

Como ha sido destacado en el planteamiento del problema y los resultados en cuanto a eficacia, reacciones adversas y perfil de seguridad, los antagonistas de la vitamina K (AVKs) cuentan con importantes limitaciones; entre ellas se destaca las frecuentes interacciones con otros medicamentos o alimentos, características farmacodinámicas poco predecibles y estrecho margen terapéutico.

De acuerdo con Hijonar et al (2018) en los últimos cinco años, la terapia anticoagulante está siendo testigo de una revolución después de la finalización de grandes ensayos clínicos en fase III sobre los comunmente denominados nuevos anticoagulantes orales (NACOs) o anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K.

Dentro de las ventajas que presentan estos nuevos agentes, se incluyen: el uso de una dosificación fija sin necesidad de controles, escasas interacciones, un efecto anticoagulante predecible, rápido comienzo de acción y una ventana terapéutica amplia, lo anterior contrarresta con sus inconvenientes actuales los cuales son: la falta de un antídoto eficaz, su coste o reservas en los pacientes con enfermedad renal avanzada.

**Tabla XXVI.** Propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales comercializados en Costa Rica.

Fármaco	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor directo de la trombina	Inhibidor directo del factor Xa	Inhibidor directo del factor Xa
<b>Pro-fármaco</b>	SÍ	NO	NO
<b>Biodisponibilidad %</b>	6%	66% sin alimentos Hasta 100% con alimentos	50%
<b>Vida media, h</b>	12-17*	5-9 (jóvenes) 11-13(adultos)	12
<b>Tiempo en alcanzar concentración pico, h</b>	0,5-2	2-4	3-4
<b>Eliminación renal, %</b>	80	35	25
<b>Metabolismo hepático</b>	No	Sí	Sí
<b>Tolerancia GI</b>	Dispepsia	Buena	Buena
<b>Absorción con alimentos</b>	Sin efecto	39% más	Sin efecto
<b>¿Ingerir con alimentos?</b>	No	Obligatorio	No
<b>Dosis</b>	BID	OMD	BID

**Nota:** Hijonar et al (2018) p.9

\*:prolongada en pacientes con insuficiencia renal

También Hijonar et al (2018) recalca que es de suma importancia establecer el régimen de dosificación adaptado a las características del paciente, esto se expone en la siguiente tabla:

**Tabla XXVII.** NACO recomendado según las características clínicas de los pacientes

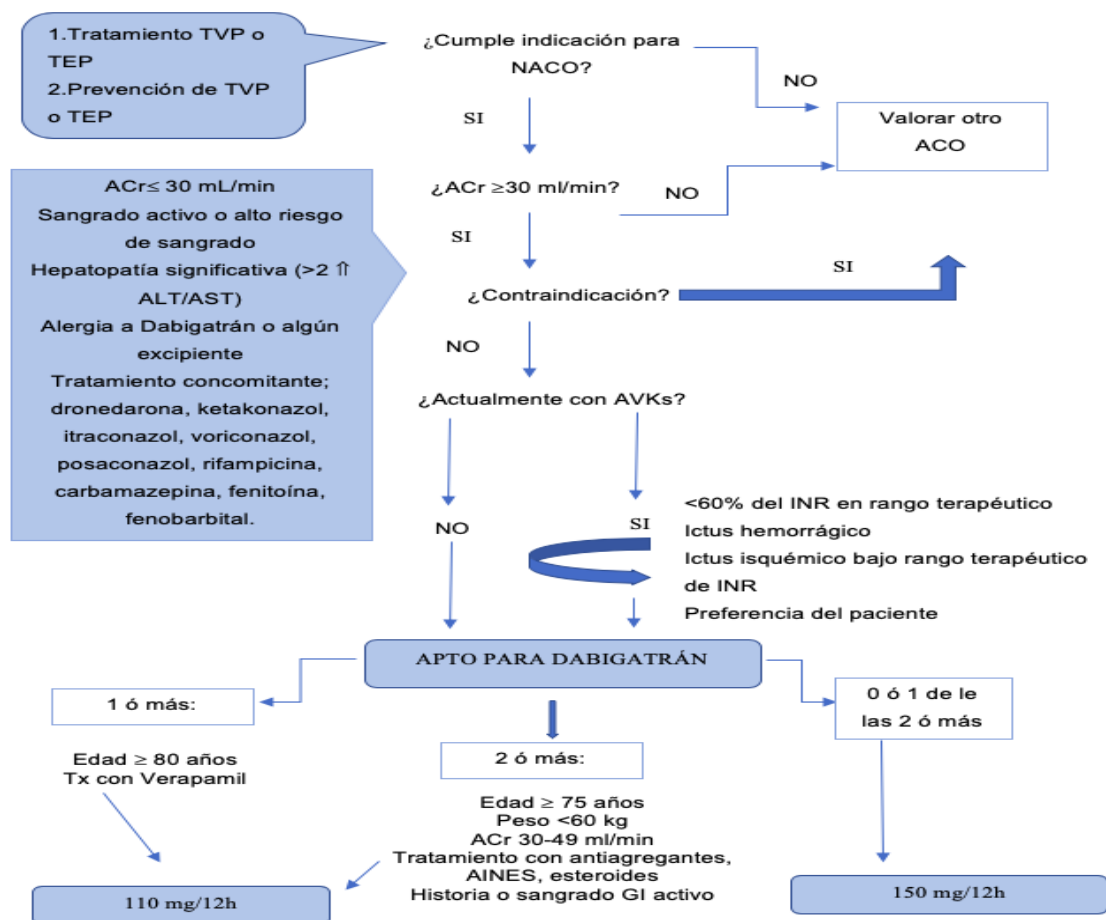
Características de los pacientes	NACOs	Régimen de dosificación
<b>Alto riesgo de ictus isquémico</b>	Dabigatrán	150 mg BID
<b>Alto riesgo de ictus y a alto riesgo de sangrado</b>	Apixabán	5 mg BID
<b>Alto riesgo de sangrado o episodio previo de sangrado mayor</b>	Dabigatrán	110 mg BID
	Apixabán	5 mg BID
<b>Dispepsia</b>	Rivaroxabán	20 mg OMD

	Apixabán	5 mg BID
<b>Sangrado GI</b>	Apixabán	5 mg BID
<b>Poca adherencia al tratamiento, polimedicado</b>	Rivaroxabán	20 mg OMD
<b>Función renal alterada</b>	Apixabán	2,5mg BID

**Nota:** Hijonar et al (2018) p.9

Una vez identificado si el paciente presenta las características anteriores o no, Hijonar et al (2018) demuestran algoritmos para brindar tratamiento esto tomando en cuenta factores de importancia farmacocinética como es el aclaramiento renal (ACr), alteraciones en la hepatopatía considerando la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST) y cirrosis hepática, si la paciente está embarazada o en lactancia y si se va a administrar concomitantemente con otros medicamentos.

**Figura 16.** Algoritmo para el inicio del tratamiento con Dabigatrán.

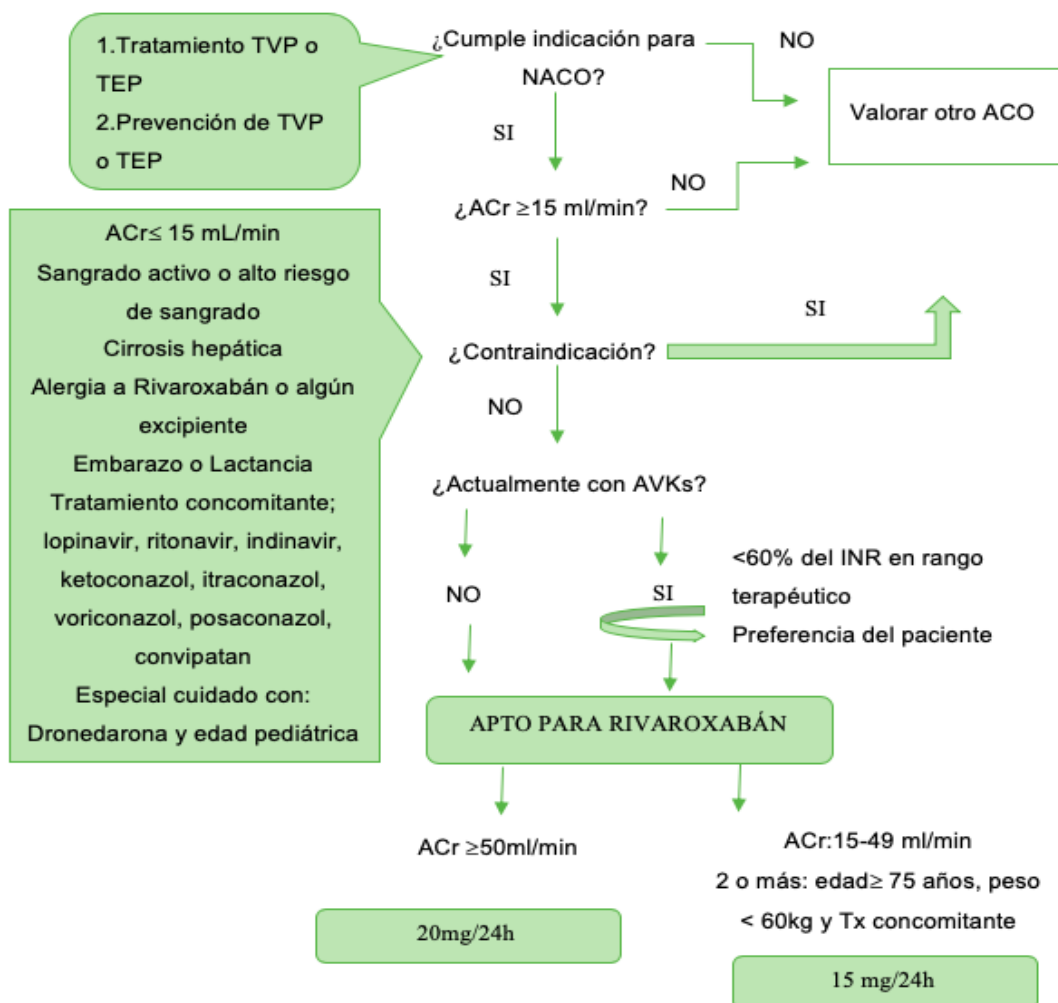


**Nota:** Hijonar et al (2018) p.10

A continuación se va a interpretar la figura XVI, de acuerdo Hijonar et al (2018) el sangrado activo o o alto riesgo de sangrado incluye: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, varices esofágicas, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales.

Para el tratamiento de TEP/TVP la dosis sería de 150 mg dos veces al día, para la prevención de TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera (se debe brindar 14 o 30 días, respectivamente): 110mg (dosis inicial durante 1-4 días tras la cirugía) después de 220 mg diarios.

**Figura 17.** Algoritmo para el inicio del tratamiento con Rivaroxabán

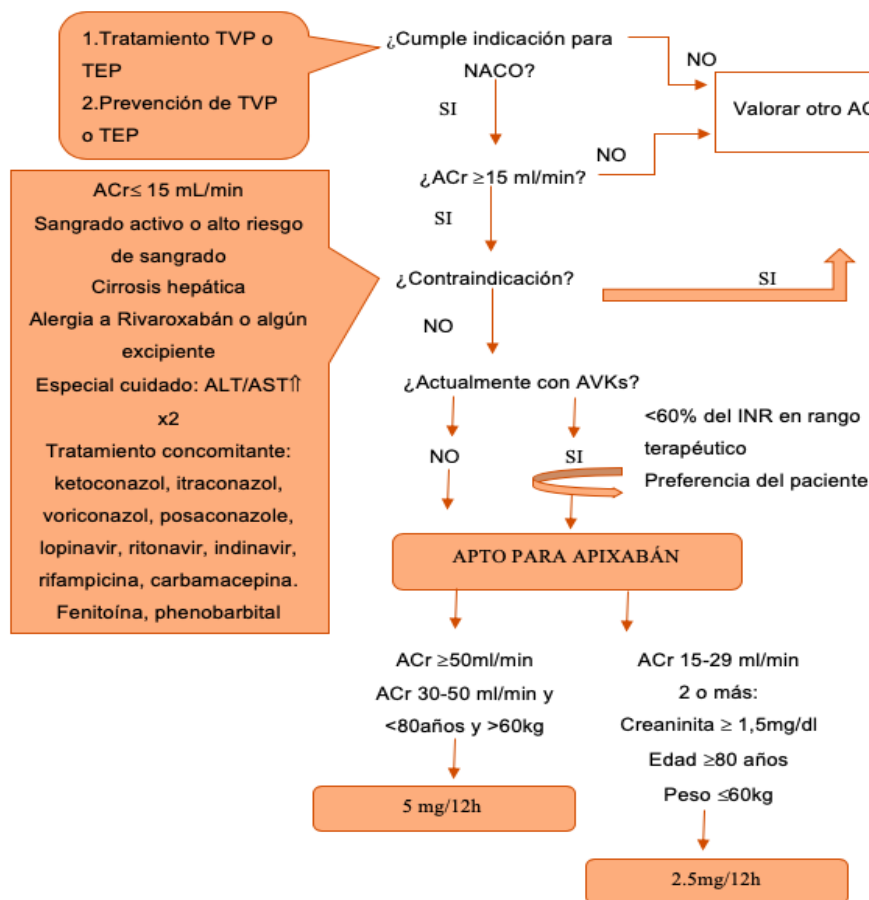


**Nota:** Hijonar et al (2018) p.12

A continuación se va a interpretar la figura XVII , de acuerdo Hijonar et al (2018) el sangrado activo o o alto riesgo de sangrado incluye: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, varices esofágicas, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales. En cuanto al tratamiento concomitante: quinidina, fluconazol, ciclosporina, tacrolimus, claritromicina, eritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.

Para el tratamiento de TEP/TVP la dosis sería de 20 mg diarios (15 mg BID durante los primero 21 días), para la prevención de TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera (se debe brindar 14 o 30 días, respectivamente): 10mg (dosis inicial durante 1-4 días tras la cirugía) después de 220 mg diarios.

**Figura 18.** Algoritmo para el inicio del tratamiento con Apixabán.



**Nota:** Hijonar et al (2018) p.13

A continuación se va a interpretar la figura XVIII , de acuerdo Hijonar et al (2018) el sangrado activo o o alto riesgo de sangrado incluye: úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias de alto riesgo hemorrágico, lesión cerebral o medular reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, sangrado intracraneal reciente, varices esofágicas, aneurismas o anomalías vasculares intracerebrales o intraespinales. En cuanto al tratamiento concomitante: quinidina, fluconazol, ciclosporina, tacrolimus, claritromicina, eritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y fenobarbital.

Para el tratamiento de TEP/TVP la dosis sería de 5 mg diarios (10 mg BID durante los primeros 7 días), para la prevención de TVP tras cirugía de reemplazo de rodilla o cadera (se debe brindar 14 o 30 días, respectivamente): 2,5mg cada doce horas.

### **Medición del efecto anticoagulante de los anticoagulantes no dependientes de la vitamina K**

Una ventaja clínica de los nuevos anticoagulantes orales es explicada por Hijonar et al (2018) donde indica que su administración a dosis fijas sin necesidad de controles rutinarios les brinda una ventaja, esto debido a que su efecto anticoagulante es altamente predecible. Sin embargo, comparado con la Warfarina, la falta de un método fiable o un marcador claro de la actividad anticoagulante hace difícil asegurar el cumplimiento. Además, la estimación del nivel de anticoagulación podría presentar utilidad en escenarios concretos, como en casos de sangrado agudo, accidente cerebrovascular o si el paciente necesita una cirugía urgente.

A pesar de que existen pruebas que permiten cuantificar los niveles plasmáticos tanto de los inhibidores directos de la trombina como de los inhibidores del factor Xa, por el momento estas técnicas son costosas y no se encuentran disponibles en la mayoría de los hospitales.

Hijonar et al (2018) exponen que de manera alternativa, existen otras pruebas habituales de laboratorio que pueden evaluar cualitativamente, al menor en parte, la actividad anticoagulante de estos agentes.

En el caso de Dabigatrán existe el tiempo de trombina (TT), el TT diluido (TTd), el tiempo de trombotestina parcial activado (TTPa) y el tiempo de ecarina (TE) puede ser útil., Hijonar et al (2018) describen que un nivel de TTPa (12 a 24 h después de la ingesta) de  $\geq 2$  veces el límite superior de la normalidad o la TE  $\geq 3$  veces los valores normales están asociados con un mayor riesgo de sangrado.

Un TTPa normal sugiere razonablemente que la presencia de Dabigatrán en plasma es mínima. También existe un TTd con calibradores apropiados para Dabigatrán y un TTd  $> 200$ ng/ml tras 12 horas de la última dosis también se asocia con mayor riesgo de sangrado.

En cuando a los inhibidores del factor Xa (Rivaroxabán y Apixabán) van a afectar el tiempo de protrombina (TP) y TTPa en distinta medida, y ninguna de estas pruebas está diseñada ni es ideal para valorar el grado de anticoagulación. Esto debido a que el TTPa tiene una prolongación débil bajo este tipo de NACOs, y presenta una respuesta paradójica a bajas concentraciones.

Por otro lado, Hijonar et al (2018) exponen que el TP se prolonga de forma lineal con los niveles plasmáticos de estos agentes, sin embargo, el grado de prolongación del TP de una misma muestra puede variar dependiendo del reactivo utilizado. Podría ser útil para Rivaroxabán, para el cual un TP normal prácticamente excluye la presencia de Rivaroxabán en plasma en niveles de coagulación.

Por último Hijonar et al (2018) indican que “ la actividad anti-Xa se puede evaluar específicamente a través de los ensayos cromogénicos ya comercializados, con buena precisión entre laboratorios. Por desgracia, añadido a su alto coste, los datos prácticos para asociar un nivel o parámetro de anticoagulación con el riesgo de sangrado aún no están disponibles.” p.17.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

### Conclusiones

En este apartado se presentan las conclusiones y sus respectivas recomendaciones, estas basadas en los resultados obtenidos de la investigación, lo anterior se establecerá en función de cada objetivo planteado en el capítulo I.

Con respecto al perfil de seguridad de los medicamentos estudiados, la hemorragia sigue presentando mayor percentil de casos reportados dentro de los estudios de farmacovigilancia, además la aspirina en combinación con los anticoagulantes orales dependientes y no dependientes de la vitamina K presenta un riesgo de aumento en las hemorragias presentadas por los pacientes, por lo cual es de suma importancia brindar el control adecuado para identificar este efecto adverso y así disminuir tasas de incidencia.

Según la eficacia que presentan los medicamentos, se comprueba, de acuerdo al análisis realizado, la aspirina no presenta un nivel de eficacia para el tratamiento de trombosis venosa profundo o tromboembolismo pulmonar, sin embargo, sí presenta eficacia en profilaxis siempre y cuando el paciente ya haya sido tratado debidamente con otros ACO.

Además, la eficacia presentada por los nuevos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K en comparación con la Warfarina, es similar o superior para el tratamiento de TVP y TEP, basados en los resultados obtenidos al finalizar los estudios de importancia fase III.

Es de importancia resaltar que el Dabigatrán fue el primero del grupo de los NACOs, este es el que presenta menor grado de eficacia, lo cual depende directamente de la dosis donde se establece que una dosis de 150 mg de Dabigatrán presenta mayor riesgo de sangrado G.I. Se destaca que el Apixabán presenta estudios que respaldan su eficacia y seguridad como fármaco utilizado en el tratamiento inicial, de largo plazo y prevención de TVP/TEP recurrentes.

En relación con la eficacia, las ventajas presentadas por los nuevos anticoagulantes orales incluyen su menor interacción con medicamentos o alimentos, su rápido inicio de acción y la posibilidad de una dosis fija sin necesidad de realizar controles periódicos.

La Warfarina continúa siendo el tratamiento de elección como anticoagulante oral, esto se debe principalmente a que se puede controlar el riesgo de hemorragia por medio del INR y su bajo costo, sin embargo desde la aparición de los nuevos anticoagulantes orales, esta elección va a ser cambiada ya que Rivaroxabán y Apixabán presentan un nivel de seguridad y eficacia igual o mayor, sin embargo el Dabigatrán puede que se quede rezagado ya que presenta mayor riesgo de hemorragia GI alta en comparación con la Warfarina.

A pesar de que la Aspirina es un antiagregante plaquetario, se ha demostrado que su aplicabilidad terapéutica se limita a la prevención secundaria de trombosis venosa profunda, por otra parte, su combinación con Warfarina no es recomendada, sin embargo, sí es utilizado en la práctica terapéutica, esta asociación se considera inapropiada debido a que incrementa el riesgo de eventos hemorrágicos.

En cuanto a las nuevas pautas terapéuticas, se observa que el correcto seguimiento de los algoritmos propuestos por cada anticoagulante oral no dependiente de la vitamina K, en los cuales se toma de importancia la individualización del tipo de tratamiento al basarse principalmente en la edad del paciente, su riesgo embólico/hemorrágico, su función renal y sus tratamientos concomitantes.

Estas nuevas pautas terapéuticas se relacionan con la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales, ya que la adherencia del paciente ha sido positiva, sin embargo, independientemente del régimen anticoagulante es crucial una educación específica para asegurar el correcto cumplimiento terapéutico.

Finalmente, de acuerdo con los estudios AMPLIFY, AMPLIFY-EXT y AMPLIFY-J el apixabán es el NACO con eficacia y seguridad superior en comparación con la warfarina, por lo que se recomienda su uso en pacientes con TVP y/o TEP, este medicamento se puede utilizar tanto

como tratamiento inicial, tratamiento de profilaxis y como tratamiento prolongado en estos pacientes, su precio es bastante elevado en comparación con la warfarina, pero sus beneficios de no necesitar una dieta estricta y presentar menos interacciones medicamentosas con respecto a la warfarina proyecta una mejor adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Por otra parte, la aspirina es un medicamento que a nivel internacional es utilizado como profilaxis en los pacientes de ortopedia, esta práctica de acuerdo con los estudios EINSTEIN-CHOICE y ASPIRE, no presenta evidencia suficiente para que se justifique su uso como tratamiento profiláctico en pacientes con TVP y/o TEP por lo que se excluye dentro de la posible terapéutica para estas enfermedades.

### **Recomendaciones**

A nivel institucional se insta a la Caja Costarricense del Seguro Social a realizar un estudio de farmacoeconomía para así identificar la posibilidad de incorporar el uso del medicamento Apixabán como tratamiento de anticoagulación oral alternativo para pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar, ya que estos nuevos anticoagulantes orales presentan una salida reciente al mercado, su precio es demasiado alto en comparación con los fármacos utilizados en la terapia convencional.

Promover a nivel de servicio de salud privado, mediante a una capacitación de los profesionales de salud, para así tomar mejores decisiones y medidas necesarias, ajustadas a un manejo más favorable para el paciente que presente trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar. Por medio de tal capacitación, se insta a brindar y actualizar una educación terapéutica a los pacientes y familiares.

Debido a la falta de estudios que respalden un debido análisis para identificar posibles hemorragias causadas por el tratamiento de los nuevos anticoagulantes orales y que los que existen son de alto costo, es de importancia vital el seguimiento de estricto del paciente que se le proporcione esta nueva terapéutica, además de continuar con las investigaciones para establecer estrategias para revertir el efecto de los NACOs. A pesar de que los estudios y las casas farmacéuticas aseguran que las reacciones adversas de los NACOs son predesibles y por ende no necesitan exámenes de laboratorio para identificar dichas hemorragias, en la actualidad existen

propuestas para identificar la seguridad del paciente anticoagulado con los NACOs, esto consiste en identificar principalmente el tiempo de tromboplastina y el tiempo de tromboplastina activado, los estudios presentan efectividad en dabigatrán, pero requieren continuación de estudios respecto a efectividad para el rivaroxabán y el apixabán, estos estudios van a representar un gran paso para re confirmar su superioridad en comparación con la warfarina.

A las universidades, para que incluya dentro de sus planes de estudios en las carreras de salud, promover las nuevas terapias presentadas para los NACOs, ya que, de esta manera, los futuros profesionales se adapten al ámbito laboral con el conocimiento de alternativas para el tratamiento de TVP y/ TEP.

## Referencias

- Abramson, S. (2017). *Aspirin: Mechanism of action, major toxicities, and use in rheumatic diseases*. Consultado el 18 de octubre de 2019 en [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/aspirin-mechanism-of-action-major-toxicities-and-use-in-rheumatic-diseases?search=aspirina&source=search\\_result&selectedTitle=2~148&usage\\_type=default&display\\_rank=5](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/aspirin-mechanism-of-action-major-toxicities-and-use-in-rheumatic-diseases?search=aspirina&source=search_result&selectedTitle=2~148&usage_type=default&display_rank=5).
- Ageno, W. Casella, I. Han, c. Raskob, G. Schellong, S. Schulman, S. Singer, D. Kimura, K. Tang, W. Desch, M Y Goldhaber, S. (2017). *RE-COVERY DVT/PE: Rationale and design of a prospective observational study of acute venous thromboembolism with a focus on dabigatran etexilate*. Pubmed. Vol.117. pp.415-421
- Aguilar, N. Ramírez, A Y Téllez, F. (2015). *Manejo de antitrombóticos en pacientes que requieren procedimientos endoscópicos*. Consultado el 12 de octubre de 2018 en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188989315000780>.
- Altman, R Y Luciardi, H. (2017). *Tromboembolismo venoso. Los anticoagulantes orales de acción directa*. Facultad de medicina de Buenos Aires. Argentina
- American Diabetes Association. (2018) *Standars of medical care in diabetes*. Recuperado e 17 de febrero de 2018 de [http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement\\_1.DC1/DC\\_41\\_S1\\_Combined.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf).
- American Heart Association. (2016). Consultado el 28 de enero 2018, de [http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm\\_486012.pdf](http://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_486012.pdf).
- Archundia, A. (2013). *"Insuficiencia venosa y trombosis venosa profunda."* Cirugía 2 Ed. Abel Archundia García. New York, NY: McGraw-Hill, <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1434&sectionid=94945448>
- Arguedas Quesada, J. A. (2011a). *Actualizacion en farmacoterapia: Dabigatran*. AMPMD.
- Arguedas Quesada, J. A. (2011b). *Actualizacion en farmacoterapia: Rivaroxaban*. AMPMD.
- Arguedas Quesada, J. A. (2014). *Actualizacion en farmacoterapia: Apixaban*. AMPMD.

- Avanzas, P. (2012). *ASPIRE: Dosis bajas de aspirina y prevención del tromboembolismo venoso recurrente*. Sociedad Española de Cardiología. Consultado el 22 de octubre de 2018 en: <https://secardiologia.es/multimedia/blog/rec/7671-aspire-dosis-bajas-de-aspirina-y-prevencion-del-tromboembolismo-venoso-recurrente>.
- Balcell, M y Edelman, E. (2011). *Modelo de la enfermedad vascular humana ¿hay un animal de la mancha?*. Revista Española de tecnología. pp 739-742.
- Bauer, K Y Lip, G. (2018a). *Evaluating adult patients with established venous thromboembolism for acquired and inherited risk factors*. Consultado el 27 de septiembre de 2018 en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors?search=Evaluating%20adult%20patients%20with%20established%20venous%20thromboembolism%20for%20acquired%20and%20inherited%20risk%20factors&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/evaluating-adult-patients-with-established-venous-thromboembolism-for-acquired-and-inherited-risk-factors?search=Evaluating%20adult%20patients%20with%20established%20venous%20thromboembolism%20for%20acquired%20and%20inherited%20risk%20factors&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- Bauer, K Y Lip, G. (2018b). *Overview of the causes of venous thrombosis*. Consultado el 22 de septiembre de 2018 en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=Overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-causes-of-venous-thrombosis?search=Overview%20of%20the%20causes%20of%20venous%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- Bauersachs R, Berkowitz S, Brenner B, Buller H, Decousus H, Gallus A, Lensing AW, Misselwitz F, Prins M, Raskob G, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F Y Schellong S. (2010) *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med;363(26): 2499-510.
- Bermúdez,P. (2003). *Medicamentos que alteran los procesos de coagulación*. Centro Nacional de información de medicamentos. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
- Brugueras, M y Sedeño, C. (2007). *La atención farmacéutica y la adherencia a los tratamientos*. Revista Cubana de Farmacia, 41(1) Recuperado en 31 de enero de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152007000100001&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000100001&lng=es&tlng=es).
- Brunton, L. (2012). *Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México. McGrawHill.

- Byller, H. Prins, M. Lensin, A. Decousus, H. Jacobson, B Y Minar, E. (2012). *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. The New England journal of medicine. 166(14):1287-97
- Ceresetto, J. (2016). *Anticoagulantes orales directos y un cambio en el paradigma del monitoreo de la anticoagulación*. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, 50 (2), 181-192.
- Chan, Y. Valenti, D Y Mandsfield, S. (2002). *Warfarina induced skin necrosis*. Consultado el 22 de octubre de 2018 en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-2168.2000.01352.x>.
- Cohn, J Y Savage, M. (2017). *Hypersensitivity reactions to clopidogrel*. Consultado el 20 de septiembre de 2018 en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/hypersensitivity-reactions-to-clopidogrel?search=Hypersensitivity%20reactions%20to%20clopidogrel&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/hypersensitivity-reactions-to-clopidogrel?search=Hypersensitivity%20reactions%20to%20clopidogrel&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- De Miguel, J Y Álvarez, J. (2013). *Los nuevos anticoagulantes orales en el tromboembolismo pulmonar*. Medicina respiratoria. 6(3): pp.19-27.
- Fauci, A. Kasper, D. Braunwald, E. Hauser, S. Longo, D. Jameson, J Y Loscalzo, J. (2016). *Harrison principios de la medicina interna*. 19e. New York: McGraw Hill.
- Fernández, M. Á. (2011). *Manual del anticoagulado*. Madrid, España: Feasan.
- Flevas, D. Megaloikonomos, P. Dimopoulos, L. Mitsiokapa, E. Koulouvarris, P Y Mavrogenis, A. (2018). *Thromboembolism prophylaxis in orthopaedics an update*. Efort open reviews. Vol3. 10.1302/2058-5241.3.170018
- Flores, O. Ramírez, K. Martín, J Y Nava, J. (2014). *Fisiología de la coagulación*. Revista mexicana de anestesiología. Vol 37.
- García ,A Y Artísides, L. (2010) “*Caracterización clínica de la trombosis venosa profunda en enfermos con VIH/sida*.” Revista Médica Electrónica; volumen 32 (3)
- García, D Y Crowther, M. (2018). *Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants*. Consultado el 10 de septiembre de 2018 en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=Management%20of%20bleeding%20in%20patients%20receiving>

%20direct%20oral%20anticoagulants&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1.

Gómez, R. Guerra, T. Dita, L. Fernández, J Y Cabrera, M. (2011). *Teoría celular de la coagulación (1a Edición ed.)*. La Habana, Cuba: Ciencias Medicas.

Greig SL, Garnock-Jones KP. (2016) *Apixaban: A review in Venous Thromboembolism*. *Drugs*. 76(15): 1493-1504.

Hijonar, R. Jiménez, J. Fernández, C Y Zamorano, J. (2018). *Segunda Publicación Nuevos anticoagulantes orales: Guía práctica para los médicos*. Vol.20.p.p10-13.

Hull, R Lip, G (2018a). *Venous thromboembolism: Anticoagulation after initial management*. Consultado el 26 de septiembre de 2018 en [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=Venous%20thromboembolism:%20Anticoagulation%20after%20initial%20management%20Venous%20thromboembolism:%20Anticoagulation%20after%20initial%20management&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/venous-thromboembolism-anticoagulation-after-initial-management?search=Venous%20thromboembolism:%20Anticoagulation%20after%20initial%20management%20Venous%20thromboembolism:%20Anticoagulation%20after%20initial%20management&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).

Hull, R Lip, G (2018b). *Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT)*. Consultado el 26 de septiembre de 2018 en [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=overview%20of%20the%20treatment%20of%20lower%20extremity%20deep%20vein%20thrombosis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=overview%20of%20the%20treatment%20of%20lower%20extremity%20deep%20vein%20thrombosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). *Eliquis: summary of products characteristics*. Consultado el 20 de octubre de 2019 en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eliquis-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_en.pdf).

Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). *Pradaxa: summary of products characteristics*. Consultado el 20 de octubre de 2019 en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_en.pdf).

- Human medicine European public assesment report (EPAR). (2018). *Xarelto: summary of products characteristics*. Consultado el 20 de octubre de 2019 en: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_en.pdf)
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2018). Total de defunciones según causa básica de muerte.
- Jaimovich, G. (2017). *Estudio EINSTEIN CHOICE: Rivaroxabán es superior a la aspirina en la prevención de un nuevo evento trombótico en la enfermedad tromboembólica venosa*. Sociedad Argentina de Cardiología. Consultado el 20 de octubre de 2018 en:
- Jaramillo, R. Jiménez, J Y Pinilla, A. (2015). *Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica*. Bogotá, D.C. Colombia.
- Leng, Y. (2016). *Evaluación del conocimiento y uso adecuado de anticoagulantes orales, en regentes farmacéuticos, en el cantón central de la provinciad de cartago en el período comprendido de setiembre - diciembre del 2016*. Tesis de licenciatura en farmacia. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.
- Lexicomp. (2017). *Aspirin: Drug Information*. Consultado el 19 de octubre de 2018 en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/aspirin-drug-information?search=aspirina&source=search\\_result&selectedTitle=1~148&usage\\_type=default&display\\_rank=1#F137057](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/aspirin-drug-information?search=aspirina&source=search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=default&display_rank=1#F137057).
- Lip, G Y Russell, H. (2018). *Overview of the treatment of lower extremity deep vein thrombosis (DVT)*. Consultado el 30 de septiembre de 2018 en: [https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20lower%20extremity%20deep%20vein%20thrombosis%20\(DVT\)&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overview-of-the-treatment-of-lower-extremity-deep-vein-thrombosis-dvt?search=Overview%20of%20the%20treatment%20of%20lower%20extremity%20deep%20vein%20thrombosis%20(DVT)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
- López, M. Villegas, S. Y Polini, A (2014). *Anticoagulación estratificada por riesgos*. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia.
- Lugones, C. (2016). *Farmacología del sistema sanguíneo: atención de enfermería a pacientes con antianémicos, anticoagulantes y fibrinolíticos*. Revista de Enfermería CyL. Consultado el 19 de octubre de 2018 en:

<http://www.revistaenfermeriacyl.com/index.php/revistaenfermeriacyl/article/view/178/149>.

Ministerio de Salud. (2012). *COUMADIN (Warfarina sódica cristalina)*. Consultado el 28 de octubre de 2019 en: [https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/prescripcion\\_productos/COUMADIN/DRS\\_MOINS\\_COUMADIN\\_1MG\\_TAB\\_VersionOCT12.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/empresas/bioequivalencia/prescripcion_productos/COUMADIN/DRS_MOINS_COUMADIN_1MG_TAB_VersionOCT12.pdf).

Ministerio de salud. 2014. *Memoria institucional 2010 2014*. Costa Rica. Consultado el 29 de enero de 2018 en [https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre\\_ministerio/memorias/memoria2014/UMI\\_memoria\\_institucional\\_2010\\_2014.pdf](https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2014/UMI_memoria_institucional_2010_2014.pdf) p 57.

Molina, W. Reyna, A. Bonilla, A. Caal, E. Ixcayau, J. García, F. Palma, O. Girón, S Y Sánchez, A. (2010) *Guía trombosis venosa profunda*. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

Muñoz, E. Valencias, O. Toro, L. Correa, L Y Wolff, J. (2012). Necrosis cutánea por warfarina. Medellín, Colombia.

Nardulli, G Y Lanás, A. (2009). *Riesgo de la hemorragia digestiva con aspirina y antiagregantes plaquetarios*. Consultado el 22 de octubre de 2018 en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-pdf-S0210570508000046>.

Organización Mundial de la Salud. (2017) *Enfermedades no transmisibles*. Consultado en 31 de enero de 2018, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/es/>.

Organización Naciones Unidas. (2017) *Envejecimiento*. Consultado en 30 de setiembre de 2018, de <http://www.un.org/es/sections/issues-depth/ageing/index.html>.

Owens CD, Gasper WJ, Johnson MD. (2017). *Trastornos de los vasos sanguíneos y linfáticos*. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. eds. Diagnóstico clínico y tratamiento, New York, NY: McGraw-Hill; . <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2197&sectionid=17439472> 9. Accessed octubre 15, 2018.

Perreault, L. (2018). *Overweight and obesity in adults: Health consequences*. Consultado el 20 de septiembre de 2018 en: <https://www-uptodate-com.ezproxy.sibdi.ucr.ac.cr/contents/overweight-and-obesity-in-adults-health-consequences?search=Overweight%20and%20obesity%20in%20adults:%20Health%20co>

- nsequences&source=search\_result&selectedTitle=1~150&usage\_type=default&display\_rank=1.
- Pfizer. (2015). *Estudio Amplify Apixabán*. Consultado el 20 de octubre de 2018 en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=3617>. pp.20-21
- Pfizer. (2015). *Estudio Amplify Ext Apixabán*. Consultado el 20 de octubre de 2018 en: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=3617>. pp.22-23.
- Polanco, L. (2018). *La anticoagulación en medicina interna: cambios y tendencias*. Grado en medicina. Universidad de Cantabria. España.
- Quintero, A. (2012). Cincuenta años de uso clínico de la warfarina.51(2):23-7
- Richmond, Juan. (2012). *Trombofilia, tromboprofilaxis y anticoagulación en Costa Rica: Implementado propuesta para el diagnóstico y tratamiento basadas en evidencia*. Tesis sometida a consideración por la Comisión del programa de Estudios de posgrado en hematología para optar el grado de Médico Especialista. Universidad de Costa Rica. San José, Costa Rica.
- Robles, A Y Acuña, J. (2012) *Evaluación de la tromboprofilaxis en los pacientes ingresados en el HSJD, abril a junio 2012*. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR-HSJD. San José, Costa Rica. Vol 2.
- Rodilla, E.Y Polo, J. (2011). *Medicamentos Legendarios (2a Edición ed.)*. Madrid, España: Real Academia Nacional de Farmacia.
- Romero, A. (2017). *Terapia Anticoagulante, nuevos anticoagulantes orales y su eficacia en la práctica clínica*. Universidad de Sevilla. Departamento de Farmacología y Farmacoterapia.
- Sáenz, M, Acosta, M, Muiser, J y Bermúdez, J. (2011). *Sistema de salud de Costa Rica*. Salud Pública de México, 53(Supl. 2), s156-s167. Recuperado en 31 de enero de 2018, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-36342011000800011&lng=es&tlng=pt](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000800011&lng=es&tlng=pt). pp S156- S167
- Safiya, A. (2016) *Abordaje perioperatorio de los pacientes tratados con fármacos antitrombóticos: resultados de manejo y clínicos tras la implementación de un protocolo asistencial*. Tesis doctoral. Univesritat Autònoma de Barcelona. España.
- Salas, A. (2009a). *Tromboembolismo venoso. Diagnóstico y manejo*. Primera parte. Revista médica de la universidad de Costa Rica. Vol 3.

- Salas, A. (2009b). *Tromboembolismo venoso. Diagnóstico y manejo*. Segunda parte. Revista médica de la universidad de Costa Rica. Vol 4.
- Sandoval, G, Y Laniado, R. (2013). *Profilaxis para la trombosis venosa profunda*. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 51 (6), 688-691.
- Seguro Social. (2015). *Guía para la prevención de las enfermedades cardiovasculares*. Consultado el 1 de febrero de 2018 en <http://www.binasss.sa.cr/cardiovasculares.pdf>.
- Serra, I. Ribeiro, L. Gemito , M Y Mendes, F. (2016). *Manejo terapéutico de los usuarios con terapia anticoagulante oral*. Enfermería Global, 15 (1), 10-19.
- Soca,M. (2009). *Dislipidemias*. ACIMED, 20(6), 265-273. Recuperado en 17 de febrero de 2018, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-94352009001200012&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352009001200012&lng=es&tlng=es)
- Solís Barquero, Juan Pablo y Tortós Guzmán, Jaime. (2009). *Rendimiento diagnóstico de la Prueba de Esfuerzo y del Estudio de perfusión miocárdica con Sestamibi para detección de Enfermedad Arterial Coronaria*. Revista Costarricense de Cardiología, 11(2), 10. Retrieved January 24, 2018, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-41422009000200003&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422009000200003&lng=en&tlng=es). p 1.
- Tabakov, A Y López. (2012). *Nuevos anticoagulantes orales*. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. España. Vol19.
- The EINSTEIN Investigators. (2010). *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med. 363:2499–2510.
- The EINSTEIN–PE Investigators. (2012). *Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism*. N Engl J Med. 366:1287–1297.
- Trejo, A. Parreño, J Y Ramos, J. (2015). *Seguridad de los nuevos anticoagulantes orales*. Boletín Informativo del Centro Regional de Farmacovigilancia de Extremadura. Consultado el 22 de octubre de 2019 en: [https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded\\_files/Principal/Informes%20y%20Documentos%20Técnicos/Farmacovigilancia%20y%20Medicamentos/Bolet%C3%ADn%20de%20Farmacovigilancia/BOLETIN%20Nº%202013%20MARZO%202015.pdf](https://saludextremadura.ses.es/filescms/web/uploaded_files/Principal/Informes%20y%20Documentos%20Técnicos/Farmacovigilancia%20y%20Medicamentos/Bolet%C3%ADn%20de%20Farmacovigilancia/BOLETIN%20Nº%202013%20MARZO%202015.pdf).
- Vargas, A. (2015). *Tromboembolismo pulmonar (TEP)*. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica LXXII (614).

- Vargas, A. (2015). *Tromboembolismo pulmonar (TEP)*. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica. (614).
- Verdejo, J. (2006). Función endotelial. Archivos de cardiología de México. Consultado el 20 de septiembre del 2018 en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2006/acs062v.pdf>.
- Wakefield, T. Rectenwald, J Y Messina, L. (2011). *Venas y vasos linfáticos*. In: Doherty GM. eds. Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos, 13e New York, NY: McGraw-Hill; <http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1478&sectionid=102884103>. Accessed octubre 09, 2018.