



Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

“Pacientes En Tratamiento Con Anticoagulantes Orales
En La Farmacia Mitre”

Tutor: María Graciela Lopez Ordieres

Alumna: Oriana Rocío Ortiz

Matrícula: 2652

Carrera: Farmacia (1404)

Agradecimientos

A mi hermano Maximiliano, a mi mamá María y mi papá Alberto, por todo el apoyo y la contención a lo largo de la carrera.

Al resto de la familia, por festejar mis logros y estar siempre para lo que yo necesitara a la distancia.

A mi novio Robertino, por acompañarme y alentarme en todo momento.

A la Dra. María Graciela Lopez Ordieres por brindarme su ayuda y estar pendiente de todo lo que necesitaba para poder realizar este trabajo.

A mis compañeros de carrera, sobre todo al "TEAM", que me acompañaron, me aconsejaron y me guiaron para que todo sea mucho más fácil.

Índice

Agradecimientos	2
Resumen	6
Abstract	7
Palabras clave	8
Key words	8
Abreviaturas	9
Introducción	10
Objetivos	11
Objetivo general:	11
Objetivos específicos:	11
Hipótesis	11
Hemostasia	12
Sistema de coagulación	13
Teoría clásica: Clásica de la coagulación	16
Vía de activación por contacto: vía intrínseca	16
Vía del factor tisular: vía extrínseca	16
Teoría actual: modelo celular de la coagulación	17
El papel de la vitamina K	18
Tratamiento anticoagulante oral (TAO)	20
Fármacos antivitamina K (AVK)	21
Warfarina	21
Acenocumarol	23
Interacciones medicamentosas de los AVK	25
AVK y la dieta	27
Monitoreo y pruebas de coagulación	28

Monitoreo de los AVK	28
Monitoreo de anticoagulantes orales directos	30
Anticoagulantes orales directos (DOACs)	32
Dabigatrán	32
Rivaroxabán	35
Apixabán	37
Interacciones medicamentosas de los DOACs	39
Antídotos o agentes reversores	42
Para los AVK:	42
Para los DOACs:	42
Principales aplicaciones clínicas de los anticoagulantes orales	43
Prevención del tromboembolismo venoso (TEV)	43
Trombosis venosa profunda (TVP)	43
Embolia pulmonar (EP)	44
Fibrilación Auricular no valvular (FA)	44
Infarto agudo de miocardio (IAM)	45
Accidente cerebro vascular (ACV)	45
Materiales y métodos	46
Materiales	46
Variables: enunciación y descripción	47
Criterios de inclusión y exclusión	48
Método	49
Método: Bondad del Ajuste	50
Resultados	52
Determinación del valor de tabla (χ^2 crítico)	55
Discusión	59

Conclusión	65
Bibliografía	67
Anexo 1	69
Encuesta a pacientes anticoagulados vía oral	69
Anexo 2	73
Brochure informativo	73

Resumen

Esta tesina está basada en los pacientes que adquieren anticoagulantes orales en la oficina de farmacia. Los resultados se obtuvieron de la Farmacia Mitre, Mar del Plata, Partido de General Pueyrredón. La recopilación de datos fue a través de una encuesta, donde 115 pacientes procedieron a completarla. Así mismo, se definió un *grado de conocimiento del paciente* (GCP), a fin de separar pacientes anticoagulados vía oral que tienen conocimientos respecto de su tratamiento de los que no lo tienen. Este estudio, se llevó a cabo a través del método estadístico chi cuadrado que nos permitió determinar el contraste de las hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alternativa), así medir la discrepancia entre los datos observados y los datos esperados. En base a la investigación cuando los pacientes adquieran su medicación, se les entregó un código QR que redireccionaba a un *brochure* informativo sobre su tratamiento anticoagulante. Además, para llevar a cabo una farmacovigilancia sobre el paciente anticoagulado, se configuró en el programa de facturación, First, con una serie de alertas previas a la venta los ACO; y se realizaron capacitaciones al personal auxiliar para llevar a cabo dichos procedimientos.

Abstract

This dissertation is based on patients who acquire oral anticoagulants in several drugstore. The results were obtained from Farmacia Mitre, located in Mar del Plata, Partido de General Pueyrredón. The data collection was made by a conventional survey, where 115 patients proceeded to complete it. Besides, it was built a patient knowledge level (PCG) in order to separate patients who had knowledge about their anticoagulant treatment from those who did not. This study was carried out using the chi-square statistical method, which allowed us to determine the contrast of the hypotheses (null hypothesis and alternative hypothesis), therefore measuring the discrepancy between the observed data and the expected data. Based on the research, at the exact moment the patients purchased their medication, they were given a QR code that redirected them to an informative brochure about their anticoagulant treatment. In order to carry out pharmacovigilance on the anticoagulated patients, the billing program, First, was configured and standardized with a series of alerts prior to the sale of OACs; as well as an specific procedure was established with detailed instruction to auxiliary personnel to carry out these procedures to manage this task.

Palabras clave

Anticoagulantes orales - Anticoagulantes orales directos - Anticoagulantes antivitamin K -
Tratamiento anticoagulante oral - Hemostasia – Grado de conocimiento del paciente

Key words

Oral anticoagulants – Direct oral anticoagulants - Antivitamin K anticoagulants - Oral
anticoagulant therapy - Hemostasis - Degree of patient knowledge

Abreviaturas

ACO: anticoagulantes orales -DOACs: anticoagulantes orales directos - AVK: anticoagulantes
antivitamina K - PA: pacientes - TAO: tratamiento anticoagulante oral - GCP: grado de conocimiento del
paciente - FT: factor tisular - RIN: razón internacional normalizado - TT: tiempo de trombina - TP: tiempo
de protrombina - KPTT: tiempo de tromboplastina parcial activado - TEV: tromboembolismo venoso - TVP:
trombosis venosa profunda - EP: embolia pulmonar - ACV: accidente cerebrovascular - IAM: infarto agudo
de miocardio - FA: fibrilación auricular

Introducción

El sistema de coagulación sanguínea es la base de la hemostasia y la trombosis. Estos procesos nos permiten entender las enfermedades trombóticas, tanto arteriales (ej. Accidente cerebrovascular trombótico, infarto de miocardio) como venosas (ej. Trombosis venosa profunda, embolia pulmonar). Los anticoagulantes son los fármacos utilizados para prevenir o tratar a estas patologías. Los anticoagulantes orales pueden dividirse en dos grupos; anticoagulantes de acción directa (DOACs) como el dabigatrán, rivaroxabán y apixabán; y los anticoagulantes de acción indirecta, que son los fármacos antivitamina K (AVK): Acenocumarol y Warfarina. En la farmacia Mitre, Mar del Plata, a un grupo de pacientes que están anticoagulados vía oral, al adquirir su medicación se les realiza una encuesta, con la intención de evaluar su conocimiento acerca de su tratamiento con fármacos anticoagulantes orales. Además, se les hizo llegar un *brochure* informativo mediante un código QR, para acceder a la información necesaria vía digital. Adicionalmente, se llevó a cabo dos tareas importantes con el personal farmacéutico. En primer lugar, se realizaron capacitaciones a los auxiliares para llevar a cabo una farmacovigilancia de estos pacientes a fin de reforzar la adherencia al tratamiento y aclarar dudas del mismo. En segundo lugar, se los capacitó en torno al manejo del QR desde los dos sistemas operativos más populares de los teléfonos celulares.

Objetivos

Objetivo general: Evaluar mediante una encuesta el nivel de conocimiento que poseen los pacientes tratados con anticoagulantes orales y que concurren a la Farmacia Mitre, situada en la ciudad de Mar del Plata, Partido General Pueyrredón.

Objetivos específicos:

- Analizar a través de una encuesta (anexo 1), qué nivel de información presentan los pacientes anticoagulados bajo el tratamiento anticoagulantes orales en el Partido General Pueyrredón -localidad de Mar del Plata- desde noviembre del año 2020 hasta mayo del 2021, respecto a la medicación prescrita.
- Proporcionar información mediante un *brochure* a los pacientes anticoagulados a través de la descarga de un código QR, y medios audiovisuales en la farmacia.
- Realizar capacitaciones al personal auxiliar de farmacia para llevar a cabo un seguimiento farmacoterapéutico adecuado para mejorar la calidad de vida de los pacientes anticoagulados.
- Adaptar el sistema de facturación (FIRST) de la oficina de farmacia, a través de alertas con el fin de lograr un seguimiento de los pacientes anticoagulados por parte del personal auxiliar bajo dirección del farmacéutico a cargo.

Hipótesis

Los pacientes anticoagulados tienen un bajo grado de conocimiento acerca de su tratamiento con ACOs.

Hemostasia

En circunstancias normales la sangre debe circular fluida dentro de la vasculatura y el sistema hemostático tiene como objetivo mantenerla en ese estado para poder cumplir con sus funciones de transporte. La sangre se moviliza por los vasos sanguíneos desde los tejidos hacia el corazón, por las venas y viceversa, por las arterias. Sin embargo, ante una lesión vascular el mismo sistema está preparado para reaccionar a favor de la coagulación, evitando una hemorragia. Cuando hay una alteración en el equilibrio, puede producirse una trombosis, que es una formación patológica de un tapón hemostático dentro de la vasculatura, en ausencia de hemorragia. Los trombos, compuestos de plaquetas, fibrina y glóbulos rojos atrapados, se pueden formar en venas o arterias, desprenderse de su localización y desplazarse en la circulación, formando un émbolo.^{1,2}

La hemostasia es un mecanismo de defensa fisiológica del organismo que detiene el sangrado y ayuda a proteger la integridad del sistema vascular después de una lesión tisular.

Fases de la hemostasia:

1. Lesión de un vaso sanguíneo
2. Vasoconstricción
3. Tapón plaquetario
4. Formación del coágulo de fibrina
5. Fibrinólisis y proliferación del tejido fibroso

¹Hogg, K; Weitz J.I (2018). Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics por Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C., editores. (13ª ed., pág. 585-603).

² Dvorkin, M., Cardin Ali, D. y Jermoli, R. (2010). Mejor y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica (14a ed., P. 423). España: Editorial Médica Panamericana.

Cuando la pared vascular es agredida, hay una constricción inmediata del músculo liso del vaso sanguíneo lesionado, debido al efecto de sustancias vasoconstrictoras (endotelinas, serotonina, adrenalina y tromboxano A2) del endotelio y de las plaquetas liberadas en respuesta a la lesión. Además, se exponen a la sangre moléculas adhesivas presentes en el subendotelio como el colágeno, el factor Von Willebrand y otras proteínas que favorecen la adhesión, activación y agregación plaquetaria, con liberación de diversos mediadores y factores procoagulantes que dan como resultado la formación del tapón hemostático primario. También, la lesión endotelial provoca la exposición del factor tisular (FT), lo que da inicio al sistema de coagulación y lleva a la formación de una malla de fibrina rodeando al tapón plaquetario, que junto a otros elementos formes y proteínas adhesivas de la sangre, conforman el tapón hemostático secundario o coágulo de fibrina. En simultáneo, se inicia la reparación del tejido lesionado y se activa un precursor inactivo, el plasminógeno, una glicoproteína, que da inicio al sistema fibrinolítico que controla que la coagulación se limite a la zona lesionada. El plasminógeno activado se convierte en plasmina, la cual es una enzima, cuyo sustrato es la fibrina, que limita el crecimiento de esta y restablece el flujo sanguíneo una vez que el tapón hemostático secundario cumplió su función, ocurriendo así la cicatrización de la lesión y evitando la formación de un trombo.³

Sistema de coagulación

El sistema de coagulación está integrado por una serie de proteínas plasmáticas o factores de coagulación, a las que se les asignó un número romano según el orden en el cual fueron descubiertas. Estos factores de coagulación existen bajo condiciones fisiológicas normales como zimógenos, precursores enzimáticos inactivos, y se convierten en proteasas activas mediante el desdoblamiento de

³ Guerrero, Belsy, & López, Mercedes. (2015). Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Investigación Clínica*, 56(4), 432-454.

uno o más enlaces peptídicos. Para indicar la forma activa se designan con el sufijo “a” después del número romano. Cuando un factor es activado, activa al siguiente y así de manera sucesiva que se denomina cascada de reacciones. La proteasa final generada es la trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina y estimula el reclutamiento y la liberación de más plaquetas. ⁴

En la Tabla 1, se resume los factores de coagulación según sus funciones y características, además de la forma activa del factor mencionado.

Tabla 1 - Factores de coagulación

Factores	Nombre	Forma activa	Función
<i>Factores de contacto</i>			
FXI	XI: Factor antihemofílico C	Serina Proteasa	En su forma activada es el activador intrínseco del FIX
FXII	XXI: Factor de Hageman	Serina Proteasa	Inicia la vía intrínseca
FPK	PK: Precalicroína o factor de Fletcher	Serina Proteasa	Precursor de la calicroína
QAPM	QAPM: Quininógenos de alto peso molecular	No es enzimáticamente activa	Cofactores en la activación de Precalicroína, FXI y FXII

⁴ Rang, H., Ritter, J., Flower, R. y Henderson, G. (2016). Farmacología de Rang y Dale (8ª ed., Págs. 293-306).

Factores vitamina K

dependientes:

FII	Protrombina	Trombina	Precursor inactivo de la trombina Junto al factor tisular
FVII	Proconvertina	Serina Proteasa	inician la vía extrínseca En su forma activa es la
FIX	Factor <i>Christmas</i>	Serina Proteasa	enzima del complejo tenasa intrínseco En su forma activa es la
FX	Factor de Stuart	Serina Proteasa	enzima del complejo protrombinasa En su forma activa,
PC	Proteína C	Antifibrinolítico	inactiva al FVa y FVIIa Cofactor de la PCa
PS	Proteína S	Antifibrinolítico	

Cofactores

FV	Proacelerina	Cofactor	Cofactor del complejo protrombinasa
FVIII	Factor antihemofílico/ Factor Von Willebrand	Cofactor	Cofactor del complejo tenasa intrínseco
FT/III	Factor Tisular		Inicia la vía extrínseca al unirse al FVIIa

Fibrino-formación

FI	Fibrinógeno	Proteína/sustrato	Precursor de la fibrina
FXIII	Estabilizador de la fibrina	Transaminasa	Factor estabilizador de la fibrina

Teoría clásica: Clásica de la coagulación

Vía de activación por contacto: vía intrínseca

La vía intrínseca, llamada así porque todos los componentes se encuentran en la sangre. Se activa con la exposición de superficies cargadas negativamente, superficies artificiales como el vidrio, y estos interaccionan con los factores de contacto (FXII, FXI, PK y QAPM) desencadenando así la activación del FXII y este activa el FXI y este factor resultante FXIa, genera el FIX. El FIXa activa el FX, en una reacción acelerada por el FVIIIa, fosfolípidos y calcio (Ca^{2+}), formando el complejo “tenasa intrínseca” fundamental para activar en el momento de la coagulación y a la velocidad requerida al FX.

Vía del factor tisular: vía extrínseca

La vía extrínseca, se desempeña in vivo cuando hay lesión en el endotelio, exponiendo al FT que en condiciones normales no se encuentra en contacto con la sangre circulante, se une con el FVII activándolo, con iones Ca^{2+} y fosfolípidos, activando a su vez al FX, como al FIX.

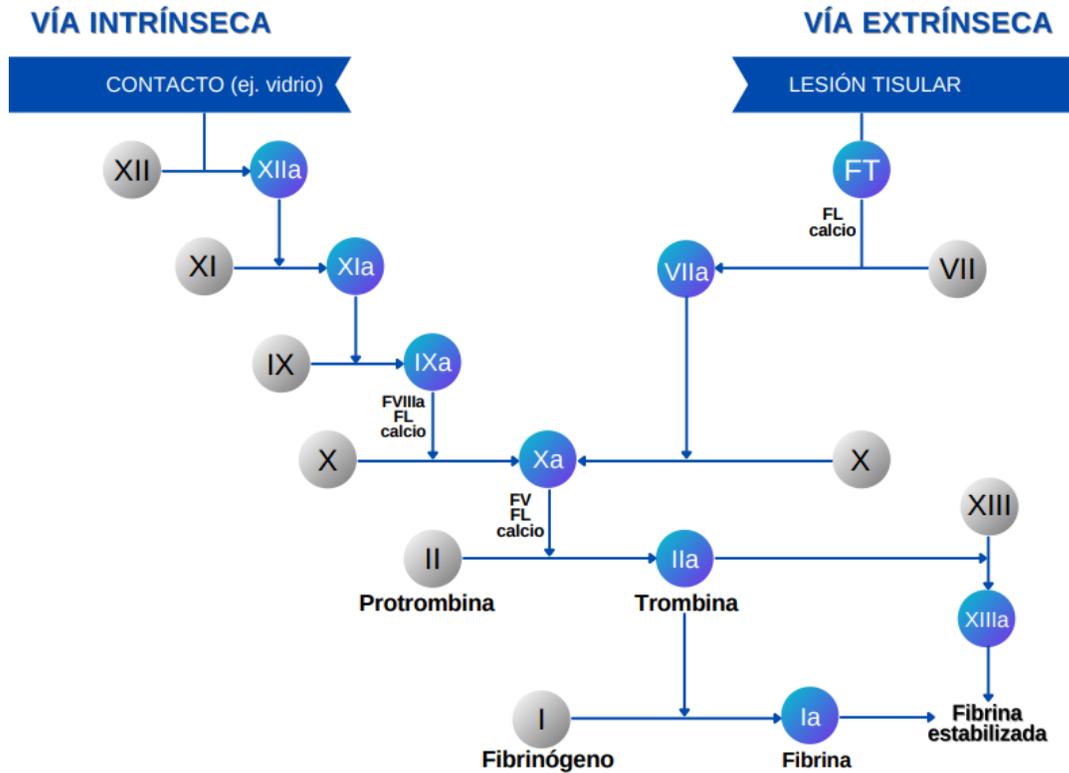
Ambas vías convergen en una vía común activando al FX, que junto con el FVa convertirían a la protrombina en trombina.

El factor Xa, formado rápidamente por FT-FVII o más lentamente por el complejo FIXa/FVIIIa, activa el factor II (protrombina) en presencia de FVa, fosfolípidos y Ca^{2+} (complejo protrombinasa).

La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina. Luego, el monómero de fibrina se transforma en una fibrina soluble (líquida). Finalmente, la trombina activa al factor XIII, que es el encargado de polimerizar la fibrina, convirtiéndola en un fuerte coágulo (fibrina estabilizada insoluble).¹

En el gráfico 1, de diseño propio, se muestra la cascada de coagulación. Si bien hoy en día se sabe que no se utiliza más esta clasificación ya que no ocurren por separado, y que la hemostasia se explica mediante un modelo celular, para lo fines prácticos se siguen empleando.

Gráfico n°1 - Cascada de coagulación



Teoría actual: modelo celular de la coagulación

Este modelo fue desarrollado por Hoffman y Monroe (2002), en el cual se puede observar la participación de los fibroblastos, plaquetas, los fosfolípidos y el calcio.

La coagulación ocurre en tres fases simultáneas:

Fase de iniciación: Luego de una lesión vascular, se expone al factor tisular (FT) inactivo, que es una proteína transmembrana que se expresa en células endoteliales, como los

fibroblastos, las células musculares lisas, monocitos y macrófagos, entre otros tipos celulares. Este FT se une como cofactor al FVII activándolo, formando junto a iones calcio y fosfolípidos, el complejo FT/FVIIa o complejo “tenasa extrínseco” que activará directamente al FX e indirectamente al FIX. El FXa se une al FVa para formar un complejo “protrombinasa” en las superficies fosfolípídicas de células productoras de FT que convierte la protrombina (FII) en trombina, que es mínima debido al inhibidor.

Por lo que el producto final de la fase de iniciación es FIXa y trombina generada.

Fase de amplificación: La trombina activa al cofactor V y a los factores XI y XIII, activa también a las plaquetas adheridas al colágeno subendotelial, sufren un cambio morfológico, liberan el contenido de sus gránulos los cuales almacenan sustancias que inician el proceso de agregación, formando el tapón hemostático primario.

Además, la trombina disocia la unión del FVIII y el factor de Von Willebrand.

Fase de propagación: Esta fase se lleva a cabo sobre la superficie de plaquetas activadas, exponiendo receptores para la unión de los diferentes factores activados. El FXIa se une a la plaqueta y activa al FIX. El FIXa se une y activa al FVIII, forman otro complejo “tenasa intrínseco”. Este complejo produce grandes cantidades de FXa, a su vez, al unirse al FVa forma otro complejo “protrombinasa” que activa a la protrombina y asegura la generación de grandes cantidades de trombina. Por último, la trombina rompe el fibrinógeno, generando un coágulo de fibrina estable y resistente. Una vez cumplida su función hemostática, la generación de trombina es inhibida por inhibidores como la antitrombina III, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y el sistema de la proteína C activada.³

El papel de la vitamina K

La vitamina K es una vitamina liposoluble y hay dos formas naturales de vitamina K: la vitamina K1 o filoquinona que se puede encontrar en las plantas y es la única vitamina K natural disponible para su

uso terapéutico y es la forma predominante de la vitamina K en la dieta humana. También se puede encontrar como K2 o menaquinona, la mayoría son sintetizadas por la microbiota intestinal humana.

El cuerpo almacena una pequeña cantidad de vitamina K que rápidamente es agotada sin una ingesta diaria regular. La vitamina K1 se encuentra en los vegetales de hoja verde como el berro, perejil, espinaca, lechuga, coles de bruselas y brócoli, entre otros, son una fuente nutritiva para el ser humano.

La vitamina K de la dieta se absorbe en el intestino delgado a través de un proceso que requiere la presencia de sales biliares. Después de la absorción se concentra en el hígado para ser metabolizada y excretada, y otra parte vuelve a la circulación sistémica.⁵

La vitamina K es imprescindible para la formación de los factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y es un cofactor esencial para la enzima γ -glutamil carboxilasa (GGCX) que cataliza la reacción de carboxilación de residuos del aminoácido ácido glutámico (Glu) en varios factores de coagulación y proteínas anticoagulantes (S y C) para la formación de residuos de γ -carboxiglutamato (Gla).

La conversión de Glu a Gla permite las interacciones de los factores de coagulación con Ca^{2+} debido que le quita protones introduciendo OH^- generando así, una doble carga negativa la cual permite la unión al calcio, fosfolípidos y proteínas moduladoras de membrana.

La carboxilación se produce después de la síntesis de la cadena de aminoácidos y la enzima carboxilasa requiere vitamina K reducida como cofactor.⁶

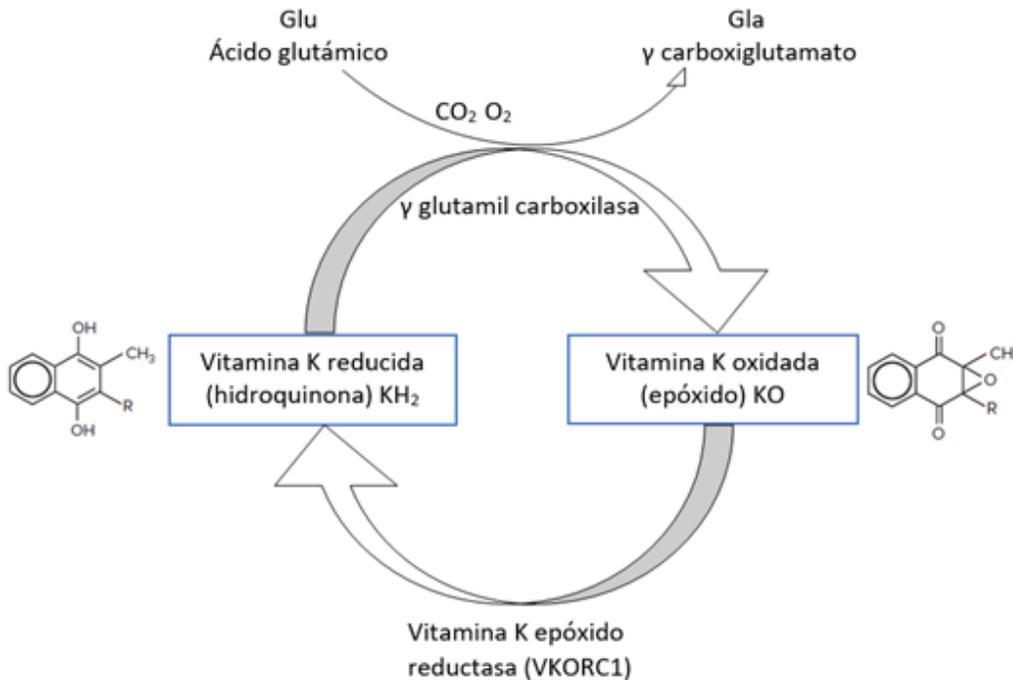
Durante la carboxilación, la enzima γ -glutamil carboxilasa oxida la forma reducida y activa de la vitamina K hidroquinona (KH₂), a la forma inactiva llamada epóxido (KO). Luego regresa a KH₂ por la

⁵ Díaz Curiel, M. (2015). Acción de la vitamina K sobre la salud ósea. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 7(1), 33-38. <https://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2015000100008>

⁶ Flórez, J. (2014). Farmacología Humana (6ª ed.; cap. 45, pág. 725-746).

acción de vitamina K epóxido reductasa (codificada por el gen VKORC1) junto con otras quinonas reductasas completando el ciclo de la vitamina K, esquematizado en el grafico 2, de diseño propio.

Gráfico n°2 - Ciclo de la vitamina K

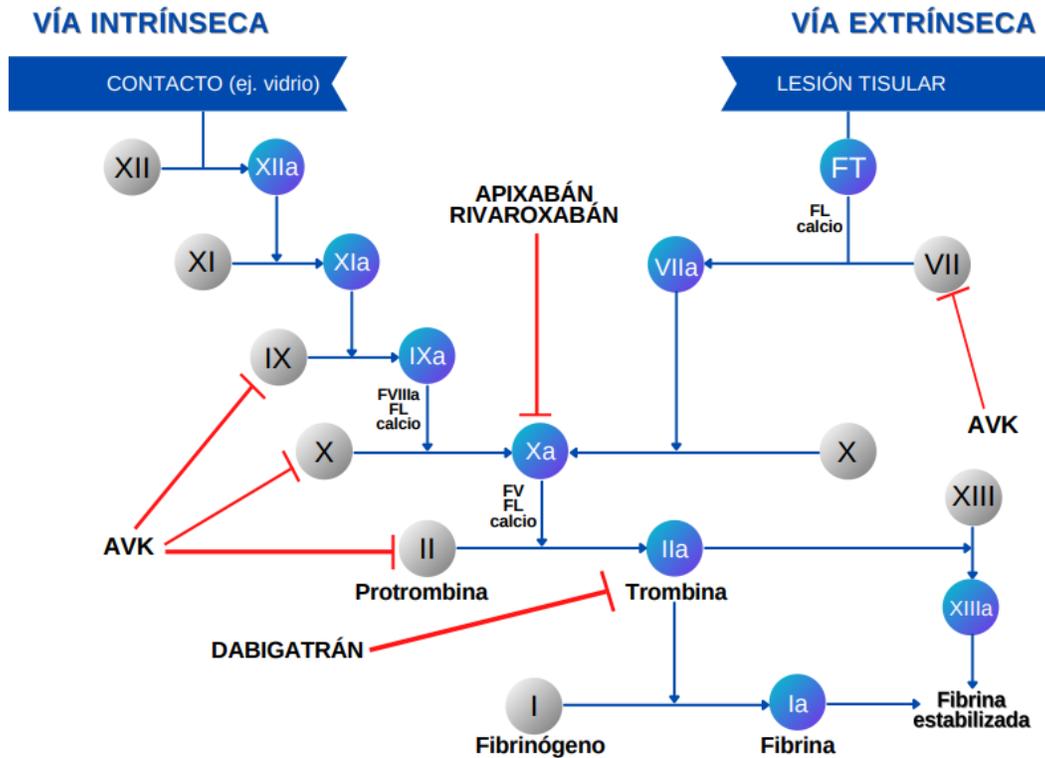


Tratamiento anticoagulante oral (TAO)

Los anticoagulantes orales pueden dividirse en dos grupos:

- Anticoagulantes de acción directa (DOAC): capaces por sí solos de inhibir la cascada de coagulación. De este tipo son:
 - Inhibidores directos de la trombina (IIa): dabigatrán.
 - Inhibidores del factor X activado (Xa): rivaroxabán, apixabán.
- Anticoagulantes de acción indirecta: mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. De este tipo son:
 - Dicumarínicos o fármacos antivitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina.

Gráfico n°3 - Anticoagulantes orales



Fármacos antivitamina K (AVK)

Warfarina

Mecanismo de acción

La warfarina es un antagonista, que compite con la vitamina K por la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1) inhibiendo de este modo la reducción de la vitamina K epóxido a su forma hidroquinona activa. Quedando inhibida la síntesis hepática de las formas activas de los factores de coagulación (II, VII, IX, X). (Ver gráfico n°3).

Indicaciones

Se utiliza en el tratamiento y/o profilaxis de trombosis venosas, y en el embolismo pulmonar, en las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas. Está indicado en la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular. ¹

Posología

Se administra por vía oral, y la acción anticoagulante puede persistir 4 o 5 días después de finalizado el tratamiento.

La dosis recomendada debe ser individualizada para cada paciente de acuerdo con la respuesta obtenida de la Razón Internacional Normalizada (RIN), que suele ser entre 2-4 y va a depender también de la afección tratada.

La dosis inicial adecuada varía ampliamente para los distintos pacientes, pero en general la dosis inicial es de 2 a 5 mg una vez por día y la dosis de mantenimiento habitual es de 2 a 10 mg una vez por día. No se conocen todos los factores que causan la variabilidad de la dosis, y lo que se ve influenciada es la dosis inicial por factores clínicos (edad, raza, peso corporal, sexo) y factores genéticos (genotipos CYP2C9 y VKORC1).

Farmacocinética

La warfarina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras su administración por vía oral y su biodisponibilidad. La warfarina se administra como una mezcla racémica de warfarina S y R. La warfarina-S es 5 veces más potente que la warfarina-R y se metaboliza por el CYP2C9. La warfarina-R se metaboliza por el CYP1A2 y CYP3A4. El efecto de la warfarina necesita varios días para desarrollarse debido al tiempo requerido para la degradación de los factores de coagulación. Posee un volumen de distribución pequeño, se une fuertemente a la albúmina plasmática. La concentración sanguínea máxima se alcanza 1 h después

de la ingesta, pero el efecto farmacológico máximo tiene lugar unas 48 h más tarde. El tiempo de vida media varía (25 a 60 h), pero la duración de la acción de warfarina es de 2 a 5 días.⁷

Contraindicaciones

Los anticoagulantes orales derivados de la cumarina, tales como la warfarina no se recomienda su uso durante el embarazo, ya que, atraviesan la placenta y se han descrito malformaciones congénitas y otros efectos adversos en el desarrollo fetal.

También están contraindicados en personas con tendencias hemorrágicas; en ulceraciones o hemorragia evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio. En pacientes con hipersensibilidad a la warfarina o cualquier otro componente de este producto. En hipertensión grave; lesiones graves de los hepático y renal.⁶

Efectos adversos

El efecto adverso más frecuente es la hemorragia de cualquier tejido u órgano, como consecuencia del efecto anticoagulante y puede ser grave o fatal. Otros efectos adversos menos frecuentes pueden ser, problemas hepáticos, reacciones alérgicas, alopecia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y fatiga.

La necrosis cutánea es una complicación rara, poco frecuente, que se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas de 3 a 10 días después del inicio del tratamiento.⁶

Acenocumarol

Mecanismo de acción

⁷ Squibb, B. (2017). Disposición 2691-17.
Obtenido de http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2691-17.pdf

El acenocumarol es un derivado cumarínico que produce su efecto anticoagulante por inhibición de la vitamina K epóxido reductasa, inhibe también, la γ - carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico que se encuentran en sitios cercanos a los extremos terminales de los factores de coagulación (II, VII, IX y X y de la proteína C).

Indicaciones

Se utiliza en la prevención y el tratamiento de enfermedades que producen trombosis y/o embolias.

Posología

La dosis total diaria tiene una variabilidad interindividual, por eso es necesario medir periódicamente la coagulabilidad sanguínea mediante pruebas estandarizadas (ej. RIN) y, llegado el caso, adaptar la dosificación a los resultados obtenidos y mantener al paciente dentro del rango terapéutico deseado.

Se administra en dosis de entre 2-4 mg en una sola dosis los primeros dos días y después, según el RIN, las características del paciente y de su enfermedad, se modificará la dosis hasta alcanzar el rango deseado de forma estable. Esta dosis debe administrarse siempre en 1 toma a la misma hora del día.

Farmacocinética

El acenocumarol es una mezcla racémica de los enantiómeros R y S. Es rápidamente absorbido por vía oral; a nivel sistémico está disponible por lo menos un 60% de la dosis.

Se une un 98,7% a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina. La mayor parte del acenocumarol se encuentra en la fracción plasmática de la sangre. Las concentraciones plasmáticas máximas para una dosis de 10 mg se obtienen de 1 a 3 horas.

El acenocumarol es extensamente metabolizado por el citocromo P450, CYP2C9 como catalizador principal para la formación de cuatro metabolitos. Otras enzimas implicadas en el metabolismo son CYP1A2 y CYP2C19.

Su vida media de eliminación plasmática es de 8 a 11 h aproximadamente. Solo el 0,12 a 0,18 % de la dosis se excreta en forma inalterada por orina.

Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al acenocumarol o a cualquiera de sus componentes de la fórmula. Mujeres embarazadas, ya que puede estar relacionado con malformaciones congénitas. En la lactancia, la Warfarina pasa a la leche materna en muy pequeñas cantidades de manera que produce efectos indeseados en el lactante. Pacientes con antecedentes de úlcera duodenal y/o sangrado gastrointestinal, urogenital o del aparato respiratorio. Hemorragia cerebrovascular. Hipertensión arterial severa. Insuficiencia hepática o renal severa. Pacientes incapacitados para autoadministrarse correctamente la medicación, y que no cuenten con la asistencia adecuada.

Efectos adversos

El más frecuente es la hemorragia, como sangrado nasal sin causa aparente, o sangrado en las encías; sangrados menstruales abundantes; o sangre en la orina o en las heces. Otros efectos adversos más raros pueden ser una reacción alérgica en forma de erupción cutánea o picazón; pérdida del cabello; pérdida del apetito; vómitos o náuseas. Y otros, muy raros, pueden ser moretones con ampollas en la piel; ojos o piel de color amarillo por posible daño hepático.⁸

Interacciones medicamentosas de los AVK

La interacción de otros fármacos con el tratamiento de anticoagulantes orales supone una de las principales causas de desestabilización del tratamiento anticoagulante. Muchos pacientes que toman AVK también precisan tomar otros fármacos que interfieren con estos. Puede ocurrir que algunos

⁸ Disposición 9118 – 17. (2017)

Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2017/Dispo_9118-17.pdf

medicamentos potencien el efecto anticoagulante y que otros lo inhiban; o que se produzcan modificaciones provocadas por fármacos sobre las funciones cardíaca, hepática y renal.

Lo mejor es evitar el consumo concomitante para que no haya una interacción entre estos, pero en caso de no poder evitarlo, se tendría que controlar el RIN y ajustar la dosis del anticoagulante oral.

Como los AVK se metabolizan principalmente por el CYP2C9 y, en menor medida, por el CYP2C19 y CYP3A4, por lo tanto, la interacción se puede dar con fármacos que sean inductores o inhibidores de estas enzimas⁹.

Tabla 2 - Interacciones de los antagonistas de la vitamina K

	Potencian a los AVK	Inhiben a los AVK
Antibióticos	Ciprofloxacina, levofloxacina, claritromicina, azitromicina, eritromicina, metronidazol, cefalosporinas de segunda y tercera generación, clindamicina	Rifampicina
Inhibidores de proteasa HIV	Ritonavir	
Antimicóticos azólicos	Fluconazol, itraconazol	
Fármacos activos sobre el sistema cardiovascular	Amiodarona, fibratos, propranolol, diltiazem	

⁹ Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D. y Amato, M. et al. (2017). Anticoagulantes orales antiguos y nuevos: alimentos, medicamentos a base de hierbas e interacciones farmacológicas. Blood Reviews , 31 (4), 193-203.

Fármacos activos sobre el sistema nervioso central	Sertralina, fluoxetina, duloxetina, ácido valproico, citalopram, fenitoína, fluoxetina	Carbamazepina, barbitúricos
Fármacos antiinflamatorios	Piroxicam, celecoxib, etoricoxib, diclofenac	Mesalazina
Antineoplásicos	Taxoles, tamoxifeno	Mercaptopurina, azatioprina
Hormonas	Hormonas tiroideas, andrógenos	
Otras drogas	Cimetidina, alopurinol, quinina, glucagón, paracetamol, aspirina	Colestiramina, anticonceptivos orales
Corticoesteroides	Metilprednisolona, prednisolona	
Estatinas	Simvastatina, atorvastatina	

AVK y la dieta

Los alimentos ricos en vitamina K, afectan el nivel de anticoagulación con los AVK, según su contenido en vitamina K1 o filoquinona. Los alimentos con alto contenido en vitamina K (mayor a 50 µg/100 g) son los coles, como el brócoli, repollo, repollito de Bruselas, coliflor; algunas verduras de hoja (cocida o natural) como la espinaca, acelga, rúcula, berro. También algunas infusiones con hierbas como cola de caballo y hierba de San Juan. Grandes ingestas de alcohol pueden potenciar el efecto del anticoagulante.

Sin embargo, no se debería prohibir el consumo de verduras de hoja verde, sino recomendar al paciente que no realice grandes variaciones en su ingesta y que mantengan la dieta habitual¹⁰.

Se ha demostrado que complementar la ingesta con 100 – 150 µg de vitamina K o mantener una ingesta constante de vitamina K reduce las fluctuaciones del RIN y puede mejorar el control general de la anticoagulación¹¹.

Monitoreo y pruebas de coagulación

Monitoreo de los AVK

El tratamiento de los anticoagulantes antivitaminas K, tiene una gran variabilidad individual, dada por factores genéticos y ambientales, influyendo en el efecto terapéutico y exponiendo a los pacientes a complicaciones tromboticas y hemorrágicas.

La prueba de elección para controlar la terapia anticoagulante con AVK, es el tiempo de protrombina (TP) expresado como Razón Internacional Normalizada (RIN). Los anticoagulantes AVK tienen un estrecho rango terapéutico, y su acción puede verse afectada por factores tales como otros medicamentos y la vitamina K de la dieta, por lo que los pacientes deben asistir cada 20 o 30 días a su hospital o clínica de control. Existen distintos rangos terapéuticos para cada paciente, de forma individualizada, en función del motivo por el que se encuentra anticoagulado y se le asigna un rango siguiendo las recomendaciones internacionales.

¹⁰ Ceresetto, J., Duboscq, C., Korin, J., Fondevila, C., Casais, P., & Rossi, A. et al. (2020). Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para uso de antagonistas de la vitamina K. medicina, (VOL. 80 (supl. IV). ISSN 1669-9106), 1-26.

¹¹ Keeling, D., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D. y Baglin, C. et al. (2011). Directrices sobre anticoagulación oral con warfarina - cuarta edición. Revista británica de hematología, 154 (3), 311-324.

La RIN guarda relación con el tiempo que tarda la sangre en coagularse. Una persona que no toma anticoagulantes tiene un RIN igual a 1. Un valor de 2 indica que el tiempo que tarda su sangre en coagularse es el doble que el de una persona normal. Si sus valores de RIN no están dentro del rango terapéutico que le han asignado deben corregir la dosis de anticoagulante. Se busca que el paciente esté dentro del rango el mayor tiempo posible para mejor seguridad y eficacia¹².

Los valores de RIN por debajo del rango indican que existe riesgo de trombosis. Los valores de RIN por encima del rango indican que existe riesgo de hemorragia.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina evalúa los factores que participan en la vía extrínseca II, VII, X, V y se encuentra alterado en deficiencia de alguno de estos factores o cuando el fibrinógeno es menor a 80 mg/dl.

La muestra utilizada es plasma citratado (3,2%) y el reactivo que se emplea en esta prueba incluye: mezcla buffereada del factor tisular (tromboplastina), Ca^{2+} (necesarios para la correcta orientación y unión/ensamblaje de los complejos) y fosfolípidos (necesarios como superficie de ensamblaje de los complejos de la coagulación); estos son los componentes necesarios para simular una coagulación in vitro.

La gran sensibilidad de esta prueba a las deficiencias de factores vitamina K dependientes, la transforman en la prueba de elección para el control de la terapia anticoagulante oral.

La expresión de resultados se hace en % de actividad y en RIN (Razón Internacional Normalizado).

Debido a la variación de todas las tromboplastinas que existen, y al no haber una adecuada estandarización de las mismas, el porcentaje de actividad no es comparable entre laboratorios, por lo tanto, se realizó un índice denominado Razón Internacional Normalizado (RIN). Es decir, se desarrolló una

¹² Guía para el paciente en tratamiento anticoagulante oral. http://www.asanar.es/wp-content/uploads/2020/02/Guia_TAO.pdf

ecuación matemática que provee una escala común para la expresión de los resultados del tiempo de protrombina (TP), en donde usa como parámetro de calibración el índice Internacional de sensibilidad.

La OMS estableció un set de Guías de uso para determinar el ISI provisto para cada Tromboplastina. Una cantidad de variables de pre y examinación puede afectar el resultado del TP. y determinación de RIN. Esto debe ser minimizado para reducir errores en los resultados.

$$\text{RIN: } (TP/MNPT)^{\text{ISI}}$$

Se utilizan los segundos que da el tiempo de protrombina y NO el %.

MNPT: media geométrica de plasmas normales.

Un RIN de más de 4,0 no parece proporcionar un beneficio terapéutico adicional en la mayoría de los pacientes y se asocia con un mayor riesgo de hemorragia.

Para la trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, fibrilación auricular no valvular y válvulas cardíacas se recomienda ajustar la dosis de Warfarina para mantener un RIN de 2,5 (rango del RIN: 2,0 - 3,0) para todas las duraciones del tratamiento.

Monitoreo de anticoagulantes orales directos

El dabigatrán, rivaroxabán y apixabán, salieron al mercado sin necesidad de monitoreo, por lo que no requieren rutina de control de coagulación (deben ir cada 2 o 3 meses), y no les sirve el RIN. Sin embargo, en varias circunstancias especiales es necesario conocer el grado de anticoagulación alcanzado por el paciente. En general, el control se hace cuando tienen pesos corporales extremos; cuando se sospecha que hay acumulación de droga por algún motivo; cuando el paciente tiene efectos adversos durante el tratamiento, ya sea una hemorragia o una trombosis, hay que descartar que no sea hipo o hipercoagulación (posible intoxicación con la droga); o cuando van a ir a cirugía de emergencia para ver que no tengan droga en sangre; y para evaluar interacciones medicamentosas cuando se suma una nueva droga al tratamiento, ver si interfiere en el metabolismo del anticoagulante.

Las pruebas de rutina ampliamente disponibles son ensayos cualitativos, como el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT) que no tienen la suficiente sensibilidad, no se pueden estandarizar y no tienen reproducibilidad como para cuantificar los niveles del fármaco¹³.

Para el dabigatrán:

Tiempo de trombina (TT), es una prueba muy sensible que me informa si tengo droga en sangre, pero no refleja la concentración del fármaco.

El tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT) se prolonga de forma no lineal con el incremento de la concentración de droga. Como los reactivos comerciales difieren ampliamente en la sensibilidad al dabigatrán, cada laboratorio determina la sensibilidad de los reactivos y la metodología propia, mediante gráficos dosis-respuesta. Nos va a dar una idea si hay riesgo de sangrado, ya que, si el KPTT es más largo, mayor riesgo de sangrado.

Para el rivaroxabán y para el apixabán:

Se mide el tiempo de protrombina (TP) que se prolonga en presencia de niveles terapéuticos de rivaroxabán. El apixabán, en cambio, no afecta o puede provocar una mínima prolongación del TP cuando se alcanzan altas concentraciones de la droga. Por lo que, ambos afectan de manera diferente al TP¹⁴.

Una prueba más específica y accesible para estos es la actividad anti-FXa. La prueba se basa en la capacidad de los xabanos de inhibir la actividad del FXa agregado en exceso al plasma del paciente; la

¹³ Scazziota, A. (2016). ¿Debemos monitorear? ¿A quién, cómo y cuándo? Elección del reactivo adecuado. HEMATOLOGÍA, (Volumen 20 - Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT), 22-30. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/02-vol-20-congre-2016.pdf>

¹⁴ Herrera, M. (2018). Anticoagulantes orales directos: control del laboratorio y actualización de pruebas específicas. HEMATOLOGÍA, (Volumen 22 - Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT), 292-298. Obtenido de http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/45_Anticoagulantes_orales_directos-control_laboratorio_actualizacion_pruebas_especificas.pdf

actividad del FXa residual, que es inversamente proporcional a la actividad del fármaco presente en la muestra, se mide sobre un sustrato sintético específico. El ensayo puede realizarse en equipos automáticos (coagulómetros) o semiautomáticos (lectores de ELISA) y debido a la variación que se produce con el sistema reactivo/instrumento, debe validarse en cada laboratorio¹⁵.

Anticoagulantes orales directos (DOACs)

Los DOACs comenzaron a emplearse en el año 2008 en Europa, cuando fueron aprobados para su uso en prevención primaria de tromboembolismo venoso en cirugía de reemplazo total de cadera o de rodilla. Dos años después fueron aprobados en Estados Unidos para la prevención de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular no valvular y, últimamente, para prevención secundaria de enfermedad tromboembólica venosa. Actualmente están disponibles en nuestro medio el inhibidor directo de trombina, dabigatrán y los inhibidores directos del factor Xa (FXa), apixabán y rivaroxabán¹⁶.

Dabigatrán

Mecanismo de acción

El dabigatrán etexilato, es un profármaco, que se administra por vía oral y se transforma rápidamente en dabigatrán mediante una hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. Es una pequeña molécula sintética e inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la trombina. Además,

¹⁵ Scazziota, A. y Herrera, L. (2015). Determinación de la actividad anti Factor Xa en pacientes tratados con Rivaroxaban o Apixaban. HEMATOLOGÍA, (Volumen 19 nº 2), 164-165. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol19.n2.164-165.pdf>

¹⁶ Korin, JD. (2017). Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos. HEMATOLOGÍA, (Volumen 21 - Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT), 302-309.

puede inhibir la trombina libre, la trombina unida a la fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Indicaciones

Anticoagulante oral utilizado para evitar la formación de coágulos de sangre en las venas luego de una cirugía ortopédica mayor; trombo profilaxis después de una cirugía de rodilla o cadera. Para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV) y embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular. Para el tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar¹⁷.

Farmacocinética

El dabigatrán etexilato tiene una biodisponibilidad oral de, aproximadamente, 6% y una t_{1/2} en plasma, de 12 a 14 hs. Alcanza un pico de inicio de acción en 2 hs. Alrededor del 80% de la dosis se elimina en la orina y 6% en las heces.

Se une solo en un 35% a proteínas plasmáticas. El citocromo P450 no interfiere en el metabolismo, por lo que no interactúa con la mayoría de los fármacos, aunque si lo hace con ciertos inhibidores de la glucoproteína P¹⁸.

Posología

La dosis es de 150 mg, cada 12 h, en forma de cápsulas, se deben ingerir enteras, no se pueden masticar, romper, ni abrir. Puede tomarse con las comidas o lejos de estas. La dosis no se ajusta por el peso del paciente, pero varía según la indicación, edad y función renal.

¹⁷ Disposición 3261 – 17. (2017)

Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3261-17.pdf

¹⁸ Albaladejo, G., García Frade, J., Lopez Fernández, M., & Roldán Schilling, V. (2012). GUÍA SOBRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA. Obtenido de <https://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>

Contraindicaciones

Contraindicado para pacientes con historia de hemorragia digestiva, personas con esofagitis, gastritis, úlcera o colitis. Pacientes propensos a sangrar por causa desconocida o provocada por algún otro medicamento. Alérgicos o que posean intolerancia al principio activo. Pacientes con función renal reducida, o insuficiencia renal grave. Insuficiencia o enfermedad hepática grave. Si ha sido sometido a una cirugía de reemplazo de válvula cardíaca y presenta una válvula protésica. Para menores de 18 años no se recomienda su uso porque no está establecida la seguridad y eficacia. Se desconocen los efectos sobre el embarazo y lactancia por lo que no se recomienda¹⁹.

Efectos adversos

La hemorragia es el principal efecto adverso del dabigatrán y la mayoría están relacionados con estos signos de hemorragia: disminución del número de glóbulos rojos en sangre; formación de hematomas; sangre en la orina; sangrado en alguna articulación o nariz; sangrado en el esófago, estómago o intestino. También hipersensibilidad a algún componente; diarrea; náuseas y vómitos.

Antídoto

El antídoto del dabigatrán es el Idarucizumab que es un fragmento de anticuerpo monoclonal que se une con una elevada afinidad y neutraliza la actividad del dabigatrán, tanto al libre como al que se encuentra bloqueando a la trombina en pocos minutos. Se administra vía endovenosa. El complejo antídoto-droga es rápidamente eliminado por orina. Tiene que conservarse en frío (entre 2° y 8°C)²⁰.

¹⁹ Disposición 2273 – 13. (2013).

Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2273-13.pdf

²⁰ Ceresetto, J., & Bottaro, F. (2018). Idarucizumab: antídoto del dabigatrán. Hematología, (Volumen 22 n° 3), 315-321. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/n3/16-vol22-N3.pdf>

Rivaroxabán

Mecanismo de acción

Es un fármaco que no precisa una biotransformación para poder desarrollar su actividad coagulante. Es un inhibidor directo, reversible y selectivo que bloquean al factor Xa, el factor Xa libre y unido al coágulo y al factor Xa unido al complejo protrombinasa.

Indicaciones

Prevención del Tromboembolismo Venoso (TEV) en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. Eficacia en la prevención de la Embolia Pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

Farmacocinética

Tiene una biodisponibilidad oral del 80-100%, y alta afinidad a proteínas plasmáticas de aproximadamente el 92% al 95%, sobre todo a la albúmina sérica. Alcanza concentraciones máximas de 2 a 4 horas y el tiempo de vida media es de 5 a 13 h, varía según la función renal. La excreción es 66% renal (36% como droga y 30% como metabolito). Los transportadores implicados en la secreción renal activa del rivaroxabán son la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP).

Para dosis de 10 mg la biodisponibilidad es independiente de las condiciones de ayuno o alimentación. Por el contrario, la biodisponibilidad de un comprimido de 15 mg o de 20 mg aumenta cuando se ingiere con alimentos. Es metabolizado por varias enzimas del citocromo P450 (CYP3A4, 3A5 y CYP2J2).

El volumen de distribución es aproximadamente de 50 litros²¹.

Posología

²¹ Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitz, D. et al. Perfil clínico farmacocinético y farmacodinámico de rivaroxaban. Clin Pharmacokinet 53, 1–16 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>

La dosis recomendada para la prevención del tromboembolismo venoso es de un comprimido recubierto de 10 mg, una vez al día. La duración del tratamiento en pacientes con cirugía mayor de cadera es de cinco semanas. En cirugía mayor de rodilla es de dos semanas.

Es fundamental consumir con alimentos, para favorecer su completa absorción.

Contraindicaciones

En pacientes con hipersensibilidad al rivaroxabán o cualquier componente, ya que, contiene lactosa como excipiente con lo que no debe indicarse si existe una intolerancia o alergia a la misma.

Contraindicado para pacientes con historia de hemorragia digestiva en pacientes con esofagitis, gastritis, úlcera o colitis. Pacientes con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatías.

No hay estudios que establezcan la seguridad y eficacia en embarazadas. Por lo que está contraindicado en el embarazo y en animales se demostró que atraviesa la placenta.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada, ya que la medicación que reciben puede aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán y provocar un riesgo aumentado de hemorragia.

Efectos adversos

Los más frecuentes suelen ser hemorragias en el estómago o intestino, urogenital, nasal, en las encías, en los ojos. Sangre al toser. Hematomas o moretones. Hinchazón en las extremidades o dolor en las mismas. Fiebre. Piel pálida, debilidad o falta de aliento, debido a reducción del recuento de glóbulos rojos. Presión arterial más baja. Sensación de náuseas o vómitos, estreñimiento, diarrea. Menos frecuentes son las reacciones alérgicas, sequedad en la boca, urticaria, función alterada del hígado,

desmayos, aumento de la frecuencia cardíaca. Los efectos adversos más raros son la hemorragia en algún músculo, ictericia, hinchazón localizada²².

Apixabán

Mecanismo de acción

Es un inhibidor reversible, directo y altamente selectivo del sitio activo del factor Xa, parte del complejo protrombinasa (FXa-FV) y al FXa asociado a trombina; al inhibir el factor Xa, el apixabán impide la generación de trombina y el desarrollo de trombos. Ejerciendo por este mecanismo su efecto anticoagulante y antitrombótico, sin requerir una biotransformación previa.

Indicaciones

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo de cadera o rodilla. Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Indicado también en el tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar y en la prevención de las mismas²³.

Farmacocinética

Tiene una biodisponibilidad mayor al 50%. Se absorbe rápidamente con concentraciones máximas (Cmax) que se alcanzan entre 3 a 4 h después de la ingesta del comprimido. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 87% en seres humanos. El volumen de distribución aproximado es de 21 litros.

²² Disposición 3033 – 16. (2016)
Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2016/Dispo_3033-16.pdf

²³ Eliquis, INN-apixaban, Ficha Técnica. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) es de 3 y 12 horas. La metabolización es principalmente hepática; es metabolizado principalmente por el CYP3A4/5 y en menor medida por los CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2J2.

El apixabán es sustrato de la Pgp y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP). La excreción es mayoritariamente fecal, solo el 25% es por vía renal^{24,25}.

Posología

La dosis recomendada es:

En prevención del TEV en cirugía de reemplazo de cadera o rodilla: 2,5 mg administrados dos veces al día por vía oral.

En prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular: 5 mg administrados dos veces al día por vía oral. Se puede reducir la dosis a 2,5 mg administrados dos veces al día en algunos pacientes.

Tratamiento de la TVP, de la EP: dosis recomendada es de 10 mg dos veces al día por vía oral, y después de 7 días bajar a 5 mg dos veces por día.

Prevención de las recurrencias de TVP y/o EP: la dosis recomendada es de 2,5 mg dos veces al día por vía oral. Debe ingerirse con agua, con o sin alimentos.

Contraindicaciones

El apixabán está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave. Contraindicado en lesión o patología si se considera que supone un riesgo de sangrado mayor clínicamente relevante.

²⁴ Raghavan, N., Frost, C., Yu, Z., He, K., Zhang, H. y Humphreys, W. et al. (2008). Metabolismo y farmacocinética de apixaban después de la administración oral a humanos. *Metabolismo y disposición de fármacos*, 37 (1), 74-81. doi: 10.1124 / dmd.108.023143

²⁵ Disposición 8995 – 17. (2017).

Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2017/Dispo_8995-17.pdf

Tratamiento concomitante con cualquier otro agente anticoagulante como heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular, anticoagulantes orales.

Efectos adversos

Las reacciones adversas frecuentes fueron hemorragias, anemia, hematomas e hinchazón y náuseas; sangrados en la orina, en el estómago, en la nariz o encías. Y efectos adversos raros son las reacciones alérgicas.

Interacciones medicamentosas de los DOACs

Los DOACs presentan menores interacciones que los AVK, pero hay que tener en cuenta que el dabigatrán, el rivaroxabán y el apixabán son sustratos de la glicoproteína-P y que además los “xabanes” se metabolizan por el CYP450, por lo que las interacciones se producen a ese nivel.

El dabigatrán tiene escasa interacción farmacológica, ya que, el citocromo P450 no interfiere en su metabolismo. Solo tiene interferencia con medicamentos que afectan el sistema de transporte de la glicoproteína P (Gp-P), tienen el potencial de aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Tabla 3 - Interacciones clínicamente significativas del dabigatrán con otros medicamentos

Aumentan las concentraciones del dabigatrán	Disminuyen las concentraciones del dabigatrán
Digoxina	Rifampicina
Amiodarona	Fenitoína
Quinidina	Carbamazepina
Verapamilo	Fenobarbital
Ritonavir	Prazosina
Ketoconazol	Dexametasona
Itraconazol	

Eritromicina	
Claritromicina	
Ácido acetil salicílico	
Ciclosporina	
Tacrólimus	
Dronedarona	

El rivaroxabán tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar su nivel plasmático, por esta razón estos están contraindicados. Presenta interacciones con medicamentos que alteren al CYP3A4, por lo que, no está recomendado su uso en pacientes que tomen potentes inhibidores o inductores de este citocromo y de la glucoproteína P.

Tabla 4 - Interacciones clínicamente significativas del rivaroxabán con otros medicamentos

Potencian el efecto del rivaroxabán	Inhiben el efecto de rivaroxabán
Antimicóticos azólicos <ul style="list-style-type: none"> • Ketoconazol • Fluconazol • Itraconazol 	Nafazolina
Inhibidores de la proteasa del VIH <ul style="list-style-type: none"> • Ritonavir 	Dexametasona
Antiagregantes plaquetarios: <ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetil salicílico • Clopidogrel 	Estrógenos
Claritromicina	Fenitoína

Dronedarona	Carbamazepina
	Fenobarbital

En el apixabán las interacciones se pueden observar con inhibidores del citocromo P450 CYP3A4 y de la Gp-P y con los inductores del CYP3A4 y de la Gp-p. No interacciona con ningún alimento, puede tragarse entero e incluso triturarlo en agua, zumo de manzana o mezclarlo con puré de manzana ya que se ha demostrado que es estable hasta 4 horas²⁵.

Tabla 5 - Interacciones clínicamente significativas del apixabán con otros medicamentos

Potencian el efecto de apixabán	Inhiben el efecto de apixabán
Amiodarona	Carbamazepina
Claritromicina	Dexametasona
Diltiazem	Estrógenos
Inhibidores de proteasa <ul style="list-style-type: none"> Ritonavir 	Fenitoína
Naproxeno	Fenobarbital
Quinidina	Rifampicina
Antiagregantes plaquetarios <ul style="list-style-type: none"> Aspirina Clopidogrel 	
Antimicóticos azólicos <ul style="list-style-type: none"> Ketoconazol Fluconazol Itraconazol 	

Antídotos o agentes reversores

Para los AVK:

Se pueden administrar dosis bajas de vitamina K1 (filoquinona) por vía oral en combinación con la interrupción de la warfarina o acenocumarol en los pacientes que no requieran una reversión urgente.

Cuando el paciente tiene hemorragia se administra por vía intravenosa en dosis más altas y actúa más rápidamente que por vía oral o subcutánea (menos efectiva que la oral en dosis bajas).

La reducción del RIN comienza dentro de las 2 h, y generalmente se logra una corrección dentro del rango normal dentro de las 24 h si la función hepática es normal, y si se administra una dosis suficientemente grande.⁶

Para los DOACs:

Ante un episodio de sangrado grave o clínicamente significativo se debe suspender el anticoagulante y registrar cuándo fue la última toma del mismo; se puede administrar carbón activado y realizar un lavado gástrico. También se puede emplear el uso de plasma fresco congelado si el paciente tuvo una gran pérdida de sangre. Se puede forzar la diuresis ya que todos los DOACs se eliminan de alguna manera, por vía renal.

Para el dabigatrán en específico, si el paciente está con un riesgo de sangrado vital, sólo en situaciones de urgencia, se puede contar con un agente reversor específico, el idarucizumab. Este se encuentra en Argentina desde el 2017 que fue aprobado y disponible para su uso. El idarucizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une con gran afinidad al dabigatrán, tanto al que se encuentra libre como al que está bloqueando la trombina, neutralizando su actividad en pocos minutos. Se administra por vía intravenosa. Es muy costoso (entre 2000 y 2500 dólares la dosis), por lo que se

sugiere que la indicación de este agente esté restringida a un equipo de profesionales expertos en cada institución; cuesta que lo cubran las obras sociales y cuesta conseguirlo a pesar de que se trate de una verdadera emergencia por sangrado.²⁰

Para el rivaroxabán y apixabán hay agente reversor que es el andexanet que es una proteína recombinante de factor Xa modificado y es actualmente el único agente específico disponible para revertir a estos anticoagulantes, pero no se encuentra en Argentina.

Un gran problema de estos agentes reversores es el efecto adverso que producen. Puede causar trombosis venosa profunda, infarto agudo de miocardio o un accidente cerebro vascular.

Estos reversores se utilizan cuando hay una cirugía que no puede posponerse o en un sangrado activo que tiene riesgo de vida. No habría que utilizar un reversor si el procedimiento puede posponerse ya que se podría recurrir a la extinción biológica del efecto de la droga; cuando hay ausencia del sangrado o cuando el sangrado es controlable tomando otras medidas²⁶.

Principales aplicaciones clínicas de los anticoagulantes orales

Prevención del tromboembolismo venoso (TEV)

El tromboembolismo venoso puede generar problemas a nivel periférico (trombosis venosa profunda -TVP-) o viajar por el torrente venoso y alojarse en el pulmón (tromboembolismo pulmonar -TEP-). El objetivo del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es la prevención primaria y secundaria de estos eventos.

Trombosis venosa profunda (TVP)

²⁶ Ageno, W., Gallus, A., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E., & Palareti, G. (2012). Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, 141(2), e44S-e88S. doi: 10.1378/chest.11-2292

Es cuando se forma un coágulo anormal, que aparece en un vaso sanguíneo y se lo llama trombo. Una vez que el coágulo ha aparecido, puede desprenderse de su localización y desplazarse flotando en la circulación, formando un émbolo.

Estos coágulos se desarrollan más frecuentemente en la parte inferior de las piernas, pero pueden aparecer en la parte superior del cuerpo, como los brazos u otras partes del cuerpo. Además, los émbolos venosos suelen viajar y alojarse en una arteria pulmonar produciendo una embolia pulmonar (EP), mientras que los émbolos que provienen de trombos formados en la arteria carótida pueden llegar al cerebro u otros órganos, causando la muerte o un accidente cerebrovascular.⁴

La trombosis venosa se puede asociar a estasis sanguínea; los trombos venosos están compuestos por pocas plaquetas y mucha fibrina. La trombosis arterial se puede asociar a aterosclerosis y el trombo posee un gran componente de plaquetas.

Embolia pulmonar (EP)

Cuando el trombo o coágulo que se formó en alguna parte del cuerpo y migra hasta la arteria pulmonar, produce la oclusión o taponamiento de una parte del territorio arterial pulmonar, impidiendo la oxigenación. Los síntomas de la embolia pulmonar son inespecíficos e incluyen disnea, dolor torácico y en casos más graves, mareos, síncope o paro cardiorrespiratorio. Se pueden administrar ACO a las personas con alto riesgo a fin de prevenir la embolia pulmonar²⁷.

Fibrilación Auricular no valvular (FA)

La FA no valvular hace referencia a la presencia de FA sin presencia de estenosis mitral o de válvulas cardíacas artificiales. Es una alteración del ritmo cardíaco, denominada arritmia, que puede ser

²⁷ Tapson, V. (2018). Embolia pulmonar - Trastornos pulmonares - Manual MSD versión para profesionales. Obtenido de [https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-pulmonares/embolia-pulmonar-ep/embolia-pulmonar-ep?query=Embolia%20pulmonar%20\(EP\)](https://www.msdmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-pulmonares/embolia-pulmonar-ep/embolia-pulmonar-ep?query=Embolia%20pulmonar%20(EP))

sostenida y se presenta en condiciones clínicas diversas. Ocurre en presencia o en ausencia de enfermedad cardíaca detectable o de síntomas relacionados. La aparición de esta enfermedad puede asociarse a predisposición genética, hipertensión arterial, haber sufrido previamente un infarto de miocardio, diabetes, alguna enfermedad en las válvulas del corazón, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, entre otras.²

Infarto agudo de miocardio (IAM)

Cuando se obstruye completamente el flujo sanguíneo en una de las arterias coronarias, se produce muerte o necrosis de una porción del músculo cardíaco.

Una de las causas que lo provocan es la trombosis coronaria, se forma y se desprende un trombo y bloquea por completo la irrigación al corazón.

Se producen por factores genéticos y factores adquiridos. Dentro de los factores genéticos se encuentran los antecedentes familiares, el sexo y la edad. Los factores adquiridos con nuestro estilo de vida, como el tabaco, la diabetes, la hipertensión arterial, hipercolesterolemia, el sedentarismo y una dieta no saludable rica en grasas.

Accidente cerebro vascular (ACV)

Accidente cerebro vascular o también llamado Ictus. Hay tres tipos de ACV: hemorrágico, isquémico o transitorio (AIT). El 87% representa al ACV isquémico causado por una obstrucción que detiene el flujo de sangre al cerebro; mientras que el hemorrágico se produce cuando una arteria del cerebro se rompe. Por último, un AIT es provocado por un bloqueo temporal. Los síntomas más comunes del ACV son dificultad para hablar y entender, parálisis o entumecimiento de la cara, el brazo o la pierna, problemas para ver en uno o ambos ojos, dolor de cabeza y problemas para caminar²⁸.

²⁸ NINDS Know Stroke Campaign - Ataque Cerebral.
Obtenido de <https://www.stroke.nih.gov/materials/actintimespanish.htm>

Materiales y métodos

Se ha llevado a cabo un estudio observacional, descriptivo y de corte transversal en el Partido de General Pueyrredón, localidad de Mar del Plata, Provincia de Buenos Aires, mediante una encuesta (VER ANEXO 1) aplicada de forma presencial contra cuestionario impreso. Las respuestas arrojadas fueron ingresadas a un libro de Excel para trabajar con mayor comodidad, en tanto los datos obtenidos y los gráficos -principalmente el resultante del método chi-cuadrado- fueron trabajados con el complemento “MegaStat” para Microsoft Excel. La encuesta se realizó en Farmacia Mitre de Farmawork S.C.S de dicha localidad, en temporada estival, comenzando el 1º de noviembre de 2020 y finalizando el 1º de marzo de 2021. La misma fue realizada con modalidad anónima, elaborada en base a los objetivos, parámetros y el testeo que corresponde a la verificación de las hipótesis planteadas.

La población que se ha elegido fueron todos los pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral que acuden a la Farmacia Mitre, Mar del Plata, Partido de General Pueyrredón, para adquirir su medicación. En total la encuesta se distribuyó a 162 pacientes, de los cuales solo la respondieron correctamente 115 pacientes.

Materiales

Se diseñó un *brochure* informativo, usando el programa Canva, que es y seguirá siendo entregado a pacientes anticoagulados por vía oral y que se puede descargar mediante un QR (código de respuesta rápida, bidimensional) con el celular. El QR fue impreso y pegado en los mostradores de atención al público de la farmacia; para contribuir con la educación sanitaria, por su fácil acceso y portabilidad. El personal auxiliar fue de ayuda para los pacientes que concurren a la farmacia, ya que les indican que abriendo la cámara de sus celulares y escaneando el código QR, los redirecciona al *brochure* informativo.

Ilustración 1 - código de respuesta rápida



Como en la Farmacia citada utilizaban el sistema de facturación FIRST, se hizo una adaptación del mismo mediante “alertas” para que el personal auxiliar, en el momento de dispensar la medicación, puedan realizar un seguimiento de los pacientes anticoagulados que hayan adquirido o adquieran su medicación en la farmacia. Complementariamente, se realizaron capacitaciones una vez al mes, durante el periodo de la encuesta, para que el personal auxiliar técnico de la farmacia se encuentre en condiciones para responder cualquier inquietud de los pacientes, favoreciendo una mejor calidad de vida, así como explicar sobre la disponibilidad y acceso al *brochure* informativo.

Variables: enunciación y descripción

En la presente Tesina, se utilizaron tanto variables cualitativas como cuantitativas. Asimismo, en la encuesta realizada a los pacientes fueron aplicadas preguntas de control a fin de filtrar aún más los resultados y lograr mayor precisión estadística. Dicho procedimiento se explicará en el apartado correspondiente a los criterios de inclusión y exclusión utilizados.

Las variables sociodemográficas utilizadas son: edad (>18 años), género (hombre/mujer), localidad (Partido de General Pueyrredón), donde se atiende (hospital/clínica/sanatorio/centro médico público o privado).

Las variables relacionadas con los conocimientos sobre anticoagulación oral: motivo por el cual se encuentra anticoagulado, si adquirió información sobre su tratamiento, tipo de medicación que utiliza, miligramos que está tomando, si conoce sobre alimentos o bebidas que afecten en el tratamiento, si conoce que otros medicamentos pueden afectar el tratamiento, si conoce que tiene que dar aviso antes de aplicarse una inyección, reconocer la importancia de concurrir a control médico y cuantas veces concurre al control médico. Y en relación con el tratamiento anticoagulante conocer si sabe cómo debe actuar en caso de olvido de una toma.

Estos últimos aspectos fueron determinantes para dar cuenta del grado de conocimiento de los pacientes respecto a su tratamiento, aspecto que se detallará en los sucesivos títulos.

Criterios de inclusión y exclusión

Como criterio de inclusión en la investigación se tomó como requisito principal que fueran pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que estuvieran anticoagulados por anticoagulantes de acción directa (DOACs) o anticoagulantes de acción indirecta, como los fármacos antivitamina K (AVK) y que pudieran contestar la encuesta o que un familiar les pudiera ayudar a completarla, y que aceptaran participar del estudio después de haberles explicado el objetivo.

Asimismo, en la encuesta realizada a los pacientes fueron aplicadas preguntas de control a fin de filtrar aún más los resultados y lograr mayor precisión estadística. Luego de “purgadas” las respuestas que no presentaban inconsistencias, se agrupó a los pacientes seleccionados en un grupo denominado grado de conocimiento del paciente (GCP) donde se discriminó a los pacientes con conocimiento de su tratamiento de los que no, teniendo en cuenta respuesta afirmativa a los siguientes factores:

1. Motivo por el que se encuentra anticoagulado.
2. Conocimiento respecto a la medicación utilizada.
3. Conocimiento respecto a los miligramos de la medicación utilizada.

4. Conocimiento respecto a las interacciones medicamentosas de la medicación utilizada.
5. Conocimiento respecto al olvido de una toma.

De esta forma, fueron filtrados y agrupados aquellos pacientes que, luego de las preguntas de control y las cinco preguntas de calificación, conformaban parte de la población de estudio. Este total arrojó una población de estudio “n” de 115 personas. Las otras 47 personas se descartaron por entregar el cuestionario incompleto, con inconsistencias o por ser consideradas “no aptas para la muestra” en base a los requisitos antes mencionados.

Método

Se utilizó el método estadístico chi-cuadrado que nos permite determinar el contraste de hipótesis (hipótesis nula e hipótesis alternativa), midiendo la discrepancia entre unos datos observados (obtenidos de un determinado experimento o muestreo) y otros esperados (según un modelo supuesto en una hipótesis inicial –nula- que se plantea en dicho análisis). La ventaja de este método es que puede utilizarse incluso con datos medibles en una escala nominal. La hipótesis nula de la prueba chi-cuadrado postula una distribución de probabilidad totalmente especificada como el modelo matemático de la población que ha generado la muestra.

A modo de aclaración, en este estudio no se buscará determinar el grado de independencia de las variables utilizadas ni su homogeneidad por lo que la prueba que realizaré será la bondad del ajuste de la distribución tabulada.

En el presente estudio se seleccionó un intervalo de confianza del 95%^a, un valor de probabilidad $p < 0,05$ y se adoptó el un grado de libertad^b (g.l.) igual a 1 (n.s.=95%, $p < 0,05$; g.l.=1; $\alpha = 0,05$) a fin de que los valores por detrás de esa distribución de probabilidad sean considerados estadísticamente significativos.

Para estas pruebas de dos variables se plantearon dos hipótesis:

- Hipótesis nula (H0): los pacientes saben sobre su tratamiento anticoagulante oral.
- Hipótesis alternativa (H1): los pacientes no saben sobre su tratamiento anticoagulante oral.

^a Nota: el intervalo de confianza, también llamado nivel de significación será abreviado como n.s.

^b Nota: la abreviación de grados de libertad podrá encontrarse en el presente trabajo tanto como “g.l.” como con la letra “(k – 1)”.

Método: Bondad del Ajuste

La bondad del ajuste nos permite comprobar si una serie de datos correspondientes a una variable en estudio se comporta de acuerdo con una distribución de probabilidad determinada y unos parámetros que son establecidos hipotéticamente (estadísticamente conocida como “distribución de probabilidades teórica”), cuya descripción parece adecuada por el conocimiento *a priori* que se tiene del problema en estudio. Así, dada una determinada función de probabilidad (en base a criterios de clasificación, como cuando se tiene a un grupo de sujetos, o de objetos, subdividido en varias categorías)²⁹ se analiza la probabilidad de que los parámetros seleccionados se encuentran dentro o fuera de dicha distribución. Es decir, se busca evaluar cuán bien o cuán mal una variable aleatoria se ajusta a la distribución de probabilidades teórica. A saber:

Fórmula general:

$$\chi_c^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(f_o - f_e)^2}{f_e} \sim \chi_{(k-1)}^2$$

Donde:

χ^2 = Chi Cuadrado

²⁹ Leal, J. (2019). PRUEBA CHI CUADRADO Y SUS APLICACIONES.
<https://asesoriatesis1960.blogspot.com/2019/02/prueba-chi-cuadrado-y-sus-aplicaciones.html>

χ^2_c = Chi Cuadrado crítico o valor de tabla

$\chi^2_{(k-1)}$ = Chi Cuadrado observado (según los datos empíricos)

$k - 1$ = grados de libertad (también simbolizado como g.l.)

Fo = Frecuencias Observadas. Estos son los datos obtenidos al hacer cada observación en la muestra real o física del estudio.

Fe = Frecuencias Esperadas, o frecuencias teóricas y van a ser el resultado de hacer las operaciones respectivas en el supuesto que la variable estudiada se corresponda con la distribución de probabilidad hipotéticamente propuesta.

Para realizar este contraste se disponen los datos en una tabla de contingencia. Para cada valor se indica la frecuencia absoluta observada o empírica (Fo). A continuación, y suponiendo que la hipótesis nula es cierta, se calcula para cada valor la frecuencia absoluta que cabría esperar o frecuencia esperada (Fe).

Cuanto mayor sea el valor de χ^2 , menos verosímil es que la hipótesis sea correcta. De la misma forma, cuanto más se aproxima a cero el valor de chi-cuadrado, más ajustadas están ambas distribuciones³⁰.

En función de las encuestas realizadas y sus respectivas tabulaciones deberemos tener en cuenta los siguientes factores para realizar el análisis de forma consistente en cuanto a la determinación de los grados de libertad. Así pues, la región crítica o “área de rechazo” estará situada en el extremo superior de la distribución Chi-cuadrado con $k-1$ grados de libertad.

³⁰ Hines, W y Montgomery, D. [1986]: “Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Administración”. CECSA. México.

Tabla 6 - de contingencia³¹

Pacientes anticoagulados vía oral	Saben sobre su tratamiento anticoagulante	No saben sobre su tratamiento anticoagulante	Total
Anticoagulados con AVK	A	B	A+B
Anticoagulados con DOACs	C	D	C+D
Total	A+C	B+D	A+B+C+D

En la tabla 6 de contingencia³¹, A, B, C y D son las Frecuencias Observadas del conocimiento del paciente respecto a su ACO (VCP) en nuestro estudio. A+B, C+D, A+C y B+D son los totales marginales. A modo de ejemplo A+C representaría aquellos pacientes que tienen conocimiento sobre su tratamiento con AVK y/o DOACs.

Resultados

Dadas las encuestas realizadas y sus respectivas tabulaciones deberemos tener en cuenta los siguientes factores para realizar el análisis de forma consistente a fin de construir el *grado de conocimiento del paciente* (GCP). De esta manera, las encuestas arrojaron los siguientes resultados:

Tabla 7 - Resultado de encuestas

Construcción grado de conocimiento del paciente		
	CONOCE / SI	NO CONOCE / NO
Conoce qué medicamento toma	110	5
Motivo por el cual está anticoagulado	112	3
Conoce cuántos miligramos está tomando	79	36
Conoce las interacciones de su medicamento	35	80
Conoce qué hacer ante el olvido de una toma	33	82

³¹ Juez Martel P. Herramientas estadísticas para la investigación en Medicina y Economía de la Salud. Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces; 2001.

Gráfico n°4 - pregunta n°10 de la encuesta

Conoce qué medicamento toma

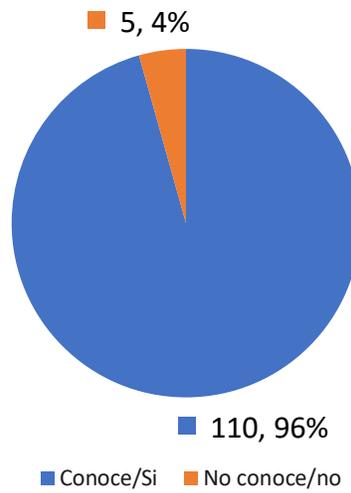


Gráfico n°5 - Pregunta n°6 de la encuesta

Motivo por el cuál está anticoagulado

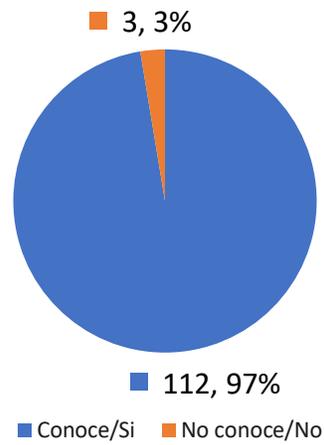


Gráfico n°6 - Pregunta n°11 de la encuesta

Conoce cuántos miligramos está tomando

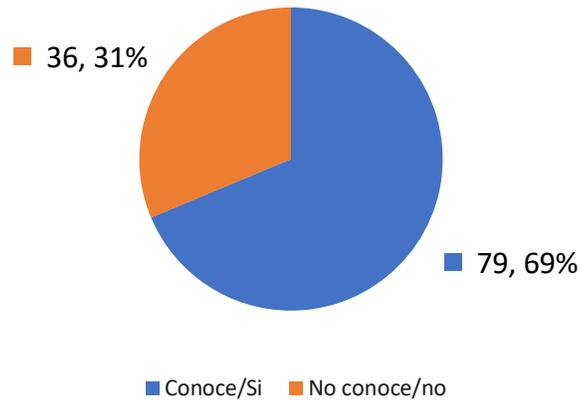


Gráfico n°7 - Preguntas n°12 y 13 de la encuesta

Conoce las interacciones de su medicamento

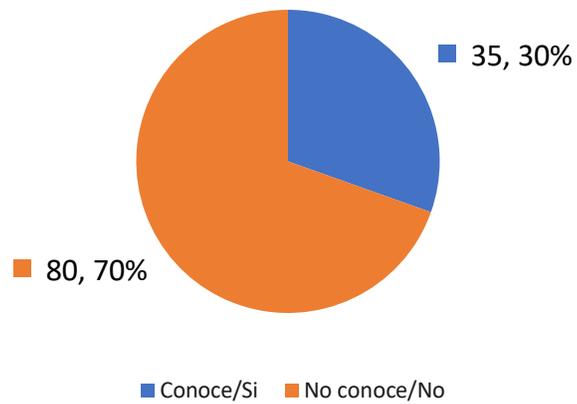
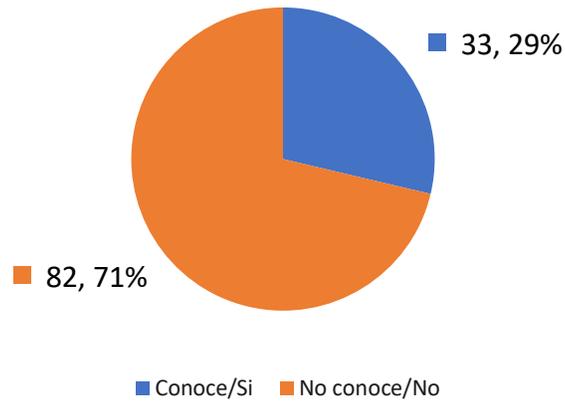


Gráfico n°8 - Pregunta n°19 de la encuesta

Conoce qué hacer ante el olvido de una toma



Determinación del valor de tabla (X^2 crítico)

Teniendo en cuenta la Tabla 6 de contingencia y a fin de obtener el cálculo de X^2 crítico para una significación del 5%, lo primero es obtener los valores esperados y los valores observados. Dado que la tabla tiene 2 filas y 2 columnas nuestro grado de libertad será 1 (ver cálculos a continuación) por lo que finalmente nuestro resultado del X^2 crítico es de 3,84.

Cálculo de X^2 crítico para una significación del 5%

Para dicho cálculo utilizamos la siguiente fórmula:

- Grados de libertad = (total de filas - 1) x (total de columnas - 1)
- Grados de libertad = (2 - 1) x (2 - 1) = 1
- Grados de libertad = 1

Siguiendo el esquema general de solución propuesto para las pruebas de hipótesis, ahora corresponde elegir un nivel de significación. Se eligen entonces el nivel de significación del contraste $\alpha = 0,05$. De la tabla a continuación se obtiene el valor X^2 crítico: $X^2 (\alpha= 0,05; g.l.= 1) = 3,841$

Tabla 8 - Distribución chi cuadrado χ^2

v/p	0,001	0,0025	0,005	0,01	0,025	0,05	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,45	0,5
1	10,8274	9,1404	7,8794	6,6349	5,0239	3,8415	2,7055	2,0722	1,6424	1,3233	1,0742	0,8735	0,7083	0,5707	0,4549
2	13,8150	11,9827	10,5965	9,2104	7,3778	5,9915	4,6052	3,7942	3,2189	2,7726	2,4079	2,0996	1,8326	1,5970	1,3863
3	16,2660	14,3202	12,8381	11,3449	9,3484	7,8147	6,2514	5,3170	4,6416	4,1083	3,6649	3,2831	2,9462	2,6430	2,3660
4	18,4662	16,4238	14,8602	13,2767	11,1433	9,4877	7,7794	6,7449	5,9886	5,3853	4,8784	4,4377	4,0446	3,6871	3,3567
5	20,5147	18,3854	16,7496	15,0863	12,8325	11,0705	9,2363	8,1152	7,2893	6,6257	6,0644	5,5731	5,1319	4,7278	4,3515
6	22,4575	20,2491	18,5475	16,8119	14,4494	12,5916	10,6446	9,4461	8,5581	7,8408	7,2311	6,6948	6,2108	5,7652	5,3481
7	24,3213	22,0402	20,2777	18,4753	16,0128	14,0671	12,0170	10,7479	9,8032	9,0371	8,3834	7,8061	7,2832	6,8000	6,3458
8	26,1239	23,7742	21,9549	20,0902	17,5345	15,5073	13,3616	12,0271	11,0301	10,2189	9,5245	8,9094	8,3505	7,8325	7,3441
9	27,8767	25,4625	23,5893	21,6660	19,0228	16,9190	14,6837	13,2880	12,2421	11,3887	10,6564	10,0060	9,4136	8,8632	8,3428
10	29,5879	27,1119	25,1881	23,2093	20,4832	18,3070	15,9872	14,5339	13,4420	12,5489	11,7807	11,0971	10,4732	9,8922	9,3418
11	31,2635	28,7291	26,7569	24,7250	21,9200	19,6752	17,2750	15,7671	14,6314	13,7007	12,8987	12,1836	11,5298	10,9199	10,3410
12	32,9092	30,3182	28,2997	26,2170	23,3367	21,0261	18,5493	16,9893	15,8120	14,8454	14,0111	13,2661	12,5838	11,9463	11,3403
13	34,5274	31,8830	29,8193	27,6882	24,7356	22,3620	19,8119	18,2020	16,9848	15,9839	15,1187	14,3451	13,6356	12,9717	12,3398
14	36,1239	33,4262	31,3194	29,1412	26,1189	23,6848	21,0641	19,4062	18,1508	17,1169	16,2221	15,4209	14,6853	13,9961	13,3393
15	37,6978	34,9494	32,8015	30,5780	27,4884	24,9958	22,3071	20,6030	19,3107	18,2451	17,3217	16,4940	15,7332	15,0197	14,3389
16	39,2518	36,4555	34,2671	31,9999	28,8453	26,2962	23,5418	21,7931	20,4651	19,3689	18,4179	17,5646	16,7795	16,0425	15,3385
17	40,7911	37,9462	35,7184	33,4087	30,1910	27,5871	24,7690	22,9770	21,6146	20,4887	19,5110	18,6330	17,8244	17,0646	16,3382
18	42,3119	39,4220	37,1564	34,8052	31,5264	28,8693	25,9894	24,1555	22,7595	21,6049	20,6014	19,6993	18,8679	18,0860	17,3379
19	43,8194	40,8847	38,5821	36,1908	32,8523	30,1435	27,2036	25,3289	23,9004	22,7178	21,6891	20,7638	19,9102	19,1069	18,3376
20	45,3142	42,3358	39,9969	37,5663	34,1696	31,4104	28,4120	26,4976	25,0375	23,8277	22,7745	21,8265	20,9514	20,1272	19,3374
21	46,7963	43,7749	41,4009	38,9322	35,4789	32,6706	29,6151	27,6620	26,1711	24,9348	23,8578	22,8876	21,9915	21,1470	20,3372
22	48,2676	45,2041	42,7957	40,2894	36,7807	33,9245	30,8133	28,8224	27,3015	26,0393	24,9390	23,9473	23,0307	22,1663	21,3370
23	49,7276	46,6231	44,1814	41,6383	38,0756	35,1725	32,0069	29,9792	28,4288	27,1413	26,0184	25,0055	24,0689	23,1852	22,3369
24	51,1790	48,0336	45,5584	42,9798	39,3641	36,4150	33,1962	31,1325	29,5533	28,2412	27,0960	26,0625	25,1064	24,2037	23,3367
25	52,6187	49,4351	46,9280	44,3140	40,6465	37,6525	34,3816	32,2825	30,6752	29,3388	28,1719	27,1183	26,1430	25,2218	24,3366
26	54,0511	50,8291	48,2898	45,6416	41,9231	38,8851	35,5632	33,4295	31,7946	30,4346	29,2463	28,1730	27,1789	26,2395	25,3365
27	55,4751	52,2152	49,6450	46,9628	43,1945	40,1133	36,7412	34,5736	32,9117	31,5284	30,3193	29,2266	28,2141	27,2569	26,3363
28	56,8918	53,5939	50,9936	48,2782	44,4608	41,3372	37,9159	35,7150	34,0266	32,6205	31,3909	30,2791	29,2486	28,2740	27,3362
29	58,3006	54,9662	52,3355	49,5878	45,7223	42,5569	39,0875	36,8538	35,1394	33,7109	32,4612	31,3308	30,2825	29,2908	28,3361

P= Probabilidad de encontrar un valor mayor o igual que el chi cuadrado tabulado; v= Grados de Libertad.

Determinado el valor de tabla (χ^2 crítico) en 3,841 debemos compararlo contra nuestro χ^2 observado. A fin de determinar este último realizamos el procedimiento que establece el test. En esta ocasión utilizamos tablas de contingencia con los resultados ya expuestos.

Tabla 9 - Exposición resultados tablas de contingencia

Pacientes anticoagulados vía oral	Saben sobre su tratamiento anticoagulante	No saben sobre su tratamiento anticoagulante	Total
Anticoagulados con AVK	35	56	91
Anticoagulados con DOACs	10	14	24
Total	45	70	115

Siendo un total de 115 personas encuestadas, 91 es el total de personas anticoaguladas con AVK; 24 es el total de pacientes anticoagulados con DOACs; 70 es el total de pacientes que están anticoagulados

por vía oral y que no saben sobre su tratamiento anticoagulante y 45 es el total de pacientes que están anticoagulados y que saben sobre su tratamiento anticoagulante.

Como se detalló anteriormente bajo el apartado de Bondad del Ajuste, procederemos a utilizar el

$\chi^2_c = \sum_{i=1}^k \frac{(f_o - f_e)^2}{f_e} \sim \chi^2_{(k-1)}$ estadístico a fin de evaluar cuán bien o cuán mal el Grado de Conocimiento del Paciente (GDP) se ajusta a la distribución de probabilidades teórica que se plantea en la tabla n°10.

Tabla 10 - Frecuencias observadas y frecuencias esperadas

Pacientes anticoagulados vía oral	Porcentaje Esperado	FRECUENCIAS OBSERVADA	FRECUENCIAS ESPERADA	Total
Anticoagulados con AVK	80%	56	35.60869565	91.60869565
Anticoagulados con DOACs	60%	14	9.391304348	23.39130435
Total		70	45	115

Una vez determinadas las Fe y Fo, se corrobora que los totales coincidan con la “n” seleccionada (en este caso nuestra población es de 115). Chequeado esto, se continua con el cálculo del X² observado previa determinación de las diferencias entre las Fo menos las Fe (y su elevación al cuadrado tal como indica el estadístico de prueba).

Tabla 11 - Cálculo de X² observado

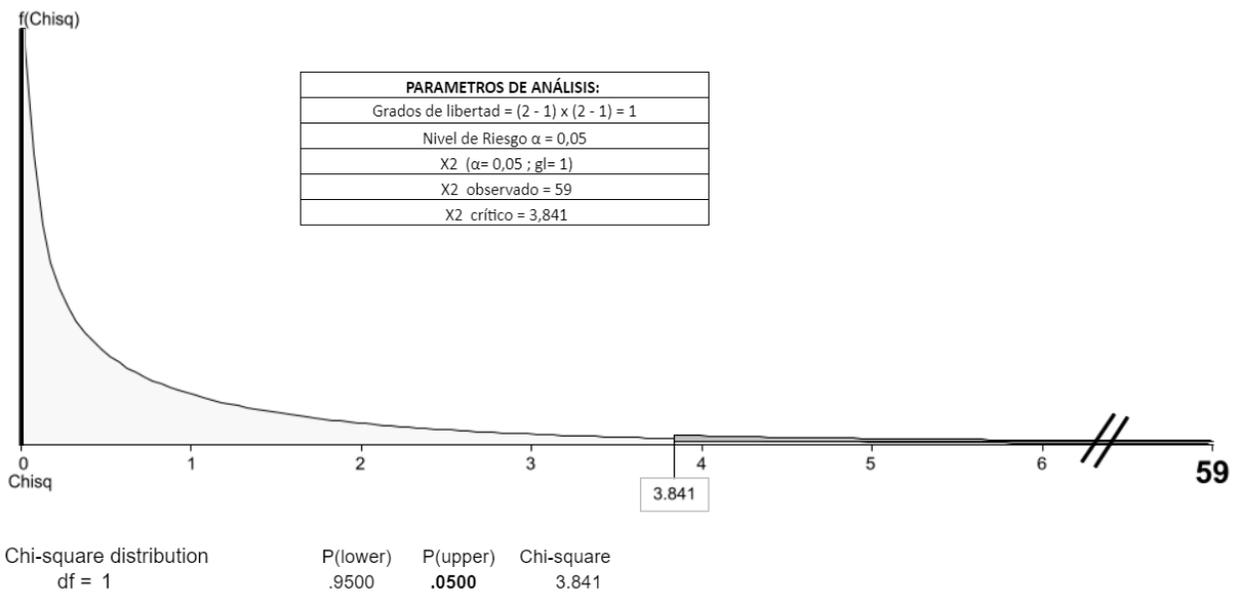
Pacientes anticoagulados vía oral	Porcentaje Esperado	FRECUENCIAS OBSERVADA	FRECUENCIAS ESPERADA	F0 - Fe	(F0 - Fe) ²	(F0 - Fe) ² / (F0 - Fe)
Anticoagulados con AVK	80%	56	4.4	51.60	2662.56	51.60
Anticoagulados con DOACs	60%	14	6.6	7.40	54.76	7.40
Total		70	11			59.00

X²_(k-1) = 59

Como se observa en la tabla anterior, el chi-cuadrado observado es igual a 59, en tanto el chi-cuadrado de tabla (o estadístico de contraste) arroja un resultado de 3,841. A fin de que se pueda visualizar de forma clara el área de aceptación y el área de rechazo se procedió a graficar ambos valores, de acuerdo al método seleccionado con los parámetros planteados:

[$k=1$; $\alpha=0,05$; n.s.=95%; $X^2_{(k-1)} = 59$; $X^2_{(c)} = 3,84$]

Gráfico n°9 - Parámetros de análisis. Chi cuadrado crítico vs chi cuadrado observado



X^2 crítico = 3,841 < X^2 observado = 59 ----- \Rightarrow se rechaza H_0

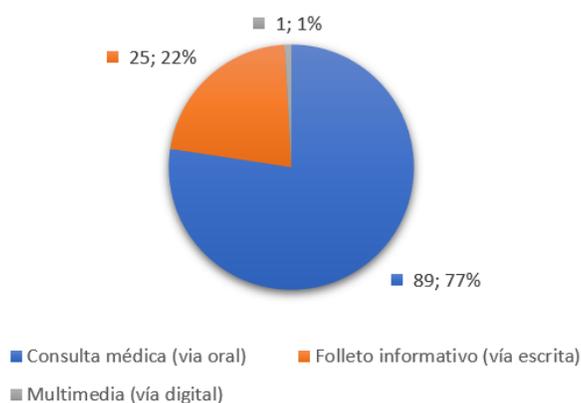
Discusión

Esta tesina se realizó en Mar del Plata, en la Farmacia Mitre que se ubica en la zona del microcentro de la ciudad, con cercanía de tres clínicas privadas, por lo que la mayoría de los pacientes contaba con obra social y/o prepaga y se atendía en una clínica privada. Se observó que la edad promedio de los encuestados fue de 66 años. Con respecto al sexo, no hubo una diferencia significativa entre la cantidad de pacientes femeninos y masculinos que se trataban con anticoagulantes orales.

Era de esperarse que sean más los pacientes que estaban anticoagulados con AVK (acenocumarol y warfarina) ya que dichos tratamientos tienen un costo económico considerablemente menor que

Gráfico n°12 - Pregunta n°8 de la encuesta

¿Por qué vía le llegó dicha información?



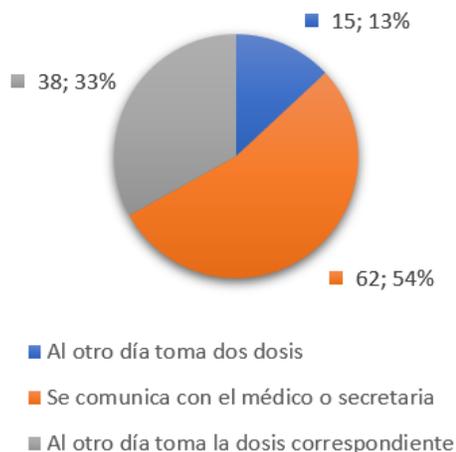
aquellos en los que se prescriben DOACs, en tanto los AVK están cubiertos por las obras sociales. En la mayoría de los casos, es el propio médico quien elige el tratamiento con AVK ya que dicha medicación permite al profesional llevar un registro de cómo la droga actúa, regulando las dosis para que el paciente, que acude todos los meses a control, se encuentre en el rango terapéutico que el mismo necesita. Esto contrasta en gran magnitud con los DOACs que salieron al mercado con la ventaja de no necesitar monitoreo de laboratorio debido a su farmacodinamia y farmacocinética predecibles. Sin embargo, en varias circunstancias es necesario conocer la concentración de la droga en sangre. Entre las principales

preguntas de la encuesta realizada se preguntó cómo los pacientes adquirirían la información sobre su tratamiento. El 77% contestó que la obtenía de la consulta médica, donde el médico le indicaba cómo llevar a cabo el tratamiento; el otro 22% respondió que la información la adquirieron por folleto informativo; no obstante, solo una persona contestó que la adquirió por vía digital (mail). Debido a la situación sanitaria actual, se contempló la manera de hacer llegar el *brochure* de manera digital, por lo que se eligió el QR (código de respuesta rápida, bidimensional). Actualmente, debido a la pandemia, casi la totalidad de los pacientes tuvieron una rápida adaptación a los medios digitales, tales como: e-mail, celular, WhatsApp, entre otros, ya que desde secretaría médica se permitió que las recetas fueran enviadas bajo estas modalidades a los pacientes para su facturación, dispensa y retiro en las farmacias. Asimismo, utilizaron los mismos mecanismos para asignar turnos a los pacientes que requieren control mensual. En el caso de consultas persiste el medio telefónico y mensaje de texto vía WhatsApp, principalmente para la entrega de resultados (Ej.: medición del RIN).

En cuanto a la difusión del *brochure*, la mayoría de los pacientes resultó conforme tanto con la información como con el diseño didáctico y simplificado del mismo. En casos puntuales, se pudieron

Gráfico n°10 - Pregunta n°19 de la encuesta

Si se olvida de tomar el anticoagulante un día...



aclarar algunas dudas que surgieron al momento de contestar la encuesta como, por ejemplo: la pregunta 19 de la encuesta “si se olvida de tomar el anticoagulante un día... “el 54% de los pacientes contestaba que se comunicaba con el médico o secretaria para comunicarle la situación y quedar a la espera de las indicaciones a seguir por parte del profesional. En el *brochure* se aclaró que, en caso de olvido de una toma, la misma debería ser ingerida al día siguiente. Dicho comportamiento fue testeado mediante preguntas de control en la encuesta aplicada donde el 33% de los pacientes contestó correctamente mientras que sólo un 13% lo hizo de forma incorrecta. El *brochure* se adapta a cualquiera de las dos familias de anticoagulantes orales mencionadas en la tesina, resulta útil y de fácil acceso en cualquier momento.

Se realizaron las encuestas, junto al personal auxiliar de farmacia, entregando en mano a cada paciente bajo tratamiento ACO que venía a la farmacia para adquirir su medicación. La intención fue, como se mencionó anteriormente, evaluar el grado de conocimiento del paciente (GCP) por lo que, se tuvieron en cuenta preguntas control, mencionadas previamente en la Tabla 7.

La primera pregunta control, fue la n°6 de la encuesta y diagramada en el gráfico n°5, donde podemos visualizar que el 97% de las personas sabían el motivo por el cual estaban anticoaguladas y supieron responder con facilidad. El 3% no sabía específicamente el motivo, pero, en estos casos, se debía a que estaban bajo tratamiento con DOACs por motivos varios (Ej. operación de cadera o rodilla) y lo utilizan por 30 días dependiendo del tiempo de reposo absoluto que tenga la persona.

La segunda pregunta control corresponde a la pregunta n°10 de la encuesta (¿qué medicamento toma?) y representada en el gráfico n°4, la que arroja como resultado que un 96% de los pacientes tenía un grado de conocimiento total sobre el medicamento que tomaba (tanto la marca como la monodroga). Aquellas preguntas en las cuales la respuesta fue “NO CONOCE”, se pudo identificar un comportamiento común de esos pacientes, ya que directamente concurrían a la Farmacia con la receta del médico sin saber

con precisión cuál era medicamento (o sin entender la letra de la prescripción), por lo que, a efectos de la tabulación de resultados, fueron considerados dentro de ese 4% que no sabía que medicamento tomaba.

Ante la tercera pregunta de control (pregunta n°11; grafico n°6) donde se busca conocer si el paciente tiene conocimiento sobre cuántos miligramos le fueron recetados y consume habitualmente; el 31% de ellos no conocía la dosis exacta. En muchos casos se debía a que, por ejemplo, esos pacientes estaban bajo tratamiento con acenocumarol y el profesional médico les había indicado tomar $\frac{1}{2}$ pastilla o $\frac{3}{4}$ de la misma por lo que desconocían específicamente los miligramos prescritos. Por otra parte, el 69% conocía específicamente cuánto tomaba, sobre todo con los DOACs que tienen dosis exactas y no es necesario fraccionar el comprimido, a diferencia de los AVK que son dosis individuales para cada paciente.

Otra pregunta control, la n°12 y 13 de la encuesta, representada en el grafico n°7, fue si conocía las interacciones de su medicamento, considerando tanto interacciones alimenticias como medicamentosas. El 70% respondió que no conocía las interacciones, y que cada vez que debía tomar algún medicamento nuevo, le consultaba al médico si podía hacerlo. No obstante, es destacable que existe un porcentaje considerable de pacientes que muestran conocimientos deficientes respecto a cuándo es seguro tomar una medicación que no interactúe con su tratamiento y el hecho de ser coherentes y seguir una dieta que incluya todo tipo de alimentos. El otro 30% respondió afirmativamente que tenía conocimiento de las interacciones, sobre todo pacientes que tomaban AVK que, al tener más interacciones, eran más conscientes sobre los alimentos y medicamentos que no podían consumir. Los pacientes que tomaban DOACs no eran completamente conscientes de estas por tener menos interacciones (tabla n°3, 4 y 5).

Como última pregunta control, se les preguntó a los pacientes si sabían qué hacer ante el olvido de una toma. En el grafico 8 podemos ver que el 71% no sabía qué hacer, por lo que consultaban al profesional médico respecto a los pasos a seguir. En contraste, el 29% sí sabía cómo proceder y contestó correctamente.

El personal auxiliar que desarrolla sus tareas en la farmacia recibió capacitaciones para llevar a cabo una farmacovigilancia sobre el paciente anticoagulado. Las capacitaciones se basaron en que debían dialogar con el paciente que ingresaba en la Farmacia en busca de su medicación a fin de reforzar la adherencia al tratamiento (sobre todo en los DOACs que al no requerir controles todos los meses, donde la adherencia no siempre se cumple). Al personal auxiliar de farmacia también se le indicó que preguntara a los pacientes acerca de efectos adversos como el sangrado, y que se aseguraran que los pacientes (o familiares/cuidadores/tutores) recibieran información oral clara y comprensible. En caso de pacientes con tratamiento recién iniciado, brindarles el QR como ayuda digital, para que utilicen con seguridad su medicación, especialmente, prestar atención que el medicamento que dispensaran coincidiera con el prescrito (nombre genérico y comercial del medicamento, dosis/presentación). Ante posibles dudas, siempre podían consultar a su médico o con el farmacéutico de turno.

Un paciente que reciba anticoagulantes debería saber al menos:

- Por qué debe tomar la medicación.
- Cuál es el riesgo de no tomarla.
- Cuál es el riesgo del tratamiento.
- Qué debe decirles a otros médicos que lo atiendan: “estoy anticoagulado con una de las nuevas drogas” (y en lo posible, cuál).

Se establecieron alertas en el sistema de facturación, que al día de la fecha funcionan como una ayuda y recordatorio al personal auxiliar en caso de dispensa y facturación de ACO. Estas alertas dependen del grupo de anticoagulantes:

Para los AVK:

- “preguntarle si este mes fue a hacerse el control y medirse el RIN al hospital o clínica”
- “recordarle que antes de darse una inyección o vacuna debe avisar que está anticoagulado”

- “recomendarle que se descargue el *brochure* con información sobre su medicación”
- “prestar atención si lleva alguna medicación que pueda interactuar con el anticoagulante”
- “en caso de necesitar algún analgésico, indicarle paracetamol, doxiciclina o etoricoxib”
- “cualquier medicación nueva que vayan a tomar previamente consultar al médico”

Para los DOACs:

- “rivaroxabán ingerir con alimentos”
- “recomendarle que se descargue el *brochure* con información sobre su medicación”
- “prestar atención si lleva alguna medicación que pueda interactuar con el anticoagulante”
- “consultarle hace cuánto fue al médico y si pasaron 3 meses de su última consulta, sugerirle una nueva consulta”
- “identificar si el paciente se observó algún tipo de hemorragia espontánea en la orina, nariz o encías o hematoma en la piel”

Conclusión

Teniendo en cuenta el estudio presentado, las encuestas realizadas, el método de contraste aplicado a la hipótesis nula, la difusión de un *brochure* informativo y la adaptación del sistema informático de la Farmacia, he podido concluir que la gran mayoría de los pacientes no presenta un acabado grado de conocimiento respecto a la medicación que consume, a la vez que se observa una falta de información respecto a lo que son las interacciones con otros fármacos/vacunas, o qué hacer en caso de olvidarse alguna dosis. Para eso es necesario la concientización tanto de la persona que ingiere los ACO como del personal de salud / auxiliar de farmacia que tiene la obligación de transmitir la información adecuada para evitar errores que puedan causar una complicación hemostática pudiendo ser perjudicial y hasta mortal para el paciente. Para ello es sumamente importante la capacitación de todo el personal de salud, lo cual es algo que no se realiza de rutina o normalmente y debería implementarse. Por otra parte, concientizar al paciente de lo necesario que es saber toda la información de estos fármacos a través de la divulgación de la información a partir de distintos medios audiovisuales, folletos informativos y generar conciencia para que los pacientes vayan a más consultas médicas.

Concluyendo la parte del análisis estadístico, si observamos la tabla n°11 y más precisamente el gráfico n°9, podemos dar cuenta cómo el valor empírico resultante de las encuestas aplicadas a los pacientes anticoagulados se encuentra en la zona de rechazo de la hipótesis nula planteada [$\chi^2_{(k-1)} = 59 > \chi^2_{(c)} = 3,84$]. Para especificar aún más, lo que revela esta prueba en función de los parámetros pre seleccionados -y dado el rechazo de la hipótesis nula (H_0)- es que la gran mayoría de los pacientes anticoagulados que concurren a la Farmacia Mitre situada en el microcentro de la ciudad de Mar del Plata, del Partido de General Pueyrredón, es que no tienen un grado de conocimiento sustancial respecto a su tratamiento con anticoagulantes, algo que ya se podía ir sospechando a medida que se aplicaba el cuestionario en el mostrador de Farmacia.

Finalmente, es importante destacar que el estudio presentado tiene las limitaciones típicas del análisis estadístico y metodológico seleccionado, así como diversos factores socioculturales que han podido influir en los resultados observados como, por ejemplo, la falta de tiempo por parte del paciente para responder adecuadamente el cuestionario. Adicionalmente, en cuanto al muestreo de 115 pacientes, esta limitación, puede haber otorgado resultados sesgados en función de su ubicación geográfica, en tanto se dispuso de un marco muestral no aleatorio (toda la población tratada con anticoagulantes que concurren a la Farmacia Mitre y dirigido, teniendo en cuenta la patología de los pacientes).

Bibliografía

- 1- Hogg, K; Weitz J.I (2018). Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics por Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C., editores. (13ª ed., pág. 585-603). McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.
- 2- Dvorkin, M., Cardin Ali, D. y Iermoli, R. (2010). Mejor y Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica (14a ed., cap. 23, pág. 423-440). España: Editorial Médica Panamericana
- 3- Guerrero, Belsy, & López, Mercedes. (2015). Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. Investigación Clínica, 56(4), 432-454.
- 4- Rang, H., Ritter, J., Flower, R. y Henderson, G. (2016). Farmacología de Rang y Dale (8ª ed., Págs. 293-306). España. GEA Consultoría Editorial: Libros
- 5- Díaz Curiel, M. (2015). Acción de la vitamina K sobre la salud ósea. Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral, 7(1), 33-38.
- 6- Flórez, J. (2014). Farmacología Humana (6ª ed.; cap. 45, pág. 725-746).
- 7- Squibb, B. (2017). Disposición 2691-17.
- 8- Disposición 9118 – 17. (2017)
- 9- Di Minno, A., Frigerio, B., Spadarella, G., Ravani, A., Sansaro, D. y Amato, M. et al. (2017). Anticoagulantes orales antiguos y nuevos: alimentos, medicamentos a base de hierbas e interacciones farmacológicas. Blood Reviews , 31 (4), 193-203.
- 10- Ceresetto, J., Duboscq, C., Korin, J., Fondevila, C., Casais, P., & Rossi, A. et al. (2020). Consenso argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para uso de antagonistas de la vitamina K. Medicina, Vol 80 (supl. IV) 1-26.
- 11- Keeling, D., Baglin, T., Tait, C., Watson, H., Perry, D. y Baglin, C. et al. (2011). Directrices sobre anticoagulación oral con warfarina - cuarta edición. Revista británica de hematología, 154 (3), 311-324.
- 12- Guía para el paciente en tratamiento anticoagulante oral. http://www.asanar.es/wp-content/uploads/2020/02/Guia_TAO.pdf
- 13- Scazziota, A. (2016). ¿Debemos monitorear? ¿A quién, cómo y cuándo? Elección del reactivo adecuado. HEMATOLOGÍA, (Volumen 20 • Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT), 22-30. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/02-vol-20-congre-2016.pdf>
- 14- Herrera, M. (2018). Anticoagulantes orales directos: control del laboratorio y actualización de pruebas específicas. HEMATOLOGÍA, (Volumen 22 • Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT), 292-298. Obtenido de http://www.sah.org.ar/Revista/numeros/vol22/sup/45_Anticoagulantes_orales_directos-control_laboratorio_actualizacion_pruebas_especificas.pdf
- 15- Scazziota, A. y Herrera, L. (2015). Determinación de la actividad anti Factor Xa en pacientes tratados con Rivaroxaban o Apixaban. HEMATOLOGÍA, 19(2),164-165. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol19.n2.164-165.pdf>
- 16- Korin, JD. (2017). Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos. HEMATOLOGÍA, (Volumen 21 - Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT), 302-309.
- 17- Disposición 3261 – 17. (2017)
Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3261-17.pdf
- 18- Albaladejo, G., García Frade, J., Lopez Fernandez, M., & Roldán Schilling, V. (2012). GUÍA SOBRE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA. Obtenido de <https://www.seth.es/images/files/guia-nuevos-anticoagulantes-orales.pdf>
- 19- Disposición 2273 – 13. (2013).

- Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2013/Dispo_2273-13.pdf
- 20- Ceresetto, J., & Bottaro, F. (2018). Idarucizumab: antídoto del dabigatrán. *Hematología*, 22 (3), 315-321. Obtenido de <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol22/n3/16-vol22-N3.pdf>
- 21- Mueck, W., Stampfuss, J., Kubitz, D. et al. Perfil clínico farmacocinético y farmacodinámico de rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 53, 1–16 (2014). <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0100-7>
- 22- Disposición 3033 – 16. (2016)
Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2016/Dispo_3033-16.pdf
- 23- Eliquis, INN-apixaban, Ficha Técnica. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eliquis-epar-product-information_es.pdf
- 24- Raghavan, N., Frost, C., Yu, Z., He, K., Zhang, H. y Humphreys, W. et al. (2008). Metabolismo y farmacocinética de apixaban después de la administración oral a humanos. *Metabolismo y disposición de fármacos*, 37 (1), 74-81.
- 25- Disposición 8995 – 17. (2017). Disponible en http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2017/Dispo_8995-17.pdf
- 26- Ageno, W., Gallus, A., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E., & Palareti, G. (2012). Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*, 141(2), e44S-e88S.
- 27- Tapson, V. (2018). Embolia pulmonar - Trastornos pulmonares - Manual MSD versión para profesionales. Obtenido de [https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-pulmonares/embolia-pulmonar-ep/embolia-pulmonar-ep?query=Embolia%20pulmonar%20\(EP\)](https://www.msmanuals.com/es-ar/professional/trastornos-pulmonares/embolia-pulmonar-ep/embolia-pulmonar-ep?query=Embolia%20pulmonar%20(EP))
- 28- NINDS Know Stroke Campaign - Ataque Cerebral. Obtenido de <https://www.stroke.nih.gov/materials/actintimespanish.htm>
- 29- Leal, J. (2019). PRUEBA CHI CUADRADO Y SUS APLICACIONES. <https://asesoriatosis1960.blogspot.com/2019/02/prueba-chi-cuadrado-y-sus-aplicaciones.html>
- 30- Hines, W y Montgomery, D. [1986]: “Probabilidad y Estadística para Ingeniería y Administración”. CECSA. México.
- 31- Juez Martel P. 2001. Herramientas estadísticas para la investigación en Medicina y Economía de la Salud. Madrid: Centro de Estudios Ramón Areces.

Anexo 1

Encuesta a pacientes anticoagulados vía oral

Pregunta n° 1: ¿Edad?

- 18-38
- 39-58
- 59-74
- 75-85
- +86

Pregunta n° 2: Sexo

- Femenino
- Masculino

Pregunta n°3: ¿Vive en el partido de General Pueyrredón? *

- Si
- No

Pregunta n°4: ¿En dónde se atiende (hospital/clínica/sanatorio/centro médico público o privado)? *

Aclaración: a los efectos de esta encuesta se considerará establecimientos de salud PUBLICOS al Hospital Interzonal Regional de Agudos (HIGA), Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias (CEMA), Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS), Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI).

- Público
- Privado

Pregunta n°5: ¿Actualmente cuenta con alguna cobertura de salud? *

- Si
- No

Pregunta n°6: ¿Por qué motivo se encuentra anticoagulado? *

- Trombosis venosa
- Embolia pulmonar
- Infarto agudo de miocardio
- Arritmia
- Cirugía de cadera o rodilla
- ACV
- Prótesis valvulares
- No sabe/no contesta

Pregunta n°7: ¿A quién le solicito información sobre su tratamiento? *

Pregunta n° 8: ¿Por qué vía le llevo dicha información? *

- Consulta médica (vía oral)
- Folleto informativo (vía escrita)
- Multimedia (vía digital)

Pregunta 9: ¿Le fue útil información brindada acerca de su tratamiento? *

- Si
- No lo suficiente

Pregunta 10: ¿Qué medicación utiliza? *

- Warfarina (Coumadin, Circuvit)
- Acenocumarol (Sintrom, Azecar, Fortonol, Acenocoumarol Rospaw)
- Dabigatrán etexilato mesilato (Pradaxa, Dabidane)
- Apixabán (Eliquis)
- Rivaroxabán (Xarelto, Xaroban, Remexal)
- NS/NC

Pregunta 11: ¿Cuántos miligramos está tomando?

Pregunta 12: ¿Es consciente sobre los alimentos y bebidas que pueden afectar su tratamiento?

Aclaración: Incluyendo las bebidas alcohólicas.

- Sí
- No

Pregunta 13: ¿Sabe usted que algunos medicamentos pueden interferir en su tratamiento?

- Sí
- No

Pregunta 14: ¿Usted avisa que es un paciente anticoagulado antes de aplicarse una inyección o vacuna?

- Si
- No

Pregunta 15: ¿Reconoce importancia de concurrir a control médico durante su tratamiento?

- Sí
- No

Pregunta 16: ¿Cuántas consultas realiza a su médico en un año? *

- 2 veces al mes
- 1 vez al mes
- Cada 3 meses o mas
- Ninguna

Pregunta 17: ¿Cuántas consultas cree que debería realizar por año?

Pregunta 18: ¿Se ha olvidado de tomar el anticoagulante alguna vez?

- Si
- No

Pregunta 19: Si se olvida de tomar el anticoagulante un día...

- Al otro día toma dos dosis
- Se comunica con el médico o secretaria
- Al otro día toma la dosis correspondiente

Anexo 2

Brochure informativo

¿Qué es un anticoagulante?

Es un fármaco que retarda el tiempo de coagulación de la sangre.



¿Por qué se necesitan?

Para la prevención o tratamiento de las trombosis o embolias.



cuando un coágulo (trombo) bloquea una vena o arteria y solo un poco de sangre pasa por ellas

cuando un trombo se desprende del lugar donde se formó, viaja y tapona alguna vena o arteria del sistema circulatorio



ANTICOAGULANTES ORALES

WARFARINA, ACENOCUMAROL, DABIGATRÁN, APIXABÁN Y RIVAROXABÁN

BRUCHURE INFORMATIVO PARA PACIENTES ANTICOAGULADOS

CUIDADOS GENERALES

El tratamiento con anticoagulantes no se puede interrumpir, ya que pueden presentar complicaciones tromboembólicas por una inadecuada anticoagulación



CÓMO DEBO TOMAR MI ANTICOAGULANTE

¿Qué debo hacer ante una hemorragia?

Si sangra sin motivo, si sangra más de lo normal o le salen hematomas sin motivos acuda a su centro médico de control.

- Tomar el anticoagulante siempre a la misma hora. Preferible tarde o noche.

¿Qué debo hacer ante una herida abierta?

Debe saber que su sangre tarda más tiempo en coagularse, por lo que debe hacer una compresión más prolongada sobre la zona.

- Si se olvida una dosis NO la duplique al día siguiente.
- Tomar la medicación con agua, evitar otro tipo de bebidas.

¿Qué anticoagulante estoy tomando?



RIN

Nos permite conocer el tiempo que tarda la sangre en coagular y mantener un control sobre el anticoagulante que estoy consumiendo. El médico establecerá que valores son correspondientes para su tratamiento y le dirá su rango terapéutico.

ANTICOAGULANTES ANTIVITAMINA K

- Warfarina (Coumadin®, Circuvit®)
- Acenocumarol (Sintrom®, Azecar®, Fortonol®, Saxiom®, Acenocoumarol Rospaw®)

Requieren visitas periódicas al médico de control para monitorizar la Razon Normalizada Internacional (RIN)

Tienen interacciones con algunos medicamentos y alimentos ricos en vitamina K.

La dosis es individual depende de:

- Su dieta, debe ser equilibrada, recuerde que alimentos ricos en vitamina K pueden afectar el efecto de su tratamiento.
- Otras medicaciones; puede haber interacciones con otros fármacos, por lo tanto, siempre se debe informar al médico que medicación consume.
- Su estilo de vida, debe llevar a cabo actividades que no impliquen un riesgo de accidente, o cualquier deporte que no implique riesgo de hemorragia.

¿Qué anticoagulante estoy tomando?



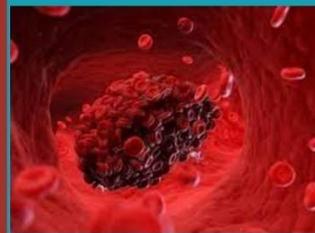
ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

- Dabigatran (Pradaxa®, Dabidane®)
- Rivaroxaban (Xarelto®, Xaroban®, Remexal®)
- Apixaban (Eliquis®)

- ✓ Requieren un control menos frecuente.
- ✓ Presentan menores interacciones farmacológicas y con la dieta.
- ✓ Ante una cirugía de urgencia o procedimiento invasivo es útil conocer el estado anticoagulante del paciente, por lo que debe ir a control.

Contraindicados en:

- Hipersensibilidad al principio activo.
- Embarazo y lactancia.
- Hemorragia activa clínicamente significativa.
- Prótesis valvulares.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.



Su dosis será fija y

TIPS



Programar una alarma en el celular para tomar la medicación siempre a la misma hora



Conseguir un pastillero con cada día de la semana separado



El dabigatran debe tragarse entero, no masticar, ni romper.

Concurrir a control médico siempre al mismo lugar y hacerlo regularmente

Ir en ayunas y evitar lacteos y grasas

Si se ha olvidado alguna dosis, anote la fecha para el proximo control

Si debe consumir algún medicamento nuevo, antes consulte con su médico

Antes de aplicarse una inyección o vacuna avisarle al personal de salud que esta anticoagulado.



Luego de una inyección intramuscular mantener presionado al menos 5min.



Si va a someterse a una intervención quirúrgica, deberá notificarlo a su médico. Se precisa conocer la fecha de la misma, al menos, con una semana de antelación para prepararlo debidamente.