

GUÍA DE SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO SOBRE ANTICOAGULACIÓN Y PROCESOS TROMBOTICOS

Autores:

Marta Parras Martín

Doctora en Farmacia

Master en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada

Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Universidad de Granada

Laura Tuneu i Valls

Doctora en Farmacia

Especialista en Farmacia Hospitalaria

Farmacéutica Comunitaria. Barcelona

Miembro del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).
Universidad de Granada

Editora:

Maria José Faus Dáder

Doctora en Farmacia.

Profesora Titular de Bioquímica y Biología Molecular Universidad de Granada

Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).

Universidad de Granada

Esta guía tiene como objetivo facilitar la fase de estudio del procedimiento de seguimiento farmacoterapéutico de un paciente.

La fase de estudio trata de profundizar en los problemas de salud y los medicamentos que toma el paciente, o sea, un análisis lo más completo posible del estado de situación del paciente a una fecha determinada. De dicha fase de estudio se obtendrán las sospechas de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) que el paciente puede estar sufriendo, y a partir de éstos se realizarán sucesivas intervenciones para intentar resolver dichos PRM.

Por lo tanto, esta guía no puede ser entendida como una herramienta para realizar seguimiento farmacoterapéutico por patologías, sino que su pretensión se circunscribe a que el farmacéutico conozca los aspectos fundamentales de los problemas de salud, para así realizar intervenciones de calidad, útiles para los pacientes y que faciliten el trabajo al resto de profesionales de la salud.

El paciente es uno, y dividirlo en partes, incluso por patologías, no aportará sino una visión fraccionada de sus necesidades y aspiraciones en salud.

Impresión: Espai Gràfic Anagrafic, S.L.

ISBN: 84-608-0288-4

Depósito Legal: B-33432-05

CONTENIDO

1. FISIOPATOLOGÍA	5
1.1. ¿QUÉ ES UNA TROMBOSIS?	5
1.1.1. Trombosis arteriales	6
1.1.2. Trombosis venosas	6
1.1.3. Trombosis intracardiacas	6
1.2. ¿A QUIEN AFECTA LA TROMBOSIS VENOSA?	7
1.3. SÍNTOMAS Y SIGNOS CARACTERÍSTICOS DE LA TROMBOSIS VENOSA. . . .	7
1.4. DIAGNÓSTICO DE LA TROMBOSIS VENOSA Y EMBOLIA PULMONAR	8
1.5. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. COMPLICACIONES ESPERADAS	8
1.6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA TROMBOSIS VENOSA.	8
2. TERAPIA	9
2.1. OBJETIVO	9
2.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO	9
2.3. FÁRMACOS	10
2.3.1. Medicamentos anticoagulantes	10
2.3.1.1. Heparina	10
2.3.1.2. HBPM	10
2.3.1.3. Uso de heparina en profilaxis	11
2.3.2. Anticoagulantes orales (ACOs)	13
2.3.3. Antiagregantes plaquetarios	13
2.3.4. Características diferenciales entre los diferentes fármacos.	15
2.3.5. Interacciones clínicamente significativas y/o relevantes de los anticoagulantes orales	18
2.3.6. Precauciones y contraindicaciones establecidas	20
2.3.7. Efectos adversos	20
2.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	21
2.4.1. Estrategia terapéutica recomendada	21
2.5. ESTANDARIZACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	22
3. SEGUIMIENTO DESDE LA FARMACIA EN PACIENTES CON ANTICOAGULANTES ORALES Y ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS	23
3.1. NECESIDAD	23
3.1.1. Evaluación de las indicaciones	23
3.1.2. Verificación de que el problema de salud no es la inseguridad de otro tratamiento que fuese mejor cambiar	24
3.1.3. Criterios que recomienden remitir al médico para evaluación diagnóstica previa.	26
3.2. EFECTIVIDAD	27
3.2.1. ¿Cuándo se debe medir la efectividad? (tiempo)	27
3.2.2. ¿Cómo se mide la efectividad?	27
3.2.3. ¿Cada cuánto se ha de valorar la efectividad?	27
3.2.4. ¿Cuándo se considera que un tratamiento no es efectivo?	27

3.3.	INSEGURIDAD	28
3.3.1.	Antes de iniciar el tratamiento	28
3.3.2.	Durante el tratamiento	28
3.3.3.	¿Cada cuánto se deben monitorizar?	28
3.3.4.	Reacciones adversas y secuencia temporal esperada:	29
4.	EDUCACIÓN PARA LA SALUD SOBRE ACOS.- INFORMACIÓN AL PACIENTE .	29
4.1.	¿QUÉ ES EL MEDICAMENTO?	29
4.2.	¿CÓMO DEBO TOMARLO?	29
4.3.	PRECAUCIONES A CONSIDERAR CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES	30
4.4.	LISTA DE MEDICAMENTOS QUE NO INTERFIEREN DE FORMA IMPORTANTE CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES	31
5.	BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS	32

1. Fisiopatología

1.1. ¿Qué es una trombosis?

Trombosis es la aparición de un coágulo dentro del torrente circulatorio. A este coágulo que tapona la luz e impide la normal circulación de la sangre se denomina trombo. Éste suele formarse a raíz de una lesión endotelial, que puede descubrir el tejido conjuntivo, provocando la agregación plaquetaria y la liberación de tromboplastina, que desencadena el proceso de coagulación. La trombina y fibrina atrapan a los hematíes, y se forma el trombo rojo.

La trombosis se produce porque se activan dentro del torrente circulatorio, células (plaquetas) y proteínas (factores de la coagulación). Esta activación es secuencial; primero se activan las plaquetas de forma rápida y luego lentamente se produce la activación de los factores de la coagulación. Ello explica que en las zonas del torrente circulatorio donde la corriente es rápida (arterias) el trombo se halle fundamentalmente constituido por plaquetas, mientras que en las zonas de circulación lenta (venas, cavidades cardíacas) el trombo se halle integrado mayoritariamente por factores de la coagulación.

Según en que zona del torrente circulatorio se forme el coágulo (trombo) distinguiremos las trombosis arteriales, las venosas y las intracardiacas. Todas ellas presentan unos síntomas, una evolución y un pronóstico distinto.

1.1.1. Trombosis arteriales

Las trombosis arteriales son las más graves, dado que el tapón impide la llegada de oxígeno al tejido que nutren. Se comprende la gravedad que puede producir una trombosis de una arteria que nutre el corazón (coronaria) o de una arteria que irriga una parte del cerebro. Pero cualquiera que sea el órgano afectado la actuación del médico se centra en resolver en la mayor brevedad posible esta falta de riego, procurando disolver el trombo o al menos evitando que crezca más.

La clínica o síntomas que produce una trombosis arterial se deben a la falta de oxígeno del órgano nutrido por dicha arteria. Así, en la trombosis de una arteria cerebral se producen trastornos neurológicos agudos, que van desde la pérdida del conocimiento, hasta sensaciones de pérdida del habla, o del movimiento de una extremidad (parálisis).

En la trombosis de las arterias coronarias, se produce desde la denominada angina de pecho, provocada por un trombo que o bien inmediatamente se disuelve o no llega a ocluir totalmente la luz de las arterias, hasta el infarto de miocardio, producido por una oclusión aguda e irreversible de una arteria coronaria.

Una trombosis arterial en una extremidad, provoca la súbita aparición de un intensísimo dolor en toda la extremidad acompañada de frialdad y palidez.

1.1.2. Trombosis venosas

Las trombosis venosas impiden que la sangre retorne al corazón y provocan su encharcamiento en el miembro u órgano que drenan. La vena trombosada se inflama. La falta de un drenaje correcto produce un aumento de volumen del miembro afecto, el cual aparece doloroso y enrojecido. Si la vena trombosada pasa cerca de la piel, se puede tocar como un cordón duro y doloroso, estamos ante una trombosis venosa superficial.

Si por el contrario, la vena trombosada se halla en la parte más profunda de un miembro, no podrá palparse, pero producirá más síntomas clínicos de hinchazón y dolor, es la trombosis venosa profunda.

A la trombosis venosa también se le ha denominado tromboflebitis (Trombo + flebos + itis = trombosis de una vena inflamada).

El peligro de una trombosis venosa se debe a la posibilidad de que el trombo se desplace dentro del torrente circulatorio, ascienda, pase a través de las cavidades cardíacas y termine incrustándose en el sistema circulatorio pulmonar, produciendo una falta brusca de oxígeno que puede ocasionar la muerte. Esta eventualidad es posible que se manifieste en la trombosis de las venas profundas si no se tratan correctamente.

En las situaciones en las que existe un importante enlentecimiento y acumulo de sangre dentro de las venas, y a la vez un aumento de los factores procoagulantes activados, se puede producir una trombosis venosa.

1.1.3. Trombosis intracardíacas

La trombosis dentro de las cavidades cardíacas (aurículas, ventrículos) tiene lugar cuando las válvulas no funcionan correctamente o el corazón deja de moverse rítmicamente o se dilata enormemente. En estas situaciones la sangre se remansa y se coagula, apareciendo trombos que más tarde pueden ser expelidos del corazón impactando en partes distantes del árbol arterial (arterias que nutren el cerebro, arterias de las extremidades), produciendo una clínica o sintomatología muy similar a la de la trombosis arterial.

En resumen, la aparición de fenómenos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos, tiene como principales manifestaciones clínicas importantes; la trombosis, que puede afectar a venas superficiales (tromboflebitis superficial) o a las venas profundas (trombosis venosa profunda, TVP) y su principal complicación el embolismo pulmonar (EP).

Las trombosis que se tratan a nivel ambulatorio son, principalmente, las venosas. Por esta razón esta Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico se centra en las trombosis venosas.

1.2. ¿A quien afecta la trombosis venosa?

Estudios epidemiológicos indican que la frecuencia anual en la población general es de 160/1.000.000 para el Trombosis Venosa Profunda (TVP) y de 20/1.000.000 para la Embolia Pulmonar (EP) sintomático no fatal y de 50/1.000.000 de EP fatal determinados por autopsia.

1.3. Síntomas y signos característicos de la trombosis venosa

La clínica de la trombosis venosa es muy variable. Oscila de formas totalmente asintomáticas, a presentarse con unas manifestaciones clínicas muy abigarradas. La explicación que hoy tenemos a la existencia de trombos asintomáticos consiste en que la porosidad del trombo formado es menor, por ello existe flujo sanguíneo a través del mismo y de esta forma se evita el edema en el interior de los músculos y del tejido subcutáneo.

En algunas ocasiones, las trombosis son silentes. Los signos y síntomas más conocidos aparecen como consecuencia de la obstrucción del flujo venoso y no son ni sensibles ni específicos para esta patología. Lo síntomas se inician de las 1 ó 2 horas a los 1 ó 2 días. Suele manifestarse en trombosis venosa prolongada como hinchazón unilateral en las piernas, flebitis, dolor, edema y pigmentación de éstasis, dermatitis de éstasis y ulceración de éstasis. La clínica consiste en la presencia de edema subcutáneo y en el interior de los músculos, así como dolor en la extremidad, difuso, normalmente ocasionado por el edema intramuscular.

La pierna puede aparecer además de edematosa, coloreada, a menudo cianótica, recubierta de una piel tensa que ha cambiado su aspecto opaco por un brillo característico, reluce como un espejo, la palpación es dolorosa, difusamente pero sobretodo en la masa gemelar y sólea. La localización del dolor no permite identificar el lugar de existencia de la trombosis.

Por ello, ante la sospecha clínica de una trombosis venosa por: existencia de factores de riesgo (cáncer, hipercoagulabilidad, inmovilización reciente, intervención de alto riesgo), antecedentes personales de otras trombosis venosas, antecedentes familiares de tromboembolismo, es imprescindible realizar una exploración vascular y/o una flebografía.

Los signos y los síntomas de la embolia pulmonar tampoco son sensibles ni específicos, los más característicos son disnea repentina, tos, taquipnea, taquicardia, y dolor pleurítico.

1.4. Diagnóstico de la trombosis venosa y embolia pulmonar

El diagnóstico de las trombosis suelen determinarse por venografía, pletismografía o flebografía. La clínica suele ser variable y muy poco específica. En la trombosis venosa superficial se palpa un cordón, normalmente doloroso en el trayecto de una vena super-

ficial sobre el mismo aparece una coloración rojiza o parduzca, y la pierna se halla caliente. En la trombosis venosa profunda existe edema, ingurgitación venosa, calor local, y dolor a la presión.

El embolismo pulmonar se manifiesta clínicamente por malestar, taquipnea, hiperventilación, debilidad, mareo, dolor torácico y en algunos casos shock. Se diagnostica mediante el resultado de la gasometría arterial ($pO_2 < 80$ mmHg y $CO_2 > 40$ mmHg), gammagrafía pulmonar y/o arteriografía pulmonar.

1.5. Evolución de la enfermedad. Complicaciones esperadas

La tromboflebitis aguda suele ser autolimitada y dura de 1 a 2 semanas, tras las cuales el proceso agudo termina y los síntomas dolorosos desaparecen.

La trombosis venosa profunda puede complicarse (si no se trata) a embolia pulmonar o insuficiencia venosa crónica. La insuficiencia venosa crónica de la pierna después del TVP se manifiesta en forma de edema y dilatación de las venas superficiales. Estos síntomas se alivian con el reposo y la elevación.

1.6. Factores de riesgo asociados a la trombosis venosa.

Factores de riesgo tromboembólico:

1. Cirugía mayor o traumatismo grave
2. Inmovilización prolongada
3. Embarazo o puerperio
4. Anticonceptivos orales u uso de estrógenos a altas dosis
5. Trombofilia
6. Enfermedades cardíacas (infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva)
7. Enfermedades neurológicas (accidente vascular cerebral)
8. Enfermedad inflamatoria intestinal
9. Neoplasias asociadas (páncreas, pulmón, estómago y próstata)
10. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
11. Síndrome nefrótico
12. Síndrome mieloproliferativos
13. Edad (> 40 años)
14. Obesidad ($IMC > 29$)
15. Patología venosa previa
16. Antecedentes de enfermedad tromboembólica

2. TERAPIA

La prevención de una trombosis en las arterias difiere de la prevención de una trombosis en las venas. En el primer caso se utilizan sustancias que antagonizan las plaquetas (ác. acetilsalicílico), mientras que en el segundo se usan fármacos que impiden la normal coagulación (heparina, anticoagulantes orales)

En general, el tratamiento y profilaxis de los procesos tromboembólicos consiste en:

- Prevención del coágulo: utilización de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.
- Prevención del coágulo y su crecimiento: heparina y anticoagulantes orales.
- Disolución del coágulo: fibrinolíticos (uso hospitalario).

2.1. Objetivo

El objetivo del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante es prevenir la trombosis y la embolia. En algunos casos, no evitan completamente las embolias o trombosis pero reducen el riesgo.

El efecto protector contra la trombosis, sólo se consigue cuando se alarga el tiempo que la sangre tarda en coagular.

2.2. Tratamiento no farmacológico:

2.2.1. Medidas higiénico-dietéticas a considerar

a.- Alimentación (sólo en los pacientes con acenocumarol):

- Puede comer de todo, pero debe avisar si hace un cambio brusco de dieta (adelgazamiento, vegetariano) porque puede afectar al tratamiento con acenocumarol.
- Evitar tomar preparados de herboristería, como algas porque algunas alteran los valores de acenocumarol.
- Alcohol; puede tomar 1 vaso de vino al día o como máximo 1 cerveza, no más, acompañado de las principales comidas. No consumir más bebidas alcohólicas o de más alta graduación.

b.- Control de peso, evitar la obesidad.

c.- Ejercicio físico: realizar ejercicio físico regularmente. En viajes largos, deambular periódicamente. Evitar ejercicios bruscos o agotadores en los músculos de la extremidad afectada.

d.- Dejar de fumar.

e.- En algunos pacientes, cuando desaparece el edema, puede ser de utilidad llevar un media elástica firme (30-40 mmHg). Conviene dormir con las piernas de la cama levantadas. Debe evitarse la colocación de almohadas debajo de las piernas.

2.3. Fármacos

Los medicamentos anticoagulantes son los de elección en las trombosis venosas, mientras que los antiagregantes plaquetarios son los de elección en las trombosis arteriales.

2.3.1. Medicamentos anticoagulantes

Existen dos tipos de medicamentos anticoagulantes, la heparina y los derivados de la heparina como son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y los anticoagulantes orales como son la warfarina y el acenocumarol.

Los tratamientos de elección son los anticoagulantes, especialmente al inicio del tratamiento la heparina o heparinas de bajo peso molecular, y los anticoagulantes orales.

2.3.1.1. Heparina (HNF)

Es un anticoagulante rápido que únicamente es eficaz por vía parenteral. Su mecanismo de acción consiste en unirse a la antitrombina III circulante formando el complejo heparina-antitrombina III, e inactivando de forma irreversible la trombina. El efecto anticoagulante de la heparina se nota de forma inmediata. La dosis necesaria para que ejerza su actividad es variable dependiendo entre varios factores (edad, peso, etc.) y de la intensidad del proceso trombótico. La dosis administrada es inactivada parcialmente por la antitrombina III y los factores de la coagulación activados.

Se utiliza todavía en el embolismo pulmonar, sobre todo en los primeros días y cuando existe cierta inestabilidad en trombosis venosa cava o ilíaca. Su uso debería reservarse a los enfermos con insuficiencia renal, cuando se sospeche de una rápida cesación del tratamiento anticoagulante (intervención quirúrgica urgente), alto riesgo de hemorragia por traumatismo reciente que puede indicar un paro urgente de su administración, necesidad de una exploración invasiva, trombopenia, deficiencias en antitrombina III.

Siempre que sea posible debe usarse en perfusión. Administrada mediante bomba de perfusión diluyendo la heparina en solución salina. Previamente se habrá administrado un bolus de 70 U/Kg endovenosa. La perfusión se inicia al ritmo de 15 UI/Kg/hora, esta dosis puede reducirse en caso de obesidad y se ajusta según el resultado de los controles de laboratorio. La heparina no puede administrarse por vía intramuscular, sólo endovenosa, o subcutánea, por su alta capacidad para producir hematomas. El objetivo del tratamiento con heparina es conseguir un tiempo de coagulación 1,5 a 2,5 veces los valores de control de laboratorio.

2.3.1.2. Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM son aquellas fracciones activas de la heparina obtenidas por diferentes procesos de fraccionamiento y de despolimerización química o enzimática que contienen toda la capacidad anticoagulante de la heparina pero con menos efectos adversos. Todas las HBPM se obtienen a partir de la heparina no fraccionada. La biodisponibilidad de la heparina por vía intravenosa es de 30-40% como consecuencia de su extensa unión al endotelio vascular. Las HBPM presentan una biodisponibilidad del 95%. Administradas

por vía subcutánea (sc), las HBPM tienen una semivida de 12 horas, la heparina presenta una semivida de 4-6 horas.

Constituyen el tratamiento de elección en todas las trombosis venosas de extremidades, tanto profundas como superficiales, como de las trombosis venosas viscerales (aunque en estas últimas no existe tanta experiencia como la que se posee con la heparina estándar, los óptimos resultados obtenidos con la heparina fraccionada en las trombosis permiten extrapolar su uso), siempre que no exista insuficiencia renal. También en embolismos pulmonares estables.

En la mayor parte de casos, el tratamiento se puede realizar en el domicilio del paciente, aconsejando la autoinyección o inyección por un familiar, ya que es importante la administración a las horas exactas. Para la inyección se coloca el enfermo en decúbito, se selecciona una zona bajo las costillas en los flancos que sea fácilmente pinzable con los dos dedos, se desinfecta con alcohol y tras comprobar que el embolo de la jeringuilla no está agarrotado, pero sin purgar el aire de la jeringuilla (evitamos hematomas por aparición local de heparina) se pincha perpendicularmente a la piel (nunca tangencialmente), clavando toda la aguja. Luego se retiran los dedos, con lo que se deshace la pinza que habíamos hecho y con lentitud se inyecta (debe transcurrir medio minuto). Al finalizar se desinfecta de nuevo la piel, procurando presionar, no frotar, con mucha suavidad.

Se pueden administrar en una sola dosis al día o en dos dosis. Por lo general, puede iniciarse su tratamiento al mismo tiempo que los anticoagulantes orales.

En general, no es necesario monitorizar la actividad anticoagulante (a diferencia de la heparina convencional y de los anticoagulantes orales). Si es necesario conocer su actividad, puede medirse mediante la determinación de anti-Xa por un método funcional. Los niveles plasmáticos se obtienen 3-4 horas después de la inyección subcutánea.

Advertencia: las diferentes heparinas de bajo peso molecular no son necesariamente equivalentes. En consecuencia se debe respetar la dosificación y el modo de empleo específico de cada una de ellas.

2.3.1.3. Uso de la heparina en profilaxis

La profilaxis de la trombosis venosa se impone cuando existe una alta posibilidad de desarrollo. Esta circunstancia puede aparecer en el ámbito quirúrgico o simplemente médico. Existen hoy día unas normas muy precisas que permiten seleccionar el tipo de profilaxis teniendo en cuenta el riesgo del enfermo o de la circunstancia que la indica. Se distinguen; la profilaxis en pacientes quirúrgicos, de la profilaxis en pacientes no quirúrgicos.

2.3.1.4. Profilaxis con heparina en pacientes quirúrgicos

Dependiendo del resultado se administra o no heparina profiláctica, así :

- **Riesgo débil:** no administrar heparina

- **Riesgo moderado:** administrar dosis bajas de heparina de bajo peso molecular, los métodos mecánicos constituyen una alternativa en algunos casos
- **Riesgo elevado:** administrar dosis altas de heparina de bajo peso molecular. Asociar algún método mecánico profiláctico en algunas circunstancias

Según las heparinas de que disponemos se administra:

Riesgo	Heparina	Inyecciones/ día	Dosis/ inyección	Volumen/ inyeccion	Inicio tratamiento antes intervención
Débil	No administrar Heparina				
Moderado	Calcica	2	5000 UI	0.2 ml	2 h
	Nadroparina	1	7500 U antiXa IC	0.3 ml	2 a 4 h
	Enoxaparina	1	20 mg	0.2 ml	2 h
	Dalteparina	1	2500 UI antiXa	0.2 ml	2 a 4 h
	Bemiparina	1	1750 UI antiXa	0.25 ml	2 h
Elevado	Nadroparina en cirugía ortopédica y oncológica	Ver nota (*)			
	Nadroparina en otras situaciones	1	7500 U antiXa IC	0.3 ml	2 a 4 h
	Enoxaparina	1	40 mg	0.4 ml	12 h
	Dalteparina	1 o 2	5000 UI antiXa total	0.2 ml	2 h media dosis, dando la otra media a las 12 horas postintervencion
	Bemiparina	1	4200 UI anti-Xa	0.6 ml	12 h

(*) Se han utilizado nombres comerciales solo para aquellos productos que poseen un sólo nombre en el mercado mundial. La Nadroparina en cirugía ortopédica se administra siguiendo el esquema siguiente:

1. **12 horas antes de la intervención:** 100 U anti Xa IC por kilogramo de peso (por ejemplo en enfermo de 70 Kgr sería 0.3 ml, cada 0.1 ml corresponde a 2500 U anti Xa IC)
2. **12 horas después de la intervención:** 100 U anti Xa IC por kilogramo de peso (en el ejemplo anterior 0.3 ml)
3. **Hasta el tercer día** se administra una inyección diaria de la anterior dosis (0.3 ml al día)
4. **A partir del 4 día** se administra una inyección diaria a la dosis de 150 U anti Xa por kilogramo de peso (en el anterior ejemplo sería de 0.4 ml).

2.3.2. Anticoagulantes orales (ACOs)

Los anticoagulantes orales, que son derivados dicumarínicos, actúan inhibiendo varios de los pasos para la transformación de la vitamina K activa en el hígado. La vitamina K es esencial para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S.

La warfarina, es el medicamento anticoagulante más utilizado en el mundo anglosajón, mientras que el acenocumarol lo es en España. Los efectos farmacológicos de los anticoagulantes orales son su efecto anticoagulante y su efecto antitrombótico.

El efecto anticoagulante aparece a las 12-24 horas de su administración mientras que el efecto antitrombótico aparece a los 3 días de tratamiento. El efecto antitrombótico aparece cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio entre la disminución en la síntesis de los factores vitamina K dependientes y la eliminación de los factores de coagulación en el plasma. La semivida de eliminación para los factores de la coagulación vitamina K dependientes son de 6, 24, 40 y 60 horas para los factores VII, IX, X, y II, respectivamente.

Los anticoagulantes orales se utilizan en el tratamiento de la trombosis venosa, en la prevención de recurrencias del tromboembolismo venoso, en la prevención del tromboembolismo en pacientes con válvulas protésicas o en los pacientes con fibrilación auricular crónica, en la prevención del tromboembolismo en los procedimientos quirúrgicos con riesgo de trombosis moderado o elevado, o como tratamiento coadyuvante de la oclusión arterial coronaria.

2.3.3. Antiagregantes plaquetarios

Los antiagregantes plaquetarios son medicamentos que inhiben la agregación de las plaquetas, y en consecuencia actúan en el tratamiento y en la prevención de trombos a nivel arterial, donde los anticoagulantes orales tienen menos eficacia.

El proceso de agregación es inhibido por varias sustancias naturales (generalmente prostaglandinas), que se producen en el endotelio y cuyo propósito es precisamente evitar que ocurra una coagulación intravascular sin previa lesión.

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

- **Actúan sobre los mediadores de la activación plaquetaria**
 - Inhiben la producción de tromboxanos: ácido acetilsalicílico, triflusal
 - Bloquean la acción de ADP: dipiridamol, clopidogrel, ticlopidina.
- **Bloqueantes del receptor GP IIb/IIIa**
 - Anticuerpos monoclonales: abciximab.
 - Péptidos sintéticos: eptifibatida.
 - Estructuras no peptídicas: tirofiban.
- **Análogos de inhibidores naturales de la agregación: epoprostenol (prostaciclina), iloprost.**

Los antiagregantes son un grupo de medicamentos formados por fármacos usados inicialmente para otras indicaciones y que han sobrevivido como antiagregantes por haber demostrado utilidad clínica, y por una serie de fármacos nuevos que se han concebido haciendo uso de los nuevos conocimientos sobre el mecanismo de la agregación plaquetaria. Algunos de los mecanismos de acción se han descubierto con posterioridad al uso terapéutico.

El ácido acetilsalicílico (AAS) y los demás antiagregantes se utilizan en la prevención primaria y secundaria de los eventos cardiovasculares (CV).

El **AAS** es el medicamento más experimentado. Se ha convertido en el antiagregante de elección y es el patrón de comparación del grupo. Es el antiagregante más potente (más que la ticlopidina y el clopidogrel). A dosis bajas (100- 300 mg) inhibe en mayor grado el Tromboxano A₂ (TxA₂) que la Protaciclina (PGI₂), a nivel plaquetar y por tanto tiene efecto antiagregante. El efecto del AAS persiste 4-7 días después de una sola dosis única.

El **trifusal** es un fluoroderivado de la AAS que inhibe la ciclooxigenasa, aunque también tiene otros mecanismos de acción.

El **dipiridamol** tiene un efecto moderado sobre la agregación plaquetaria, y se utiliza conjuntamente con otros antiagregantes u otros anticoagulantes, porque el efecto antiagregante se obtiene a dosis que originan efectos secundarios frecuentes por la acción vasodilatadora. En la mayoría de las aplicaciones la asociación AAS+dipiridamol no ha mostrado ser más efectiva que el AAS sólo.

El **clopidogrel** y la **ticlopidina** permanecen como fármacos de segunda opción en pacientes que no toleran la AAS o bien cuya administración esté contraindicada, como en asma alérgica o en sangrados gastrointestinales. Son fármacos que tienen un efecto directo dosis dependiente y tiempo dependiente sobre las plaquetas, por un mecanismo distinto a la vía del ácido araquidónico. Su efecto dura de 8-10 días después de la última dosis.

El **abciximab** se utiliza en combinación con heparina y ácido acetilsalicílico.

2.3.4. Características diferenciales entre los diferentes fármacos

2.3.4.1. HBPM y Heparina

	HBPM	HNF
Biodisponibilidad	95%	30%
Semivida	12 h	4-6 h
Administración	Sc	Sc ó ev
Peso molecular	3.500-6.000	12.000-15.000
Efecto antitrombótico	Es más predecible, no interacciona con proteínas plasmáticas circulantes	
Efectos adversos	Menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina y probablemente de osteoporosis	

2.3.4.2. HBPM

HBPM	Peso molecular
Enoxaparina	3.000-8.000 (media 4.500)
Dalteparina	2.000-9.000 (media 5.000)
Nadroparina	2.000-8.000 (media 4.500)
Bemiparina	3.000-4.200 (media 3.600)
Tinzaparina	1.500-10.000 (media 6.500)

2.3.4.3. Heparina y acenocumarol

Parámetros farmacocinéticos	Heparina	Acenocumarol
Absorción	Parenteral	Oral
Semivida	1-2 h(ev)	36-42 h
Unión a Proteínas plasmáticas	Antitrombina III entre otras	99% unión a albúmina
Efectos adversos	Hemorragia, trombocitopenia, osteoporosis	Hemorragia Necrosis cutánea
Tratamiento de las hemorragias	Administrar 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina que permanece en el organismo	Vit K 10 mg o plasma fresco
Interacciones	Muy pocas	Muy frecuentes
Acción anticoagulante	Inmediata	3 días

2.3.4.4. Acenocumarol y warfarina

Las características farmacocinéticas diferenciales entre los dos principios activos son las siguientes:

Parámetros farmacocinéticos	Acenocumarol	Warfarina
T _{máx} (h)	1-3	3-9
Unión a PP	97%	97%
T _{1/2} (h)	5-9	30-40
Efecto máximo (h)	36-48	36-72
Duración efecto	1,5-2 días	4-5 días

2.3.4.5. Antiagregantes plaquetarios

	Acido acetil salicilico	Triflusal	Dipiridamol	Ticlopidina	Clopidogrel
Mecanismo de acción	Inhibición irreversible (acetilación) del enzima ciclooxigenasa, que interviene en la síntesis de precursores comunes de tromboxanos (proagregantes) y prostaciclina, PGI_2 (antiagregante).	Derivado trifluorado del AAS con el mecanismo de acción parecido.	Eleva de niveles intraplaquetarios de AMP cíclico, impidiendo la acción de los mediadores de la activación plaquetaria.	Bloquean la activación plaquetaria inducida por ADP, inhibiendo de forma selectiva la unión de éste a sus correspondientes receptores de la superficie plaquetaria.	
Dosis	75-325 mg/día	300-900 mg/día	100 mg/6-8h sólo 50 mg/8-12 h asociado a aspirina	250 mg/12h	75 mg/día
Vía de administración	VO (vía oral)	VO	VO	VO	
Biodisponibilidad	50-70%	83-100%	50%	80-90%	
Unión a proteínas plasmáticas	Albumina 90-95%	99%	Albumina y alfa ₂ globulina 99%	98%	
Vida media	15-20 min	30 min	12 h	30-50h	8 h
Efectos adversos	Gastrointestinales, hipersensibilidad, asma, hemorragia	Gastro-intestinales	Robo coronario, vasodilatación, náuseas, diarrea, cefalea, hipotensión, palpitaciones, enrojecimiento	Dispepsia, náuseas, diarrea, anorexia, neutopenia, ictericia colestática	
Interacciones	Anticoagulantes orales. Antidiabéticos orales. Fenitoína	Anticoagulantes orales Antidiabéticos orales Metotrexato y corticoides		No asociar con antiagregantes ni anticoagulantes ("a priori")	

2.3.5. Interacciones clínicamente significativas y/o relevantes de los anticoagulantes orales

Fármacos o alimentos que reducen el efecto de los anticoagulantes orales	Recomendaciones
Anticonceptivos orales	Evitar, pueden aumentar o reducir el efecto anticoagulante.
Antiepilépticos; fenobarbital, carbamacepina, fenitoína	Evitar, sino es posible control de INR y de niveles plasmáticos de antiepilépticos.
Rifampicina	Evitar, sino es posible control de INR.
Aminoglutetimida	Precaución y control de INR.
Ritonavir	Precaución y control de INR.
Sucralfato Resinas de intercambio aniónico (colestiramina, colestipol) Poliestireno sulfonato cálcico	Precaución ,administrar al menos 2 horas antes o 6 horas después del sucralfato o la resina.
Azatioprina	Precaución y control INR.
Raloxifeno	Precaución y control de INR.
Alcohol	Evitar.
Fármacos o suplementos dietéticos que contengan vitamina K (hidropolivit mineral® y prácticamente todos los suplementos dietéticos)	Precaución.
Hipérico	Evitar.
Alimentos que interactúen con el Cit P450: brócoli, coles de bruselas	Precaución.
Alimentos con un alto contenido en Vitamina K: vegetales de hoja verde, aguacate, hígado de vaca, té verde	Precaución.

Fármacos o alimentos que pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes orales	Recomendaciones
Cimetidina Ranitidina (dosis >300 mg), famotidina, nizatidina Omeprazol	Evitar Precaución Dosis de 20 mg/día no interactúan. Precaución en dosis mayores
Analgésicos: AINEs, salicilatos Paracetamol Celecoxib	Evitar, si se necesitan AINEs elegir entre ibuprofeno, diclofenaco. Control de INR. Se recomienda gastroprotección No dosis >2g/día Precaución y control INR
Antiagregantes: Dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel	Precaución y control INR
Antiarrítmicos Propafenona, quinidina Amiodarona	Precaución y control INR Precaución ,el efecto de la interacción puede ser muy tardío y aparecer más tarde de haber iniciado o suspendido un tratamiento. Ajustar INR y seguir al paciente 1 ó 2 meses tras inicio o suspensión del tratamiento

Fármacos o alimentos que pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes orales	Recomendaciones
Aminoglucósidos	Evitar
Sulfamidas	Evitar
Tetraciclinas	Evitar
Ketoconazol, miconazol	Evitar
Metronidazol	Evitar
Cloramfenicol	Evitar
Cefalosporinas	Precaución y control INR
Macrólidos (azitromicina menos)	Precaución y control INR
Quinolonas	Precaución y control INR
Isoniazida	Precaución y control INR
Fluconazol, itraconazol	Precaución y control INR
Antidepresivos ISRS	Precaución y control INR. Algunos fármacos tienen actividad antiagregante plaquetar
Sulfonilureas, Glibenclamida	Precaución y control INR
Tamoxifeno, 5-Fluorouracilo	Precaución y control INR
Esteroides anabolizantes	Evitar
Fibratos:	Evitar. Efecto tardío
Estatinas (especialmente lovastatina)	Precaución y control INR
Hormonas tiroideas	Precaución y control INR
Alopurinol	Precaución y control INR
Saquinavir	Precaución y control INR
Danazol	Evitar
Disulfiram	Evitar
Glucagón	Precaución y control INR
Heparinas	Precaución y control INR
Vitamina E (> 500 mg/día)	Precaución y control INR
Papaya	Puede aumentar el riesgo de sangrado por dañar mucosa GI
Gingko Biloba	Evitar: riesgo de sangrado
Suplementos nutricionales y hierbas que inhiban la agregación plaquetaria (ajo, jengibre, ginseng o regaliz)	Precaución , pueden aumentar riesgo de sangrado
Digoxina	Precaución y control INR
Interferón	Precaución y control INR
Sales de magnesio y parafina	Evitar

2.3.6. Precauciones y contraindicaciones establecidas

2.3.6.1. Anticoagulantes orales

Contraindicaciones absolutas

- Diátesis hemorrágica
- Alergia al medicamento
- Hemorragia activa

Contraindicaciones relativas:

- Embarazo
- HTA no controlada (PAS/PAD>180/100 mmHg)
- Trastornos de la marcha
- Enfermedad hepática grave
- Aneurismo
- Cirugía reciente (SNC u oftalmológica)

El riesgo de hemorragia, de los pacientes con anticoagulantes es entre un 2,4 a 27%. Éste es mayor en:

- Los primeros 6-12 meses de tratamiento
- Historia previa de hemorragia
- Anemia
- Insuficiencia renal
- Enfermedad cerebrovascular
- Mayores de 75 años
- Mal cumplidores
- Alcohol

2.3.7. Efectos adversos

2.3.7.1. Heparina y HBPM

- Riesgo de sangrado
- Trombocitopenia
- Osteoporosis (tratamientos de más de 6 meses)
- Hipoaldosteronismo
- Necrosis cutánea
- Reacciones de hipersensibilidad

2.3.7.2. Anticoagulantes orales

Riesgo de sangrado. En algunos pacientes el riesgo de sangrado, no está correlacionado con los valores del INR. Pero lo cierto es que valores altos de INR, si están correlacionados con un mayor número de sangrados y con un aumento de la severidad de los mismos. La frecuencia con que aparecen las hemorragias en los pacientes descoagulados es de un 2,5-27%. La frecuencia de hemorragias fatales, graves, moderadas es de 0.6, 3, 9.6%, respectivamente. Estos datos nos indican que la frecuencia de hemorragias son 5 veces superiores a los pacientes no descoagulados.

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

2.4. Tratamiento farmacológico:

2.4.1. Estrategia terapéutica recomendada

El tratamiento inicial del TVP es con heparina o HBPM, por la inmediatez de su mecanismo de acción y porque los tres primeros días de tratamiento con anticoagulantes orales, existe la posibilidad de que tengan un efecto antagónico, es decir procoagulante, porque su administración produce una disminución rápida de los factores VII, y de las proteínas C y S.

La HBPM va seguida de anticoagulantes orales a la dosis que consigan un INR entre 2 y 3. La duración del tratamiento anticoagulante depende del tipo de enfermo. En un paciente joven sin factores de riesgo el tratamiento anticoagulante puede ser de tres meses; en un paciente con EP y varios factores de riesgo, al menos inicialmente, la duración del tratamiento ha de ser de 6 meses. Después de 2 ó más episodios de TVP, deberá continuarse indefinidamente la profilaxis con anticoagulantes.

2.4.2. Estrategia terapéutica en poblaciones especiales

2.4.2.1. Cirugía

En una cirugía mayor programada, debe mantenerse el INR durante la operación entre 1,2 y 1,5. Otra alternativa es administrar vitamina K subcutánea a dosis 1-2 mg. Control post quirúrgico con heparina.

2.4.2.2. Gestación

Debe evitarse una gestación no programada. Control de concepción con métodos de barrera o definitivos. Antes de un embarazo, debe pasarse a heparina, antes de la concepción y mantenerla durante las primeras 14 semanas del embarazo, y después introducir de nuevo los anticoagulantes hasta la semana 36 donde se procederá de nuevo al tratamiento con heparina. Otra opción es mantener la heparina durante toda la gestación. Durante la lactancia no están contraindicados los anticoagulantes.

2.4.3. Posología recomendada. Guía de administración de los ACOs

Cuando la necesidad de anticoagulación es urgente, se inicia el tratamiento con heparina y anticoagulantes orales de forma simultánea (ingreso hospitalario). Se suspende el tratamiento con heparina a los 3-4 días, cuando se consiguen los niveles adecuados de INR.

Cuando la situación no es urgente, como en caso de fibrilación auricular, se inicia con anticoagulantes orales, una dosis de 5 mg de warfarina o de 2 mg de acenocumarol, en dosis única diaria. En pacientes de edad avanzada, malnutridos, enfermedad hepática grave, se debe empezar con dosis inferiores (2,5 mg de warfarina, y un 1 mg de acenocumarol). Se realizan controles frecuentes con ajustes de dosis 2 ó 3 veces por semana durante 1-2 semanas.

Una vez la dosis se mantiene en el nivel deseado, la periodicidad de los controles analíticos suele ser cada 4- 8 semanas. Los cambios de dosis se realizan de acuerdo con los valores de INR y considerando siempre la dosis total semanal (DTS: mg totales a la semana), tal y como se reflejan en la siguiente tabla:

INR	CORRECCION
1,1-1,4	Aumentar la DTS un 10-20%, procurando subir la dosis el primer día. Control a la semana.
1,5-1,9	Aumentar la DTS un 5-10%. Control a las dos semanas.
3,1-3,9	Disminuir la DTS un 5-10%. Control a las dos semanas.
4,0-6,0	No tomar Anticuaagulantes el primer día y disminuir la DTS un 10-20%. Control a la semana.
6,0-10, sin sangrado	Administrar vitamina K (2,5 mg sc) y repetir control al día siguiente.
>10 o existe sangrado	Remitir urgentemente al hospital.

2.5. Estandarización del tratamiento anticoagulante

El tiempo de protrombina (TP) es el parámetro de laboratorio, utilizado para monitorizar el efecto de los anticoagulantes orales (ACOs). Actualmente se proporciona el resultado en forma de cociente normalizado internacional (INR). Esta estandarización fue desarrollada debido a la amplia variabilidad de reactivos que se utilizaban, y que producían variaciones en los resultados de manera que los mismos no eran comparables.

El INR es el cociente en el TP del paciente, expresado en segundos y un TP denominado control, elevado a un parámetro conocido como índice de sensibilidad (ISI) del reactivo empleado.

$$\text{INR} = (\text{TP}_{\text{paciente}} / \text{TP}_{\text{control}})^{\text{ISI}}$$

Actualmente, sólo existen dos rangos terapéuticos cuando se utiliza el INR:

1. Para la mayoría de las indicaciones, los niveles de INR han de estar entre 2 y 3.
2. Sólo los pacientes con historia previa de episodios tromboembólicos mientras estaban anticoagulados en rango terapéutico, y en aquellos con prótesis valvulares mecánicas, requieren niveles de entre 2,5-3,5.

3. Seguimiento desde la farmacia en pacientes con anticoagulantes orales y antiagregantes plaquetarios

El tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios necesita procedimientos estandarizados para el control y el seguimiento. Esta necesidad de monitorización se justifica por las siguientes razones:

- a. Gran variabilidad interindividual en cuanto a la respuesta al tratamiento debido a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas (respuesta homeostática a las distintas concentraciones de fármacos).
- b. Son medicamentos de margen terapéutico estrecho, con lo que variaciones en su concentración plasmática pueden afectar a la coagulación, dando lugar a procesos hemorrágicos (sobredosificación) o trombóticos (infradosificación).
- c. Elevada frecuencia de interacciones con medicamentos y alimentos.

3.1. Necesidad

La evaluación final de la necesidad en un determinado tratamiento debe realizarla el médico. El objetivo de este epígrafe es que el farmacéutico pueda verificar la ausencia de errores en cuanto a la indicación del tratamiento

3.1.1. Evaluación de las indicaciones

El tratamiento es necesario en:

- a. Pacientes que han sufrido trombosis o embolia, para evitar las recidivas. En los pacientes que ha sufrido tromboembolismo, la posibilidad de recurrencias es alta durante los tres primeros meses después del trombo y moderada los 6 siguientes. Se recomienda en estos pacientes la administración de anticoagulantes y heparina al menos los 6 primeros meses, y en algunos pacientes con recidivas muy frecuentes es posible que sea necesario mantener el tratamiento de una manera crónica.
- b. Pacientes que no han sufrido trombosis ni embolia, pero están en situación de riesgo para tenerlos; pacientes con fibrilación auricular, pacientes con válvulas mecánicas, miocardiopatía dilatada, o Infarto agudo de miocardio anterior extenso.

3.1.2. Verificación de que el problema de salud no es la inseguridad de otro tratamiento que fuese mejor cambiar

Existen una serie de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de trombosis y son los siguientes:

MEDICAMENTO	COMENTARIO
AMINOCAPROICO, ACIDO TRANEXAMICO, ACIDO	Raramente (<1%): trombosis, ya que puede inhibir la lisis de coágulos existentes: así, trombos en los uréteres pueden ocasionar una obstrucción intrarenal.
BETAMETASONA BUDESONIDO CORTISONA HIDROCORTISONA DEFLAZACORT DEXAMETASONA FLUTAMIDA METILPREDNISOLONA PARAMETASONA PREDNISOLONA PREDNISONA TOREMIFENO TRIAMCINOLONA	Raramente (<1%): tromboembolismo
BUSERELINA, ACETATO	Al comienzo del tratamiento, por lo general, se produce una elevación transitoria de los niveles séricos de testosterona que puede dar lugar a una activación temporal del tumor con reacciones secundarias como son: trombosis con embolia pulmonar.
CIANOCOBALAMINA COBAMAMIDA HIDROXOCOBALAMINA	Los efectos adversos son, en general, infrecuentes aunque moderadamente importantes. Raramente (<<1%): trombosis vascular periférica.
CICLOSPORINA	Los efectos adversos más frecuentes se producen a nivel renal (25-75%), son dosis dependiente y reversibles. Trombosis glomerular.
DACLIZUMAB	Cardiovascular: trombosis
ESTRADIOL	Raramente (<1%): tromboembolismo con dosis altas
ESTRÓGENOS CONJUGADOS	Tromboembolismo con dosis altas. El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso de que la paciente experimente algún episodio de hipercalcemia o tromboembolismo (tromboflebitis, insuficiencia cerebrovascular, embolismo pulmonar)
INMUNOGLOBULINA ANTITIMOCITICA (CABALLO)	Trombosis de la arteria renal
CLORAZEPATO DIPOTÁSICO DIAZEPAM FLUNITRAZEPAM	Los efectos adversos son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Raramente (<1%): trombosis por vía i.v.
DARBEPOETINA ALFA	Las reacciones adversas atribuibles al tratamiento con darbepoetina alfa fueron hipertensión y trombosis de los accesos vasculares. Desórdenes vasculares: frecuente (> 1%, <=10%): trombosis en los accesos vasculares.
FACTOR IX	Los factores del complejo de protrombina, sobre todo a dosis altas y/o en pacientes con riesgo de trombosis, puede provocar tromboembolismo.

MEDICAMENTO	COMENTARIO
FOLITROPINA ALFA	Muy raras (<1/10.000): tromboembolismo.
FOLITROPINA BETA	Excepcionalmente, se han asociado episodios tromboembólicos con tratamientos de menotropina/gonadotropina coriónica humana. Este riesgo no puede excluirse con folitropina beta.
MEDROXIPROGESTERONA	Fenómenos tromboembólicos
NONACOG ALFA	Síntomas: riesgo de complicaciones trombóticas o coagulación intravascular diseminada, especialmente en pacientes con antecedentes de estas patologías. Tratamiento: sintomático con seguimiento para detectar posibles síntomas de trombosis.
FLUOROURACILO TEGAFUR	Los efectos adversos son, en general, frecuentes y moderadamente importantes. Cardiovasculares: raramente (<1%): tromboflebitis, trombosis arterial.
LIDOCAINA	La aparición de reacciones adversas va a depender en gran medida del ritmo y de la duración de la infusión. Flebitis, trombosis venosa en el punto de inyección.
MECOBALAMINA	Trombosis periférica en el tratamiento de la anemia perniciosa.
NIMODIPINO	Excepcionalmente (<<1%): trombosis.
POLIDOCANOL	Riesgo de trombosis intravascular por administración incorrecta.
PROPOFOL	Excepcionalmente, trombosis y flebitis.
PROTEINA C HUMANA	Trombosis a lo largo del tratamiento
RALOXIFENO	Ocasionalmente: episodios tromboembólicos (tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, trombosis venosa de la retina) (0,8%).
SEVELAMER	>10% de los pacientes: trombosis
TAMOXIFENO	Existe evidencia de un incremento en la incidencia de casos tromboembólicos, incluyendo trombosis de las venas profundas y embolismo pulmonar. Cuando el tamoxifeno se emplea en combinación con agentes citotóxicos existe un riesgo mayor de presentarse reacciones tromboembólicas.
TASONERMINA	Ocasionalmente (< 10%) trombosis arterial, trombosis venosa.
TENECTEPLASA	Al igual que con otros agentes trombolíticos, se han descrito los siguientes acontecimientos como secuelas del infarto de miocardio y/o de la administración de trombolíticos: (>10%); trombosis venosa. Excepcionalmente (>0.01%, <0.1%): embolia pulmonar. Estos acontecimientos cardiovasculares pueden poner en peligro la vida y conducir a la muerte. El tratamiento con tenecteplasa puede dar lugar a embolización por cristales de colesterol o embolia trombótica en muy raros casos.
TOPIRAMATO	Se han comunicado casos de tromboembolismo venoso, sin establecerse relación causal con el tratamiento.
UREA (EXCIPIENTE)	Preparados intravenosos: Puede ocasionar trombosis venosa o flebitis.

También es posible, que un paciente en tratamiento con anticoagulantes pueda tener una trombosis como consecuencia que se haya manifestado una interacción clínicamente significativa, que disminuya el efecto del fármaco. En ese caso, cada vez que se introduzca un nuevo medicamento y se desconozca su impacto clínico, es mejor realizar un control de INR 2-3 días después de la asociación.

3.1.3. Criterios que recomienden remitir al médico para evaluación diagnóstica previa.

- a. Pacientes con síntomas o signos sugerentes de trombosis, o insuficiencia venosa
- b. Pacientes tratados con anticoagulantes orales con INR >3 ó INR < 2 , en los que se haya cerciorado el cumplimiento y las interacciones.
- c. Pacientes tratados con anticoagulantes orales en los que se les ha añadido un medicamento nuevo, sin que se conozca el efecto sobre el INR.
- d. Pacientes con anticoagulantes orales en los que se detecta una interacción clínicamente significativa.
- e. Pacientes en los que no se les haya realizado ningún análisis de coagulación durante más de 6 meses.
- f. Pacientes que no cumplen adecuadamente con el tratamiento o pacientes con hábitos o estilos de vida peligrosos si toman anticoagulantes orales.
- g. Pacientes en los que se les va a realizar un procedimiento diagnóstico o quirúrgico que requiera control de los factores de coagulación.

3.2. Efectividad

La efectividad del acenocumarol puede medirse por la desaparición de trombosis, es decir por su clínica. Sin embargo, la determinación de INR es un buen parámetro para predecir la efectividad y la seguridad del mismo.

- Para la mayoría de las indicaciones, los niveles de INR han de estar entre 2 y 3.
- Sólo los pacientes con historia previa de episodios tromboembólicos mientras estaban anticoagulados en rango terapéutico y en aquellos con prótesis valvulares mecánicas, requieren niveles de entre 2,5-3,5.

Antes de considerar si el medicamento es efectivo, cuando un paciente no llega al rango de INR necesario, debe considerarse la posibilidad de:

- a. Interacciones.
 1. Si ha incorporado un nuevo fármaco.
 2. Si ha tenido o tiene una infección.
 3. Si ha tomado alcohol.
 4. Si ha hecho un cambio en su dieta.
- b. Cumplimiento: aunque es poco frecuente, el mal cumplimiento u olvido de una dosis, puede ser la causa de modificaciones en el INR.

Si la causa es una interacción, debe enviarse al paciente a su médico para que ajuste el medicamento, provisionalmente o indefinidamente. En función de la interacción, su magnitud y su temporalidad. Si la causa es provisional, debemos considerar que una vez se ha eliminado dicha causa, hay que controlar que el paciente mantenga la dosis anterior y es recomendable que el médico adelante el control próximo. En algunos casos, si la variación en el INR es muy pequeña y la causa es provisional, es posible que el médico decida no tocar la dosis y adelantar el próximo control.

Si la causa es un incumplimiento total o parcial, es importante conocer la causa de dicho incumplimiento. La mayoría de pacientes toman el acenocumarol, siguiendo el mismo horario que en el hospital, a pesar de que interfiere con su vida cotidiana. En muchos casos, puede readaptarse el horario, para que el paciente cumpla mejor. Otros pacientes tienen la idea errónea de que si ha pasado la hora de la medicación, es mejor no tomarlo que tomarlo. Eso no es así, un medicamento como el acenocumarol que tiene una semivida muy larga, el paciente puede permitirse un retraso puntual de 4 horas. En los pacientes ancianos u olvidadizos, una opción es la creación de un diario de medicación en que diariamente puedan ir tachando las dosis conforme las han ido tomando. Si el incumplimiento es muy frecuente e importante y el paciente no atiende a la necesidad de seguir el tratamiento, es necesario contactar con su médico sobre este hecho. Ya que un mal cumplimiento con acenocumarol tiene más riesgos que beneficios.

3.2.1. ¿Cuándo se debe medir la efectividad? (tiempo)

Los cambios de dosificación no se observan hasta al menos 36 horas del cambio de dosis. En definitiva, los cambios suelen apreciarse a los 2-3 días. La relación entre la dosis de anticoagulantes y el INR no es lineal, de forma que pequeñas variaciones en la dosis total semanal pueden corregir el INR.

3.2.2. ¿Cómo se mide la efectividad?

Clínicamente por la presencia o ausencia de trombosis y problemas de la coagulación y analíticamente, por el cálculo del INR.

3.2.3. ¿Cada cuánto se ha de valorar la efectividad?

- Cambio de algún medicamento.
- Cambio drástico de dieta.
- Control variable, cada 3- 6 meses en pacientes estables.
- Pacientes con posible recurrencia, es importante derivar al médico o al hospital para diagnóstico y cálculo de INR.

3.2.4. ¿Cuándo se considera que un tratamiento no es efectivo?

- Si aparecen problemas clínicos de trombosis.
- Si INR es < 2 .

3.3. Inseguridad

3.3.1. Antes de iniciar el tratamiento

Evaluación de las contraindicaciones, precauciones e interacciones (ver apartado 2.3.5)

3.3.2. Durante el tratamiento

Riesgo de sangrado. En algunos pacientes el riesgo de sangrado, no está correlacionado con los valores del INR. Pero lo cierto es que valores altos de INR, si están correlacionado con un mayor de numero de sangrados y con un aumento de la severidad de los mismos. La frecuencia con que aparecen las hemorragias en los pacientes descoagulados es de un 2,5-27%. La frecuencia de hemorragias fatales, graves, moderadas es de 0.6, 3, 9.6%, respectivamente. Estos datos nos indican que la frecuencia de hemorragias son 5 veces superiores a los pacientes no descoagulados.

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

¿Qué parámetros deben monitorizarse para evaluar la seguridad del tratamiento?

1. INR. Este no debe ser superior a 3.
2. Las hemorragias que se clasifican en:
 - 2.a. Pequeñas hemorragias: si ha sangrado ligeramente por las encías, nariz, etc. Si ha tenido una menstruación más abundante de lo normal o si han aparecido morados en la piel. Comunicarlo en el próximo control.
 - 2.b. Hemorragias más importantes: si aparece hemorragias espontáneas o tras un golpe o accidente o le aparecen grandes morados, acuda de inmediato al control o al hospital.
 - 2.c. Depositiones negras: si hace deposiciones intensamente negras como alquitrán, éstas son pastosas y malolientes. Hay que ir a urgencias. Los pacientes que toman hierro es habitual que tengan las deposiciones negras y en ese caso no hay que alarmarse.
 - 2.d. Sangre roja en heces: su presencia casi siempre se debe a ruptura de hemorroides, de todas maneras acuda a su médico.

3.3.3. ¿Cada cuánto se deben monitorizar?

El INR en pacientes estables ha de monitorizarse cada 3-6 meses, la evaluación de posibles complicaciones:

- Hemorragia; control periódico de hemorragias y hematomas, sobretodo al inicio del tratamiento.

- Necrosis cutánea: aparece a los diez días de tratamiento.
- Síndrome de la lengua púrpura : aparece a las 3- 8 semanas del tratamiento.

Factores de riesgo que pueden inducir a la inseguridad de los medicamentos.

El riesgo de hemorragias aumenta en:

- Pacientes con INR > 2.5-4,5.
- Durante el primer año de tratamiento, en especial durante el primer mes.
- Pacientes >65 años.
- Historia de sangrado gastrointestinal.
- Historia de infarto cerebral.
- Paciente con HTA no controlada, con insuficiencia hepática, renal, con enfermedad coronaria grave, enfermedad cardíaca grave, enfermedad cerebral isquémica y alcoholismo.

3.3.4. Reacciones adversas y secuencia temporal esperada:

Reacción adversa	Secuencia temporal esperada	Prevalencia
Hemorragias	Siempre que esté en tratamiento con anticoagulantes	2,5-27%
Necrosis cutánea	10 días	Muy baja
Síndrome lengua púrpura	3-8 semanas	Muy baja

4. Educación para la salud sobre ACOS. Información al paciente

4.1. ¿Qué es el medicamento?

El acenocumarol es un medicamento que sirve para controlar la fluidez de la sangre y por eso tiene un efecto protector contra la aparición de coágulos o trombos.

4.2. ¿Cómo debo tomarlo?

Debe tomarlo siempre a la misma hora, con un vaso de agua. Antes de tomarlo, verifique la dosis en el calendario que le dieron en la clínica de coagulación. Para cerciorarse que lo ha tomado, se recomienda que después de su ingesta proceda a realizar una señal en el calendario que usted tiene. En caso de duda, no lo tome.

Si se ha olvidado de tomar la dosis, tómela cuanto antes mejor. Si han pasado más 4- 5 horas, no la tome y espere al día siguiente para continuar con la pauta habitual. Si esto le sucede y tiene un control al día siguiente, comuníquelo a su médico el olvido de la dosis en cuestión.

4.3. Precauciones a considerar con los anticoagulantes orales

- a. Cuando sufra un traumatismo importante, caída, luxación o una fractura y vaya a urgencias y avise que toma acenocumarol. Si después de un golpe de poca importancia, presenta un importante hinchazón dolorosa, acuda a urgencias.
- b. Si tiene diarrea de más de dos días de duración, llame al control de hematología.
- c. Si tiene un dolor de cabeza muy intenso de aparición brusca, asociado a dificultad del habla, trastornos de la visión, desviación de la boca, pérdida de fuerzas, acuda a urgencias inmediatamente.
- d. Si viaja al extranjero, llévese medicamento en cantidad suficiente para que no le falte.
- e. Alimentación:
 - Se puede comer de todo, pero avise si hace un cambio brusco de dieta (adelgazamiento, vegetariano) porque puede afectar al tratamiento con acenocumarol.
 - Evite tomar preparados de herboristería, como algas porque algunos alteran los valores de acenocumarol
 - Alcohol; puede tomar 1 vaso de vino al día o como máximo 1 cerveza, no más, acompañado de las principales comidas. No consuma más bebidas alcohólicas o de más alta graduación.
- f. Visitas al dentista:
 - Extracciones dentarias; verificar primero que el INR está entre 2-3. Tras la extracción dental deberá proceder a la irrigación con ácido tranexámico (Amchafibrin®) 500 mg, ampollas. Es importante poner puntos de sutura. Comprensión activa y poner encima con una gasa empapada una segunda dosis de coagulante. Los dos días siguientes, el paciente deberá realizar enjuagues con una ampolla de Amchafibrin® cada 6 horas. Los enjuagues han de ser suaves y que duren al menos 2 minutos. No hay que comer y beber durante la hora siguiente.
 - Si toma anticoagulantes, y especialmente si lleva una válvula artificial, es conveniente tener la boca en buenas condiciones. Visite una vez al año al dentista. En una limpieza bucal es recomendable hacer enjuagues con Amchafibrin® después de ésta y hasta que cese el sangrado.
- g. Otros procedimientos:
 - No debe avisar que toma acenocumarol para hacerse un análisis de sangre o unas radiografías.
 - Sí debe avisar en caso de exploraciones endoscópicas, intervención quirúrgica, aunque sea pequeña, infiltraciones intraarticulares o si se aplican inyecciones. Puede ponerse cualquier tipo de vacuna mientras sea de administración subcutánea. Nunca inyecciones intramusculares. Si es necesario un tratamiento hormonal de depósito, primero han de comprobarse que el INR está en su valor normal y después de la inyección comprimir el punto de punción durante 10-20 minutos.

4.4. Lista de medicamentos que no interfieren de forma importante con los anticoagulantes orales

Grupo Farmacológico	Medicamentos
AINEs	Diclofenaco, ibuprofeno, paracetamol (<2g/d)
Glucocorticoides	Todos
Antitusígenos	Codeína,
Mucolíticos	Sin asociaciones, todos
Broncodilatadores	Todos
Hipotensores	Diltiazem, nifedipino, nitritos, verapamil, atenolol, propranolol, metildopa, prazosina, captopril, enalapril
Ansiolíticos	Diazepam, clorazepato y otras diazepinas
Antiácidos	Almagato, magaldrato
Antidepresivos	Mianserina
Antibióticos	Amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, cloxacilina, josamicina,
Antihistamínicos	Todos
Antigotosos	Colchicina (si diarreas, control)
Antidiabéticos orales	Todos menos sulfonilureas
Antimigrañosos	Ergotamina
Antiparkinsonianos	Levodopa, biperideno
Laxantes	Lactulosa, supositorios de glicerina
Hipoglucemiantes	Insulinas

5. Bibliografía y lecturas recomendadas

- 1.- Interacciones de los anticoagulantes orales. Vol 10, N. 6, 2002. En: [http:// www.euskadi.net/sanidad](http://www.euskadi.net/sanidad)
- 2.- Tratamiento anticoagulante oral. Información al paciente. Departament de Sanitat i Seguretat social. Generalitat de Catalunya. 2000.
- 3.- Alonso Roca y cols. Anticoagulación en atención primaria. ITSNS 1997; 21. N4.
- 4.- Erdman S, Chuck S, Rodvold K. Thromboembolic disorders. En : Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach. Di Piro. Appleton and Lange. 4 Edición. 1999.
- 5.- Blann AD, Fitzmaurice DA, Lip GY. Anticoagulation in hospitals and general practice. BMJ.2003;326:153-156.
- 6.- Protocolo para la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos y quirúrgicos. Unitat de Hemostasia y trombosis. Hospital de la Sta Creu i Sant Pau. Barcelona. 1999.