



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

Las tesinas de Belgrano

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Carrera Farmacia

Reportes de efectos adversos post-
comercialización de viejos versus nuevos
anticoagulantes orales indicados en fibrilación
auricular no valvular

N° 656

Ludmila Bucciarelli

Tutora: Farm. Daniela García

Departamento de Investigaciones
Fecha defensa de tesina 23 de diciembre de 2014

Universidad de Belgrano
Zabala 1837 (C1426DQ6)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina
Tel.: 011-4788-5400 int. 2533
e-mail: invest@ub.edu.ar
url: <http://www.ub.edu.ar/investigaciones>

Agradecimientos

A la farmacéutica Daniela García por ayudarme y guiarme durante el desarrollo de la tesina brindándome sus conocimientos y su tiempo.

A mi mamá, papá, hermana y abuelos por acompañarme desde el inicio hasta el final de la carrera

A mis tíos Andrés, Alicia, Aurea y Calo por estar siempre presente desde el comienzo de la carrera.

A mis amigas incondicionales, Antonela y Rocío, por apoyarme durante toda la carrera como en todos los proyectos de mi vida

A mis compañeras, hoy amigas, Luisa, Ama, Sofi y Loli por todas las jornadas de estudio, y no estudio, que compartimos a lo largo de toda la carrera.

A mi novio por acompañarme en el último tramo de la carrera brindándome siempre su apoyo y alentándome.

A la Dra. Silvia de Benedetti por su guía y apoyo durante toda la carrera, especialmente en la realización de este proyecto

Índice

1. Resumen	7
2. Introducción	7
3. Objetivos	8
3.1 Objetivo general	8
3.2 Objetivos específicos.....	8
4. Marco teórico	8
4.1. Hemostasia.....	8
4.1.1. Etapas de la hemostasia	9
4.1.1.1. Etapa 1: Constricción vascular.....	9
4.1.1.2. Etapa 2: Hemostasia primaria.....	9
4.1.1.3. Etapa 3: Hemostasia secundaria o coagulación plasmática.....	10
4.1.1.3.1. Factores de coagulación	10
4.1.1.3.2. Vías de coagulación.....	15
4.1.1.4. Etapa 4: Fibrinólisis.....	16
4.2. Anticoagulantes	17
4.2.1. Historia ²	17
4.3. Anticoagulantes orales clásicos.....	18
4.3.1. ¿Qué son y cómo se clasifican?.....	18
4.3.2. Farmacología de los anticoagulantes orales clásicos	18
4.3.2.1 Mecanismo de acción	18
4.3.2.2. Farmacocinética.....	19
4.3.3. Interacciones ²⁵	20
4.3.3.1. Interacciones farmacológicas ² :	20
4.3.3.2. Interacciones de tipo no farmacológicas.....	23
4.3.4. Reacciones adversas	24
4.3.5. Contraindicaciones	24
4.3.6. Toxicidad.....	25
4.3.7. Control y seguimiento ³⁰	25
4.3.7.1 Tiempo de protrombina e INR.....	25
4.4. Nuevos anticoagulantes orales (NACO).....	26
4.4.1. Introducción	26
4.4.2. Farmacología de los nuevos anticoagulantes orales.....	27
4.4.2.1 Mecanismo de acción	27
4.4.2.2. Farmacocinética.....	28
4.4.3. Interacciones	29
4.4.3.1. Interacciones de tipo farmacológico	30
4.4.4. Reacciones Adversas	31
4.4.5. Contraindicaciones	31
4.4.6. Toxicidad.....	32
4.4.7. Control y seguimiento:	34
4.5. Fibrilación auricular no valvular	35
4.5.1. Epidemiología	36
4.5.2. Complicaciones y factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral embólica	36
4.5.3. Prevención primaria en FANV	38
4.5.3.1 Antitrombosis en prevención primaria.....	38
4.5.3.1.1. Anticoagulantes orales	38
4.5.3.1.2. Aspirina	39
4.5.3.1.3. Anticoagulantes versus Aspirina	39
4.5.3.2. Prevención secundaria en FANV.....	40
4.5.3.2.1. Antitrombóticos en prevención secundaria	40
4.6. Seguridad comparada en ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes orales versus warfarina	40
4.6.1. Ensayos clínicos con dabigatrán etexilato.....	40
4.6.2. Ensayos clínicos realizados con rivaroxabán	42
4.6.3. Ensayos clínicos realizados con apixabán	43

4.7. Posibles antídotos para los nuevos anticoagulantes orales.....	46
5. Material y métodos.....	49
6. Resultados	50
7. Conclusión	69
8. Bibliografía	70

1. Resumen

En la actualidad un gran número de pacientes, en su mayoría mayores a 70 años, se encuentran bajo tratamiento anticoagulante oral (ACO) con derivados cumarínicos: acenocumarol o warfarina. El tratamiento es complejo ya que los ACO poseen numerosas interacciones farmacológicas y requerimientos dietarios además de posibles complicaciones hemorrágicas.

En los últimos años se han aprobado, y se están utilizando con mayor frecuencia, nuevos anticoagulantes orales con mecanismos de acción diferentes a los cumarínicos, en lugar de antagonizar la función de la vitamina K, inhiben directamente sus dianas terapéuticas.

Si bien los nuevos ACO se consideran cercanos a lo que sería un anticoagulante “ideal”, ya que tienen como ventaja que no requieren monitorización frecuente y poseen menos interacciones farmacológicas y dietarias, no están exentos de efectos adversos.

En este trabajo se evalúa la seguridad de los nuevos Anticoagulantes orales (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los viejos (warfarina / acenocumarol) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

Si bien los nuevos anticoagulantes orales son prometedores y beneficiosos en muchos aspectos, tienen un gran inconveniente que es la falta de antídoto. Aunque la población que los utiliza es variada, la mayoría son adultos mayores polimedificados y, propio de la edad, con función renal disminuida, haciéndolos más propensos a padecer un evento adverso.

2. Introducción

Actualmente, un número elevado de la población mundial, se encuentra en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO). Las indicaciones de ACO no se limitan al tratamiento de una sola patología; sino que incluye también la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular (FA), prevención de embolias y trombosis en portadores de válvulas mecánicas cardíacas, entre otras indicaciones.

Los ACO antagonistas de la vitamina K (AVK) son fármacos de manejo complejo. Su margen terapéutico es estrecho y requieren monitorización periódica para conseguir mantener niveles razonables de seguridad y eficacia. Además, los AVK tienen múltiples interacciones con otros fármacos, con la ingesta de alimentos ricos en vitamina K o alcohol, con enfermedades intercurrentes y otros factores.

Si bien, se han realizado avances significativos en el manejo de los AVK mediante unidades especializadas de control del tratamiento anticoagulante y con las técnicas de autocontrol por los pacientes, en la práctica habitual siguen existiendo muchos problemas y se calcula que los AVK están implicados en un gran número de ingresos hospitalarios urgentes debido a complicaciones hemorrágicas.

Hasta hace poco, la selección de un anticoagulante oral se limitaba a los antagonistas de la vitamina K (AVK), especialmente los derivados de la 4-hidroxicumarina, acenocumarol y warfarina.

Hoy en día, se dispone de cuatro alternativas más (rivaroxabán, apixabán, dabigatrán y edoxabán) a la hora de seleccionar un tratamiento anticoagulante oral. Al contrario que los anticoagulantes disponibles hasta el momento, los nuevos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos.

La investigación para encontrar una alternativa a los AVK se ha centrado en el desarrollo de un anticoagulante oral con amplio margen terapéutico y escasa variabilidad intraindividual e interindividual que pueda administrarse con una dosis fija sin necesidad de monitorización y con pocas interacciones. El anticoagulante ideal, además, tendría que ser más seguro y eficaz que los AVK¹.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Evaluar la seguridad de los nuevos Anticoagulantes orales (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) versus los viejos (warfarina / acenocumarol) en la prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV).

3.2 Objetivos específicos

- Establecer si es beneficioso reemplazar un anticoagulante oral clásico (acenocumarol/ warfarina) por un nuevo anticoagulante oral (dabigatrán / rivaroxabán / apixabán) en la prevención del ictus en pacientes con FANV.
- Desventajas del tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales.

4. Marco teórico

4.1. Hemostasia

La hemostasia debe entenderse como un proceso dinámico, que constituye el mecanismo fundamental de defensa que tiene el organismo para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso. El proceso de la coagulación sanguínea y la posterior disolución del coagulo (fibrinólisis), seguido por una reparación del tejido lesionado, se denomina hemostasia. La activación de este proceso depende de la compleja interacción entre factores muy diversos: la dinámica del flujo sanguíneo, los componentes de la pared vascular, las plaquetas y ciertas proteínas del plasma y de tejidos. El resultado fisiológico de esta interacción es la formación del tapón hemostático y del coagulo sanguíneo, constituidos por una acumulación inicial de plaquetas y por la formación de una malla de proteínas insoluble, la fibrina, que engloba a otros elementos formes de la sangre. La formación de fibrina se debe a la acción de una enzima proteolítica, la trombina. Se requieren, al mismo tiempo, mecanismos que controlen o equilibren la formación de fibrina. Para ello, el organismo, dispone de dos líneas fundamentales de defensa:

- a) La inactivación de la trombina en el propio plasma, por una serie de factores endoteliales y plasmáticos.
- b) El proceso de fibrinólisis que evita el mantenimiento indefinido del trombo, como consecuencia de la activación de una enzima fibrinolítica, la plasmina².

La hemostasia se conforma de cuatro eventos principales que ocurren en un orden determinado luego de la pérdida de la integridad vascular:

1. Constricción vascular.
2. Hemostasia primaria:
 - a) Adhesión plaquetaria
 - b) Agregación plaquetaria
3. Hemostasia secundaria o coagulación plasmática
4. Fibrinólisis³.

La pérdida de equilibrio entre todos estos mecanismos trae como consecuencia la aparición de cuadros patológicos: la *diátesis trombótica*, arterial o venosa; y la *diátesis hemorrágica*. En la enfermedad trombótica predomina la actividad hemostática porque hay incremento o facilitación de los factores vasculares y sanguíneos que provocan la formación del trombo; hay deficiencia de los factores que contrarrestan la acción trombógena, o hay deficiencia de la actividad trombolítica. Por su parte, en la enfermedad hemorrágica se encuentra deprimida la actividad coagulante porque existe un déficit de los factores vasculossanguíneos que promueven la coagulación, y se encuentra estimulada la actividad fibrinolítica.

Estos cuadros patológicos se dan por exceso o por defecto que ocurren en los diversos factores y elementos activadores e inhibidores de la pared vascular, células sanguíneas y proteínas del plasma y de los tejidos, y que son causa de la aparición de cuadros trombóticos o hemorrágicos.

La formación del tapón, la coagulación y la fibrinólisis no son mecanismos independientes, sino íntimamente relacionados entre sí, de forma que hay factores que, generados en una fase determinada, no solo actúan en ella, sino que pueden desencadenar la siguiente o influir de manera reforzadora o debilitadora sobre la anterior o sobre la siguiente. Además existe una interrelación dinámica permanente entre el componente vascular, el sanguíneo celular, especialmente las plaquetas, y el sanguíneo humoral².

4.1.1. Etapas de la hemostasia

4.1.1.1. Etapa 1: Constricción vascular

Es la primera respuesta frente a la lesión vascular. La vasoconstricción ayuda a controlar la hemorragia, gracias a que las arterias y venas tienen una capa de músculo liso que se contrae al dañarse el vaso. La vasoconstricción entonces, reduce el flujo sanguíneo a la zona dañada y por lo tanto las pérdidas, deteniendo la hemorragia parcialmente⁴.

Se desconocen los mecanismos de vasoconstricción, pero se cree que sustancias como la serotonina plaquetaria se libera en el sitio dañado y mantienen la vasoconstricción. Por otra parte, las plaquetas secretan tromboxanos A₂, el más potente vasoconstrictor conocido⁵.

4.1.1.2. Etapa 2: Hemostasia primaria

La hemostasia primaria es el cierre inmediato de la lesión por contracción vascular y adhesión mas agregación plaquetaria sin requerir fibrina. Esta fase es solo temporal, ya que la hemorragia puede reactivarse si el coagulo plaquetario friable, que se desmenuza fácilmente, no se refuerza con una red de fibrina⁵.

- a) *Adhesión plaquetaria*: Comprende el transporte, por difusión, de las plaquetas hacia la superficie reactiva y la interacción de los receptores de la membrana plaquetaria con sus ligandos en las estructuras de la pared lesionada⁶. Es decir, luego del daño vascular, las plaquetas se agrupan en la lesión y se adhieren al subendotelio o al tejido perivascular expuesto en la sangre.

Tras la lesión del endotelio vascular, el subendotelio, que contiene fibrinógeno y el factor von Willebrand, queda expuesto. La adhesión plaquetaria al colágeno expuesto en las superficies endoteliales de las células es mediada por el factor von Willebrand (vWF). La función del vWF es actuar como un puente entre un complejo específico de glicoproteínas en la superficie de las plaquetas (GPIIb-GPIX-GPV) y las fibrillas de colágeno. El Factor von Willebrand se adhiere al colágeno y cambia su conformación para permitir que la glicoproteína Ib/IXa se le una, dejando fija la plaqueta al colágeno expuesto. Al adherirse la plaqueta cambian su forma hasta volverse esféricas con pseudópodos⁵.

La adhesión plaquetaria provoca la activación de la plaqueta, si bien la activación también puede ser generada por diversos compuestos: adrenalina, vasopresina, angiotensina, 5-HT, ADP, trombina. La activación hace que se produzcan una serie de procesos metabólicos los cuales estimulan la secreción de sus gránulos y la agregación de la plaqueta².

- b) *Agregación plaquetaria*: una vez producida la adhesión plaquetaria, las plaquetas experimentan un cambio morfológico con formación de prolongaciones de su citoplasma y liberación de los gránulos que almacenan, que favorecen la unión de las membranas plaquetarias entre si y la vasoconstricción mediada por serotonina; interviniendo además el fibrinógeno y el complejo glicoproteico IIb/IIIa⁴.

Luego va a ser el fibrinógeno, el factor necesario, para unir unas plaquetas con otras. Así, la molécula de fibrinógeno, que posee una estructura de dímero de tres subunidades simétricas, se une por un lado a las glicoproteínas IIb/IIIa de una plaqueta y por otro las glicoproteínas IIb/IIIa de otra plaqueta. Estos puentes de fibrinógeno, son reforzados posteriormente por la trombospondina, con lo que se consigue agregar las plaquetas entre sí, es decir, se produce un tapón plaquetario sobre

las plaquetas que previamente se habían adherido. Al agregarse las plaquetas, producen además sustancias proagregantes que agregarán a su vez a más plaquetas y actuarán sobre el endotelio sano que rodea la herida produciendo la liberación de sustancias con actividad antiagregante, de esta forma es como se circunscribe el proceso a la zona lesionada.

Esta fase dura muy poco tiempo, entre 3-5 minutos⁷.

4.1.1.3. Etapa 3: Hemostasia secundaria o coagulación plasmática

La coagulación propiamente dicha es la fase o componente plasmático en que se produce la formación del coágulo o trombo⁷.

Es un proceso multifactorial y dinámico que consiste en la activación secuencial “en cascada”, de una serie de factores, hay excepciones como el factor IV que es el ión calcio; siendo su finalidad convertir el fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina insoluble que forma redes de fibrina capaces de envolver el trombo plaquetario^{7, 2}.

Las proteínas plasmáticas que actúan en la hemostasia son de tres tipos: estructurales, zigmógenos y cofactores. Los zigmógenos al activarse se convierten en enzimas, que van a ir transformándose y activando secundariamente a otros factores hasta llegar a la trombina. Ésta última es la enzima clave de la coagulación porque es la que va a catalizar la activación del fibrinógeno a fibrina, que forma la malla insoluble. Cuando se ha formado la trombina en cantidad suficiente para neutralizar el efecto de las antitrombinas, va a comenzar rápidamente la conversión de fibrinógeno a fibrina⁷.

Este proceso es regulado a su vez, por un sistema de anticoagulantes naturales; del funcionamiento coordinado de todos sus componentes depende el mantenimiento de la fluidez sanguínea².

4.1.1.3.1. Factores de coagulación

Los factores de coagulación son un conjunto de proteínas (con excepción del factor IV, que es el calcio), que participan en las reacciones enzimáticas encadenadas que hacen posible la cascada de la coagulación. Las proteínas de la cascada se van activando por proteólisis adquiriendo actividad proteasa y activando por proteólisis a la siguiente proteína de la cascada de coagulación. La activación de esta cascada lleva a la producción de grandes cantidades de trombina que posibilitan la formación del coágulo. Algunos de estos factores se asocian entre sí en la membrana de plaquetas y de otros tipos celulares que participan en el proceso de coagulación⁸.

Todos los factores de coagulación, con algunas excepciones como el factor VIII y el de Von Willebrand, se sintetizan en el hígado. El factor VIII se sintetiza en las células epiteliales de los sinusoides hepáticos y en células mononucleares dispersas en bazo, riñón, macrófagos alveolares y ganglios. El factor de Von Willebrand se sintetiza en todas las células endoteliales.

Cuatro de los factores sintetizados en el hígado (II, VII, IX y X), son vitamina k dependiente, requieren de esta vitamina para activarse y funcionar, mientras que los demás no lo son⁹.

Clasificación:

A. Según su naturaleza

- Proteínicos
- Lipídicos
- Metálicos

B. Según sus procedencia

- Tisulares
- Plaquetarios
- Plasmáticos
- Hepáticos

C. Según las influencias a las que son sensibles

- Vitamina k dependientes

- Sensibles a la trombina

D. Según su función

- Zimógenos o proenzimas
- Cofactores
- Estructurales
- Desencadenantes¹⁰

A su vez los factores de coagulación se dividen en cuatro grupos:

- A. Los factores de fase de contacto, que inician la coagulación al ponerse en contacto con una superficie rugosa o de carga negativa, y son los factores VII, XI, Precalicroína (Factor Fletcher) y Quininógeno de alto peso molecular (Factor Fitzgerald). Los primeros son proenzimas de serín-proteasas y el Factor de Fitzgerald actúa como cofactor de la calicroína.
- B. Este grupo lo componen los que son vitamina E dependiente, como los factores II, VII, X y IX. Son también proenzimas de serín-proteasas, y poseen en su estructura molecular residuos de ácido gama-carboxiglutámico, idóneo para la unión con el calcio.
- C. Lo forman los cofactores, y son los factores III, V y VIII. El factor III sirve de cofactor para el factor VII. El factor V, al sufrir proteólisis por la trombina se convierte en cofactor con el factor X. el factor VIII al sufrir también proteólisis por la trombina, se convierte en cofactor con el factor IX.
- D. Constituido por los factores relacionados con la fibrina. Son el fibrinógeno y el factor XIII¹¹.

Factores de coagulación y sus sinónimos

Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina tisular
IV	Calcio
V	Proacelerina. F. Labil
VI	Termino no utilizado en la actualidad
VII	Proconvertina. F. Estable
VIII	F. Antihemofílico A
IX	F. Antihemofílico B. F. Christmas
X	F. Stuart
XI	Antecedente tromboplastínico del plasma
XII	F. Hageman
XIII	F. Estabilizante de la fibrina
	Precalicroína. F. Fletcher
	Quininógeno de alto peso molecular F. Fitzgerald
	F. Von Willebrand

(Ilustración obtenida de:

Saénz, M., 1996, p.137)

Fibrinógeno

Glucoproteína que se coagula por acción de la trombina, que rompe los puentes peptídicos de arginilglicina.

Se encuentra en el plasma normal a una concentración de 250mg/dl. Se trata de una proteína fibrilar

de la familia de la queratina-miosina, que consiste en un dímero de tres cadenas polipeptídicas acopladas (alfa, beta y gama), y que se mantienen unidas mediante puentes disulfuro.

La coagulación del fibrinógeno en un cambio de sol a gel, en la que intervienen procesos moleculares complejos. Para que ésta se produzca, el fibrinógeno despidе fibrinopéptidos terminales, 2 A y, de las cadenas alfa y beta respectivamente⁹.

Protrombina

Es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado y es vitamina k dependiente. Se encuentra en el plasma a una concentración de 10 mg/dl; está ausente en el suero. Es el más abundante de los factores de coagulación.

La conversión de protrombina en trombina lo lleva a cabo un complejo activador de la protrombina integrado por el factor X activado (Xa), el cual actúa como enzima proteolítico, el factor V que actúa como cofactor del fosfolípido, y de iones calcio. Para que éstos se formen, la molécula de protrombina tiene que tener sitios ligantes para el calcio, los cuales aparecen gracias a una modificación postribosómica de la protrombina, que consiste en una carboxilación de los residuos ácido glutámico para formar ácidos-γ-carboxiglutámicos. Esta carboxilación depende de la vitamina K, y cuando esta falta o existen antagonistas de la misma, como los anticoagulantes orales, la carboxilación no se produce y la molécula de protrombina es incompleta e incapaz de convertirse en trombina por acción del complejo Xa-V-fosfolípido⁹.

Una vez activada la protrombina posee las siguientes acciones:

- Hidrolizar la molécula de fibrinógeno
- Hidrolizar a la protrombina
- Activar los factores V, VII, VIII y XIII.
- Formación de prostaglandinas
- Liberación de ADP plaquetario.

Es inhibido por antitrombinas y el fibrinopéptido A¹².

Trombina

Se define como el elemento activo que coagula al fibrinógeno, consta de dos cadenas polipeptídicas, una pesada y una ligera que se mantienen unidas por puentes disulfuro.

Su función consiste en la formación del coágulo. Es tan grande la actividad de la trombina, que puede coagular el equivalente a varios cientos de veces su peso molecular en fibrinógeno. Se cree que actúa como una enzima que destruye arginil-glicolil en el extremo N-terminal de las cadenas alfa y beta de la molécula de fibrinógeno. La fibrina al formarse, adsorbe a la trombina, mecanismo importante que sirve para frenar la reacción⁹.

Factor III

El factor tisular es glicoproteína de superficie celular presente en el tejido subendotelial y leucocitos (en las plaquetas como factor 3 plaquetario, fp3; y en tejidos como tromboplastina tisular o hística, TH), necesaria para la iniciación de la formación de trombina a partir de la zimógeno protrombina¹².

Este factor permite a las células iniciar la cascada de coagulación de la sangre, y funciona como el receptor de alta afinidad para el factor VII de coagulación. El complejo resultante proporciona un evento catalítico que es responsable de la iniciación de las cascadas de proteasa de coagulación por proteólisis. A diferencia de los otros cofactores de estas cascadas de proteasa, que circulan como precursores no funcionales, este factor es un potente iniciador que es totalmente funcional cuando se expresa en las superficies celulares.

Hay 3 dominios distintos de este factor: extracelulares, transmembrana y citoplásmicos¹³. Esta proteína es el único en la vía de coagulación para los que no se ha descrito una deficiencia congénita¹².

Factor IV

Es el calcio iónico (Ca²⁺). Este constituye aproximadamente la mitad del calcio presente, normalmente, en la sangre.

El factor IV interviene como cofactor en muchas de las etapas de coagulación. Gracias a que se necesita muy poca cantidad del mismo para la coagulación, no suelen aparecer hemorragias en situaciones de hipocalcemia¹².

En el proceso de coagulación sanguínea es esencial la presencia del ión calcio, ya que forma complejos con los factores que tienen residuos de γ -carboxiglutamato, favoreciendo su interacción con sitios de la membrana para que se lleven a cabo las reacciones. Así mismo, este ión, también interacciona con otros residuos proteicos para inducir modificaciones conformacionales que aumentan su capacidad catalítica.

Los factores, VIII, IX X y la protrombina, son proteínas que contienen residuos de γ -carboxiglutamato en la región N-terminal de sus moléculas, los cuales son generados por una modificación en los residuos de glutamato gracias a la acción de la carboxilasa, que necesita como cofactor imprescindible para su acción a la vitamina K. Si no está presente la vitamina K, se producen proteínas sin residuos γ -carboxiglutamato, por lo tanto no pueden unir calcio y entonces no pueden participar en el proceso de coagulación¹⁴.

Factor V

Es una glucoproteína conocida como factor lábil o proacelerina. Se sintetiza en el hígado. Se encuentra libre en el plasma y como componente de las plaquetas; no aparece en el suero.

Este factor es una globulina plasmática aceleradora, aunque debe considerarse con mayor propiedad como un cofactor que se une a los fosfolípidos y a los factores VIII y XI para originar el activador del X; es decir no tiene actividad enzimática por sí mismo pero sirve como cofactor que incrementa la eficiencia proteolítica de Xa y IXa.

La trombina desdobra a el factor V para proporcionar un factor activado (Va) que tiene al menos 50 veces la actividad coagulante de las forma precursora.

El factor Va se inhibe por la proteína C¹².

Factor VII

Glicoproteína conocida como proconvertina o factor estable. Este factor es sintetizado en el hígado siendo vitamina K dependiente. Se puede encontrar en el suero y en el plasma sanguíneo¹².

Los residuos de ácido glutámico son carboxilados como con la protrombina. Todos estos residuos del ácido γ -carboxiglutámico, unen el calcio del factor VII a la superficie de los fosfolípidos. El factor VII es activado a VIIa por la trombina, o fragmentos Xa o XIIa.

Una vez activado actúa en la vía extrínseca de la coagulación, activando al factor X, aunque también puede activar al factor IX.

Este factor es inhibido por la proteína C^{12,15}.

Factor VIII

Es el factor de la coagulación defectuoso en la hemofilia clásica, conocido como factor antihemofílico A. Glucoproteína que presenta dos fracciones:

- Factor de Von Willebrand (VIII-vW), fracción más grande, se encarga de inducir la agregación plaquetaria. Se sintetiza en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los megacariocitos. Circula en el plasma unido al factor de Willebrand.
- Factor VIII-C, fracción más pequeña y participa en la coagulación. Se sintetiza en el hígado. Todos los estudios apuntan al hígado como la principal fuente de síntesis aunque también indiquen indicios de que el hígado podría producir un precursor inactivo del factor VIII, que el bazo transformaría en la molécula biológicamente activa. Por el momento está poco claro el papel de los tejidos extrahepáticos en la producción del factor VIII, especialmente respecto al bazo.

Este factor es activado por la trombina y cada fracción va a cumplir una función:

- Fracción VIII-C: actúa como cofactor de la vía intrínseca y activando al factor X.

- Fracción VIII-vW: facilita la agregación de los trombocitos, contribuye a la adhesión de las plaquetas en el endotelio vascular y mantiene los niveles de VIII-C¹².

Se acepta comúnmente que el Factor VIII es necesario para la adecuada formación de la trombotina plasmática.

Al igual que con el factor V, la trombotina desdobra al Factor VIII para proporcionar un factor activado que tienen hasta 50 veces la actividad coagulante de la forma precursora; no tiene actividad enzimática pero sirve como cofactor que incrementa la actividad proteolítica de Xa y IXa respectivamente⁹.

Factor IX

Factor también conocido como factor de Christmas o antihemofílico B; es una glucoproteína que se sintetiza en el hígado siendo vitamina K dependiente. Se encuentra en el plasma en su forma inactiva y en el suero en su forma activada IXa.

Su activación es calcio dependiente y consiste en su proteólisis catalizada por el Factor XIa y por el complejo Factor VII/Factor tisular, dando lugar a dos cadenas ligeras y dos pesadas unidas por puentes disulfuro.

El Factor IX activado (FIXa) en combinación con el Factor VIII activado (F VIIIa), activa el Factor X, esto resulta principalmente en la conversión de protrombina a trombotina. La trombotina posteriormente convierte el fibrinógeno a fibrina y puede formarse el coágulo.

La encargada de su inhibición es la ATIII¹⁶.

Factor X

También conocido como factor de Stuart-Prower, es una glucoproteína que se encuentra tanto presente en el suero como en el plasma sanguíneo. Se sintetiza en el hígado y es vitamina K dependiente.

Su activación puede ser dada por ambas vías de la coagulación:

Vía intrínseca: IXa, VIII- Ca, Ca²⁺, f3p (factor III plaquetario)

Vía extrínseca: VIIa, Ca²⁺, TH(trombotina tisular o hística).

Este factor, activado, colabora en la activación de la protrombina

- Puede ser inhibido por la ATII y la α_2 antiplasmática¹².

Factor XI

También conocido como antecedente plasmático de la trombotina, es una glucoproteína que se puede encontrar tanto en el plasma como en el suero sanguíneo. Se sintetiza en el hígado.

El factor XIIa es el encargado de su activación y una vez activado participa en la vía intrínseca de la coagulación activando al factor IX.

Los encargados de su inhibición son la ATII y la α_1 antitripsina y el C1 inhibidor¹².

Factor XII

También conocido como factor de Hageman, es una glucoproteína que está presente tanto en el plasma como en el suero sanguíneo. Se desconoce donde se sintetiza y se activa por la acción de enzimas proteolíticas sobre él o por contacto directo con superficies negativas. Una vez activado se encarga de activar al factor XI y a la precalicreína.

Los encargados de su inhibición son la ATII y el C1 inhibidor¹².

Factor XIII

Conocido también como factor estabilizante de la fibrina, es una glucoproteína que se puede encontrar en el plasma sanguíneo. En el suero aparece también pero en cantidades ínfimas.

La parte que es plasmática se sintetiza en el hígado, pero existe un porcentaje que se localiza en las

plaquetas y que se sintetiza en los megacariocitos.

Es activado por la trombina, y una vez activado, su función consiste en estabilizar el coágulo de fibrina¹².

Factor Fletcher

Conocido también como Precalicroína (PK), es una glucoproteína que se puede encontrar tanto en el plasma como en el suero sanguíneo. Se sintetiza en el hígado y es activado por el quininógeno y el factor XIIIa, convirtiéndose en calicroína activando a su vez al factor XII¹².

Factor Fitzgerald

También conocido como quininógeno de alto peso molecular, es una glucoproteína que está presente en el plasma sanguíneo y en el hígado.

Se sintetiza en el hígado y es un cofactor de la activación de la precalicroína y el factor XI¹⁷.

4.1.1.3.2 Vías de la coagulación

Todo el sistema de activación enzimática de la coagulación puede activarse por dos vías o mecanismos: vía intrínseca y vía extrínseca. El primero es el mecanismo más importante pero es relativamente lento, el segundo es más rápido. Ambas vías confluyen, a partir de la activación del Factor X en un camino final común que, finalmente, va a dar lugar a la conversión de fibrinógeno en fibrina. La activación de una u otra vía no es algo alternativo, ambas son necesarias para que exista una hemostasia normal. Ante una lesión vascular, se activan ambos mecanismos, que están íntimamente relacionados⁷.

A. Vía intrínseca:

También llamada la vía de activación por contacto, se denomina así porque todos los elementos necesarios para su activación y desarrollo están presentes en la sangre circulante.

La vía intrínseca requiere de los factores de coagulación VIII, IX, X, XI y XII. También requiere de proteínas tales como la precalicroína (PK) y el quininógeno de alto peso molecular (HK o HMWK), al igual que iones de calcio y fosfolípidos secretados por las plaquetas. Cada uno de los componentes de estas vías resulta en la conversión del factor X (inactivo) al factor Xa (activo).

Esta vía, se inicia por la activación de los factores de contacto de la sangre. El factor XII se va a unir en primer lugar, a superficies "extrañas" con carga negativa (in vivo: colágeno subendotelial, endotoxina, lípidos, etc.; in vitro: caolín, vidrio, etc.). Esta unión hace que se autoactive, por cambio conformacional de su molécula, a factor XIIIa. En esta misma superficie, el quininógeno va a concentrar moléculas de precalicroína y factor XI, dejando que el factor XIIIa, por proximidad, las transforme en calicroína y en factor XIa, respectivamente.

El factor XIa activa a continuación, al factor IX, en presencia de Ca^{2+} . Este factor IXa, se va a unir a los fosfolípidos plaquetarios y al Ca^{2+} , formando un complejo (complejo de tenasa) que activará secundariamente al factor X. La activación del factor Xa requiere el ensamblaje del complejo de tenasa (Ca^{2+} y los factores VIIIa, IXa y X) en la superficie de las plaquetas activadas. Una de las respuestas de las plaquetas a su activación es la presentación de un fosfatidilserina (PA) y un fosfatidilinositol (PI) en sus superficies. La exposición de estos fosfolípidos permite que se forme el complejo de tenasa. El papel del factor VIII en este proceso es de servir como un receptor, en la forma del factor VIIIa, para los factores IXa y X. El factor VIIIa se denomina un cofactor en la cascada de coagulación, el cual acelera unas mil veces la velocidad de la reacción. La activación del factor VIII al factor VIIIa ocurre en la presencia de cantidades diminutas de trombina. Cuando la concentración de trombina se incrementa, el factor VIIIa es clivado por la trombina e inactivado. Esta acción doble de la trombina, sobre el factor VIII, actúa para limitar la formación del complejo de tenasa y por ende, la extensión de la cascada de coagulación^{3,7}.

B. Vía extrínseca:

También conocida como la vía del factor tisular. Aquí es el llamado líquido hístico, y no un componente plasmático, el que va a poner en marcha todo el proceso. Al producirse la lesión vascular, el factor III (tromboplastina hística o tisular) se mezcla con la sangre y se inicia un proceso de coagulación mucho más rápido que por la vía intrínseca, ya que se obvian algunos de los primeros pasos de la cascada.

La vía extrínseca se inicia con la unión del factor VIIa con el Factor Tisular (FT), formando el complejo FT-FVIIa. Una vez formado el complejo FT-FVIIa, la cascada de la coagulación puede seguir dos caminos: uno de ellos es la activación del FIX; el otro camino es la activación directa del FX. El FXa también es capaz de activar al FIX, acelerando el proceso de formación del FIXa. En condiciones normales, el complejo FT-FVIIa es responsable de iniciar la activación del factor X, el cual proporciona suficiente trombina para inducir la agregación local de las plaquetas y activación de los cofactores, factor V y VIII. Sin embargo, el factor Xa producido por el complejo FT-FVIIa se encuentra amortiguado por el inhibidor del Factor Tisular (FTI), siendo insuficiente para sostener la hemostasia y debe ser amplificado por la acción del factor IXa y factor VIIIa para finalizar y que persista la hemostasia.

El FXa formado por cualquiera de las dos vías mencionadas, forman a su vez un complejo con el FVa y el FII (Protrombina) transformándolo a FIIa (Trombina). En una última etapa, la trombina abandona la superficie celular para transformar el Fibrinógeno en fibrina.

Es importante destacar que hoy en día, el término tromboplastina tiende a abandonarse, ya que no se trata de una sustancia única. La llamada tromboplastina hística estaría constituida por una lipoproteína, que es el factor hístico; un fosfolípido tisular y los factores Xa, VII y V^{3,7}.

C. Vía final común:

Se inicia con la activación del factor X sobre una superficie fosfolipídica, la membrana plaquetaria en la vía intrínseca y el componente fosfolipídico del factor hístico en la vía extrínseca. El factor Xa puede convertir directamente protrombina en trombina, pero, a muy bajo ritmo; con la intervención del factor V y fosfolípidos, la producción se acelera mucho más.

La activación de la trombina ocurre en la superficie de las plaquetas activadas y requiere de la formación de un complejo de protrombinasa. Este complejo está compuesto de los fosfolípidos de las plaquetas: fosfatidilinositol y fosfatidilserina, Ca²⁺, factores Va y Xa y protrombina. El factor V es un cofactor en la formación del complejo de protrombinasa y tiene un papel similar al del factor VIII en la formación del complejo de tenasa. Como la activación del factor VIII, el factor V es activado al factor Va a través de cantidades diminutas y es inactivado por niveles aumentados de trombina. El factor Va se une a receptores específicos en la superficie de las plaquetas activadas y forma un complejo con la protrombina y el factor Xa.

La trombina, que es una proteasa, así formada, actúa sobre el fibrinógeno, glicoproteína soluble, transformándolo en fibrina, pero en su forma monomérica. A continuación, se polimeriza formando mallas de fibrina solubles, inestables. Es necesaria la participación del factor XIIIa, que propicia la formación de enlaces covalentes entre los polímeros de fibrina. Esto lleva a la conversión de un gel de fibrina polimérica estable o insoluble, que es el armazón del tapón hemostático definitivo en el que van a quedar atrapados los elementos celulares dándole consistencia^{3,7}.

4.1.1.4. Etapa 4: Fibrinólisis

La fibrinólisis tiene una función importante en la disolución de trombos para mantener la permeabilidad del sistema vascular. Las enzimas que participan en ella son serinoproteasas y la principal es la plasmina, encargada de degradar la fibrina elaborando productos de degradación; circulando en su forma no activada como plasminógeno. La fibrinólisis, se limita a la zona del coágulo, evitando la destrucción de fibrinógeno en otras zonas.

Una vez formada la malla de fibrina, puede destruirse por mecanismos que actúan desde dentro del propio coágulo o a partir de las células endoteliales que lo rodean. Así, existe una transformación del plasminógeno en plasmina. El plasminógeno, que es una molécula que posee cinco anillos con los que se adhiere a la malla de fibrina, se rompe en un locus preciso convirtiéndose en plasmina. La plasmina actúa sobre la malla de fibrina y también sobre la molécula de fibrinógeno (fibrinogénolisis), pero, al contrario

de la trombina, actúa sobre las terminaciones carboxílicas. Una actividad excesiva de esta enzima va a dar lugar a una fibrinólisis excesiva y precoz que puede destruir precozmente el coágulo y perpetuar así una hemorragia. En cambio, si disminuye su actividad, se favorece la formación de trombos.

La plasmina, al igual que la cascada de coagulación, puede ser activada por dos vías, intrínseca y extrínseca:

- a. Vía intrínseca: producida por los factores de contacto de la coagulación. El factor XIIIa transforma la precalicreína en calicreína, que activará el plasminógeno a plasmina.
- b. Vía extrínseca: aquí, la conversión del plasminógeno a plasmina se lleva a cabo por las acción de dos activadores:
 1. El activador tisular del plasminógeno (t-PA), proteasa sintetizada por las células endoteliales. En la liberación de esta enzima intervienen numerosos factores físicos y hormonales, así como diversos mediadores locales (trombina, epinefrina, bradiquinina, etc). En presencia de fibrina se va a acelerar entre 200 y 400 veces la activación del plasminógeno debido a la formación del complejo "t-PA plasminógeno" sobre la superficie de la fibrina. Además, el t-PA y el plasminógeno se unen también a las células endoteliales, con lo que se produce una localización de la fibrinólisis. Así, la formación de plasmina se va a iniciar tanto en la fibrina del trombo como en los bordes de la lesión, donde quedan células endoteliales íntegras.
 2. La urokinasa, también liberada por el endotelio, está presente en plasma y en orina. Parece ser que la prourokinasa se adosa a la fibrina con gran afinidad y así permite que pequeñas cantidades de plasmina la transformen en urokinasa, posiblemente en su forma activa habitual y que es eliminada por la orina.

Existe un tercer mecanismo, no fisiológico, de puesta en marcha del sistema fibrinolítico. Este, es producido de manera exógena por acción de diversos fármacos como la estreptokinasa o sus derivados acilados.

Existe un sistema de inhibidores fisiológicos para equilibrar el proceso. Los inhibidores del sistema actúan tanto sobre la enzima activa, plasmina, como sobre los activadores del plasminógeno. Así tenemos los inhibidores del t-PA o PAI (inhibidores de los activadores del plasminógeno), de los que existen tres tipos, PAI-1, PAI-2, PAI-3, donde uno de los cuales parece que se trataría de la proteína C activada; y la nexina proteasa. De todos ellos, el más importante es el PAI-1 o ácido-epsilón-aminocaproico, sintetizado por el endotelio y las plaquetas y que no solo inhibe al t-PA, sino también a la urokinasa.

Los inhibidores de la plasmina, son varios tipos de moléculas, entre ellas, α_2 -antiplasmina, α_2 -microglobulina, α_1 -antitripsina, antirombina III e inhibidor de C1 esterasa. De ellos, se destaca, la α_2 -antiplasmina, la cual neutraliza de manera inmediata a la plasmina y, además inhibe la unión del plasminógeno a la fibrina ^{7,19}.

4.2. Anticoagulantes

4.2.1. Historia²

Paradójicamente, la primera sustancia anticoagulante se descubrió por casualidad en el curso de una investigación cuyo fin consistía en descubrir nuevos procoagulantes, agentes que provocan la coagulación de la sangre. Esto ocurrió en 1916 cuando McLean, estudiante de medicina, halló una actividad anticoagulante poderosa en algunas sustancias extraídas de varios tejidos.

En 1918, Howell y Holt describieron la sustancia anticoagulante a la que también llamaron heparina debido a su abundancia en los tejidos hepáticos (hepar, en griego, también significa hígado). En 1937, Craford la empleó por primera vez para prevenir la trombosis.

En 1920, empieza la historia de los anticoagulantes orales, cuando Schofield describe "la enfermedad del trébol dulce" que afectaba al ganado de Dakota del Norte y Canadá. El síntoma principal de esta enfermedad consistía en una grave tendencia a la hemorragia, que Schofield atribuyó a una sustancia toxica contenida en el heno mal curado del trébol dulce. Más tarde, entre 1933-1939, Link y sus colaboradores aislaron, identificaron y sintetizaron esta "sustancia tóxica". Primeramente le dieron el nombre de

dicumarina, luego dicumaron y por último bishidroxicumarina. En 1941, Bingham, Butt y sus colaboradores la emplearon por primera vez.

En 1944, Nichol y Fasset introdujeron la terapia de bishidroxicumarina a largo plazo para la prevención de la recurrencia de los infartos de miocardio.

Más tarde, se han aislado centenares de derivados de la cumarina de fuentes naturales o por síntesis y se han ensayado en la búsqueda de anticoagulantes orales mejores y más seguros, pero solo algunos adquirieron aplicación clínica.

Los anticoagulantes orales derivados de la indandiona resultaron de un método racional. Se ensayaron para actuar como antimetabolitos para la vitamina K, con los que están relacionados estructuralmente. La acción anticoagulante de estos compuestos se demostró por primera vez por Kabat en 1944. El primero que se introdujo fue la fenindiona, en 1947, por Meunier y Mentzer. Luego, por manipulación molecular condujo a difenadiona y otros derivados.

4.3 Anticoagulantes orales clásicos

4.3.1. ¿Qué son y cómo se clasifican?

Son agentes que prolongan el tiempo de coagulación de la sangre, los cuales actúan creando una deficiencia del nivel de potencia de uno o más factores de coagulación o previniendo la activación de la coagulación¹⁷.

Los compuestos con actividad anticoagulante oral pueden ser clasificados, desde el punto de vista químico, en dos grupos:

- Derivados de la 4-hidroxicumarina: dicumarol, acenocumarol, dicumalona, warfarina, fenprocunom, biscumacetato.
- Derivados de la indan-1,3-diona: fenindiona y difenadiona.

La estructura química en todos los casos es similar a la estructura de la vitamina K. En la práctica clínica se utilizan solo dos fármacos: acenocumarol y warfarina²¹.

4.3.2. Farmacología de los anticoagulantes orales clásicos

4.3.2.1 Mecanismo de acción:

Los anticoagulantes orales interfieren en las reacciones de carboxilación que lleva a cabo la vitamina K y que requieren algunos de los factores de la coagulación (II, VII, IX, X) y las proteínas anticoagulantes C y S, para ser biológicamente activas. Por este motivo, algunos autores los llaman antagonistas de la vitamina K. Estas reacciones de carboxilación tienen lugar en el hígado.

Los factores II, VII, IX y X necesitan de carboxilaciones en residuos de glutamato localizados en la región amino terminal, para anclarse en los fosfolípidos de las plaquetas en presencia de iones calcio, concentrarse en el sitio de la lesión endotelial y presentar su actividad biológica. La enzima que lleva a cabo la carboxilación de los precursores inactivos a activos es la γ -glutamil-carboxilasa.

Para que la vitamina K pueda actuar como cofactor de la γ -glutamil-carboxilasa, necesita estar en forma reducida como hidroquinona, mediante la participación de una vitamina K reductasa.

En una reacción que requiere O_2 molecular, la hidroquinona media la cesión de un protón del carbono y del residuo glutamilo de la proteína, adicionándose entonces CO_2 a ese carbono para formar el ácido γ -carboxiglutámico. En esta reacción se forma un epóxido de vitamina K que es inactivo, pero otra enzima, la vitamina K-epóxido reductasa, reduce el epóxido para convertirlo de nuevo en quinona activa.

En resumen, los anticoagulantes orales inhiben las enzimas epóxido reductasa y vitamina K reductasa. Así, la administración de los anticoagulantes orales, lleva a una disminución de la concentración y, por lo tanto, en la disponibilidad de la forma reducida de la vitamina K, lo que limita la carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Por lo tanto, el efecto anticoagulante de estos fármacos, se debe a que en la circulación hay proteínas parcialmente carboxiladas o sin carboxilar, con reducida actividad procoagulante.

La acción anticoagulante sólo se produce in vivo, requiriendo un período de latencia que oscila entre 12 y 24 h^{2, 22, 23}.

4.3.2.2. Farmacocinética

Su conocimiento es importante porque existe una relación estricta entre la forma libre y la actividad anticoagulante. Además existen múltiples factores endógenos (circunstancias patológicas) y exógenos (dieta rica en vitamina k como vegetales verdes, consumo de tabaco, alcohol y otros fármacos) que, al modificar los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los anticoagulantes orales, alteran la coagulación en sentido hemorrágico o en sentido trombótico²⁴.

Existe un retraso entre el momento que se alcanza la concentración máxima en sangre (aproximadamente 90 minutos) y la respuesta terapéutica medida en tiempo de protrombina. Este retraso se debe a dos factores:

- a) Tiempo necesario en que se alcanzan los niveles estables de acuerdo con su semivida
- b) Tiempo que debe transcurrir hasta que se agoten los factores de coagulación².

Debido a estos factores, el efecto anticoagulante se obtiene entre 72 y 96 horas después de iniciada la terapia²².

Todos se absorben bien por vía oral pero la velocidad de absorción es variable y depende del fármaco y del paciente.

Se unen intensamente a proteínas (> 95%), atraviesan la barrera placentaria y ni el acenocumarol ni la warfarina están presente en la leche materna, aunque si otros cumarínicos como el fenprocumón, biscumacetato o la fenindiona².

A. Warfarina

- Absorción: la biodisponibilidad de la warfarina es casi completa cuando el fármaco se administra en forma oral. Los alimentos también pueden disminuir la tasa de absorción.

Suele ser detectable en el plasma antes de 1 hora luego de su administración oral, y las concentraciones alcanzan un máximo en 2 a 8 horas.

- Distribución: está unida casi por completo a proteínas plasmáticas (99%), principalmente a la albúmina. Se acumula principalmente en pulmones, hígado, bazo y riñones.
- Biotransformación y eliminación: se administra como mezcla racémica de sus dos enantiómeros, R (débil) y S (potente). Ambas se metabolizan casi por completo en el retículo endoplásmico (fracción microsómica) del hepatocito, pero no sólo lo hace cada una a velocidades distintas, sino que además sufre muchas variaciones de un individuo a otro. La warfarina S se transforma en metabolitos inactivos por acción del citocromo P450 (CYP269) y la warfarina R por CYP1A2, CYP2C19 (vía menor) y CYP3A4 (vía menor). Los metabolitos inactivos de la orina se eliminan por los heces y la orina.

La semivida varía de 25 a 60 horas, con una media de 40 horas aproximadamente; durando su acción entre 2 y 5 días²⁵.

B. Acenocumarol

- Absorción: se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral, con una biodisponibilidad sistémica de un 60% como mínimo.

La concentración máxima se alcanza luego de 1-3 horas tras la administración.

- Distribución: la mayor parte del acenocumarol se encuentra en el plasma, unido en un 98,7% a proteínas plasmáticas, especialmente la albúmina²⁶.
- Metabolismo: El acenocumarol se metaboliza intensivamente. La 6- y 7- hidroxilación de ambos enantiómeros constituyen los metabolitos mayoritarios, actuando el citocromo P4502C9 como el catalizador principal para la formación de estos cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo de (R) acenocumarol son el CYP1A2 y CYP2C19. Por reducción de un grupo cetona se forman dos metabolitos carbinol distintos. La reducción del grupo nitro da lugar a un metabolito amina. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco parenteral en el ser humano pero son todos activos en modelos animales²⁷.
- Eliminación: La semivida del acenocumarol racémico oscila entre 5 y 9 h, pero la forma R (+) se elimina unas 10 veces más lentamente que la forma S (-), lo que quizá sea una de las causas de su mayor actividad anticoagulante².

Únicamente un 0,12-0,18% de la dosis se excreta inalterada en orina²⁷.

4.3.3. Interacciones²⁵

Cualquier sustancia o padecimiento es potencialmente peligroso si altera:

- 1) La captación o el metabolismo del anticoagulante oral o la vitamina K
- 2) La síntesis, función o depuración de cualquier factor, o célula comprendido en la hemostasia o fibrinólisis
- 3) La integridad de cualquier superficie epitelial.

4.3.3.1. Interacciones farmacológicas²:

Pueden ser de carácter farmacocinético o farmacodinámico. Las interacciones de carácter farmacodinámico se refieren a modificaciones en el estado de la vitamina K y de los factores endógenos dependientes de ella, a modificaciones provocadas por fármacos sobre las funciones cardíaca, hepática y renal, con la consiguiente repercusión sobre la síntesis de estos elementos, o a modificaciones provocadas sobre otros parámetros de la hemostasia y la coagulación (cambios en la función plaquetaria o en la fibrinólisis). Por su parte, las interacciones de carácter farmacocinético tienen que ver con cambios inducidos sobre la absorción, la unión a proteínas y la excreción del anticoagulante, con especial importancia en los cambios del metabolismo (inducción o inhibición).

FÁRMACOS QUE REDUCEN EL EFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

MEDICAMENTO	OBSERVACIONES / RECOMENDACIONES
Anticonceptivos orales	Evitar: pueden producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antiepilépticos – Fenobarbital, – Carbamacepina, Primidona – Fenitoína	– Evitar: si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: puede producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Control de INR y nivel de fenitoína (ya que puede verse aumentado). Ajustar dosis de ambos fármacos
Antiinfecciosos – Rifampicina	– Evitar: si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO
Antineoplásicos – Aminoglutetimida	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Antirretrovirales – Ritonavir	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Antiulcerosos – Sucralfato	– Precaución: puede disminuir la absorción de AO. Administrar el AO al menos 2 horas antes ó 6 después del sucralfato, controlar INR y ajustar dosis de AO
Hipolipemiantes – Colestiramina	– Precaución: puede disminuir la absorción de AO. Administrar el AO al menos 2 horas antes ó 6 después de la resina, controlar INR y ajustar dosis de AO. Colestipol interacciona en menor grado
Otros – Alcohol (consumo crónico) – Azatioprina – Raloxifeno	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO

INR: International Normalised Ratio (tiempo de protrombina estandarizado). **AO:** anticoagulante oral.

FÁRMACOS QUE AUMENTAN EL EFECTO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

MEDICAMENTO	OBSERVACIONES / RECOMENDACIONES / FÁRMACO RECOMENDADO (FR)
Antiácidos y antiulcerosos – Cimetidina	– Evitar: puede aumentar el riesgo de hemorragia. FR: ranitidina (precaución a dosis > 300mg), famotidina, nizatidina Omeprazol: dosis de 20 mg no interaccionan. Precaución a dosis mayores por falta de información.
Analgésicos, antiinflamatorios – AINE, ácido acetilsalicílico, salicilatos – Paracetamol (uso crónico, altas dosis) – Celecoxib, Rofecoxib	– Evitar: pueden aumentar el riesgo de hemorragia. FR: si se requiere analgésico optar por paracetamol. Si se necesita AINE elegir ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno (parecen afectar menos la respuesta de los AO, aunque no se puede descartar el riesgo de hemorragia). Se recomienda profilaxis de gastropatía por AINE. – Precaución: no superar 2 g/ día. A dosis superiores y/o uso prolongado controlar INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Antiagregantes plaquetarios – Dipyridamol, Ticlopidina – Clopidogrel	– Precaución: pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Control de INR y ajustar dosis de AO – Evitar: si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antiarrítmicos – Propafenona, Quinidina – Amiodarona	– Precaución: pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Control de INR, y ajustar dosis de AO. – Precaución: el efecto de la interacción puede aparecer más tarde una vez iniciado o suspendido el tratamiento con amiodarona. Control de INR y ajustar dosis de AO durante 1 ó 2 meses al empezar y al terminar el tratamiento con amiodarona
Antibacterianos – Cefalosporinas (cefamandol, cefazolina, cefoperazona, cefoxitina, ceftriaxona) – Macrólidos: eritromicina, claritromicina – Quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino, ofloxacino, moxifloxacino) – Isoniazida – Metronidazol – Cotrimoxazol y Sulfamidas	– Evitar: si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO. FR: Cefonicid iv Para otras cefalosporinas (orales de 1ª y 2ª generación) no hay interacciones descritas – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO FR: Azitromicina parece no interaccionar – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO FR: Levofloxacino parece no interaccionar – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Evitar: si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Anticonceptivos orales	Evitar: pueden producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antidepresivos ISRS	Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO. Controlar estado clínico, sobre todo en ancianos FR: Citalopram parece no interaccionar.
Antidiabéticos orales – Glibenclamida	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO. Controlar la glucemia. El riesgo de hipoglucemia puede incrementarse si se administra glibenclamida junto a AO
Antiepilépticos – Fenitoína	– Precaución: puede producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Control de INR y nivel de fenitoína (ya que puede verse aumentado). Ajustar dosis de ambos fármacos
Antifúngicos – Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Terbinafina – Miconazol	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Evitar: puede producir hemorragias imprevisibles eventualmente graves, incluso por vía tópica, oral y/o vaginal
Antineoplásicos – Tamoxifeno, 5-fluoruracilo	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Esteroides anabolizantes	Evitar: si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO

MEDICAMENTO	OBSERVACIONES / RECOMENDACIONES / FÁRMACO RECOMENDADO (FR)
Hipolipemiantes – Fibratos: • Gemfibrozilo • Bezafibrato, Fenofibrato – Estatinas	– Evitar: si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO. Parece que el aumento del efecto anticoagulante es mayor con lovastatina FR: Pravastatina parece no interactuar
Hormonas tiroideas	Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO
Otros: – Alopurinol – Saquinavir – Danazol – Disulfiram – Glucagón – Heparinas (incluidas las de bajo peso molecular) – Vitamina E (>500 mg/día)	– Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Evitar: si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO. Aunque la dosis del AO esté ajustada puede estar aumentado el riesgo de sangrado (efecto fibrinolítico de danazol) – Evitar: si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO – Precaución: control de INR y ajustar dosis de AO

INR: International Normalised Ratio (tiempo de protrombina estandarizado). AO: anticoagulante oral.

4.3.3.2. Interacciones de tipo no farmacológicas

A. Edad

Al incrementar la edad existen cambios en el metabolismo, eliminación renal, etc., los cuales son más importantes cuando se prescriben fármacos con estrecho intervalo terapéutico como es el caso de la warfarina o el acenocumarol.

Existen diferentes estudios en los cuales se plantea el riesgo-beneficio del tratamiento anticoagulante oral (TAO) en pacientes mayores. Esta subpoblación se caracteriza por su labilidad, que viene determinada por: la fragilidad vascular, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes mellitus, y la asociación con otros fármacos. Así mismo, la presencia de otras enfermedades que pueden predisponer a la hemorragia, y la mayor asociación con otros fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos usados en TAO.

B. Dieta

A lo largo de un tratamiento prolongado con anticoagulantes orales pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K como consecuencia de modificaciones en la dieta (alimentos pobres o ricos en vitamina K) o en la capacidad absorptiva (síndromes de pobre absorción en grasa y diarreas); el estado de la función hepática puede fluctuar, lo cual repercute sobre el metabolismo de la vitamina K, de los factores de la coagulación dependientes de ella y del propio anticoagulante².

Existen estudios realizados con acenocumarol y warfarina que demuestran que una dieta muy rica en vitamina K superior a 250µg/día, frente a una dieta con aporte controlado de vitamina K produce aumento el riesgo de embolias o trombosis. Si por el contrario los niveles de vitamina K disminuyen, se produce un aumento de los niveles de descoagulación y se incrementa el riesgo de hemorragia.

C. Alcohol

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede alterar la farmacodinamia y farmacocinética de otros fármacos, ya que es un inductor del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales.

D. Medicinas alternativas

El efecto anticoagulante de la warfarina también puede alterarse si se combina con algunos fitofármacos, por ejemplo: la Hierba de San Juan puede potenciar ciertas enzimas del sistema enzimático del citocromo P450 y reducir la concentración de warfarina²⁸.

4.3.4. Reacciones adversas

La principal reacción adversa es la hemorragia, en forma visible u oculta. El riesgo de hemorragia aumenta con la intensidad del tratamiento anticoagulante y la duración del mismo, el uso de otros medicamentos que interfieren en la hemostasia, y la presencia de una fuente anatómica potencial de hemorragia²⁸. Cuando el INR (referencia internacional estándar) está en rango adecuado, la hemorragia puede deberse a un problema local, aunque suele ser más abundante de lo habitual. Cuando el INR está aumentado, pueden aparecer hemorragias espontáneas en localizaciones muy dispares: gastrointestinales, renales, mucosas, cerebrales, uterinas, hepáticas y pulmonares.

El uso concomitante del ácido acetilsalicílico, que altera la función plaquetaria y produce lesiones gástricas, aumenta la posibilidad hemorrágica.

Otras reacciones infrecuentes son: diarrea, necrosis del intestino delgado, urticaria, alopecia. La necrosis cutánea es una complicación poco frecuente (0,01%) pero muy importante, que empieza por la aparición de hematomas y dolores en la parte inferior del cuerpo o en la mama, entre el tercer y el décimo día de tratamiento, y está asociada sobre todo a déficit de proteína C, proteína S y mutación del factor V de Leiden; en un número importante de casos no se ha detectado una anomalía que lo justifique.

Las indandionas producen reacciones de hipersensibilidad en el 1-3% de los enfermos tratados (leucopenia, agranulocitosis, pirexia, erupción cutánea y necrosis tubular renal) que obligan a retirar el fármaco.

Como atraviesan la barrera placentaria, actúan sobre el embrión y el feto. En el primer trimestre pueden ocasionar un cuadro fetal (10%) con hipoplasia nasal, obstrucción de vías respiratorias superiores, calcificación condral generalizada y, en ocasiones, retraso mental. En el tercer trimestre reducen los factores fetales dependientes de vitamina K, pudiendo ocasionar hemorragias en el recién nacido.

En el tratamiento con warfarina, luego de 3 a 8 semanas puede aparecer una pigmentación reversible de tonalidad azul, a veces dolorosa, en la superficie de los pies ².

4.3.5. Contraindicaciones

1. Absolutas

- Diátesis hemorrágicas graves
- Procesos hemorrágicos activos
- Hipertensión arterial severa no controlable
- Hemorragia intracraneal reciente
- Aneurisma intracerebral y aórtico disecante
- Embarazo en primer y tercer trimestres (para anticoagulantes orales, no para la heparina)

2. Relativas

- Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas, p. ej., enfermedad hepática)
- Historia de hemorragia gastrointestinal
- Trombocitopenia².

4.3.6. Toxicidad

A. Acenocumarol

- *Toxicidad:* Luego de la administración de una dosis única (aguda) por vía oral y/o intravenosa, el

acenocumarol mostró toxicidad de grado bajo en ratones, ratas y conejos. En perros se observó una alta toxicidad aguda. En estudios de dosis repetidas se sugirió que el hígado constituye el principal órgano destinatario de la toxicidad de los derivados cumarínicos, incluido el acenocumarol. La administración de estas sustancias en dosis farmacológicas. La administración de estas sustancias en dosis farmacológicas excesivas puede provocar hemorragias.

- *Toxicidad reproductiva, teratogenicidad:* No se llevaron a cabo estudios reproductivos con acenocumarol. No obstante, la interferencia placentaria y trasplacentaria con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y a hemorragias neonatales, tanto en animales como en seres humanos.
- *Mutagenicidad:* A partir de investigaciones efectuadas en sistemas celulares bacterianos y de mamíferos in vitro, incluyendo un estudio de reparación de ADN en hepatocitos de rata, puede concluirse que el acenocumarol y/o sus metabolitos no ejercieron efecto mutagénico alguno. Un estudio in vitro en linfocitos humanos ha demostrado cierta actividad mutagénica leve de acenocumarol, a concentraciones 500 a 1000 veces mayores que las concentraciones determinadas en el plasma humano luego de la administración de acenocumarol.
- *Carcinogenicidad:* No se realizaron estudios de exposición al acenocumarol de por vida en animales. La cumarina, indujo un incremento en la incidencia de tumores en pulmón y tumores hepáticos benignos en ratones y tumores de hígado y tumores de riñón benignos en ratas. Se entiende que los tumores de hígado en ratas y los tumores de pulmón de ratones están asociados a rutas metabólicas especie-específicas. La hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en la rata se considera asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina y/o sus metabolitos propia de esta especie de roedores. Se considera que los tumores renales observados en ratones machos se deben a un efecto especie-específico.

B. Warfarina

No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis, ni fertilidad con la warfarina⁴⁶.

4.3.7. Control y seguimiento³⁰

El tratamiento con anticoagulantes orales requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su monitorización se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en “Índice Racional Normalizado” (INR) o cociente normalizado internacional.

4.3.7.1 Tiempo de protrombina e INR

Es una de las pruebas de coagulación más populares y más usadas, se utiliza para el control de medicamentos anticoagulantes orales (acenocumerol, warfarina). La importancia de conocer este parámetro es controlar la dosis de anticoagulante necesaria para mantener la sangre lo suficientemente licuada para prevenir coágulos, pero con el mínimo riesgo de hemorragia³¹.

El tiempo de protrombina (TP) evalúa la vía extrínseca de la coagulación, de modo que si alguno de los factores sintetizados por el hígado (factores I, II, V, VII, IX y X) es deficiente, el tiempo de protrombina se prolongará. El TP es el tiempo necesario para que se coagule la sangre completa (con citrato u oxalato) después de la adición de calcio y tromboplastina tisular. Así, el fibrinógeno se polimeriza en fibrina por medio de la trombina. La prueba se basa en una recalcificación del plasma con la adición de la tromboplastina tisular y la medición del tiempo que toma en la aparición el coagulo de fibrina³².

El TP es comúnmente evaluado en “una etapa” tiempo de protrombina de Quick (nombre del descubridor). Los resultados se expresan en segundos o como una relación del tiempo de protrombina comparado con un tiempo de plasma control. El TP del control normal es 9 a 11 segundos. Los valores de más de 14 segundos indican hemorragia inminente.

Debido a que los reactivos empleados para llevar a cabo esta prueba varían según los laboratorios, e incluso a lo largo del tiempo en un mismo laboratorio, los valores normales también fluctuarán³³.

La sensibilidad de los diferentes tipos de tromboplastina varía³².

Para normalizar los resultados internacionalmente, La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene a disposición un preparado de tromboplastina de referencia internacional. Todo lote nuevo debe ser calibrado con esta referencia de la OMS. Esto lo hace el fabricante para cada lote y en el empaque deberá aparecer el International Sensitivity Index (ISI), el cual con el TP en segundos y una tabla elaborada con los datos esenciales y por interpolación, se obtiene el "Internacional Normalized Ratio", en español "Radio internacional normalizado" (INR). El INR da una información más precisa de la relación paciente/control normal, porque se ha tenido en cuenta no solo la diferente sensibilidad de tromboplastina que usualmente hay entre especies distintas (de origen humano o de conejo), sino la diferencia que hay de uno a otro individuo o de uno a otro animal³⁴.

Normalmente el INR debe mantenerse, en pacientes anticoagulados, entre 2 y 3 (a mayor INR más anticoagulado está el paciente). En situaciones especiales, como son la trombosis recidivante, los portadores de prótesis valvular mecánica cardíaca o la trombosis por anticoagulante lúpico circulante, conviene un mayor grado de anticoagulación (INR entre 3 y 4).

El INR consiste en un cálculo que permite minimizar los cambios debidos a los reactivos empleados, a la vez que permite comparar resultados entre distintos laboratorios. Es la razón o cociente obtenido si se hubiera determinado con la tromboplastina de referencia:

$$\text{INR} = (\text{TP de paciente en segundos} / \text{TP normal en segundos})^{\text{ISI}}$$

Siendo:

ISI= índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina utilizadas como reactivo. Depende del origen de la tromboplastina y del sistema de medida. La tromboplastina de referencia tiene un ISI= 1. Se debe tener en cuenta que a menor ISI mayor es la sensibilidad. Se recomienda el uso de tromboplastina con ISI <1,2³⁵.

4.4 Nuevos anticoagulantes orales (NACO)

4.4.1. Introducción

Hasta hace muy poco tiempo, las únicas alternativas disponibles para el tratamiento anticoagulante se limitaban a los antagonistas de la vitamina K (AVK).

En los últimos años se han desarrollando de forma intensiva nuevos anticoagulantes con mecanismos de acción más específicos, con mayor margen terapéutico, menores efectos secundarios y que pueden ser administrados por vía oral³⁶.

Al contrario que los anticoagulantes tradicionales, estos fármacos inhiben la trombina o el factor Xa directamente, y no a través de un cofactor u otros mecanismos indirectos. Aunque su unión a la zona catalítica de la trombina o del factor Xa es reversible, aún no existen antídotos³⁷.

Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción:

a) Dirigidos a la inhibición directa del FIIa (trombina): dabigatrán etexilato (Pradaxa®)

b) Dirigidos a la inhibición directa del FXa : rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®) y edoxaban³⁶.

Los NACO fueron inicialmente aprobados por las agencias reguladoras europeas para la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Con posterioridad, se aprobaron para la prevención del tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular (FA).

Tanto dabigatrán como rivaroxabán y apixabán han sido autorizados en la indicación de prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular³⁸.

4.4.2. Farmacología de los nuevos anticoagulantes orales

4.4.2.1 Mecanismo de acción

Los NACO poseen dos tipos de mecanismos de acción. Por un lado, están los que inhiben directamente la trombina (FIIa), como el dabigatrán etexilato; y por otro, los dirigidos a la inhibición del factor X activado, como el rivaroxabán, apixabán y edoxabán. Ambos efectos en la hemostasia van dirigidos a inhibir la trombina, directamente, o en fases previas que impidan o regulen su formación por bloqueo directo del FXa³⁹.

Los inhibidores directos de la trombina inactivan la trombina sin el requerimiento de cofactores plasmáticos, la inhibición de la trombina libre y la unida a la fibrina.

Los inhibidores directos del factor X activado (FXa), son la familia más grande de nuevos anticoagulantes orales; actúan en una etapa previa en la cascada de la coagulación inhibiendo selectivamente y de manera directa el FXa y así, la generación de trombina. Tanto rivaroxabán como apixabán inhiben el FXa libre y aquel unido a la protrombinasa. Por su parte, el FXa tiene un rol sumamente importante en la cascada de la coagulación en la medida en que cataliza la conversión de protrombina a trombina; una sola molécula de FXa genera más de mil moléculas de trombina, por lo que su inhibición reduce de manera significativa la activación de la cascada de coagulación así como la activación plaquetaria mediada por trombina⁴⁰.

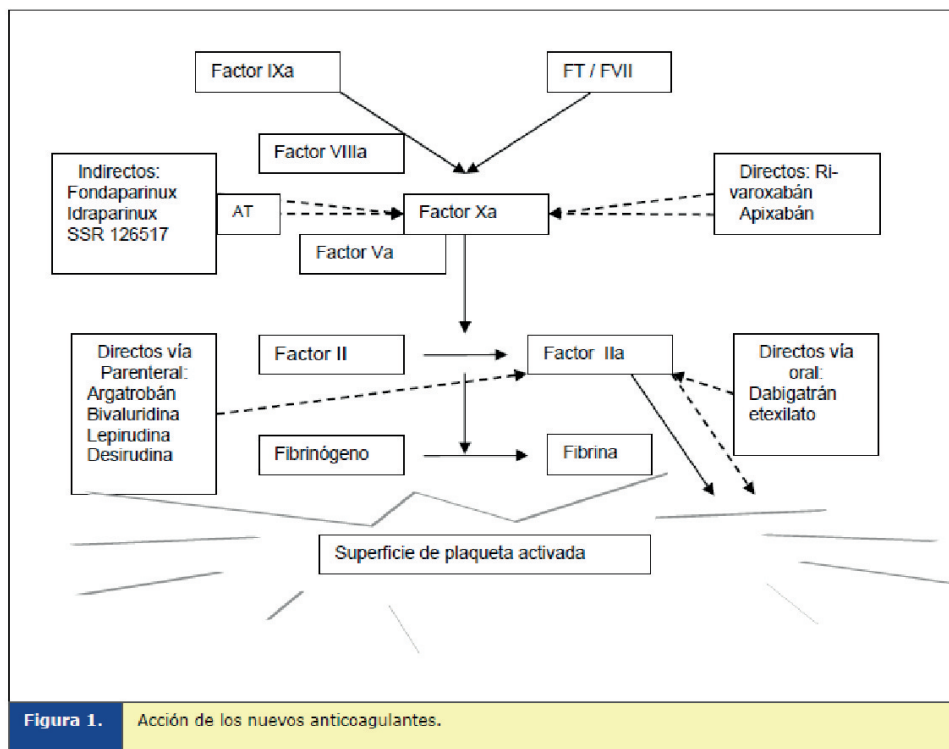


Figura 1. Acción de los nuevos anticoagulantes.

4.4.2.2. Farmacocinética

A. Dabigatrán etexilato

Se presenta como un profármaco que, tras la administración oral, una vez absorbido por vía digestiva

tiva en medio ácido (promovido por ácido tartárico incorporado en las tabletas) se transforma rápida y completamente en Dabigatrán por acción de hidrólisis catalizada por esterasas en la circulación portal y en el hígado. La biodisponibilidad absoluta de Dabigatrán tras la administración oral es del 6,5%, aproximadamente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre las 0,5 y 2 horas posteriores a la administración.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en un 75% en comparación con la formulación de referencia cuando los pellets se toman sin el recubrimiento de la cápsula. Por lo tanto, la integridad de la cápsula debe preservarse siempre para evitar aumentos involuntarios de la biodisponibilidad.

En estudios realizados, la biodisponibilidad de dabigatrán no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática moderada; pero aumentó de 1,7 a 2 veces en los sujetos de edad avanzada, muy probablemente debido a una menor eliminación renal del fármaco³⁶.

Además se observó una baja unión a las proteínas plasmáticas humanas independientemente de la concentración (34%-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-70 l superó el volumen de agua total del organismo, lo que indica una distribución tisular moderada. La $C_{máx}$ y el área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas respecto al tiempo fueron proporcionales a la dosis. Las concentraciones plasmáticas de dabigatrán mostraron una semivida terminal media de 11 horas en sujetos de edad avanzada sanos. Tras múltiples dosis se observa una semivida terminal de aproximadamente 12-17 horas. La semivida no depende de la dosis.

Dabigatrán se elimina principalmente en forma inalterada por la orina (80%), a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que se corresponde con la tasa de filtración glomerular⁴¹.

B. Rivaroxabán

Se absorbe vía oral rápidamente en forma casi completa, y su biodisponibilidad es superior al 80%. La comida no interfiere en su absorción. Por vía oral, en dosis única, alcanza su concentración máxima a las 2 h y en régimen de varias dosis diarias alcanza la concentración tras 3-4 h de la ingestión oral.

La semivida es de 5-9 h en adultos jóvenes y 11-13 h en ancianos³⁹.

La unión a las proteínas plasmáticas humanas es alta, del 92% al 95%, aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de aproximadamente 50 litros.

De la dosis administrada de rivaroxabán, se metaboliza aproximadamente 2/3 por isoenzimas CYP3A4, CYP212 y CYP de mecanismo independiente, por lo que está contraindicado en pacientes con afección hepática severa y debe administrarse con precaución en pacientes tratados con medicamentos inhibidores de estos sistemas enzimáticos.; luego, la mitad se elimina por la vía renal y la otra mitad se elimina por la vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada sufre excreción renal directa como principio activo no modificado a través de la orina, principalmente mediante secreción renal activa⁴⁴.

Los resultados de los estudios en fase I han demostrado que ni el sexo ni la edad son factores que modifiquen las concentraciones y excreción de rivaroxabán. Cuando se administra concomitantemente con la alimentación, hay un discreto incremento de su absorción, sin relación con los tipos de alimentos, y además facilita menor variabilidad en las concentraciones³⁹.

El perfil farmacocinético de rivaroxabán no se ve afectado en pacientes con insuficiencia hepática leve, aunque si se afecta en pacientes con insuficiencia hepática moderada³⁶.

C. Apixabán

El fármaco se absorbe bien por vía oral y su biodisponibilidad es superior al 50%. El pico plasmático se consigue a las 3h y alcanza la concentración en estado de equilibrio después de ~3 días, con una vida media final aproximada de 9-14 horas.

El 87% del apixabán administrado se encuentra unido a las proteínas del plasma.

Se metaboliza en hígado de forma análoga a rivaroxabán.

La eliminación implica múltiples mecanismos incluido el metabolismo así como la eliminación por vía biliar y renal del compuesto original sin modificar. Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto aparece en las heces.

La ingesta de alimentos no afecta la concentración máxima o el área bajo la curva³⁶.

4.4.3 Interacciones

Al igual que los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, estos fármacos son también susceptibles de interacciones farmacocinéticas, pero no hay demasiada información sobre este campo y los parámetros de laboratorio no pueden guiar la dosificación en caso de que se presenten interacciones³⁷.

En términos generales los NACO presentan menos interacciones farmacológicas y con la dieta, sin embargo hay que tener en cuenta que el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixaban son sustratos de la glucoproteína P (GP-P), transportador que funciona como una bomba de flujo que dificulta la absorción de determinadas sustancias; además, los fármacos que inhiben directamente el factor Xa, se metabolizan en parte por el citocromo P450 3A4, por lo que también se pueden producir interacciones a ese nivel. Los inductores de la GP-P (rifampicina, carbamacepina o fenitoína) pueden disminuir la concentración plasmática de los NACO y por tanto no se recomienda su uso concomitante. Por su parte, los inhibidores de la GP-P aumentan la absorción, por lo que causan incremento en las concentraciones plasmáticas y deben ser administrados con precaución.

Están contraindicados los NACO en caso de administración de antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol), porque además actúan a nivel del citocromo 3A4 lo cual afecta a los inhibidores del factor Xa.

Dabigatrán también está contraindicado con ciclosporina, tacrolimus.

Rivaroxabán y apixabán están contraindicados en caso de inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir)

En el caso de dabigatrán, hay que reducir la dosis si se administra de forma conjunta con verapamilo y hay que tener precaución en el caso de la amiodarona. La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatrán por lo que no se recomienda su uso concomitante, y esto también es válido para el rivaroxabán.

Respecto a la administración conjunta con otros fármacos antitrombóticos, indudablemente incrementará el riesgo hemorrágico. Pueden administrarse con fármacos antiagregantes bajo vigilancia estrecha (y esto también es válido para los AINEs) y no deben ser administrados con otros fármacos anticoagulantes³⁶.

Es probable que otros inductores e inhibidores de la GP-P influyan en las concentraciones de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, pero la información sobre estas interacciones es todavía escasa³⁷.

4.4.3.1 Interacciones de tipo farmacológicas

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

Ilustración obtenida de: <http://www.revvespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/>

4.4.4. Reacciones Adversas

Tanto con Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixaban la reacción adversa más significativa es la hemorragia, ya sea gastrointestinal, intracraneal, ocular, tracto urogenital, vaginal o de otro tipo.

A. Dabigatrán etexilato

- Dolor abdominal
- Náuseas
- Sangrado
- Dispepsia
- Gastritis
- Edema
- Esofagitis
- Diarrea
- Hemorragia gastrointestinal o intracraneal
- Prurito
- Anemia
- Epistaxis ^{40, 41}

B. Rivaroxabán

- Agranulocitosis
- Sangrado
- Colestasis
- Disuria
- Hemorragia gastrointestinal, intracraneal, ocular, tracto urogenital
- Ictericia
- Hepatitis
- Calambres musculares
- Síndrome de Steve-Jhonson
- Síncope
- Trombocitopenia
- Reacción alérgica, dermatitis alérgica
- Hipotensión
- Hematoma
- Taquicardia
- Epistaxis
- Dispepsia
- Náuseas
- Estreñimiento
- Diarrea
- Vómitos
- Prurito
- Aumento de las transaminasas ^{40,44}

C. Apixabán

- Anemia
- Hemorragia gastrointestinal, rectal, uretral, vaginal, ocular
- Hematomas
- Sangrado gingival
- Hematuria (poco frecuente)
- Náuseas
- Trombocitopenia
- Epistaxis
- Aumento de las transaminasas ^{40,45}

4.4.5. Contraindicaciones

La contraindicación más importante en los 3 casos es la hemorragia activa clínicamente significativa; si bien cada uno tiene varias situaciones en las cuales están contraindicados.

A. Dabigatrán etexilato

- Pacientes con insuficiencia renal grave
- Hemorragia activa clínicamente significativa
- Lesiones orgánicas con riesgo de hemorragia o alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia
- Insuficiencia o enfermedad hepática ⁴¹
- Hipersensibilidad
- Lesiones o enfermedades con riesgo de hemorragia como úlcera gastrointestinal activa o reciente, neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores
- Tratamiento concomitante con otros agentes anticoagulantes excepto bajo circunstancias de cambio de tratamiento desde/hacia dabigatrán.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol por vía sistémica, ciclosporina, itraconazol, tacrolimús

- y dronedarona
- Pacientes con prótesis valvulares cardíacas⁴⁷

B. Rivaroxabán

- Hemorragia activa, clínicamente significativa
- Hipersensibilidad
- Hepatopatía, asociada a coagulopatía y a riesgo clínicamente relevante de hemorragia
- Embarazo y lactancia⁴⁴

C. Apixaban

- Hipersensibilidad
- Sangrado activo
- Hepatopatía asociada a coagulopatía y a riesgo de sangrado
- Lesión o patología con un riesgo significativo de sangrado mayor como úlcera gastrointestinal existente o reciente
- Presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado
- Daño cerebral o espinal reciente
- Reciente cirugía cerebral, espinal u oftálmica
- Hemorragia intracraneal reciente.
- Sospecha o conocimiento de varices esofágicas
- Malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o grandes anomalías vasculares intra-espinales o intracerebrales
- Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante (HNF, heparinas de bajo peso molecular, derivados de heparinas, anticoagulantes orales) excepto en circunstancias de cambio de tratamiento de éstos a apixabán y viceversa o cuando las HNF se administren a las dosis necesarias para mantener la permeabilidad de un catéter central venoso o arterial
- Embarazo ⁴⁵

4.4.6. Toxicidad

A. Dabigatrán etexilato

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad aguda oral en ratas y ratones. En ambas especies, la dosis letal aproximada luego de la administración de una dosis oral única fue mayor de 2000 mg/kg. En perros y monos rhesus, la administración oral de 600 mg/kg de etexilato de dabigatrán no indujo ningún cambio toxicológico significativo.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta un máximo de 26 semanas en ratas y 52 semanas en monos rhesus, se usaron dosis de hasta 300 mg/kg. En general, estas dosis fueron bien toleradas tanto en ratas como en monos rhesus. Se observaron sangrados asociados con traumatismo (por ejemplo en la extracción de sangre) dentro de las primeras 4-6 horas después de la administración y directamente relacionados a la actividad farmacodinámica de dabigatran⁴⁹.

En los estudios de fertilidad femenina se observó una reducción del número de implantaciones y un incremento de la pérdida preimplantacional a dosis de 70 mg/kg (5 veces las dosis máximas propuestas para el hombre). En ratas y conejos, las dosis tóxicas para las madres (de 5 a 10 superiores a las de los pacientes) se observó una disminución del peso del feto y de la viabilidad junto con un aumento de las variaciones fetales. En estudios pre y post natales, se observó un aumento de la mortalidad fetal a dosis tóxicas para las hembras⁴⁸.

Se realizaron teratogénicos con hasta 200 mg/kg en ratas y conejos. Se observó un efecto ligero en la morfogénesis de fetos en ratas a 200 mg/kg. No se observaron efectos teratogénicos en conejos.

Estudios exhaustivos in vitro e in vivo revelaron ausencia de evidencia de potencial mutagénico.

En estudios de por vida en ratones y ratas no hubo evidencia de potencial tumorigénico de dabigatrán hasta una dosis de 200 mg/kg⁴⁹.

B. Rivaroxabán

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

Respecto a la lactancia, no se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán; los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche. Por lo tanto, rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto⁴⁴.

Rivaroxabán no mostró efectos carcinogénicos cuando se administró a ratones y ratas, por sonda oral, durante un máximo de 2 años. Tampoco mostró efectos mutagénico en bacterias (Test de Ames) o clastogénico en células pulmonares de hámster chino V79 in vitro o en la prueba de micronúcleos de ratón in vivo.

No se observó ninguna alteración de la fertilidad en ratas macho o hembra cuando se administró hasta 200 mg / kg / día de rivaroxabán oral.

C. Apixabán

Los datos precilínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos, de acuerdo con estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, poder carcinógeno, fertilidad y desarrollo embrifetal, y toxicidad en animales juveniles.

Los efectos principales observados en los estudios de toxicidad de dosis repetidas fueron aquellos relacionados con la acción farmacodinámica de apixabán en los parámetros de coagulación sanguínea. En los estudios de toxicidad, el aumento de la tendencia al sangrado fue mínimo o inexistente. Sin embargo, dado que esto se puede atribuir a menor sensibilidad de las especies no clínicas en comparación con los humanos, este resultado debe interpretarse con precaución al extrapolarse a los humanos.

En los estudios con animales a los que se les administró apixabán no se observaron efectos sobre la fertilidad.

Respecto al embarazo, no existen datos sobre el uso del apixabán en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos ni indirectos de toxicidad reproductiva. No es recomendable utilizarlo durante el embarazo.

En cuanto a la lactancia, se desconoce si el apixabán o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se puede descartar que exista algún riesgo en los recién nacidos y lactantes⁵¹.

4.4.7 Control y seguimiento:

A pesar de que no es necesaria la monitorización sistemática, en ciertas circunstancias puede ser recomendable. Por ejemplo, para evaluar el cumplimiento, en situación de complicación tromboembólica o hemorrágica, antes de procedimientos invasivos o cirugía o en caso de anestesia neuroaxial. También

puede ser recomendable conocer las concentraciones para ver si es posible realizar una trombólisis en caso de ictus o infarto.

Los nuevos anticoagulantes afectan a los tests generales de manera dependiente de la dosis³⁷. Entre estos test se encuentran:

- Tiempo de trombina (TT): Es el tiempo de coagulación producido por el agregado de una cantidad fija de trombina. Mide la formación de fibrina inducida por trombina y la agregación de fibrina.

El TT es un test de screening para diagnosticar los defectos en la formación de fibrina. Depende de la calidad y cantidad del fibrinógeno de la muestra.

Es sensible a la presencia de heparina⁵².

- Tiempo de coagulación de ecarina: proporciona una medición directa de la actividad de los inhibidores directos de la trombina. Ecarina es una metaloproteasa altamente purificado aislado a partir del veneno de una serpiente, *Echis carinatus*, y genera meizotrombina a partir de protrombina. Meizotrombina facilita la formación del coágulo mediante la conversión de fibrinógeno en fibrina, y, como la trombina, puede ser inactivado por los inhibidores directos de la trombina, lo que prolonga el tiempo de coagulación. Esta prueba de laboratorio, aun no ha sido estandarizada o y no está ampliamente disponible⁵³
- Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): refleja las actividad de la mayoría de los factores de coagulación, incluyendo el factor XII y otros "factores de contactos" (precalicreína [PK] y cininógeno de alto peso molecular [CEPM]), los factores VIII, IX y XI de la vía intrínseca, así como los factores X, V, II y fibrinógeno (factor I) pertenecientes a la vía común. El TTPa también depende de fosfolípidos (una tromboplastina parcial), calcio iónico y un activador de los factores de contacto (por ejemplo, sílice), pero no refleja ni la vía extrínseca que incluye factor VII y factor tisular, ni la actividad del factor XIII (factor estabilizador de la fibrina)⁵⁴.

El tiempo parcial de protrombina no se muestra lineal a ciertas concentraciones de dabigatrán, por lo que puede ser una herramienta cualitativa más no cuantitativa del inhibidor directo de la trombina. Si bien rivaroxabán también modifica el tiempo parcial de protrombina, éste tampoco es sensible para su adecuado monitoreo.

Puede ser útil para determinar un exceso de actividad anticoagulante⁵³.

- Tiempo de protrombina: explicado en la sección control y seguimiento de los anticoagulantes orales clásicos.

El tiempo de trombina y de ecarina son sensibles a la concentración de dabigatrán. El tiempo de trombina muestra una relación dosis-respuesta lineal a dabigatrán, pero sólo en el rango de concentraciones terapéuticas. A una concentración de dabigatrán mayor que 600 ng / ml, la prueba a menudo excede el tiempo máximo de medición de coagulómetros. Por lo tanto, esta prueba es demasiado sensible para el control de emergencia, especialmente en casos de sobredosis de droga. Sin embargo, es muy adecuado para determinar si dabigatrán está presente. La prueba que muestra una buena correlación con la concentración de dabigatrán es una modificación del tiempo de trombina diluida con plasma normal. El dabigatrán aumenta el tiempo de trombina. El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), es sensible, pero no de manera lineal, a las concentraciones altas de dabigatrán. Sin embargo, el TTPa varía con los reactivos utilizados y no refleja con exactitud la cantidad presente de dabigatrán; aunque Stangier et al encontraron una relación lineal entre el TTPa y la raíz cuadrada de la concentración plasmática de dabigatrán. El tiempo de protrombina (PT) tiene una baja sensibilidad para medir los efectos de dabigatrán y no se recomienda para este fin; sin embargo, un prolongado PT predice de manera fiable la presencia de dabigatrán en cantidades suficientes para producir un efecto anticoagulante.

Existe además, el HEMOCLOT (GUIÓN BioMed, Neuville Sur Oise, Francia) el cual es un ensayo del tiempo de trombina diluida que proporciona mediciones precisas y reproducibles de actividad anticoagulante del dabigatrán y las concentraciones plasmáticas. Stangier et al encontraron que el ensayo HEMOCLOT era adecuado para el cálculo de una amplia gama de concentraciones de dabigatrán hasta 4000 nmol / l (1.886 ng / ml). Aunque este hallazgo no ha sido confirmado en estudios más amplios, esta

prueba podría proporcionar una evaluación rápida y precisa de la actividad anticoagulante del dabigatrán en los casos de cirugía de emergencia o sobredosis. Muestra los efectos lineales con las concentraciones plasmáticas de dabigatrán pero sin actividad respecto al rivaroxabán o apixabán. Cuenta con licencia para su uso comercial en Europa y Canadá, pero no en los Estados Unidos.

El rivaroxabán y el apixabán prolongan el tiempo de protrombina y en menor grado, el TTPa, pero no tienen efecto sobre el tiempo de trombina. En el caso del tiempo de protrombina, el ensayo no es sensible a bajas concentraciones y el grado de prolongación no predice de manera fiable la cantidad de fármaco presente. La relación entre la concentración del fármaco y la prolongación del PT está influenciada por los reactivos utilizados para la prueba. La prueba más sensible candidata a utilizarse en su monitorización es la determinación de las concentraciones de anti-Xa, más específica por ser su mecanismo de acción.

Los niveles de todos los nuevos agentes se pueden determinar usando técnicas químicas tales como la espectrometría de masa-cromatografía líquida. Estas técnicas sólo están disponibles en laboratorios de bioquímica seleccionados.

A pesar de sus limitaciones, los ensayos de coagulación convencionales pueden proporcionar información cualitativa sobre la presencia de drogas. Un TCT normal en los pacientes que recibieron dabigatrán, PT normal en los pacientes que recibieron rivaroxabán, y actividad anti-factor Xa normales en pacientes que reciben apixabán, sugieren niveles muy bajos de drogas y función hemostática intacta. Aunque es menos precisa, TTPa se puede utilizar para determinar el efecto de dabigatrán si la prueba TCT no está disponible. Los resultados deben ser interpretados en relación con el momento de la administración del fármaco y la farmacocinética. Se requieren estudios de investigación adicionales para confirmar la capacidad predictiva de estas pruebas en el entorno clínico⁶².

Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles, sobre todo si son normales, para determinar la ausencia de efecto del fármaco. Por el momento no son adecuadas para ajustar la dosis del fármaco ni para cuantificar el efecto anticoagulante. Esto supone un cambio de la visión de las pruebas de laboratorio en el manejo de los nuevos anticoagulantes respecto a la situación con los anticoagulantes clásicos³⁷.

4.5 .Fibrilación auricular no valvular

Se define a la fibrilación auricular (FA) como aquella arritmia cardíaca en la cual existe una actividad auricular rápida y desorganizada, que ocasiona una respuesta ventricular variable, habitualmente irregular.

Clínicamente puede cursar con palpitaciones, disnea, dolor torácico, mareos, síncope, déficit neurológicos por accidente cerebrovascular, edema agudo de pulmón o fenómenos embólicos; pudiendo ser también totalmente asintomática y realizarse el diagnóstico de forma casual en el consultorio⁵⁵. Los síntomas varían con la respuesta ventricular, el estatus clínico, la duración de la FA y la percepción individual del paciente⁵⁶. En el examen físico generalmente se encuentra pulso irregular, con primer ruido también irregular y variable en intensidad. El diagnóstico se hace en base a la clínica y el electrocardiograma o Holter.

La FA se asocia a cardiopatía estructural en la gran mayoría de los casos (70- 80%)⁵⁵. Las enfermedades cardiovasculares específicas que se asocian con FA son las valvulopatías, en especial la mitral, la hipertensión arterial, en particular cuando existe hipertrofia ventricular izquierda y la enfermedad arterial coronaria. Estas patologías (solas o asociadas) están presentes en más del 50% de los casos. Otras asociaciones posibles son las miocardiopatías (hipertrofica, dilatada y restrictiva), las enfermedades congénitas (especialmente los defectos septales en adultos), el corazón pulmonar, los tumores cardíacos y la dilatación idiopática de la aurícula derecha y el hipertiroidismo. Con frecuencia se encuentra en pacientes con apnea del sueño (mayor incidencia en obesos e hipertensos)⁵⁶.

Las causas más frecuentes de FA en la actualidad son la cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial. Cabe destacar, por su importancia, otras enfermedades asociadas como son: diabetes mellitus, hipertensión pulmonar, embolismo pulmonar, hipertiroidismo, hipotiroidismo, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), síndrome metabólico, anemia, fiebre, estrés emocional, y alcoholismo. El término FA idiopática o aislada se reserva para el resto de los casos en que no se objetiva cardiopatía (20-30%).

Existen, también, casos de asociación familiar, aunque son raros⁵⁵.

El término **fibrilación auricular no valvular** (FANV) se aplica a la FA que no se relaciona con valvulopatía reumática, válvulas reparadas o prótesis valvulares implantadas.

En los últimos años la FANV ha sido reconocida como un factor de riesgo independiente que incrementa hasta 5 veces más la frecuencia de enfermedad vascular cerebral (ECV) de tipo isquémico⁶⁰.

4.5.1. Epidemiología

La FANV constituye la arritmia cardíaca más frecuente. La FANV afecta del 2 al 5% de la población mayor de 60 años y su prevalencia se incrementa gradualmente con la edad, yendo del 0,5% en sujetos de 50-59 años de edad a 8,8% en mayores de 80 años. En el estudio de Framingham su presencia incrementó de 3 a 5 veces la frecuencia de enfermedad vascular cerebral y mientras la incidencia de enfermedad vascular cerebral en pacientes con hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica o falla cardíaca disminuyó conforme avanzaba la edad, el impacto de la FANV persistió incluso en la novena década de la vida; con un riesgo atribuible que se incrementó de 1,5% en sujetos de entre 50 y 59 años a 23,5% en el grupo de 80 a 89 años de edad. Más del 35% de los pacientes con FANV sufren eventualmente de un infarto cerebral y en aproximadamente 26% de los pacientes con FANV se documentan infartos cerebrales asintomáticos.

Por otro lado, en el estudio de pacientes con infarto cerebral (IC), la FANV se encuentra asociada hasta en el 15% de los casos y en 2 a 8% de los pacientes con isquemia cerebral transitoria, representando la principal fuente cardíaca de embolias al cerebro. En presencia de FANV la recurrencia de embolias cerebrales va del 2 al 15% durante el primer año y se mantiene en 5% por año en los siguientes años, con mortalidad anual del 5%⁶⁰.

4.5.2. Complicaciones y factores de riesgo para enfermedad vascular cerebral embólica

El ictus cardioembólico es la principal complicación asociada a esta arritmia, siendo el factor de riesgo más importante para padecer un ictus, tras la hipertensión arterial, elevando el riesgo entre 4 y 5 veces. Tal es su importancia, que se estima que es responsable del 50% de los ictus de origen cardioembólico y de aproximadamente un 15-20% del total de los ictus. Los ictus producidos por FANV son más grandes, producen generalmente mayor discapacidad y mortalidad y ocurren en edades más avanzadas, de 80 a 90 años de edad, la FANV es causa del 24% de los accidentes cerebrovasculares. El riesgo de ictus es independiente del tipo de FA (paroxística, permanente o persistente). El riesgo cardioembólico, ocurre cuando la sangre estancada en la aurícula fibrilada forma un trombo que luego emboliza a la circulación cerebral, bloqueando el flujo sanguíneo arterial y causando daño isquémico^{56, 61}.

La identificación de pacientes con FANV con riesgo mayor y menor de tromboembolismo influye de manera importante en el tipo de profilaxis antitrombótica. El análisis de diferentes factores reveló que la presencia de falla cardíaca congestiva en los tres meses previos, historia de hipertensión arterial sistémica y de tromboembolias previas, se asocian significativa e independientemente con un riesgo sustancial de tromboembolias de más de un 7% por año. Los principales factores de riesgo encontrados en un análisis combinado de 5 estudios y del SPAF1 (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation I study) fueron: hipertensión arterial sistémica, infarto cerebral, isquemia cerebral transitoria previa, edad mayor a 65 años, Diabetes Mellitus, insuficiencia cardíaca previa.

La disfunción ventricular y el crecimiento auricular izquierdo, detectados mediante ecocardiograma, son también factores que incrementan el riesgo de tromboembolismo de 1% en pacientes con ecocardiograma normal a 5% con ambos factores presentes⁶⁰.

Para predecir el riesgo cardioembólico de los pacientes con FA se utiliza el índice CHADS₂, que surge del acrónimo: C congestive heart failure (insuficiencia cardíaca), H (HTA), A: age (edad), D (diabetes), S stroke (ACV); índice de riesgo desarrollado a partir de los criterios de los investigadores del AF investigators and Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF). La clasificación CHADS₂ no incluye muchos factores de riesgo de ictus, por lo que la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda incorporar además

de los factores de riesgo mayores (ictus previo, tromboembolia, edad avanzada (>75 años), presencia de valvulopatías (estenosis mitral o prótesis valvular), otros “ factores de riesgo clínicamente relevantes” como son: la insuficiencia cardiaca (especialmente la disfunción sistólica moderada grave o fracción de eyección del VI < 40%), HTA o diabetes mellitus, sexo femenino, edad de 65-74 años y la enfermedad vascular (infarto de miocardio, placa aórtica compleja y enfermedad arterial periférica). Siguiendo estos criterios, la ESC recomienda cambiar la estratificación CHADS₂ a la nueva clasificación CHADS₂-VASC (insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad > 75 años (doble), diabetes mellitus, ictus (doble), enfermedad vascular, edad 65-74 años y sexo femenino). Este asigna 1 punto por cada uno de los factores de riesgo siguientes: Insuficiencia Cardiaca, Hipertensión, Edad ≥ 75 años (Age), Diabetes Mellitus y 2 puntos si hay historia de ictus (Stroke) o accidente Isquémico transitorio⁵⁵, con un valor correspondiente a la suma de todos los puntos presentes en cada paciente sumando un puntaje máximo es 6. Un puntaje de 2 o más resulta de alto riesgo. Este índice también guía sobre la elección de la terapia anticoagulante⁵⁶.

Actualmente, en las guías de la ESC, se ha incorporado la clasificación HAS-BLED. Esta es una clasificación simple de sangrado, basado en las siguientes variables clínicas: hipertensión, función renal y hepática alterada (1 punto cada una), ictus, historia o predisposición de sangrado, INR lábil, edad avanzada (> 65 años), fármacos o alcohol (1 punto cada uno), con un máximo de 9 puntos.

Tras considerar el balance entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico, si se decide iniciar el tratamiento antitrombótico (ya sea con ACO o AAS), se recomienda tener precaución y realizar un seguimiento regular a los pacientes⁶¹.

Tabla 3

Ponderación individual del riesgo total de accidente cerebrovascular

CHADS*	Riesgo de ictus**
0	1,9
1	2,8
2	4,0
3	5,9
4	8,5
5	12,5
6	18,2

* Puntuación según el número de factores de riesgo: insuficiencia cardiaca, hipertensión, edad > 75 años, diabetes mellitus (1 punto); ictus previo (2 puntos).
 ** Probabilidad anual de tener un ictus.

Tabla 2. Clasificación CHA2DS2-VASc	
Factor de riesgo	Puntuación
Insuficiencia cardiaca congestiva / disfunción ventricular izquierda	1
Hipertensión	1
Edad > 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus, accidente isquémico transitorio o ES	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65 a 74 años	1
Sexo femenino	1
Puntuación = 0: riesgo bajo; puntuación = 1: riesgo moderado; puntuación ≥ 2: riesgo alto.	

Tabla 4. Sistema HAS-BLED para la evaluación del riesgo hemorrágico (14;15)	
Factor de riesgo	Puntuación
Hipertensión	1
Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 ó 2
Ictus	1
Sangrado	1
INR lábil	1
Edad avanzada (> 65 años)	1
Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 ó 2

4.5.3. Prevención primaria en FANV

Se refiere a aquellos pacientes con FANV que aun no han presentado ningún evento tromboembólico

4.5.3.1 Antitrombosis en prevención primaria

4.5.3.1.1. Anticoagulantes orales

Los estudios de prevención primaria con anticoagulantes orales han mostrado una reducción significativa y consistente del riesgo de eventos embólicos cerebrales y sistémicos.

Diversos estudios aleatorizados en los que se comparó el uso de anticoagulantes contra placebo muestran una reducción en la incidencia de enfermedad vascular cerebral isquémica o embolias sistémicas de 1,4% a 4,5% por año y reducción del riesgo relativo del 69% con anticoagulación⁶⁰.

El objetivo de la anticoagulación es alcanzar un INR entre 2 y 3, puesto que un valor inferior no ha demostrado mayor eficacia que la antiagregación con ácido acetilsalicílico para prevenir el ictus, y un valor superior incrementa el riesgo de sangrado, sobre todo hemorragias intracraneales. Además, el INR debe ser monitorizado si se utiliza warfarina o acenocumarol, dado que su metabolismo está influido por muchos y diversos factores (fármacos, infecciones, descompensaciones metabólicas, insuficiencia renal, entre otros), y los estudios realizados con dosis fijas de anticoagulantes no han demostrado eficacia.

Es importante remarcar que, aunque el paciente geriátrico es el que más se puede beneficiar del tra-

tamiento anticoagulante por tener una mayor incidencia de ictus, el riesgo de hemorragia secundaria a dicho tratamiento aumenta con la edad, así como el riesgo de interacciones medicamentosas (debido a la polifarmacia que habitualmente sufre este grupo de pacientes) y las alteraciones metabólicas que dificultan el control adecuado del INR. Por lo tanto, la decisión de que fármaco elegir para prevenir los accidentes tromboembólicos se tomará basándose en el riesgo del paciente mediante la escala CHADS₂-VASC. Debería indicarse anticoagulación siempre que la puntuación CHADS₂-VASC sea igual o mayor a 2 y no haya contraindicaciones. Cuando la puntuación sea 1 podría optarse entre aspirina y los anticoagulantes, con preferencia por estos últimos. La única excepción son las mujeres con puntuación CHADS₂-VASC = 1, menores de 65 años, sin otros factores de riesgo asociados, donde se debe de indicar aspirina o nada.

A continuación se debe de calcular el riesgo hemorrágico con HAS-BLED. Una puntuación HAS-BLED > 3 indica un riesgo elevado de sangrado con dicumarínicos, por lo que su seguimiento debe de ser especialmente cuidadoso, valorando la posibilidad de otras alternativas terapéuticas, como los nuevos anticoagulantes orales. En pacientes geriátricos la indicación debe ser individualizada, realizando previamente una Valoración

Geriátrica Integral, e informando al paciente y a los familiares o cuidadores de los riesgos y beneficios de dicho tratamiento^{58,61}.

4.5.3.1.2. Aspirina

Algunos estudios han evaluado la utilidad de los antiagregantes plaquetarios en prevención primaria. Un metaanálisis con ácido acetil salicílico (AAS) comparada con placebo mostró una reducción en la tasa de ACV del 22%. La aspirina no modificó la incidencia de muerte: RRR 16%.

En pacientes mayores de 75 años de edad y sin factores de riesgo mayor; el riesgo enfermedad vascular cerebral isquémico o embolismo sistémico con tratamiento a base de aspirina fue de 0,5% anual, por lo que se concluyó que en este subgrupo de pacientes existe poca justificación para el uso de anticoagulantes⁶⁰.

4.5.3.1.3. Anticoagulantes versus Aspirina

De acuerdo a resultados de varios estudios (AFASAK, SPAFI, SPAF II, BAATAF, CAFA, SPINAF), la anticoagulación está claramente indicada cuando la FANV se asocia con factores de riesgo mayor. Sin embargo, en vista de los efectos colaterales, la inconveniencia de un monitoreo continuo y por lo avanzado de la edad en algunos pacientes con FANV, es deseable la identificación de subgrupos que no requieren de anticoagulación; especialmente porque el riesgo de hemorragia se incrementa en sujetos mayores de 75 años de edad y porque la anticoagulación con INR menor de 2 no parece prevenir eventos isquémicos⁶⁰.

La recomendación sería:

- En paciente con FA, incluyendo aquellos pacientes con FA paroxística, que tienen 2 o más puntos en el Score CHADS₂, se recomienda anticoagulación de tiempo indefinido (entendiéndose este como de por vida o hasta q aparezca una contraindicación para anticoagulación) con dicumarínicos logrando un RIN de 2.5 (rango, 2 a 3) debido al alto riesgo de futuro de ACV (Grado 1A).
- En paciente con FA, incluyendo aquellos pacientes con FA paroxística, con solo un punto de Score CHADS₂, se recomienda anticoagulación de tiempo indefinido con dicumarínicos logrando un RIN de 2.5 (rango, 2 a 3) (Grado 1A) o aspirina en dosis de 75 a 325 mg/d (grado 1B). A estos pacientes con riesgo intermedio se sugiere la anticoagulación con dicumarínicos frente a aspirina (Grado 2A).
- En paciente con FA, incluyendo aquellos pacientes con FA paroxística, sin puntos de Score CHADS₂, se recomienda Aspirina en dosis de 75 a 325 mg/d (grado 1B) debido al bajo riesgo de ACV⁶⁵.

4.5.4. Prevención secundaria en FANV

Se refiere a aquellos pacientes con FANV que ya han sufrido algún evento tromboembólico. Estos pacientes tienen un riesgo anual de presentar eventos tromboembólicos de 4.9% si son menores de 65 años, y de 5.7% si son mayores de esa edad.

4.5.4.1. Antitrombóticos en prevención secundaria

Los ACO redujeron los eventos embólicos en un 68%. El riesgo absoluto anual de ACV fue del 8,4% mientras que con aspirina fue del 2,5%.

El estudio EAFT (Warfarina -RIN 2,5-4,0 o AAS 300 mg/d frente a placebo) analizó recurrencia de eventos vasculares en pacientes con FANV y antecedentes de isquemia cerebral. Los pacientes no elegibles para ACO recibieron aspirina (300 mg/d) o placebo. La tasa de eventos isquémicos cuando el RIN estaba entre 2,0 y 3,9 fue del 3,5% anual. El AAS redujo la tasa de eventos primarios en un 19%; en el grupo placebo la reducción fue del 15%. La aspirina previno 40 ACV isquémicos por 1.000 pacientes tratados por año. La warfarina redujo el riesgo de eventos vasculares serios a la mitad en relación con el AAS (50 eventos vasculares por mil pacientes tratados/año) y el riesgo de ACV en dos tercios (disminución de 60 ACV por 1.000 pacientes tratados). La ACO se relacionó con mayor frecuencia de hemorragias mayores, pero la diferencia anual absoluta fue pequeña (2,8% *versus* 0,9%)⁵⁶.

La recomendación es: En pacientes con FA, incluyendo aquellos con FA paroxística, que han tenido un episodio de ACV o ataque isquémico transitorio o embolia sistémica deben recibir anticoagulación oral con dicumarínicos por tiempo indefinido, y obtener un RIN de 2.5 (rango, 2 a 3) debido al alto riesgo de un nuevo episodio de ACV (Grado 1A)⁵⁵.

4.6. Seguridad comparada en ensayos clínicos de los nuevos anticoagulantes orales versus warfarina

4.6.1. Ensayos clínicos con dabigatrán etexilato

El dabigatrán etexilato fue evaluado en el estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anti-coagulant Therapy) en la prevención de ictus y embolias sistémicas en pacientes con fibrilación auricular.

El RE-LY fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, cegado para la dosis de dabigatrán, pero abierto para el uso de warfarina. Incluyó 18.113 pacientes con fibrilación auricular y un episodio previo de ictus o isquemia transitoria, que fueron aleatorizados para recibir dabigatrán 110 mg/12 h (n=6.015), dabigatrán 150 mg/12 h (n=6.076) o warfarina (n=6.022) con una duración media de seguimiento de dos años. La variable principal de eficacia del estudio fue la incidencia de ictus o embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue la incidencia de hemorragia grave.

Las principales conclusiones del estudio fueron:

- Dabigatrán en dosis de 110 mg c/12 hs alcanzó el criterio de no-inferioridad frente a warfarina respecto a riesgo de ACV o embolismo sistémico con riesgo similar de hemorragias. Sin embargo, el riesgo de hemorragia grave fue menor para Dabigatran 110 mg que para warfarina. Dabigatrán no demostró superioridad a warfarina en ninguna de las variables estudiadas. No presentó diferencias frente a warfarina en cuanto a incidencia de eventos adversos graves, aunque se asoció con un incremento significativo de dispepsia.
- Con dosis de 150 mg/12 hs se observaron menos ACV ó embolismo sistémico pero el riesgo de hemorragia gastrointestinal fue significativamente mayor con dabigatrán que con warfarina.

Ambas dosis mostraron una tasa significativamente menor de sangrado intracraneal, mayor número de infarto de miocardio y un porcentaje mayor de abandono del tratamiento asociados a la presencia de efectos adversos graves, especialmente dispepsia, en relación a la warfarina.

En relación a los análisis de subgrupos, respecto a las categorías CHADS₂, el riesgo de hemorragia

grave fue similar, aunque en los pacientes con CHADS₂ 0-1 fue algo inferior con dabigatrán que con warfarina. Respecto a la edad, la frecuencia de hemorragias graves se incrementó con la edad, lo que atenuó los beneficios de dabigatrán a medida que aumentó la edad. Se presentaron mejores resultados en los pacientes de menos de 65 años con dabigatrán respecto a warfarina y resultados similares de hemorragia grave en los pacientes de más de 75. En este estudio, no se observó hepatotoxicidad relacionada al dabigatrán. No obstante, en este ensayo, se excluyeron los pacientes con niveles de transaminasas >2 veces el límite superior de la normalidad y el seguimiento fue de dos años por lo que se desconoce el riesgo hepático a largo plazo y la frecuencia con la que debería realizarse el seguimiento de la función hepática.

Una cuestión que llama la atención en el ensayo RE-LY es que la incidencia global de hemorragias intracraneales fue el triple respecto a otros ensayos clínicos similares. En un reciente reanálisis del ensayo RE-LY, los autores evalúan el riesgo de sangrado con las dos dosis de dabigatrán y concluyen que, en pacientes menores de 75 años, el riesgo de sangrado intra y extracraneal con cualquiera de las dosis de dabigatrán fue inferior a la warfarina. En mayores de 75 años, la incidencia de hemorragia intracraneal fue menor con dabigatrán pero los sangrados extracraneales fueron igual o significativamente más frecuentes.

Desde el momento en que se realizaron los estudios al día de hoy, uno de los inconvenientes más importante en cuanto a la seguridad del dabigatrán es la ausencia de un antídoto específico, lo cual dificultaría la resolución de las urgencias hemorrágicas por este fármaco. Se necesitan estudios a más largo plazo para conocer su perfil de seguridad y más evidencia de su eficacia comparada⁶³.

Tabla 6. Aspectos más relevantes del estudio RE-LY*	
Tamaño muestral	18.113 pacientes.
Pérdidas	20 pacientes.
Diseño	ECA fase III, 1:1:1, abierto para warfarina y ciego para la dosis de dabigatrán, multicéntrico (951 centros en 44 países).
Tratamiento	Dabigatrán 110 mg/12 h ó dabigatrán 150 mg/12 h vs. warfarina.
Seguimiento	2 años.
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y uno o más de los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • Ictus, ES o AIT previo. • Fracción de eyección ventricular izquierda < 40%. • Insuficiencia cardíaca sintomática ≥ clase II [clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)]. • Edad ≥ 75 años. • Edad ≥ 65 años asociada a uno de los siguientes: diabetes mellitus, arteriopatía coronaria o hipertensión.
Criterios de exclusión	Alteración valvular cardíaca grave, ictus reciente (≤14 días) o ictus grave en los 6 meses previos, condiciones que puedan incrementar el riesgo de hemorragia, aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min, enfermedad hepática activa y embarazo.
Variables principales	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: ictus o ES. • Seguridad: hemorragia grave.
Tipo de análisis	Por intención de tratar (ITT).
*(Connolly <i>et al.</i> , 2009) (35)	

4.6.2.

El

factor

Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation).

El estudio ROCKET-AF fue un ensayo clínico aleatorizado, fase III, doble ciego, multicéntrico, que incluyó 14.264 pacientes con FA y riesgo moderado-elevado de ictus (CHADS₂ ≥2) aleatorizados para recibir rivaroxabán (n=7.133) 20 mg/24h (dosis 15 mg cuando el aclaramiento de creatinina ClCr estaba entre 30 y 49 ml/min) o warfarina (n=7.133) (dosis ajustada para RIN: 2-3). El protocolo establecía que la mayor parte de los pacientes (90%) debían haber sufrido un tromboembolismo previo o bien presentar 3 o más factores de riesgo, por lo que eran de alto riesgo.

La mediana de duración del estudio fue de 590 días de tratamiento y 707 días de seguimiento y la edad media de los pacientes fue de 73 años.

La variable principal de eficacia fue la compuesta de ictus (isquémico o hemorrágico) y la de seguridad: hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante.

El rivaroxabán mostró no inferioridad a la warfarina en la variable principal de eficacia.

No se detectaron diferencias significativas en la variable principal de seguridad compuesta de hemorragia grave y no grave clínicamente relevante que ocurrió en 1.475 pacientes tratados con rivaroxabán y en 1.449 con warfarina.

La frecuencia de hemorragia grave fue similar para rivaroxabán y warfarina. La frecuencia de hemorragia intracraneal fue significativamente inferior con rivaroxabán que con warfarina.

La hemorragia gastrointestinal grave fue más frecuente con rivaroxabán, con 224 eventos (3,2%), comparada con 154 eventos para warfarina.

Al igual que dabigatrán y apixabán carece de antídoto, si bien la situación actual podría cambiar para el Rivaroxaban. Científicos holandeses han podido demostrar, en un estudio publicado en la revista *Circulation* y realizado en sujetos sanos, que con un concentrado de complejo de protrombina (mezcla de factores de la coagulación, habitualmente la asociación de los factores II, VII, IX y X) podría anular la acción farmacológica de Rivaroxabán, inhibidor del factor Xa de la coagulación⁶³.

Tabla 7. Aspectos más relevantes del estudio ROCKET AF*	
Tamaño muestral	14.264 pacientes.
Pérdidas	<ul style="list-style-type: none"> • 32 pacientes se perdieron durante el seguimiento. • 93 pacientes (50 de rivaroxabán y 43 de warfarina) fueron excluidos del análisis de eficacia por violaciones de las guías de buena práctica clínica (antes de conocer el grupo de tratamiento asignado a cada paciente).
Diseño	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.178 centros en 45 países).
Tratamiento	Rivaroxabán 20 mg/24 h ó 15 mg/24 h (en pacientes con $Cl_{Cr} = 30-49$ ml/min) vs. warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3).
Seguimiento	707 días (1,9 años).
Criterios de inclusión	<p>Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y riesgo moderado-elevado de ictus (antecedentes de ictus, AIT o ES, o al menos dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$, hipertensión edad ≥ 75 años, o presencia de diabetes mellitus. Es decir, puntuación CHADS₂ ≥ 2).</p> <p>La proporción de pacientes sin antecedentes de ictus, ES o AIT, y sólo 2 factores de riesgo se limitó al 10% de la cohorte para cada región. Los pacientes restantes debían presentar tromboembolismo previo, o al menos 3 factores de riesgo.</p>
Criterios de exclusión	Estenosis mitral hemodinámicamente significativa, prótesis valvular cardíaca, FA transitoria causada por un trastorno reversible, cardioversión planificada, presencia de mixoma auricular o trombo ventricular izquierdo, endocarditis activa, hemorragia interna activa, historia o situación que incrementa el riesgo hemorrágico, ictus en los 14 días previos a la randomización, AIT en los 3 días previos, indicación de tratamiento anticoagulante por una condición distinta a la FA, anemia, embarazo o lactancia, VIH, $Cl_{Cr} < 30$ ml/min, enfermedad hepática significativa o ALT > 3 x límite superior de la normalidad.
VARIABLES principales	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: ictus o ES. • Seguridad: hemorragia grave o hemorragia no grave clínicamente relevante.
Tipo de análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Los resultados se presentan para tres tipos de poblaciones: por protocolo (PP), población de seguridad (pacientes que han tomado al menos una dosis del fármaco de estudio) e ITT (en realidad se trata de un análisis ITT modificado, ya que se excluyen 93 pacientes por violaciones de las guías de buena práctica clínica).
* (Patel <i>et al.</i> , 2011) (36)	

Apixabán fue evaluado versus la warfarina en el estudio ARISTOTLE.

Ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble enmascaramiento. Compara pacientes tratados con apixaban en dosis fijas de 5mg/12h (2,5mg/12h en función del peso, edad y estado de la función renal) y un grupo control tratado con warfarina para conseguir un INR 2-3. Participan 1.034 centros de 39 países, se reclutaron 18.201 pacientes con fibrilación auricular con al menos un factor de riesgo de padecer ictus.

El estudio fue diseñado para demostrar la no inferioridad de apixaban frente a warfarina. En la publicación se realiza análisis de no inferioridad en primera instancia y a continuación un análisis de superioridad. La variable principal de eficacia fue la combinación de ictus y embolismo sistémico. La variable principal de seguridad fue el sangrado mayor. La duración media del tiempo de seguimiento fue de 1,8 años.

La variable principal de seguridad fue la hemorragia grave, definida como clínicamente evidente acompañada por un descenso de hemoglobina de al menos 2 g/dl o por transfusión de al menos 2 packs de hematíes, que se presenta en una localización crítica o con resultado de muerte. La variable secundaria de seguridad fue la combinación de hemorragia grave y hemorragia no grave clínicamente relevante. También se incluyeron como otros resultados de seguridad: cualquier sangrado, otros efectos adversos y las anormalidades de la función hepática.

Apixabán se mostró superior a warfarina en la variable principal de seguridad: hemorragia grave. Apixabán se asoció con un número de episodios hemorrágicos graves de todo tipo significativamente inferior que warfarina. El apixabán produjo menos hemorragias graves, intracraneales y en otras localizaciones que warfarina y sin diferencias en las hemorragias gastrointestinales. La incidencia de muertes por efectos adversos fue inferior en el grupo apixabán (4,7%) vs warfarina (5,2%) durante el periodo de tratamiento. El índice de hemorragia de cualquier tipo fue del 18,1% /año en el grupo apixabán y 25,8%/año en el de warfarina. Sin embargo, esta superioridad en el perfil hemorrágico no se observó frente al subgrupo de pacientes con buen control de INR.

En el ensayo ARISTOTLE se observaron resultados del apixabán notablemente mejores en la población asiática que en el resto, lo que pudo influir en los resultados globales. Los autores no discuten si esto puede deberse a una eficacia diferente del fármaco en la población asiática o si pudo haber algún elemento relacionado con el diseño o implementación del estudio que justificase estas diferencias⁶⁴.

Algunos metanálisis consideran que apixabán se asocia a menor riesgo de hemorragia grave y gastrointestinal que dabigatrán y rivaroxabán y que apixabán y rivaroxabán se asocian con menor riesgo de infarto de miocardio y eventos coronarios comparado con dabigatrán mientras que otros metanálisis no presentan diferencias de seguridad entre los nuevos ACO.

La principal desventaja de apixabán en comparación con un AVK es la falta de un antídoto específico o un método para controlar la actividad anticoagulante (que puede ser necesario en situaciones de emergencia), desventajas que comparten los nuevos ACO (dabigatrán y rivaroxabán). No obstante, algunos datos muestran que la absorción se puede disminuir con carbón adsorbente y la eliminación se puede mejorar mediante diálisis⁶⁵.

Tabla 8. Aspectos más relevantes del estudio ARISTOTLE*	
Tamaño muestral	18.201 pacientes.
Pérdidas	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdidas durante el seguimiento: 90 pacientes (51 del grupo apixabán y 39 del grupo warfarina). • Desconocimiento del estado vital de 380 pacientes al final del estudio, debido a: <ul style="list-style-type: none"> - retirada del consentimiento (92 pacientes del grupo de apixabán y 107 del grupo warfarina). - pérdidas de seguimiento (35 pacientes del grupo de apixabán y 34 del grupo de warfarina). - otras causas (53 pacientes del grupo apixabán y 59 del grupo warfarina).
Diseño	ECA fase III, 1:1, doble ciego, multicéntrico (1.034 centros en 39 países).
Tratamiento	Apixabán 5 mg/12 h (2,5 mg/12 h en el caso de pacientes con dos o más de los siguientes criterios: ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl) o warfarina (dosis ajustada para INR: 2-3).
Seguimiento	1,8 años.
Criterios de inclusión	Pacientes mayores de 18 años, con FA no valvular y al menos uno de los siguientes factores de riesgo de ictus: <ul style="list-style-type: none"> • edad ≥ 75 años • ictus, ES o AIT previo • insuficiencia cardíaca sintomática en los 3 meses anteriores o fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 40\%$ • diabetes mellitus • hipertensión que requiere tratamiento farmacológico
Criterios de exclusión	Pacientes con FA reversible, estenosis mitral moderada-grave, otra condición distinta a la FA que requiera anticoagulación (p.e.: prótesis valvular cardíaca), ictus en los 7 días previos, necesidad de tratamiento con aspirina a dosis > 165 mg/día o necesidad de tratamiento con aspirina + clopidogrel, e insuficiencia renal grave (creatinina sérica $> 2,5$ mg/dl o $Cl_{Cr} < 25$ ml/min).
Variables principales	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia: ictus o ES. • Seguridad: hemorragia grave.
Tipo de análisis	Variables de eficacia: ITT; variables de seguridad: población de seguridad en tratamiento ["safety-on-treatment" (SOT), seguimiento desde la primera dosis del fármaco de estudio hasta 2 días después de su retirada].
* (Granger <i>et al.</i> , 2011) (25)	

4.7. Posibles antidotos para los nuevos anticoagulantes orales

Técnicas de reversión

Características

En general, el efecto de la diálisis es una interacción compleja de muchos

<p>Hemodiálisis</p>	<p>factores, tales como la duración de la diálisis, comienzo de la diálisis y tasa de flujo de sangre. Se cree que a mayor duración de la diálisis, mayor es la cantidad de dabigatrán eliminado. Debido al proceso de eliminación de primer orden, la reducción en la concentración plasmática es inicialmente grande, pero se hace más pequeño al aumentar la duración de la diálisis. Respecto a las características farmacocinéticas del dabigatrán, la hemodiálisis debería ser efectiva en remover el dabigatrán del plasma. En casos de hemorragia grave que amenaza la vida, la hemodiálisis se ha utilizado como un método eficaz de eliminación del fármaco en pacientes con enfermedad renal crónica, lesión renal aguda y la función renal normal. La mayor parte de la evidencia que apoya el papel de la hemodiálisis en la eliminación de dabigatrán se basa en voluntarios sanos y en estudios con animales.</p> <p>La hemodiálisis probablemente constituye en la actualidad la mejor opción para eliminar dabigatrán y neutralizar su efecto en pacientes que requieran cirugía de urgencia.</p> <p>En teoría, dabigatrán es dializable, ya que se une débilmente a proteínas plasmáticas (15 - 35%, tiene un peso molecular bajo (627,75 g/ mol) y más del 80% es eliminado por vía renal. Aunque no se dispone de datos, es poco probable que la diálisis sea eficaz para rivaroxabán y apixaban ya que se unen en más de 85-90% a proteínas.</p> <p>Se observa que la hemodiálisis elimina el 50% -60% de dabigatrán en plasma utilizando tratamientos de 4 horas con tasas de flujo sanguíneo entre 200 y 400 ml / min. Sin embargo también se vio un efecto rebote, desarrollado después de suspender la diálisis, lo que representa un aumento del 10% en la concentración plasmática. La presencia de una pequeña pero clínicamente significativa concentración rebote del fármaco en plasma después de la cesación de la diálisis sugiere que una duración prolongada de la hemodiálisis puede ser de valor, aunque esto requiere estudios adicionales. Actualmente no existe una recomendación clínica para el acelerado / eliminación optimizada de dabigatrán a través de hemodiálisis (por ejemplo, tasas de flujo, de tipo de filtro, duración de la diálisis).</p> <p>Se recomienda el uso de hemodiálisis intermitente prolongada o hemodiálisis intermitente seguida de terapia de reemplazo renal continuo para la gestión de sangrado potencialmente mortal en pacientes que recibieron dabigatrán. Con este procedimiento, se vio que se atenuó el efecto rebote en un paciente y contribuyó a una reducción en las concentraciones de dabigatrán en un 81%.</p> <p>La hemodiálisis se ve limitada por la necesidad de la colocación de un catéter de diálisis central en pacientes que están totalmente o excesivamente anticoagulada lo que puede llevar a un riesgo de sangrado posterior.</p> <p>No hay evidencia de que la farmacocinética de dabigatrán se vea influida significativamente por el origen étnico o el sexo, por lo que pareciera justificado esperar que los resultados sean similares. ^{66, 67, 68, 69, 70,71, 72 y 73}.</p>
<p>Carbón activado oral</p>	<p>En modelos in vitro, el carbón activado por vía oral adsorbe eficazmente el 99.9% de dabigatrán administrado, lo que sugiere que el lavado gástrico con carbón activado dentro de las 2 horas de la ingestión de dabigatrán sería una estrategia de tratamiento inicial en la hemorragia en pacientes que han tomado recientemente una sobredosis de dabigatrán. No hay documentados datos clínicos de la eficacia en la práctica clínica. Respecto al apixaban, en voluntarios sanos, la administración de carbón activado a las 2 y 6 horas después de la ingestión de una dosis de 20 mg de apixaban redujo la AUC media de apixaban en un 50% y 27% respectivamente, y no tuvo impacto en la Cmax.</p> <p>La administración de carbón activado podría utilizarse para manejar la</p>

	<p>sobredosis o ingestión accidental de apixaban. La administración de carbón activado hasta ocho horas después de la sobredosis podría reducir la absorción del rivaroxabán ^{69, 70,71, 72 y 74}.</p>
<p>Plasma fresco congelado (FFP)</p>	<p>El FFP humano posee numerosos factores de coagulación y se ha utilizado ampliamente durante muchos años en emergencias a fin de revertir la coagulación durante las hemorragias graves. Sin embargo, existen numerosas desventajas importantes que limitan el uso clínico del PFC, en especial la necesidad de volúmenes más grandes para lograr la coagulación adecuada, la compatibilidad ABO y el riesgo de transmisión de agentes patógenos de transmisión sanguínea</p> <p>El plasma fresco congelado (FFP) redujo la gravedad de la hemorragia intracraneal en ratones que recibieron altas dosis de dabigatrán, aunque no redujo la mortalidad. Más importante aún, no hay evidencia de ensayos clínicos que apoyen el uso de FFP en pacientes que recibían dabigatrán. Los informes de casos en general han indicado poco o ningún efecto de FFP en la reversión de las medidas de generación de trombina o la mejora de la hemorragia relacionada con dabigatrán. FFP no se recomienda como una opción primaria para la reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán por el American College of Chest Physician.</p> <p>FFP conlleva riesgos de sobrecarga de volumen y, raramente, reacciones alérgicas e infecciones. Esto lleva a que no se recomiende su uso.</p> <p>En los estudios se ve que la transfusión de FFP logra la corrección de anomalías leves de los valores de coagulación en una minoría de pacientes, mientras que no normalizan el TP en el 99% de los pacientes. Concentrado de complejo de protrombina, plasma fresco congelado, o Factor VIIa impide el exceso de expansión hematoma causado por la anticoagulación bajo rivaroxabán, sin embargo, ninguno de los 3 agentes corrigió completamente el tiempo de protrombina prolongado, a pesar de que restauraron las actividades de FII deficiente y X ^{69,70,71 y 72}.</p>
<p>Concentrado de complejo de protrombina (CCP))</p>	<p>Los concentrados de complejo de protrombina (CCP), son productos derivados de plasma humano con inactivación viral y combinados que proporcionan factores de coagulación de manera rápida y conveniente. Contienen altas dosis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K y cantidades variables de proteínas C y S. Los CCP están compuestos por 4 factores (II, VII, IX, X) y está disponible comercialmente en Europa y Canadá, mientras que los CCP compuestos de 3 factores (II, IX, X) tienen licencia para su uso en los EE.UU.</p> <p>Los CCP de 3 factores (Bebulin, Baxter y Profilnine SD, Grifols) tienen concentraciones relativamente similares de factores II, IX y X no activados, con bajas concentraciones de factor VII no activado. Del mismo modo, los CCP de 4 factores (Beriplex, Cofact) contienen grandes cantidades de cuatro factores procoagulantes vitamina K dependientes inactivos (factores II, VII, IX y X) que estimulan la formación de trombina.</p> <p>En algunos estudios se concluye que los CCP de 4 factores no activados, a una dosis de 50 U / kg se pueden dar en un contexto de emergencia para manejar la hemorragia relacionada con inhibidores del factor Xa como rivaroxabán o apixaban, pero no para los inhibidores directos de trombina como dabigatrán. Sin embargo en un estudio realizado en modelos animales, la administración de altas dosis de CCP de 4 factores redujo la expansión del hematoma intracraneal y 24 hs de mortalidad en ratones pre-tratados con dabigatrán, aunque todavía no se ha demostrado su uso en el entorno clínico.</p> <p>No se conocen evidencias beneficiosas de la acción del CCP de 3 factores para revertir el efecto del dabigatrán, rivaroxabán o apixabán.</p> <p>El uso CCP de 3 o 4 factores puede aumentar el riesgo de trombosis,</p>

	<p>siendo menos probable con los que contienen 3 factores.</p> <p>A pesar de los datos pre-clínicos realizados en voluntarios sobre la capacidad del CCP para revertir los efectos de los inhibidores del Factor Xa, no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados que hayan evaluado los diversos CCP en pacientes con sangrado clínicamente relevante. Además, hay variaciones en el contenido de los factores II, VII, IX y X, y proteínas antitrombóticas (proteínas C y S) en los diferentes CCP por lo que es probable que los distintos CCP no son equivalentes en sus efectos de reversión.</p> <p>Hay que reconocer que este agente prohemostático, además de FEIBA y rFVIIa, no es un antídoto de los nuevos anticoagulantes orales y no afecta el efecto inhibitorio en curso de estos fármacos sobre factores de coagulación IIa (trombina) y Xa.</p> <p>Es posible, sin embargo, que los agentes prohemostáticos puedan disminuir la hemorragia relacionada con el NOAC sin pasar por el efecto inhibitorio de estos medicamentos al proporcionar grandes cantidades de factores II y X. En los pacientes con hemorragia intracerebral se sugiere que aunque los agentes prohemostáticos pueden limitar la extensión de sangrado, su efecto sobre la mortalidad y discapacidad podría ser mínimo ^{69,70,71,72, 73, 74,75}.</p> <p>No hay evidencia clínica sobre la eficacia de terapias CCPa. Sin embargo, la administración del aCCP puede ser razonable como medida de apoyo en los casos de hemorragia grave / potencialmente mortal asociado con los NAOC. Se necesitan más estudios para definir el papel de estos tratamientos.</p>
<p>Concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA®)</p>	<p>Las dosis concentrado de complejo protrombínico activado (FEIBA®) son :una dosis inicial de 50 unidades / kg de peso corporal real con un adicional de 50 unidades / kg que se administra cada 6-12 horas (hasta 200 unidades / kg / día) hasta que el sangrado se detenga. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para evitar la coagulación intravascular diseminada. ^{69, 70,71, 72 y 73}.</p> <p>Este agente, similar a CCP, se utiliza en caso de emergencia de hemorragias asociadas con dabigatrán. Este potente agente procoagulante y hemostático actúa activando directamente la trombina en la superficie de las plaquetas en ausencia de factor tisular. Estudios realizados en animales indican que la administración del factor VII recombinante activado es capaz de revertir de manera eficaz el efecto anticoagulante de dabigatrán. Sin embargo, estudios realizados en primates muestran que el factor VII recombinante activado tiene un efecto modesto en la reversión del sangrado con rivaroxabán. La información sobre apixaban es más limitada, aunque parece que el factor VII recombinante activado y el complejo protrombínico podrían tener utilidad. En su ficha técnica se señala que actualmente no hay experiencia con el uso de de factor VIIa recombinante en pacientes que reciben apixaban, mientras que en la de rivaroxabán se indica que la experiencia clínica es limitada, y las recomendaciones sobre el factor VIIa están basadas en datos no clínicos, de tal forma, que en caso de hemorragia con estos fármacos podría plantearse la readministración de factor VIIa recombinante y ajustar la dosis, dependiendo de la respuesta de la hemorragia.</p>
<p>Factor VII activado recombinante</p>	<p>Aparte de los informes de casos anecdóticos, no hay estudios controlados aleatorizados que confirmen su beneficio en estas situaciones. Por otra parte, hay que tener en cuenta los posibles efectos secundarios graves de rFVIIa, incluyendo: coagulación intravascular diseminada y trombosis sistémica, además del potencial de rFVIIa para precipitar un infarto de</p>

	<p>miocardio; por lo tanto se debe tener precaución en el uso de rFVIIa para el sangrado en los no hemofílicos ^{69,70,71,72, 73 y 74}.</p>
<p>Fragmento de anticuerpo monoclonal específico</p>	<p>Los anticuerpos así como el fragmento que se une al antígeno (Fab), pueden ser utilizados como antídotos para tóxicos y fármacos. aDabi-Fab es un anticuerpo humanizado (fragmento de la región variable) que se une y neutraliza la acción anticoagulante de dabigatrán. Comparte características estructurales con la trombina y no tiene efecto en los test de coagulación Este sería el primer antídoto específico para un anticoagulante de nueva generación que puede convertirse en una herramienta valiosa en pacientes que requieren procedimientos de emergencia. ^{69,70,71,72, 73 y 74}.</p>

5. Material y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura publicada hasta Agosto de 2014 en PubMed, Medline y Tripdatabase , de artículos de revisión, revistas especializadas y de guías de práctica clínica en las principales páginas web con las palabras clave “new oral anticoagulants” , “new oral anticoagulants non valvular atrial fibrillation” , “old versus new oral anticoagulants focus on pharmacology” , “new oral anticoagulants bleeding” , “atrial fibrillation anticoagulation” , “new oral anticoagulants and hemorrhage” .

Se realizó una búsqueda de reportes de eventos adversos en: Food and Drug Administration (FDA), ANMAT, EMA, centros de Farmacovigilancia internacionales ,UpToDate y Clinical evidence.

Se consultó también en libros de farmacología humana: “Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica” de Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker; y “Farmacología humana” de J. Flórez; y también en libros de hematología: “Hematología. Medicina de laboratorio” de Miale J.B; entre otros.

6. Resultados

En la revisión bibliográfica se recuperaron 750 trabajos, de los cuales se seleccionaron 300 que contenían reportes de efectos adversos luego del lanzamiento al mercado de Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán.

Apixabán se descartó ya que no se contó con datos suficientes para poder realizar una comparación.

Dabigatrán etexilato

N: número de pacientes F: femenino M: masculino s/d: sin datos DAB: dabigatrán

Rivaroxabán

N: número de pacientes F: femenino M: masculino s/d: sin datos RIVA: Rivaroxabán

Efecto adverso reportado	N	Edad (años)	Sexo	Tratamiento-Recuperación	Otros datos
Dolor torácico opresivo en reposo; el electrocardiograma mostró FA no controlada y el ecocardiograma un derrame pericárdico severo con ligero compromiso hemodinámico y posible relación con pericarditis aguda.	1	82	F	Se realizó una pericardiocentesis evacuadora urgente. La paciente evolucionó de forma lenta y al alta se prescribió antiagregación sin tratamiento con anticoagulante por hemopericardio con compromiso hemodinámico	Antecedentes: asma bronquial ⁷⁷
Rectorragia	2	72	M	El paciente rotó el tratamiento a rivaroxabán	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸
Epistaxis y hematomas	3	72	M/F	Muerte (previamente se había reducido la dosis a la mitad).	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸
Hemorragia subconjuntival	1	72	M	s/d	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸

Epistaxis a repetición	1	72	M	s/d	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸
Anemia y sangrado digestivo sin patología base que justificara el sangrado	1	72	F	s/d	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸
Episgastralgia	2	72	F	s/d	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁷⁸
Cefalea occipital irradiada por la calota hasta la raíz nasal.	1	55	F	Se suspendió DAB y rotó a acenocumarol. A los 7 días fue dado de alta ,no volviendo a presentar nuevos episodios	Antecedentes: Hiper-tensión, colecistec-tomía, cesárea e histerectomía. Tratamiento concomitante: torasemida y candesartán. ⁷⁹
Hemorragias gastrointestinales graves	81	s/d	M/F	5 muertes	Un paciente con insuficiencia renal y 4 ancianos. ⁸⁰
Reacciones adversas graves	124	s/d	s/d	7 muertes	Australia ⁸¹
Hemorragia intraparenquimatosa frontal izquierda.	1	79	F	Muerte	Dosis utilizada de DAB: 150 mg/12 hs. ⁸²
Muerte	256	s/d	s/d	Muerte	EMA (desde 2008-2012) ⁸³
Confusión progresiva e inestabilidad de la	1	85	F	La TAC reveló un hematoma subdural. Se	

marcha.				realizó una cirugía para drenar el hematoma. La paciente se recuperó. ⁸⁴	
Epistaxis, hematomas y hemorragias digestivas.	163	s/d	M/F	Una muerte por hemorragia gastrointestinal alta.	No específica. ⁸⁵
Hemorragia grave	2	s/d	F	Muerte.	Las dosis de DAB utilizadas fueron 75 mg c/12 hs en una paciente y 110 mg c/12 hs en el otro caso. Se trató de mujeres con bajo peso corporal (40 kg y 45 kg) no representadas en los análisis del estudio RE-LY (peso medio 83 Kg). ⁸⁶
Hemorragia intraalveolar	1	73	M	s/d	Historia de trombocitopenia. ⁸⁶
Hemorragia esplénica espontánea	1	78	F	El paciente recibió 2 unidades de plasma fresco congelado y 2 unidades de glóbulos rojos. Se desconoce la evolución clínica del paciente	s/d. ⁸⁶
Erupción, reacción de hipersensibilidad.	1	20	M	Se resolvió luego de discontinuar el DAB y posterior tratamiento con corticoides vía oral.	La erupción se produjo luego de dos semanas de DAB 150 mg c/12 hs. ⁸⁶
Derrame pleural izquierdo.	1	74	F	El paciente fue intubado y sometido a una	Antecedentes de insuficiencia renal

				toracotomía. Se observó también una coagulopatía grave. El paciente se recuperó.	leve ,de FA y bypass de arteria coronaria ⁸⁶
Hemorragia (la rectorragia fue la más común y un caso de hemorragia intracraneal grave).	44	> de 80	F/M	s/d	Reportes realizados 6 meses después de la aprobación de DAB en Nueva Zelanda y Australia, durante un período de 2 meses. Se identificaron errores de prescripción en aproximadamente el 25% de los casos de hemorragia (insuficiencia renal con un aclaramiento de creatinina <50 ml / min en el 60%, la edad > 80 años en dos terceras partes y el peso corporal <60 kg en más de la mitad de los pacientes que requerían ajuste de dosis). ⁸⁷
Afasia y hemiplejía de comienzo repentino.	1	62	M	La trombolisis se inició 190 minutos después del inicio de los síntomas. El estado neurológico no cambió al principio, pero se deterioró 12 horas más tarde, cuando el paciente cayó en un	

				coma. Una tomografía computarizada detectó una hemorragia lobar. El paciente fue intubado y posteriormente trasladado a la unidad de cuidados intensivos, pero murió dos días después. ⁸⁶	
Hemorragias intraparenquimato-sas bilaterales	1	83	M	Muerte	Se produjo luego de un mes de tratamiento con DAB 150 mg/12 hs ⁸⁸
2 casos de hemorragia digestiva baja. 1 caso sangrado rectal y 1 caso de hematuria.	4	71 ± 9	M/F	s/d	El aclaramiento de creatinina era > 50 ml/min en los cuatro casos. Dos de los cuatro pacientes fueron tratados con DAB 150 mg c/12 hs, mientras que los dos restantes con DAB 110 mg c/12 hs. ⁸⁹
Debilidad, disminución de la ingesta oral, y tos leve. Dos días antes de la presentación, el paciente se había caído de la cama, pero no buscó atención médica.	1	87	M	Los datos de laboratorio revelaron alteraciones electrolíticas, lactato sérico elevado y coagulopatía. A su ingreso a la unidad de cuidados intensivos cardíacos, la frecuencia cardíaca fue irregular a 48 latidos / min y la presión arterial era de 90/50mmHg. El paciente desarro	Antecedentes de FA con CHA2DS2-VASc de 5, insuficiencia cardíaca e hipertensión. Cinco meses en tratamiento con DAB 150 mg c/12 hs. Antecedentes de insuficiencia renal aguda. ⁹⁰

				lló rápidamente hipoxia , empeoramiento y se le administró oxígeno al 70%. Desarrolló bradicardia y no mostró signos de sangrado durante la estadía. Se recuperó	
Exantema pruriginoso en muslo y parte interna del antebrazo.	1	20	M	Luego que se suspendió DAB y se inició tratamiento con corticosteroides orales. la erupción se resolvió. Se reinició profilaxis tromboembólica con warfarina.	DAB150 mg c/12 hs. ⁹¹
Erupción cutánea	1	59	M	La erupción se resolvió 7 días después de la suspensión de DAB ,se rotó el tratamiento a warfarina.	DAB150 mg c/12 hs. El paciente había tomado DAB durante 5 días antes de la erupción. No tenía alergias conocidas, creatinina sérica y función hepática fnormales. La frecuencia de reacciones dermatológicas por DAB se estima inferior a 0,1%. ⁹²
Caída del lado derecho de la cara, afasia y alteración del estado mental.	1	54	M	Se administra Factor IX y VII por recomendación de hematología. Se suspendió DAB y rotó a aspirina 325 mg/d, luego recibió 7 días de enoxaparina 40 mg y se	Hipertensión arterial tratado con atenolol 25 mg/d, FA (sometido a una ablación 11 días antes de la admisión), y reflujo

				dio de alta con 5mg/d de warfarina.	gastroeso-fágico tratado con omeprazol 20 mg/d. Recibía DAB150 mg c/12 hs. ⁹³
Dolor abdominal y un historial de 3 días de sangrado rectal.	1	84	F	Fue diagnosticada con fecaloma. Desarrolló hemorragia rectal masiva unas pocas horas después de la evacuación del fecaloma. Muerte.	Peso 40 kg. Había sido tratada durante 4 meses con DAB 75 mg c/12 hs asociada con amiodarona, 200 mg/d La AUC del DAB se incrementa cuando se administra junto con amiodarona, que es un fuerte inhibidor de la P-glicoproteína, de los cuales DAB es un sustrato. ⁹⁴
Epistaxis recurrentes	1	89	F	Cauterización nasal, luego se interrumpió el tratamiento y el resultado fue favorable, se recuperó.	Peso 45 kg, había sido tratada durante 5 meses con DAB 110 mg c/12 hs. La función renal estaba disminuída y es probable que haya causado acumulación de la droga. ⁹⁴
Hemopericardio	1	70	M	Recuperación sin secuelas.	Primer informe de sangrado pericárdico potencialmente mortal temporalmente relacionado DAB. ⁹⁵

Hemorragia intracraneal.	1	85	M	El paciente recibió 27,5 unidades / kg de concentrado de complejo de protrombina activada. Tras el alta el paciente desarrolló un accidente cerebrovascular isquémico.	Administración de DAB 150 mg c/12 hs. La última dosis de DAB fue aproximadamente 14 horas antes de la llegada al hospital. ⁹⁶
Hemorragias fatales y sangrado leve	6	s/d	s/d	2 hemorragias fatales	4 casos de sobredosis con DAB de entre 1800 a 3900 mg. ⁹⁷
Perforación del colon	1	77	M	Recibió concentrados sanguíneos, y diálisis durante 3 horas. Fallo multiorgánico, desarrolló una coagulación intravas-cular diseminada, y murió el día de admisión.	DAB 150 mg /12 hs. Fibrilación auricular, hipertensión y cardiomiopatía no isquémica y una creatinina sérica basal de 0,9 mg / dl. ⁹⁸
Hemorragia de una úlcera crónica de las extremidades inferiores	1	65	M	Hemodiálisis. Muerte.	DAB 150 mg c/12 hs, antecedentes de FA, , hipertensión arterial, y abuso de alcohol. ⁹⁸
Hemorragia subdural y subaracnoidea causada por una caída.	1	86	M	Diálisis intermitente, se recuperó y fue dado de alta	DAB 150 mg c/12 hs, y clopidogrel 75 mg/día, antecedentes de FA, , hipertensión arterial, y enfermedad coronaria. ⁹⁸

Hemorragia subaracnoidea y fractura de la cuarta vértebra cervical producto de una caída.	1	81	F	Hemodiálisis, Presentó un efecto rebote de la concentración de DAB, se la derivó a otro centro y luego fue dada de alta	DAB 150 mg c/12 hs, antecedentes de FA, , hipertensión arterial, y lupus eritematoso. ⁹⁸
Hemorragia digestiva con dolor abdominal.	1	77	F	Hemodiálisis intermitente, función renal normal. Se recuperó.	DAB 150 mg c/12 hs y aspirina 81 mg/d, antecedentes de FA, hipertensión arterial, e hipotiroidismo. La última dosis de DAB había sido 4 días antes del ingreso. ⁹⁸
Hematoma subdural producto de una caída.	1	94	M	s/d	Siete meses antes de la admisión, se había iniciado un régimen de DAB 150 mg c/12 hs ⁶⁶
Perforación transeptal	1	67	M	El evento se presentó durante el procedimiento de ablación, requirió pericardiocentesis de urgencia. Recibió 26 U / kg de FEIBA durante 15 minutos. A los pocos minutos de completar la infusión cesó la hemorragia.	Dos ablaciones previas. Recibía DAB 150 mg c/12 hs. La última dosis de DAB recibida fue 7 horas antes del procedimiento. ⁹⁹
124 reportes (47 casos de hemorragias graves: 30 en el tracto y 6 casos de hemorragia intracra-neal grave).	203	s/d	s/d	s/d	Australia. ¹⁰⁰

Efectos adversos reportados	N	Edad (años)	Sexo	Tratamiento-Recuperación	Otros datos
Angiodema y edema Alérgico.	s/d	s/d	s/d	s/d	En los ensayos de fase III agrupados, estos eventos fueron poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$). ¹⁰¹
Hemorragia severa	2	s/d	s/d	s/d	s/d ⁸⁷
Sangrado	5	12 o menos	s/d	No especifica tratamiento, no hubo muertes.	Exposición crónica. ⁹⁷
Hemorragia nasal recurrente.	1	55	M	Durante el día el paciente presentaba hasta cinco episodios de sangrado leve nasales que se detenían con presión directa y taponamiento simple. Sin embargo, esa noche, el paciente experimentó severa hemorragia nasal posterior que requiere taponamiento nasal. Después de 24 horas sin RIVA o recurrencia de la hemorragia, el paciente se consideró estable y fue dado de alta.	s/d ¹⁰²
Hemorragia subaracnoidea aguda y hemorragia intraventricular	1	84	F	s/d	RIVA 20 mg/día Historia de FA , Alzheimer, hipertensión, diabetes y EPOC. ¹⁰³

Sangrado	1	88	F	Hospitalizado a causa de una insuficiencia cardíaca y un estado epiléptico no convulsivo, fue tratado con valproato, mirtazapina, nebivolol, digoxina, lisinopril, gliclazida y amlodipina.	Luego de 3 días de la administración del rivaroxabán. Probables causas de la actividad anti-coagulante aumentada: insuficiencia renal, bajo índice de masa corporal, edad avanzada e interacciones farmacológicas de RIVA con mirtazapina, valproato y amlodipina. ¹⁰⁴
Fatiga y dolor abdominal después de toser.	1	75	F	Se diagnosticó hematoma espontáneo de la vaina del recto. Fue intervenida quirúrgicamente y se recuperó luego de la misma.	El paciente había iniciado 3 días antes el tratamiento con RIVA 20 mg /d (sin ajuste renal dado que el clearance de creatinina era mayor de 50 ml / min. ¹⁰⁵
RAM graves	750	s/d	s/d	58 muertes.	Alemania, año 2013. ¹⁰⁶
Hemorragia y otros efectos	5	s/d	s/d	s/d	Panamá, hasta 2013 ¹⁰⁷
Malestar generalizado y empeoramiento de la afasia expresiva producto de un infarto previo.	1	60	M	El paciente recibió levetiracetam para profilaxis de convulsiones y una unidad de plasma fresco congelado, junto con una dosis	Antecedentes de FA paroxística, hipertensión, gota, glomeruloesclerosis

				<p>subcutánea de 10 mg de vitamina K. Se repite la tomografía computarizada 8 horas después de la aparición de los síntomas sin notar cambios. Se administró vitamina K 10 mg vía subcutánea el segundo y tercer día. Hubo una mejoría leve de la afasia y el paciente fue dado de alta al 4 día de hospitalización para empezar rehabilitación. A los cinco días se inició aspirina 81 mg , dos semanas más tarde rotó a DAB.</p>	<p>segmentaria y focal, ACV hemorrágico previo que resulta en dolor abdominal crónico. Dosis de RIVA de 15 mg/día.¹⁰⁸</p>
--	--	--	--	--	--

Warfarina

N: número de pacientes F: femenino M: masculino s/d: sin datos WAR: Warfarina

Casos reportados	N	Edad (años)	Sexo	Tratamiento-Recuperación	Otros datos
Necrosis cutánea por WAR y trombosis aguda de dedos del pie izquierdo.	1	86	F	Desde el primer día de hospitalización se suspendió la warfarina y se inicio anticoagulación con enoxaparina, además de tratamiento de soporte, al tercer día del ingreso la paciente falleció por enfermedad isquémica crónica.	Múltiples comorbilidades: insuficiencia cardíaca severa, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. WAR: 5mg/día. ¹⁰⁹
Hemorragias (la mayoría de tipo gastrointestinal)	10.840	≥ 66	F/M	1963 fallecieron. La mortalidad fue mayor entre los pacientes	Eventos detectados sobre un total 125.195

				ingresados en el hospital por una hemorragia intracraneal.	pacientes tratados desde 1997 al 2008 en Ontario. Las tasas de hemorragia fueron más altas en los primeros 30 días de tratamiento con warfarina. El riesgo de hemorragia en los pacientes mayores de 75 fue mayor que entre los pacientes de 75 años años o menos. ¹¹⁰
Hemorragias (entre ellas: 13 sangrados menores y 9 casos de sangrado mayor. □	139	64	80 (F) 59 (M)	s/d	Enfermedades concomitantes: hipertensión arterial, fallo cardíaco y enfermedad coronaria. ¹¹¹
Hemorragia retrope-ritoneal.	1	84	F	Al ingreso presentó un RIN de 10,4. Recibió 10 mg de vitamina K por vía oral, fue transfundida con 3 unidades de plasma fresco congelado y 2 unidades de concentrado de hematíes. Tanto la warfarina y AREDS se interrumpieron y fue dada de alta cuatro días después de un centro de	Antecedentes de FA, hipotiroidismo, glaucoma, cirugía de cataratas, y artroplastia total de cadera. Inició tratamiento en Mayo de 2010 con WAR y en Marzo de 2013 inició tratamiento

				rehabilitación subaguda.	con AREDS (suplemento vitamínico oral con cobre; zinc; y altas dosis de vitaminas A, C, y E), para tratar la degeneración macular. 19 días después de iniciar el tratamiento con AREDS comenzó con molestias y se le detectó la hemorragia. ¹¹²
Hematuria macroscópica y equimosis generalizadas.	1	60	M	El paciente consulta en un hospital regional en donde le diagnostican una infección de vías urinarias. Recibe ciprofloxacina 500mg/12hs . Por persistencia de la hematuria le suspenden la WAR. Se inicia tratamiento con 4 unidades de plasma y al finalizar la cuarta unidad el paciente presenta una reacción anafiláctica. No se especifica evolución.	WAR 5mg/día y amiodarona 200mg/día por FA, losartán 50mg/ 12 hs, amlodipina 5mg/ 12 hs, e hidroclorotiazida 25mg/día para hipertensión . ¹¹³
Hemorragia rectal con caída de la hemoglobina a 8,3 g/dl	1	68	M	Se transfundió 1 U de plasma fresco congelado. La colonoscopia mostró la presencia de abundante material hemático, sin que fuera posible identificar el	Hombre de 96 kg de peso, con hipertensión y diabetes mellitus, infarto de miocardio de cara

				<p>origen de la hemorragia a causa de la inestabilidad del paciente. Se suspendió la administración de warfarina y prasugrel y se le administró vitamina K. Al cabo de 24 h, el paciente sufrió un nuevo episodio de melenas con deterioro hemodinámico. La colonoscopia mostró una úlcera sangrante en el colon transverso, que se trató con la aplicación de un clip; 2 h después, el paciente sufrió un paro cardíaco debido a una FA seguida de asistolia, y falleció a pesar de la administración de líquidos y la reanimación cardiorrespiratoria</p>	<p>anterior con elevación del segmento ST, complicado con disfunción ventricular izquierda grave. Implantación de un <i>stent</i>. Tratamiento antiagregante plaquetario doble con ácido acetilsalicílico y prasugrel. Por la FA, anticoagulación con con warfarina. ¹¹⁴</p>
<p>Hemiparesia izquierda como producto de ACV isquémico de origen cardioembólico.</p>	1	76	F	<p>En el TAC se evidenció una zona de infarto a nivel occipital derecha. Se le inició WAR 5 mg/día. Un mes después la paciente presentó cefalea y deterioro cognitivo progresivo y rápido. El TAC evidenció un hematoma intraparenquimatoso a nivel temporoparietal izquierdo. Luego de administrarle 2 unidades de plasma fresco</p>	<p>Antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión y arritmia cardíaca por FA crónica. ¹¹⁵</p>

				congelado, se le realizó un drenaje del hematoma. La paciente no tuvo una evolución neurológica satisfactoria y falleció en la segunda semana postoperatoria.	
--	--	--	--	---	--

Acenocumarol

N: número de pacientes F: femenino M: masculino s/d: sin datos ACE: Acenocumarol

Casos reportados	N	Edad (años)	Sexo	Tratamiento-Recuperación	Otros datos
Pérdida del estado de alerta	1	75	F	Se realizó una TAC donde se observó un hematoma subdural y hematomas parenquimatosos frontal y temporal izquierdo con efecto de masa. Se inició tratamiento a base de plasma fresco congelado 1 U c/ 8hs y vitamina K 50 mg/día. Los tiempos de coagulación se normalizaron a las 60 hs. Luego se sometió a la paciente a un drenaje del hematoma subdural sin complicaciones. Su evolución post operatoria fue satisfactoria y fue dada de alta del servicio de terapia intensiva.	HTA sistémica tratada con amlodipina, FA crónica tratada con digoxina 0,25mg/día, anti-coagulada con ACE 4mg/día. ¹¹⁶
Deterioro de la función renal y	1	75	M	La biopsia mostró cambios histológicos compatibles	Recibió terapia con ACE durante

necrosis cutánea				con necrosis inducida por ACE. Los niveles de proteína C y S fueron normales.	7 años por FANV. Recibió Diclofenac por dolor en rodilla .Dos días más tarde se pre-sentó al servicio de urgencias. ¹¹⁸
Síndrome de DRESS	1	85	M	Los resultados de laboratorio mostraron niveles elevados de creatinina, glucosa, urea, RIN, glitamiltranspeptidasa gamma y eosinofilia. Se suspendió el ACE y se trató con enoxaparina, corticoesteroides sistémicos y antihistamínicos. Un mes después las lesiones de la piel habían desaparecido y los parámetros de laboratorio se habían normalizado.	El evento adverso se presentó 6 semanas más tarde de iniciar el tratamiento con acenocumarol. ¹¹⁹
Lesiones cutáneas purpúricas en cara posterior de pierna derecha, asociadas a induración e intenso dolor local, de dos meses de evolución. Varias semanas tras los primeros síntomas, notó la aparición de una úlcera que rápidamente se cubrió con una	1	80	F	Debido a que no existía deficiencia de proteína C o S, ni alteraciones en los niveles de hormona paratiroidea, calcio y fosfato sérico, se estableció el diagnóstico de calcifilaxia atípica. El tratamiento con ACE fue suspendido y se indicó anticoagulación con enoxaparina 1mg/kg c/ 12 hs, presentando rápida mejoría de la infiltración y	Antecedentes de diabetes mellitus, asma bronquial, hipertensión arterial y FA. Tratamiento concomitante: paracetamol, omeprazol, diltiazem, metformina, bromuro de tiotropio y formoterol/budesonida. ¹²⁰

escara ne-crótica. En ese mis-mo momento, refirió la aparición de lesiones cutáneas similares, intensamente dolorosas en la pierna contralateral.				dolor cutáneo. Se observó además la progresiva curación de la úlcera.	
Súbita disminución de fuerzas del hemicuerpo derecho y dificultad para hablar	1	58	F	La resonancia magnética de encéfalo mostró 2 hematomas recientes, además de una microhemorragia. La paciente fue tratada con plasma fresco congelado (4 unidades) y vitamina K intravenosa (30 mg), lo que revirtió la anticoagulación en 4 horas. Evolucionó favorablemente, sin complicaciones médicas.	Fumadora de 10 cigarrillos al día, con antecedentes de HTA tratada con enalapril 20 mg/día, fibrilación auricular tratada con acenocumarol y dislipidemia sin tratamiento farmacológico. ¹²¹
Cefalea holocránea de moderada intensidad, seguida por una súbita pérdida de sensibilidad del hemicuerpo izquierdo.	1	72	F	Se realizó una RMN que confirmó 3 hematomas recientes. Se decidió no revertir la anticoagulación. Evolucionó en forma favorable, sin complicaciones médicas ni neurológicas.	Antecedentes de HTA tratada con atenolol 100 mg/día y FA anticoagulada con ACE. ¹²¹
Súbito dolor abdominal intenso que comenzó en epigastrio y se irradió posteriormente a la fosa iliaca izquierda, acompañ	1	70	M	Dentro de los parámetros laboratorio se destacó una actividad de protrombina inferior al 6% y un RIN de 6,34, la fórmula leucocitaria era normal. Ante la sospecha radiológica de hematoma intramural de	Antiguo fumador, con antecedentes de miocardiopatía dilatada y FA crónica, en tratamiento con ACE, digital y diuréticos. ¹²²

a-do de náuseas.				<p>intestino delgado, el paciente fue tratado con dieta absoluta durante 3 días. Adicionalmente se suspendió el tratamiento con ACE y se administró vitamina K con el objetivo de normalizar los parámetros de coagulación. El paciente presentó una evolución satisfactoria, sin complicaciones. En un TC de control realizado 15 días después, se comprobó la completa desaparición de la imagen sospechosa del TC previo.</p>	
16 ACV, 5 embolias sistémicas, 46 sangrados menores, 4 sangrados mayores y 14 eventos de menor gravedad.	263	73	M	<p>18 muertes, una de las cuales se pudo relacionar con la ocurrencia de ACV y una muerte por sangrado. El resto fueron por deterioro del estado general, isquemia mesentérica, neumonía multifocal, insuficiencia cardíaca en los 3 meses previos, insuficiencia renal crónica.</p>	<p>263 pacientes recibieron ACE en promedio durante 32,8 meses. Dentro del primer mes del diagnóstico de FA, 112 pacientes (42,6%) iniciaron anticoagulación oral; 32 pacientes (12,2%) lo hicieron entre el primer y sexto mes luego del diagnóstico y 119 (45,2%) pasados los 6 meses.¹²³</p>

7. Conclusión

En un comienzo los nuevos anticoagulantes orales llegaron con la promesa de revolucionar la terapia antitrombótica, sin embargo, la utilización de los mismos en la práctica clínica ha demostrado que los cumarínicos (Acenocumarol y Warfarina) presentan algunas ventajas a la hora de decidir el anticoagulante a utilizar.

Su principal inconvenientes es que no tienen antídoto ni tratamientos específicos eficaces para los sangrados severos ligados a su uso, a diferencia de los anticoagulantes con más experiencia de uso, la WARy el ACE, cuyo antídoto es la vitamina K.

Por otra parte, no es posible la monitarización de los anticoagulantes no AVK: no hay ningún test accesible que lo permita. Ni el RIN ni el TPT se correlacionan con la dosis.

En los tres ensayos clínicos pivotaes de los NAOC (RELY, ARISTOTELE y ROCKET) hubo ciertas limitaciones: los pacientes a los cuales están destinados en la indicación de profilaxis de ictus en pacientes con FANV son de edad avanzada, están polimedicados y además tienen ciertas comorbilidades propias de la edad como disminución de la función renal que los hace más propensos a las hemorragias.

Los pacientes en tratamiento con dabigatrán, rivaroxabán y apixabán tienen sangrados severos con la misma frecuencia que los tratados con ACE o WAR en los ensayos clínicos.

Numerosos episodios de sangrado grave, incluso mortales, con los NOAC han sido notificados desde el inicio de su comercialización, las recomendaciones sobre el manejo de los sangrados en pacientes que toman estos fármacos se basan principalmente en parámetros farmacológicos y en los datos experimentales obtenidos de los escasos estudios realizados con animales o voluntarios sanos. La experiencia clínica al respecto es también escasa.

En el caso de ACE o WAR se sabe cómo se debe actuar ante un sangrado, cuándo hay que administrar su antídoto, la vitamina K, accesible y fácil de administrar, cuándo y cómo suspender, reanudar o cambiar la dosis. Los pacientes en tratamiento con ACE o WAR también tienen experiencia en qué conviene hacer tanto en la vida cotidiana como en lo relativo a su atención sanitaria, incluyendo si sangran.

Los NAOC pueden ser una alternativa terapéutica en pacientes con contraindicación de tomar WAR o ACE, que no pueden seguir la monitorización requerida del RIN, o en los cuales el control es pobre a pesar de todos los esfuerzos.

Se recomienda no cambiar de anticoagulante en los pacientes que están bien controlados con WAR o ACE y que presentan un RIN en niveles adecuados por encima del 65% del tiempo de tratamiento.

En el caso de pacientes mal controlados con ACE o WAR se debería identificar la causa del control inadecuado, si se trata de falta de adherencia terapéutica, no es de esperar que el cambio a un NAOC mejore el tratamiento.

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

No siempre lo nuevo que ofrece el mercado es mejor que lo que ya está instaurado desde hace años. Siempre que se comienza a utilizar un nuevo fármaco, los datos sobre seguridad se limitan a un corto tiempo de uso, no conociéndose su seguridad a medio y a largo plazo; quizá falten años de experiencia para poder hablar de un anticoagulante que sea "ideal".

8. Bibliografía

1. Mateo, J. (2013). Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*, 13(C),33-41. Recuperado de: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342/> Consultada el 9 Marzo de 2014.
2. Sedano, M. C. y Flórez, J. (2005). Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis. En J. Flórez , J.A. Armijo y A. Mediavilla, *Farmacología humana* (5ª ed.) (cap. 45, pp. 891-919). Barcelona: Elsevier Masson.
3. King, M. W. (2013). La página de bioquímica médica. Recuperado de: <http://themedicalbiochemistrypage.org/es/blood-coagulation-sp.php>. Consultada el 9 Marzo de 2014.
4. Córdoba Mascuñano, R. (2010). Alteraciones en la hemostasia nuevos conceptos y aspectos prácticos. En A. Pérez Ferrer y F. Gilsanz Rodríguez, *Medicina transfusional* (cap.9, pp.83-98). Madrid: Médica Panamericana.
5. Venturino, J., Puia, S. y Rey, E.(2007).Manifestaciones bucales en pacientes con discracias sanguíneas. En E.L, Ceccotti y R. Sforza, *El diagnóstico en clínica estomatológica* (cap. 27, pp. 375-392). Buenos Aires: Médica Panamericana.
6. Herrero Lopez, A., Silgado G., Carrizosa Carmona F., San Pedro Cejas J. M. (1999). Inhibidores de la función plaquetaria. En, F. Barranco Ruiz, J. Blasco Morilla, A. Mérida Morales, M.A Muñoz Sanchez, A. Jareño Chaumel, J. Cozar Carrasco... J.C Rodriguez Rodriguez. *Principios de Urgencias, Emergencias y Cuidados Críticos* (cap 6.5). España: S.L. ALHULIA. Recuperado de: <http://tratado.uninet.edu/c060502.html>. Consultada el 9 Marzo de 2014.
7. Arias, J., Giner, J. y Balibrea, J.L.(2004). Hemorragias y Hemostasia quirúrgicas. En J.Arias, M.A Aller, E. Fernández Miranda, J. I Arias y L. Lorente, *Propedeútica quirúrgica: preoperatorio, operatorio y postoperatorio* (cap. 25, pp. 325-338). Madrid: Tébar.
8. Medicina molecular de FIBAO. (2008). Coagulación. Recuperado de: <http://medmol.es/temas/75/> . Consultada el 9 Marzo de 2014.
9. Miale, J. B. (1985). Hemostasia y coagulación sanguínea. En *Hematología. Medicina de laboratorio* (cap.17, pp 861-966). Barcelona: Reverté.
10. Sánchez Moreno, A. Factores de la coagulación. Recuperado de: <http://es.scribd.com/doc/32406724/factores-coagulacion>. Consultada el 9 Marzo de 2014.
11. Herreías Gutiérrez, J.M., Díaz Belmont, A. y Jiménez Saénz, M. (1996). Fisiología de la coagulación en las enfermedades hepáticas. En *Tratado de hepatología* (cap. 12, pp.133-152). Universidad de Sevilla.España.
12. Silva García, M.D.C.,García Bermejo, J., Silva García, L.,Navarro Espigares, J.L.,Carillo Pardo, C.I, Mesa Lopez, V.A.,Ochoa Guerra, O., Castilla Álvarez M.D.C.,... (2006). Hematología y coagulación. En *Técnico especialista en Laboratorio* (cap.13, pp.353-400). Sevilla: Mad.
13. Centro de artigos. El factor tisular, Estructura, Funciones, Ubicación, Tromboplastina, Interacciones. Recuperado de: http://centrodeartigos.com/articulos-para-saber-mas/article_45686.html. Consultada el 11 Marzo de 2014.
14. Bermúdez Meneses, P.(2003). Medicamentos que alteran la coagulación sanguínea. Recuperado de: <http://sibdi.ucr.ac.cr/boletinespdf/cimed13.pdf>. Consultada el 11 Marzo de 2014.

15. Laboratorio médico las Americas. Factor VII de la coagulación. Recuperado de: http://www.lablasamericas.com.co/site/index.php/seccion/view/hematologia_coagulacion/examene/H02/F090. Consultada el 11 Marzo de 2014.
16. Thomson PLM. (2011). Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Recuperado de: <http://www.salud180.com/sustancias/factor-ix-de-la-coagulacion-humana>. Consultada el 11 Marzo de 2014.
17. Shattil, S. J. (1992). Trastornos de la función plaquetaria. En M.C. Boxaca, S. Fernandez Castelo, L. B. De Guerrero, A. Kaufman, D. S. Klajn, N. G. Meeroff y U. Patrone, *Medicina interna* (2ª ed.) (cap.247, pp 1405-1412). Argentina: Médica Panamericana.
18. Oliver, A. y Sierra, P. V. (2010). Fisiología de la hemostasia. En J.V. Llau, M. Basora, A. Gómez y V. Moral, *Tratado de Medicina Transfucional Perioperatoria* (cap.5, pp.49-65). Barcelona: Elsevier.
19. En Pérez Arellano, J. L. (2013). Fisiopatología general de la hemostasia (I). Principios generales y exploración. En *Manual de patología general* (7ª ed.) (cap. 55, pp. 389-438) Barcelona: Elsevier Masson.
20. Korolkovas, A. y Burckhalter, J. H. (1983). Agentes Hematológicos. En *Compendio esencial de química farmacéutica* (cap. 23, pp.419-445). Barcelona: Reverté.
21. Gil, J., Mio, M. P., Fernandez Ruiz, A., y López, A. (2002). Trastornos de la coagulación. En L. M. Torres, J. Álvarez, A. Artigas F. J. Belda, B. Bonet, T. Caparrós, M. Espino, J. Gil, F. Murillo y M. A. Sanz, *Cuidados críticos y emergencias* (cap. 41, pp.1278-1328). España: Arán
22. Mendoza Patiño N. (2008). Fármacos que modifican la actividad hemostática. En *Farmacología médica* (pp.502-513). México: Médica Panamericana.
23. Lorenzo, P., Moreno, A., Lizasoain, I., Leza, J.C., Moro, A., y Portolés, A. (2008). Farmacología de la trombosis y la hemostasia. En *Velázquez. Farmacología básica y clínica* (18ª ed.) (cap.45, pp.762-790). Madrid: Médica Panamericana. (Autores cap no especifica).
24. Alguacil Merino, L.F e Iglesias Dorado, I. (2008). Farmacología del sistema sanguíneo. En M. Betés, M. Durán, C. Mestres y M. R. Nogués, *Farmacología para fisioterapeutas* (cap. 11, pp. 111-121). Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana.
25. Majerus, P.W. y Tollefsem, D.M (2007). Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios. En L. Laurence, J. S. Brunton y K.L Parker, Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica* (11ª ed.) (cap. 54, pp. 1467- 1488). Colombia: Mc Graw- Hill interamericana.
26. Laboratorio Recalciné S.A. (2009). Folleto de información al profesional. Acebron 1 mg. Recuperado de: http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/F_17718-09.pdf. Consultada el 11 Abril de 2014.
27. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2011). Ficha técnica. Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf. Consultada el 11 Abril de 2014.
28. Fontcuberta, J. y Tamargo, J. (2003). Tratamiento anticoagulante oral: consideraciones farmacológicas. En *Terapia anticoagulante oral (TAO)* (pp.61-73). Barcelona: Press Line.
29. Argentina. Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T. (2011). Disposición N° 2859. Recuperado de: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2859-12.pdf. Consultada el 12 Abril de 2014.

30. Durán Parrondo, C., Rodríguez Moreno, C., Tato Herrero, F., Alonso Vence, N., Lado Lado, F.L. (2003). Anticoagulación oral. *Anales de Medicina Interna*, 20, (7), pp. 377-384. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992003000700010&script=sci_arttext . Consultada el 11 Abril de 2014.
31. Monés Xiol, J. (2010). Procedimientos y pruebas diagnósticas en patología digestiva. En *Comprender las enfermedades del esófago y el estómago* (pp.133-152). Barcelona: Amat.
32. Vasudevan, D.M., Sreekumari, S., Vaidyanathan, K. (2011). Proteínas plasmáticas. En *Texto de Bioquímica* (6ª ed.)(cap. 28, pp. 329-338). Mexico. Cuéllar Ayala.
33. Tiempo de Protrombina (TP) y Ratio Internacional Normalizada (INR). Recuperado de: <http://www.labtestsonline.es/tests/PT.html?mode=print>. Consultada el 11 Abril de 2014.
34. Falabella Falabella, Francisco.(2004). Hemostasia. En Falabella Falabella, F., Cuéllar Ambrosi, F., *Hematología* (6ª ed.) (cap. 26, pp. 207-244). Colombia: CIB.
35. Interpretación de la información bioquímica. <http://www.infobioquimica.com/wrapper/CDInterpretacion/te/bc/369.htm>. Consultada el 11 Abril de 2014.
36. Escolar Albadalejo, G., García Frade, J., Lopez Fernandez, M. F., Roldán Schilling, V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Recuperado de: http://www.sehh.es/documentos/varios/Actualizacion_Guia_Nuevos_Anticoag_Orales_05112012.pdf. Consultada el 11 Abril de 2014.
37. Mateo, J. (2013). Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*, 13(C),33-41. Recuperado de: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-supapel/articulo/90194342/>. Consultada el 11 Abril de 2014.
38. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (2013). Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Recuperado de: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criteriosanticoagulantes-orales.pdf>. Consultada el 20 Abril de 2014.
39. Marco, P., Tarín F. y Lucas, J. (2008). Nuevos anticoagulantes orales: características de las moléculas, mecanismos de acción, farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Revista Medicina clínica*, 131(2), 66-69. Recuperado de http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13130207&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=2&ty=143&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=2v131nSupl.2a13130207pdf001.pdf. Consultada el 15 Mayo de 2014.
40. Buitrago, A. F., Gómez, M., Soto, M., Díaz, J. H. (Julio/Agosto 2012). Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular. *Revista Colombiana de Cardiología*, 19(4), 184-191. Recuperado de: <file:///C:/Users/Ludmila/Documents/v19n4a6.pdf>). Consultada el 15 Mayo de 2014.
41. Galindo Ruerda, M. (2011). Dabigatrán. Fibrilación auricular no valvular. Recuperado de: <http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/223029-dabigatran.pdf>. Consultada el 15 Mayo de 2014.
42. Castillo Lizarraga, M.J.(2012). Nuevos anticoagulantes: ¿cuándo, dónde y cómo?. Recuperado de: <http://cursocardio.com/descargas/curso2012/08%20%20NUEVOS%20ANTICOAGULANTES.pdf>. Consultada el 15 Mayo de 2014.
43. Piñón, E. (2013). Edoxabán. Una nueva alternativa en la anticoagulación oral. Recuperado de:

- <http://www.cardioatrio.com/index.php/flash-de-actualidad-trombo/4052-edoxaban-una-nueva-alternativa-en-la-anticoagulacion-oral>. Consultada el 15 Mayo de 2014.
44. España. Vademecum. XARELTO Comprimido recubiertos con película 10 mg. Ficha completa. Recuperado de: http://www.vademecum.es/medicamento-xarelto_ficha_32780. Consultada el 15 Mayo de 2014.
 45. España. Vademecum. Apixabán. Información general. Recuperado de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-apixaban-b01af02>. Consultada el 15 Mayo de 2014.
 46. Argentina. Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T. (2012). Disposición N° 2221. Recuperado de: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2859-12.pdf. Consultada el 7 Mayo de 2014.
 47. España. Vademecum. Dabigatrán etexilato. Información general. Recuperado de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-apixaban-b01af02>. Consultada el 20 Mayo de 2014.
 48. España Vademecum de la a la z. Dabigatrán. Recuperado de: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/d077.htm>. Consultada el 19 Mayo de 2014.
 49. Boehringer Ingelheim limitada. Pradaxa. Recuperado de: http://www.medicamentosplmchile.com/productos/pradaxa_capsulas_duras.htm. Consultada el 30 Mayo de 2014.
 50. Janssen Pharmaceuticals.(3/2014). XARELTO (rivaroxaban) tablet, film coated. Recuperado de: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=10db92f9-2300-4a80-836b-673e1ae91610#section-12.1>. Consultada el 15 Mayo de 2014.
 51. Argentina. Ministerio de Salud, Secretaria de políticas, Regulación e Institutos. A.N.M.A.T. (2013). Disposición N° 3597. Recuperado de: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2013/Dispo_3597-13.pdf. Consultada el 15 Mayo de 2014.
 52. Argentina. Infobioquímica. Tiempo de trombina. Recuperado de: <http://www.infobioquimica.com/wrapper/CDInterpretacion/te/bc/372.htm> . Consultada en Mayo de 2014.
 53. Boehringer Ingelheim. (Enero 2013). Guia de prescripción de Pradaxa para la prevención del ictus en fibrilación auricular. Recuperado de: http://www.anticoagulante.es/web/pdf/HR_1BIPG004_PrescribersGuide_L16_SPAF1.pdf. Consultada el 15 Junio de 2014.
 54. María Angeles Busturia. Estudios hormonales. Análisis clínicos. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Recuperado de: <http://laboratoriobusturia.com/tiempo-de-tromboplastina-parcial-activado-ttpa/> . Consultada el 15 Junio de 2014.
 55. Prieto S., Ceresetto J. (2010). Fibrilación auricular y terapéutica anticoagulante. Revista médica universitaria, 6(1), 1-26. Recuperado de: http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/3196/prietormu6-1.pdf. Consultada el 15 Junio de 2014.
 56. Elizari, M.V. (2005). Consenso de fibrilación auricular. *Revista Argentina de cardiología*, 73(6), 469-485. Recuperado de: <http://www.sac.org.ar/files/files/73-6-14.pdf>. Consultada el 15 Junio de 2014.
 57. Díaz Sánchez, S. (2009). Anticoagulación en la fibrilación auricular. Recuperado de: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1757/44/00440048_LR.pdf. Consultada el 15 Junio de 2014.

58. Abellan Van Kan, G., Abizanda Soler, P., Bajo Peñas, L., Cabrera Pajarón, M., Dios Estrella Cazalla, J., Esteban Gimeno, A. B, Lopez Pineiro, C.,... (2007). Fibrilación Auricular. Anticoagulación. En J. C. Miñana Climent, M. Fernández Fernández, M. Alonso Álvarez y E. San Cristóbal Velasco, *Tratado de geriatría para residentes* (cap.33, pp.343-348). Madrid: International Marketing & Communication (M&C).
59. López Farré, A., Macaya, M.C. (2009). La fibrilación auricular. En J. Tamargo y E. Delpón, *Libro de la salud cardiovascular* (cap. 46, pp. 405-417). España: Fundación BBVA.
60. Arauz Góngora, A. (1998). Prevención de eventos embólicos cerebrales en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Archivos de neurociencia*, 3(3), 135-139. Recuperado de: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method= showDetail&id_articulo=4586&id_seccion=21&id_ejemplar=511&id_revista=5. Consultada el 15 Junio de 2014.
61. Dotor Gracia, M., Padilla Marín, V. y Pozo Muñoz Francisco. (2013). Recomendación para el manejo de pacientes con nuevos anticoagulantes orales (NACO).
62. Siegal, D. M., Crowther, M. A. (2013). Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *European Heart Journal*, 34, 489-500.
63. Martín, L., Vega Coca, M. D, Márquez Peláez, S, Navarro Caballero, J., Rodríguez López, R., Romero Tabares, A., Beltrán Calvo, C. y Molina López, T., Farmacéutica. (2012). Nuevos anticoagulantes orales para la prevención del ictus y la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular. En Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. España. Recuperado de: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_20122_ACOs_def.pdf. Consultada el 15 Junio de 2014.
64. Imízcoz Zubigaray, M. A. y Erviti López, J. (2011). ¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular? *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, 19(3), 29-44. Recuperado de: http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/BIT/Vol+19/BIT+Vol+19+n+3.htm. Consultada el 15 Junio de 2014.
65. Abad, I., Ariz, M.J., Azparren, A., Celaya, M.C., Erviti, J., Garjón, J., Gorricho, J., López, A., Montoya, R., Moreno, M. y Muruzabal, L. (2013). Informe de evaluación terapéutica. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra.
66. Chang D.N., Dager W.E. y Chin, A.I. (2013). Removal of Dabigatran by Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 61(3):487-489.
67. Esnault, P., Gaillard, P.E, Cotte, J., Cungi, P.J., Beaume, J. y Prunet, B. (2013). Haemodialysis before emergency surgery in a patient treated with dabigatran. *British Journal of Anaesthesia*, 111(5), 776-777.
68. Carrizo, A. y Campbell, S. (2013). Hemodialysis para remover el anticoagulante dabigatran en situaciones de urgencia. *Medicina (Buenos Aires)*, 73, 121-123.
69. Knauf, F., Chaknos, C. M, Berns, J. S. y Perazella, M. A. (2013). Dabigatran and Kidney Disease: A Bad Combination. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 8, 1591-1597.
70. Akwaa, F. y Spyropoulos A.C. (2013). Treatment of bleeding complications when using oral anticoagulants for prevention of strokes. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 15(3), 288-298.
71. Siegal, D. M. y Crowther, M. A. (2013). Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *European Heart Journal*, 34, 489-500.

72. Gonsalves, W. I., Gupta, V. y Patnaik, M. M. (2014). Management of Bleeding Complications in Patients on New Oral Anticoagulants. *Journal of Hematology and Transfusion*, 2(1), 1015.
73. Thrombosis Canada. (2013). *Management of bleeding in patients who are receiving a new oral anticoagulant (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban)*. Recuperado de: http://thrombosiscanada.ca/guides/pdfs/NOACs_Bleeding.pdf. Consultada el 15 Julio de 2014.
74. Zhou, W., Zorn, M., Nawroth, P., Bütehorn U., Perzborn, E., Heitmeier, S. y Veltkamp, R. (2013). Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With Rivaroxaban. *Stroke*, 44, 771-778.
75. Eerenberg, E.S., Kamphuisen, P.W., Sijkens, M.K., Meijers, J.S., Buller, J.R. y Levi, M. (2011). Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Circulation*, 124, 1573-1579.
76. Millar, C. M. y Lane, D. A. (2013). Blocking direct inhibitor bleeding. *Blood Journal*, 121, 3543-3544.
77. Cid Silva, P., Balea Filgueiras, J.M. y Martín Herranz, I. (2013) Derrame pericárdico complicado por anticoagulación con dabigatran. Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/eventosCongresos/Farmacovigilancia/2013/docs/libro-resumenes_XII-jornadas-FV.pdf. Consultada el 15 Julio de 2014.
78. Galindo Rueda, M.M., Mendoza Otero, F., García Molina, O., Olmos Jimenez, R., Concepción Martín, I. y De la Rubia Nieto, M.A. (2013). Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/eventosCongresos/Farmacovigilancia/2013/docs/libro-resumenes_XII-jornadas-FV.pdf. Consultada el 15 Julio de 2014.
79. Recuero Galve, L., Martínez Valdivieso, L., Barreira Hernández, D., Mejía Recuero, M., Martí Gil, C. y Barreda Hernández, D. (2013). Cefalea occipital mantenida asociada a dabigatran. A propósito de un caso. Recuperado de: http://www.aemps.gob.es/eventosCongresos/Farmacovigilancia/2013/docs/libro-resumenes_XII-jornadas-FV.pdf. Consultada el 15 Julio de 2014.
80. Dabigatran (Pradaxa) en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular. *Información Farmacoterapéutica de la Comarca*, 2012, 20(1), 1-7. Recuperado de: http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_1_corregido.pdf. Consultada el 15 Julio de 2014.
81. Imizcoz Zubigaray, M. A. y Erviti Lopez, J. (2011). ¿Cuál puede ser el papel de los nuevos anticoagulantes en la fibrilación auricular no valvular?. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 19(3), 29-44. Julio de 2014.
82. Wassef, S. N., Abel, T., Grossbach, A., Viljoen, S., Jackson, A., Howard, M. y Greenlee, J. Intracranial Hemorrhage with Dabigatran (Pradaxa). Recuperado de: <http://w3.cns.org/dp/2012CNS/1488.pdf>. Consultada el 15 Julio de 2014.
83. Centro Vasco de Información de Medicamentos. (2012). DABIGATRÁN. Con el INR bien controlado, seguir con acenocumarol. Recuperado de: www.osakidetza.euskadi.net/cevime. Consultada el 15 Julio de 2014.
84. Awad, A.J., Walcott, B.P., Stapleton, C.J., Yanamadala, V., Nahed, B.V. y Coumans, J.V. (2013). Dabigatran, intracranial hemorrhage, and the neurosurgeon. *Journal of Neurosurgery*, 34 (5), E7.
85. González, A.M., Fontana, S. y Pagani, M.R. (2012). Dabigatran etexilato. Reportes de eventos de sangrado. ANMAT. *Sistema de información de medicamentos*, 25, 9. Recuperado de: <http://www.colfarsfe.org.ar/newsfiles/febrero2012/e-Boletin25.pdf>. Consultada el 15 Julio de 2014.

86. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2012). Dabigatrán for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Review of the Evidence on Safety. Recuperado de: <http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar2012/RC0332%20Dabigatran%20update%20Final.pdf>. Consultada el 15 Julio de 2014.
87. Pfeilschifter, W., Luger, S., Brunkhorst, R., Lindhoff-Last, E. y Foerch, C. (2013). The Gap between Trial Data and Clinical Practice – An Analysis of Case Reports on Bleeding Complications Occurring under Dabigatran and Rivaroxaban Anticoagulation. *Cerebrovascular Diseases*, 36, 115-119.
88. Garber, S.T., Sivakumar, W. y Schmidt, R. (2012). Neurosurgical complications of direct thrombin inhibitors catastrophic hemorrhage after mild traumatic brain injury in a patient receiving dabigatrán. *Journal of Neurosurgery*, 116, 1093-1096.
89. Tsigvoulis, G., Krogias, C., Sands, K.A, Sharma, V.K, Katsanos, A.H., Vadikolias, K., Papageorgiou, S.G., Heliopoulos, I., Shiue, H., Mitsoglou, A., Liantinioti, C., Athanasiadis, D., Giannopoulos, S., Piperidou, C., Voumvourakis, K. y Alexandrov A.V. (2014). Dabigatrán etexilate for secondary stroke prevention: the first year experience from a multicenter short-term registry. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 7(3), 155-161.
90. Amy Sarma, A., Rossi, J.E., Connors, J.M. y Giugliano, R.P. (2013). Dabigatran Excess: Case Report and Review of the Literature. *Cardiology and Therapy*, 2, 111-124.
91. Whitehead, H., Boyd, J. M., Blais, D. M. y Hummel, J.(2011). Drug-induced exanthem following dabigatrán. *The Annals of pharmacotherapy*, 45(10), E53.
92. To, K., Reynolds, C. y Spinler, S.A.(2013). Rash associated with dabigatran etexilate. *Pharmacotherapy*, 33(3), 23-27.
93. Javedani, P. P., Horowitz, B. Z., Clark, W. M. y Lutsep H. L. (2013). Dabigatran Etexilate: Management In Acute Ischemic Stroke. *American Journal of Critical Care*, 22(2), 169-176.
94. Legrand, M., Mateo, J., Aribaud, A., Ginisty, S., Eftekhari, P., Tran Ba Huy, P., Drouet, L. y Payen, D. (2011). The Use of Dabigatran in Elderly Patients. *Archives of Internal Medicine*, 171(14), 1285-1286.
95. Barton, C. A. , McMillian, W. D., Raza, S. S. y Keller R. E. (2012). Hemopericardium in a patient treated with dabigatran etexilate .*Pharmacotherapy*, 32(5), 103-107.
96. Faust, A. C. y Peterson, E. J. (2014). Management of dabigatran-associated intracerebral and intraventricular hemorrhage: a case report. *The Journal of emergency Medicine*, 46(4), 525-529.
97. Stevenson, J. W., Minns, A. B., Smollin, C., Albertson, T. E., Cantrell, F. L., Tomaszewski, C. y Clark R. F. (2014). An observational case series of dabigatran and rivaroxaban exposures reported to a poison control system. *The American Journal of Emergency Medicine*, 32(9),1077-1084.
98. Singh, T., Maw, T. T., Henry, B. L., Pastor-Soler, N. M., Unruh, M. L., Hallows, K. R. y Nolin, T. D. (2013). Extracorporeal Therapy for Dabigatran Removal in the Treatment of Acute Bleeding: A Single Center Experience. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 8(9),1533-1539.
99. Dager, W.E. Gosselin, R.C y Roberts ,A.J. (2013). Reversing dabigatrán in life-threatening bleeding occurring during cardiac ablation with factor eight inhibitor bypassing activity. *Critical Care Medicine*, 41(5), 42-46.
100. Junta de Castilla y León. Portal de medicamentos.(2011). Dabigatrán: pros y contras. Recuperado de: <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/numeros-anteriores-ano-2013>. Consultada el 12 de Agosto de 2014.
101. Agencia Europea de Medicamentos.Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Recuperado de:

- http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Consultada el 12 de Agosto de 2014.
102. Gruenebaum, D. D., AlSarah, A., Alsara, O. y Laird-Fick, H. (2014). Bleeding Complication of Triple Therapy of Rivaroxaban, Prasugrel, and Aspirin: A Case Report and General. *Case Reports in Cardiology*, 2014,1-4.
 103. Molina, M., Hillard, V. H. y Fekete, R. (2014). Intracranial hemorrhage in patient treated with rivaroxabán. *Hematology Reports*, 6 (5283), 14-15.
 104. Stöllberger, C. y Finsterer, J. (2014). Prolonged anticoagulant activity of rivaroxabán in a polymorbid elderly female with non-convulsive epileptic state. *Heart and Lung. The Journal of Acute and Critical Care*, 43(3),262-263.
 105. Kocayigit, I., Can, Y., Sahinkus, S., Aydın, E., Vatan, M. B., Kilic, H. y Gunduz, H.(2014). Spontaneous rectus sheath hematoma during rivaroxaban therapy. *Indian Journal of Pharmacology*, 46(3), 339–340.
 106. Jara, M.(2013). Decenas de muertes relacionadas con el anticoagulante Xarelto, de Bayer. Recuperado de:
<http://www.migueljara.com/2013/07/06/decenas-de-muertes-relacionadas-con-el-anticoagulante-xarelto-de-bayer/>
 107. Ministerio de Salud de Panamá. (2013). Nuevos anticoagulantes orales apixabán (Elquis), dabigatrán (Pradaxa) y rivaroxabán (Xareleto): riesgo de hemorragias graves. Recuperado de:
http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/ anticoagulantes_nuevos.pdf. Consultada el 12 de Agosto de 2014.
 108. Fekete, R., Jeevanb, D. S., Marksa, S. J. y Hillard, V. H. (2013). Hemorrhagic Transformation of Ischemic Stroke in Patient Treated With Rivaroxaban. *Journal of Hematology*, 2(1):48-50.
 109. Muñoz, E., Valencia, O. J., Toro, L. G., Correa, L. A. y Wolff, J. C. (2012). Necrosis cutánea por warfarina. *Acta Médica Colombiana*, 37(3), 138-141.
 110. Gomes, T., Mamdani, M. M., Holbrook, A. M., Paterson, J. M., Hellings, C. y Juurlink, D. N. (2013). Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation. *Canadian Medical Association Journal*, 185(2), 121-127.
 111. Ocampo Kohn, C., Hernandez Ortiz, O., Velasquez Franco, C.J., Tobón Acosta, I. y Mejía Restrepo, F.A. (2004). La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: demografía, efectividad y complicaciones. *Iatreia*, 17(2), 105-114.
 112. Puroll, E., Heidt, S. T., Haymart, B., Froehlich, J. B., Kline-Rogers, E. y Barnes, G. D. (2014). Recuperado de:
<http://www.hindawi.com/journals/crim/2014/754147/>. Consultada el 12 de Agosto de 2014.
 113. García Casallas, J. C. Sobreanticoagulación en el servicio de urgencias. Documento borrador para la asociación colombiana de medicina interna. Recuperado de:
<http://clinicalevidence.pbworks.com/w/file/etch/53889137/SOBREANTICOAGULACION>. Consultada el 12 de Agosto de 2014.
 114. Savonitto, S., Ferri, M. y Corrada, E. (2014). Hemorragias mortales relacionadas con un tratamiento antitrombótico triple que incluye prasugrel. *Revista Española de Cardiología*, 67(3), 225-226.
 115. Universidad de Costa Rica. Posgrado de Anestesiología. Paciente con ACFA y sobreanticoagulado con sangrado intracraneano. Recuperado de:
https://www.facebook.com/media/set/?set=a.303053283062881.77334.296985507002992&type=1&comment_id=4076260&offset=0&total_comments=1. Consultada el 12 de Agosto de 2014.

116. Carrillo Esper, R., Sánchez García, R., y Carrillo Córdova, J. R. (2010). Reversión de la anticoagulación en paciente bajo tratamiento con anticoagulantes orales y hemorragia cerebral. *Revista de Investigación Médica Sur*, 17 (2), 59-63.
117. Vázquez Muñoz, E., Fernández Pavón, A. y Gómez Cerezo, J. (2001). Anticoagulantes y fibrilación auricular: nuestra experiencia en una serie de 172 pacientes. *Medicina general*, 35, 514-518.
118. Muniesa, C. Marcoval, J., Moreno, A., Giménez, S., Sánchez, J., Ferreres, J. R. y Peyrí, J. (2004). Coumarin necrosis induced by renal insufficiency. *The British journal of dermatology*, 151(2):502-4.
119. Piñero Saavedra, M., Castaño, M. P., Camarero, M.O., Milla, S. L. (2013). DRESS syndrome induced by acenocoumarol with tolerance to warfarin and dabigatran: a case report. *Blood coagulation and Fibrinolysis*, 24(5), 576-578.
120. Álvarez Pérez, A., Gutiérrez González, E., Sánchez Aguilar, D. y Toribio, J. (2012). Actas Dermo-sifiliográficas, 103, 79-81.
121. Vallejos C. J., Mellado T. P. y Huete L. I. (2006). Hematoma talámico bilateral simultáneo. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría*, 44(2), 127-133.
122. Arnáiz García, A. M., Arnáiz García, J., Marco de Lucas, E., Piedra Velasco, T., López Rasines G. y González Sánchez, F. J. (2006). Dolor abdominal en paciente tratado con acenocoumarol. Un caso de hematoma intramural espontáneo de intestino delgado. *Anales de medicina interna*, 23(11), 558-559.
123. Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata Argentina. Beneficio de la anticoagulación oral con acenocoumarol en pacientes con fibrilación auricular crónica y su importancia en la práctica clínica. Recuperado de: http://www.hpc.org.ar/v2/v_art_rev.asp?id=540&offset=15. Consultada el 12 de Agosto de 2014.