

2. Control del dolor en pacientes tratados con anticoagulantes orales

Ylenia Vigil González

Diplomada en Enfermería.

Hospital Universitario Central de Asturias.

Fecha recepción: 08.07.2021

Fecha aceptación: 24.08.2021

RESUMEN

Durante las últimas décadas la prevalencia de enfermedades crónicas ha aumentado de manera progresiva y con ellas lo ha hecho el consumo de medicamentos que tratan de prevenir sus complicaciones.

Los anticoagulantes orales (ACO) son uno de estos fármacos que pese a prescribirse de manera habitual tienen la capacidad de ocasionar eventos adversos que pueden llegar a ser muy graves.

El uso simultáneo de ACO y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumenta el riesgo de hemorragias por lo que de ser necesaria la administración de un analgésico en un paciente anticoagulado se deberá estudiar cual es la opción más adecuada y durante el menos tiempo posible en cada caso.

Palabras clave: Dolor, Analgesia, Anticoagulantes, Interacciones medicamentosas.

ABSTRACT

During the last decades the prevalence of chronic diseases has increased progressively and with them the consumption of medicines that try to prevent its complications has.

Oral anticoagulants (ACO) are one of these drugs that despite being prescribed regularly have the ability to cause adverse events that can be very serious.

The simultaneous use of ACO and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) increases the risk of bleeding, so if the administration of an analgesic is necessary in an anticoagulated patient, the most appropriate option should be studied and for the least possible time in each case.

Keywords: Pain, Analgesics, Anticoagulants, Drug Interactions

GLOSARIO

AAS Ácido Acetilsalicílico

ACO Anticoagulantes Orales

ACOD Anticoagulantes Orales de Acción Directa

ACV Accidente Cerebrovascular

ADP Adenosin trifosfato

AINE Antiinflamatorios No Esteroideo

AIT Accidente Isquémico Transitorio

aVK Antagonistas de la Vitamina K

COX Enzima Ciclooxygenasa

CYP3A4 Citocromo P450 3A4

DCNO Dolor Crónico No Oncológico

DCO Dolor Crónico Oncológico

DeCS Descriptores en Ciencias de la Salud

EAP Enfermedad Arterial Periférica

EVA Escala Visual Analógica

FA Fibrilación Auricular

Gp-P Glicoproteína P

HBPM Heparina de bajo peso molecular

IAM Infarto Agudo de Miocardio

IASP International Association for the Study of Pain

IM Vía Intramuscular

IMSP Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos Español

IRN Razón Normalizada Internacional

IV Vía Intravenosa

MeSH Medical Subject Headings

NACO Nuevos Anticoagulantes Orales

OMS Organización Mundial de la Salud

SC Vía Subcutánea

SCA Síndrome Coronario Agudo

SNC Sistema Nervioso Central

TAO Tratamiento con Anticoagulantes Orales

TEP Tromboembolismo Pulmonar

TEV Tromboembolismo Venoso

TP Tiempo de Protrombina

TVP Trombosis Venosa Profunda

TXA₂ Tromboxano A₂

VO Vía Oral

1. INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades crónicas entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas. Paralelamente también lo ha hecho el uso de medicamentos que tratan de controlar y prevenir sus posibles complicaciones a medio y largo plazo como es el caso de la terapia con antitrombóticos, entre los que se encuentran los anticoagulantes orales también conocidos de manera abreviada como ACO¹.

Pese a estar incluidos dentro del grupo de medicamentos de alto riesgo dada su capacidad para poder llegar a producir eventos adversos incluso muy graves, la terapia con anticoagulantes orales (TAO) es prescrita con frecuencia por el personal facultativo².

En España son casi un millón de pacientes los que se encuentran a tratamiento con ellos y su incidencia se incrementa cada año en un 10%³, especialmente entre los mayores de 65 años⁴. Por ello no es de extrañar que los enfermos a los que se les prescriben ya sigan alguna otra terapia farmacológica⁵.

Para garantizar la seguridad del paciente el médico prescriptor de TAO debe valorar que interacciones farmacológicas podrían ser clínicamente relevantes y gestionar el resto de su medicación en consecuencia. La warfarina por ejemplo tiene más de 200 interacciones identificadas con otros fármacos y se ha evidenciado que cada paciente puede responder a ellas de manera diferente. Y es que constantemente se registran nuevos datos sobre interacciones medicamentosas por lo que es muy importante estar al día para mejorar los resultados y prevenir cualquier posible efecto adverso en beneficio del paciente.

En los casos en los que no haya más remedio, se debe evaluar periódicamente el uso simultáneo de los ACO con otras medicaciones ya que junto con algunas de ellas como los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) entre otras aumenta el riesgo de hemorragias².

Los estudios poblacionales han demostrado que las interacciones entre los ACO y los AINE son una de las más frecuentemente registradas⁶. Como ya hemos dicho la combinación de ACO y AINE aumenta el riesgo de hemorragias, (concretamente las del tracto gastrointestinal superior), al inhibir la acción de la enzima ciclooxigenasa (COX) tanto en su isoforma COX-1 como COX-2. Los inhibidores de la COX-2 causan menos sangrado que los inhibidores de la COX-1, aun así, el riesgo de sangrado sigue siendo mayor que en los pacientes que no toman AINE².

Por ello cuando sea preciso el uso de analgésicos se debe elegir cuidadosamente la opción más adecuada⁶ y a poder ser durante el menor tiempo posible. Si el tratamiento conjunto se prevé prolongado en el tiempo se deberá considerar la prescripción prioritaria de un inhibidor selectivo de la COX-2 o la adición de un protector gástrico, ya que los inhibidores de la bomba de protones pueden reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Muchos AINE están disponibles sin receta² lo que supone un problema al poder ser consumidos sin el conocimiento del

prescriptor y no quedar reflejados en la ficha del paciente⁷. Se debe educar al paciente sobre ello, así como sobre los riesgos de sangrado al combinar estos dos fármacos².

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Identificar cuáles son los principales analgésicos que pueden administrarse en el control del dolor de los pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes orales.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar cuáles son los diferentes tipos de anticoagulantes orales que se emplean en actualmente.
- Detallar cuales son las recomendaciones más relevantes que debe tener en cuenta el paciente que se encuentra sometido a terapia con anticoagulantes orales.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

El trabajo que se presenta a continuación se trata de una revisión sistemática cuyo objetivo ha sido el de reunir y sintetizar el conocimiento disponible en la literatura científica conforme a los objetivos planteados anteriormente⁸.

Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos online de MEDLINE a través de su motor de búsqueda Pubmed, y de Cuiden Plus que se desarrolló durante el mes de febrero de 2019.

Los términos MeSH, (Medical Subject Headings) que se combinaron de múltiples formas y se usaron en el campo de búsqueda mediante los operadores booleanos "AND" fueron:

- Pain
- Analgesics
- Anticoagulants
- Drug Interactions

De igual manera, los términos DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) empleados para ello fueron:

- Dolor
- Analgesia
- Anticoagulantes
- Interacciones medicamentosas

Criterios de búsqueda

La búsqueda dio como resultado la localización de 504 artículos de los que 448 fueron excluidos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión que se mencionan a continuación:

- El límite empleado se estableció en los últimos 5 años, es decir de 2014 a 2019.
- Sólo se tuvieron en cuenta aquellos artículos a texto completo
- El idioma de búsqueda se acotó a trabajos redactados en inglés o castellano.
- Se restringió la búsqueda a la especie humana.
- Se buscaban artículos que versaran sobre la prescripción analgésica en aquellos pacientes que recibían un tratamiento anticoagulante de manera simultánea.

De los 56 preseleccionados, tras eliminar artículos duplicados se obtuvieron 52 artículos de los cuales tras la lectura de título y resumen se excluyeron 39 por no considerarse relevantes o no estar relacionados con el tema que se trataba de abordar.

Gestión de los artículos seleccionados

Algunos de los artículos se adquirieron previa petición a la biblioteca del Hospital Universitario Central de Asturias al no estar provisto por sus editores su acceso libre. El resto se descargaron mediante los enlaces proporcionados para su consulta en las correspondientes revistas digitales.

Todos los archivos se guardaron en formato electrónico clasificándose en carpetas conforme a la combinación de términos MeSH y DeCS que se habían empleado para su búsqueda.

Una vez leídos de manera íntegra se procedió a su análisis centrándose toda la atención en responder a los objetivos que se habían planteado para este trabajo.

La información fue ampliada y completada mediante búsquedas online de carácter manual.

4. RESULTADOS

4.1. Concepto de dolor

El dolor afecta aproximadamente al 20% de la población de nuestro país lo que quiere decir que lo padecen aproximadamente unos 10 millones de personas y es el motivo de consulta del 64% de los pacientes que acuden a los servicios de urgencias hospitalarios⁹.

Según la IASP (International Association for the Study of Pain), el dolor es una "experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o descrita en términos de dicho daño"^{9,10}.

Debemos dejar claro la distinción entre los conceptos de "dolor" y "sufrimiento" ya que aunque puedan guardar cierto parecido no son lo mismo. El dolor hace referencia a la percepción e interpretación humana del impulso nociceptivo cerebral y podrá tratarse mediante analgésicos. El sufrimiento por su parte es una experiencia psicológica negativa ante el dolor, pero también ante algunas emociones como el miedo o la ansiedad entre otras⁹.

4.2. La evaluación clínica del dolor

Existen diversos instrumentos a la hora de poder evaluar el dolor que refiere un paciente y e indicar conforme a ello el tratamiento más adecuado en cada caso¹¹. Uno de los más utilizados en la práctica clínica es el de las escalas⁹.

Entre las escalas más utilizadas encontramos:

Escala categórica verbal

Es aquella en la que se le pide al paciente que elija entre varios adjetivos aquel que mejor describa la intensidad del dolor que percibe.

La primera escala de este tipo fue creada en 1948 y contaba con las opciones de: sin dolor, dolor leve, dolor moderado, mucho dolor y dolor insoportable.

Escala numérica verbal

En ella el paciente califica su dolor con un número del 1 al 10, en el que el 0 reflejaría la ausencia de dolor y 10 la presencia de un dolor insoportable¹¹.

Escala visual analógica (EVA)

Es una de las escalas más utilizadas y extendidas en las evaluaciones clínicas⁹. Consiste en una línea recta en cuyos extremos aparecen las opciones de ausencia de dolor y dolor insoportable. El paciente debe señalar en ella con que intensidad percibe su dolor^{9,11}.

Esta escala ha ido sufriendo modificaciones con el paso del tiempo de tal manera que en la actualidad muchas veces se representa dividida en 10 secciones para que al paciente le sea más fácil elegir el número con el que identifica su dolor.

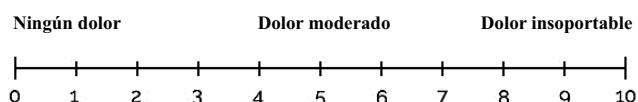


Imagen 1. Escala EVA para la medición del dolor¹¹.

Escala de expresión facial

O escala de las caras pintadas o también de Wong-Baker. Es muy útil sobre todo para la evaluación de pacientes pediátricos y psiquiátricos. En ella se presentan varios dibujos de expresiones faciales que expresan diferentes grados de dolor¹¹.

4.3. Clasificación del dolor

Podemos clasificar los diferentes tipos de dolor de muchas maneras⁹. Así pueden encontrarse divisiones atendiendo a su duración, intensidad o pronóstico vital del paciente por poner algunos ejemplos¹¹.

Según su duración:

- *Dolor agudo*: Se comporta como una especie de alarma que advierte sobre la presencia de un daño o agresión⁹

tanto interno como externo inminente y real¹⁰. Entre sus manifestaciones se pueden señalar hipertensión, taquicardia o náuseas entre otros, como respuesta del Sistema Nervioso Central (SNC) ante la recepción del estímulo doloroso. Suele tener una duración corta⁹ que va desde varios días hasta periodos inferiores a un mes¹¹ y cede cuando desaparece la causa que lo originó. Puede aparecer en regiones superficiales como la piel, profundas como los huesos e incluso en las visceras.

- **Dolor subagudo:** Su ejemplo más representativo es que el que aparece después de una intervención quirúrgica por ejemplo⁹.
- **Dolor crónico:** Es aquel que se prologa durante más de 3 meses de forma continua o intermitente¹¹ y que persiste aunque desaparezca la causa que lo origino. No tiene misión una protectora como el dolor agudo y no responde al tratamiento específico⁹. Su prevalencia en la población europea es de aproximadamente el 20% siendo el dolor lumbar el más representativo¹⁰.

Según su intensidad:

- **Dolor leve:** Su presencia no impide realizar las actividades cotidianas¹² (EVA<4)¹¹.
- **Dolor moderado:** Llega a dificultar las actividades de la vida diaria¹² (EVA 4-6)¹¹.
- **Dolor severo:** Dificulta las actividades del día a día e incluso el descanso¹² (EVA>6).

Si tenemos en cuenta el pronóstico vital del paciente:

- **Dolor crónico no oncológico (DCNO).**
- **Dolor crónico oncológico (DCO).**

4.4. Control del dolor

En 1986 la OMS (Organización Mundial de la Salud) publicó como uno de los cinco pilares fundamentales dentro de su estrategia terapéutica para el control del dolor oncológico el uso secuencial de determinados grupos de fármacos mediante la denominada escalera analgésica¹¹. Desde entonces escalera analgésica de la OMS constituye todo un protocolo universal en el manejo de la analgesia¹³ y aunque inicialmente se creó para el tratamiento del dolor oncológico su uso se ha extendido al tratamiento de otros tipos de dolor⁹.

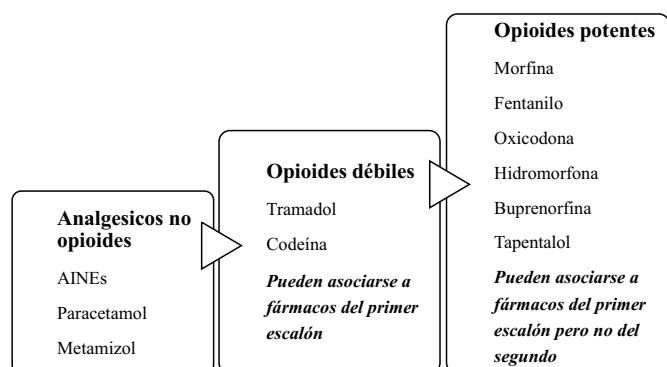


Imagen 2. Escala analgésica de la OMS¹¹.

4.4.1. Escala analgésica de la OMS

La escalera analgésica de la OMS consiste en el uso escalonado del tratamiento farmacológico. Utiliza para ello medicamentos con eficacia ampliamente demostrada y seguridad probada¹³ que van desde los analgésicos suaves hasta los opiáceos potentes⁹.

Entre estos fármacos nos encontramos con los analgésicos y antitérmicos, los antiinflamatorios no esteroideos y los fármacos opiáceos⁵. A ellos se puede sumar la acción de un fármaco coadyuvante en cualquiera de los escalones¹¹.

Los coadyuvantes o coanalgésicos⁵ son medicamentos que se utilizan para aumentar o modificar la acción de otro fármaco y que en este caso sin ser analgésicos pueden comportarse como tales en determinadas condiciones¹³.

Dentro de este grupo se encuentran:

- **Antidepresivos:** Como la amitriptilina⁵ para el dolor neuropático, el insomnio o la depresión¹³ y la duloxetina⁵.
- **Antiepilépticos:** Como la carbamazepina y gabapentina⁵, ambas para el dolor neuropático¹³. Y también la pregabalina, lamotrigina, topiramato y la oxcarbazepina⁵.
- **Benzodiacepinas:** Como el alprazolam, diazepam, clonazepam para tratar la ansiedad, los espasmos y el insomnio o el midazolam como sedación.
- **Neurolépticos:** Como clorpromazina para el hipo o el haloperidol para el dolor neuropático y la agitación.
- **Bifosfonatos:** En el dolor óseo y derivado de la metástasis.
- **Baclofeno:** Para el dolor neuropático y los espasmos¹³.

4.4.1.1. Primer escalón: Analgésicos no opioides

En él se aborda el dolor con una intensidad de leve a moderada. Su administración es principalmente oral⁹.

Dentro de este grupo se encuentran los analgésicos y antipiréticos⁵ como el paracetamol o el metamizol para el dolor visceral y a los AINE para el dolor óseo o derivado de la metástasis.

Al uso de cualquiera de ellos podemos añadir el de fármacos coadyuvantes¹³.

4.4.1.2. Segundo escalón: Opioides débiles

Si el dolor no cede con los analgésicos empleados en el primer escalón o deja de hacerlo pasaremos al segundo escalón de la escalera analgésica^{9,13} en el que se aborda el dolor de intensidad moderada¹¹.

En él se encuentran los denominados opioides débiles como la codeína sola o asociada a un AINE o la dihidrocodeína. También al destropropoxifeno o el tramadol.

Su uso puede complementarse con el de fármacos pertenecientes al primer escalón así como también con fármacos coadyuvantes^{9,13}.

4.4.1.3. Tercer escalón: Opioides potentes

Si el control del dolor fracasara nuevamente con el uso de los analgésicos del segundo escalón progresaremos hasta el tercero en el que empezaremos a utilizar opioides potentes¹³, cuyo uso se reserva para los casos de dolor severo¹¹.

En él se plantea entre otros el uso de morfina y fentanilo^{9,13}.

Morfina

Si el paciente no tomaba previamente fármacos opioides se debe iniciar el tratamiento con dosis bajas en torno a 30-60 mg al día. En caso contrario se irá incrementando progresivamente la dosis previa cada 24-48 h hasta que se consiga controlar dolor.

Se recomienda ajustar el tratamiento con comprimidos de liberación rápida y posteriormente plantearse el paso a liberación prolongada.

Fentanilo

Si el dolor es de tipo crónico o se presenta intolerancia por vía oral recurriremos a la vía transdérmica

En este escalón también es posible complementar el tratamiento con los fármacos pertenecientes al primer escalón así como con coadyuvantes. No es recomendable mezclar opioides.

Entre los efectos adversos del tratamiento con fármacos opiáceos podemos encontrar:

- Al inicio del tratamiento y de manera temporal: Náuseas, vómitos, somnolencia, sedación.
- Desde el inicio del tratamiento y con bastante frecuencia: Estreñimiento
- Con tratamientos prolongados: Inmunosupresión, hipogonadismo, trastornos del sueño.
- Otros: Prurito, sequedad de boca, depresión respiratoria, diaforesis, alucinaciones, confusión¹³.

4.4.2. Ascensor terapéutico

En el año 2002 debido al desarrollo producido en el campo de la farmacoterapia y las técnicas invasivas al concepto de la escalera analgésica se unió el del denominado ascensor terapéutico, en el que se mide y evalúa continuamente el dolor para determinar el tratamiento farmacológico más adecuado en cada momento.

Actualmente tanto la escalera analgésica de la OMS como el ascensor analgésico constituyen una guía válida en la administración de fármacos en el control del dolor aunque las nuevas estrategias de tratamiento apuntan a que lo adecuado es hacerlo en función del mecanismo específico que lo origine (nociceptivo, neuropático, inflamatorio y mixto)¹¹.

4.5. Analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos

Como hemos dicho anteriormente bajo el nombre de analgésicos no opioides quedan agrupados los fármacos analgésicos, antitérmicos y los AINE.

Todos ellos son empleados en el tratamiento del dolor leve y se dispensan sin necesidad de receta médica. Pueden utilizarse solos o combinados junto a opioides y analgésicos adyuvantes si la intensidad del dolor aumenta.

4.5.1. Paracetamol

Con unas características farmacológicas parecidas a los de los AINE el paracetamol es un analgésico antitérmico que cuenta con la ventaja de no afectar a la función de las plaquetas por lo que es el analgésico de elección en aquellos pacientes que presentan trombocitopenia¹³.

Su uso está indicado en el tratamiento del dolor de intensidad leve a moderada como por ejemplo cefalea, odontalgia, dolores musculoesqueléticos o dismenorrea entre otros.

Su dosis habitual suele ser de 650 mg cada 4 o 6 horas¹¹ o de 1 g cada 6 u 8 horas¹³ con un máximo de 4 gramos

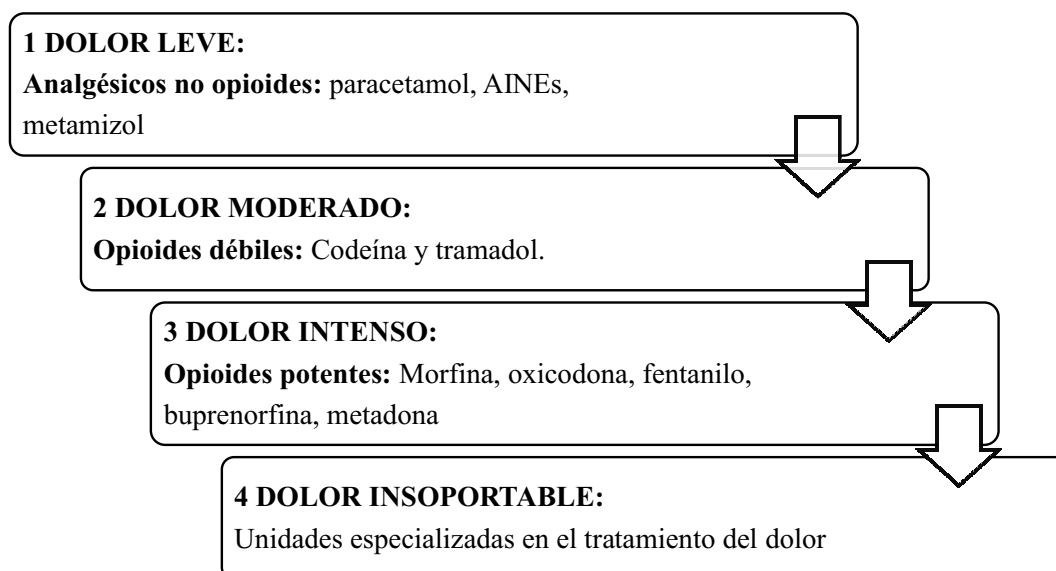


Imagen 3. Concepto del ascensor analgésico¹¹.

al día 11 y puede administrarse tanto por vía oral (VO) como intravenosa (IV).

Como efectos adversos presenta los de elevar ligeramente las enzimas hepáticas incluso a dosis terapéuticas¹³. Su utilización junto con los AINE puede incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal si no se asocian protectores gástricos. También puede interferir con la respuesta que desencadena la administración de algunos tipos de vacunas en el sistema inmunitario¹¹. En caso de sobredosis, es decir de 10 a 15 g y en pacientes enólicos con una tasa superior a 4 g, puede llegar a producir necrosis hepática irreversible. Su uso crónico puede llevar a daño renal¹³.

4.5.2. Metamizol

Analgésico antitérmico que cuenta también con acción antiinflamatoria y espasmolítica^{11,13}.

Su dosis de administración es de entre 1 y 2 gramos cada 6 horas por vía intramuscular (IM), oral (VO) o intravenosa (IV) lenta¹³.

Como efectos adversos su utilización simultánea con la clorpromazina puede provocar hipotermia grave. Administrado junto con el alcohol puede potenciar los efectos depresores de éste. En pacientes a tratamiento con clozapina y metotrexato se ha relacionado con alteraciones en el recuento sanguíneo¹¹. A dosis elevadas (>2 g) y puede llegar a producir lesiones gástricas o aturdimiento. Por vía IV puede causar hipotensión e incluso colapso cardiovascular¹³.

4.5.3. AINE

Bajo el nombre de AINE encontramos a un grupo muy amplio y variado de fármacos que comparten en proporción variable características analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias, así como la capacidad para inhibir la función plaquetaria¹⁴. Aunque todos poseen una eficacia similar¹¹ se diferencian en sus efectos adversos y son después de los antibióticos uno de los fármacos que más intolerancias y alergias producen.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) que interviene en la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y también a tromboxanos¹⁴. Esto provoca una disminución en la liberación de los mediadores inflamatorios que se producen cuando tiene lugar una lesión tisular, lo que dificulta la activación de los nociceptores¹³.

La COX posee 2 isoformas siendo estas la COX-1, presente en todas las células en condiciones normales y la COX-2 que está relacionada con la respuesta inflamatoria desencadenada por determinados agentes en algunas células como las endoteliales, células del músculo liso o neuronas entre otras¹⁴.

Los AINE pueden clasificarse de varias maneras:

- *AINE no selectivos*: Tienen la capacidad de inhibir las 2 formas de la ciclooxigenasa. Dentro de sus interacciones farmacodinámicas podemos destacar las que presentan con los antiagregantes plaquetarios y con los anticoagu-

Tabla 1. Clasificación de los AINE según grupo químico¹⁴.

Grupo	AINE
Ácidos carboxílicos	Acetilados: ácido acetilsalicílico
Ácidos acéticos	Diclofenaco, ketorolaco, aceclofenaco
Ácidos propiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Ácidos antranílicos	Ácido mefenámico, ácido meclofenámico y ácido niflúmico
Oxicams	Lornoxicam, meloxicam, tenoxicam y piroxicam
Pirazolonas	Metamizol (dipirona) y fenilbutazona
Coxibs	Celecoxib, Etoricoxib y Parecoxib

lantes. De hecho el AAS, perteneciente al grupo de los salicilatos, puede ser utilizado en dosis bajas como antiagregante.

- *AINE selectivos*: Su acción se desarrolla de selectivamente sobre la COX-2. Son los llamados coxib (celecoxib, etoricoxib y parecoxib). Presentan menos reacciones adversas que los AINE no selectivos, aunque aun así se han descrito casos de hemorragias, úlceras e incluso perforaciones¹¹.

Entre sus efectos adversos destacan:

- *Toxicidad gastrointestinal*: Entre los efectos más leves podemos citar entre otros las náuseas, vómitos, diarrea o dolor epigástrico o abdominal y entre los más graves los sangrados gástricos, úlceras e incluso perforaciones.

Se debe advertir a los pacientes sobre la importancia de prestar atención a cualquier síntoma gastrointestinal que se presente para prevenir lo más pronto posible cualquier efecto secundario.

Los efectos gastrolesivos varían de unos a otros, así la del ibuprofeno es menor que la del diclofenaco y la de este menor que la del naproxeno.

- *Toxicidad hepática y renal*: Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento pero suele presentarse con más frecuencia con el uso crónico. El riesgo aumenta en aquellos pacientes con determinadas características como edad avanzada, patología renal previa, alteración de la función hepática, tratamiento simultáneo con otros fármacos nefrotóxicos, etc...

Podemos encontrar a la mayoría de los AINE en múltiples presentaciones que van desde cápsulas hasta jarabes¹³.

4.6. Las enfermedades crónicas y el uso de fármacos antiagregantes

La prevalencia de las enfermedades crónicas entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas. Junto a ellas también lo ha hecho el uso de medicamentos que tratan de controlar y prevenir sus posibles complica-

Tabla 2. Fármacos antitrombóticos que se comercializan en España¹⁵.

Antagonistas de la vitamina K	Acenocumarol Warfarina
Antiagregantes plaquetarios	Abciximab Ácido acetilsalicílico

Tabla 3. Fármacos antitrombóticos que se comercializan en España II (continuación)⁵.

Antiagregantes plaquetarios	Cilostazol Clopidogrel Dipiridamol Epoprostenol Eptifibatida Iloprost Prasugrel Ticagrelor Ticlopidina Tirofiban Triflusal
Enzimas	Alteplasa Reteplasa Tenecteplasa Uroquinasa
Heparinas y derivados	Antitrombina α -recombinante Antitrombina III Bemiparina Dalteparina Enoxaparina

Tabla 4. Fármacos antitrombóticos que se comercializan en nuestro país III (continuación)⁵.

Heparinas y derivados	Heparina Nadroparina Tinzaparina
Inhibidores de la trombina	Bivalirudina Dabigatran Desirudina
Inhibidores del Factor X	Apixaban Rivaroxaban
Otros antitrombóticos	Proteína C humana Fondaparinux

ciones a medio y largo plazo, como es el caso del tratamiento con los denominados ACO¹.

El tratamiento con fármacos antitrombóticos, en donde quedan englobados tanto los fármacos del grupo de los antiagregantes plaquetarios el de los anticoagulantes, ha demostrado ser capaz de disminuir entre los pacientes que portan prótesis valvulares cardíacas y aquellos diagnóstica-

dos de fibrilación auricular (FA) o tromboembolismo venoso (TEV), la incidencia tanto de muerte y eventos cardioembólicos como de recurrencias⁵.

4.7. El proceso de coagulación

En condiciones normales la sangre fluye por el sistema circulatorio sin presentar alteraciones, pero ante una lesión o daño en el endotelio vascular de alguno de los vasos sanguíneos^{4,16} se inicia una reacción en cadena denominada proceso de coagulación⁴.

Este mecanismo de defensa innato de muchos organismos se desarrolla a fin de evitar que se produzcan hemorragias mediante la intervención de unas células sanguíneas denominadas plaquetas⁴, a las que también se conoce como trombocitos¹⁵, y de una serie de proteínas a las que se conoce como factores de coagulación. El proceso se desarrolla de la siguiente manera. Ante la presencia de un daño en un vaso sanguíneo las paredes de este se contraen intentando restringir el flujo de sangre del área dañada. A su vez las plaquetas se dirigirán hacia el foco de la lesión agrupándose y liberando una serie de señales químicas que atraerán a otras células junto a las que formarán el denominado tapón plaquetario.

**Imagen 4.** Proceso de coagulación¹⁷.

Los factores de coagulación que habitualmente circulan en sangre de forma inactiva pasan a activarse y comienzan a interactuar entre sí en un orden que se encuentra previamente establecido mediante una serie de reacciones químicas en cadena a las que se les da el nombre de cascada de coagulación¹⁷. De ella resulta la formación de los coágulos de fibrina cuyo objetivo es el de detener el sangrado^{4,17}.

Si uno de estos coágulos llegara a obstruir la luz del vaso sanguíneo en forma de trombo, es entonces cuando se provocaría una isquemia cuyas complicaciones pueden ser potencialmente graves e incluso mortales dependiendo de la región a la que afecten. Tal es el caso de los ac-

cidentes cerebrovasculares (ACV) o los infartos agudos de miocardio (IAM)⁴.

4.8. Antiagregantes plaquetarios

Como ya se ha mencionado en puntos anteriores los antiagregantes plaquetarios⁵ a los que también se les da el nombre de antiplaquetarios¹⁸ quedan englobados junto con los anticoagulantes dentro del grupo de fármacos antitrombóticos⁵.

Los antiagregantes plaquetarios ejercen su acción sobre las plaquetas impidiendo que estas se aglutinen y formen un coágulo sanguíneo^{18,19}. Como ya hemos visto cuando se produce una lesión interna en un vaso sanguíneo las plaquetas se agrupan formando un coagulo a fin de detener la hemorragia, pero en ocasiones este mecanismo de defensa puede resultar muy perjudicial si se pone en marcha sobre superficies donde no debería hacerlo. Tal es el caso de su activación por ejemplo sobre lesiones ateroscleróticas o alrededor de cualquier dispositivo que haya sido necesario implantar a un paciente como los stents, o las válvulas cardiacas artificiales¹⁸. Por ello la acción antiplaquetaria de estos fármacos es de vital importancia en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares¹⁹ tales como las coronarias entre otras y contribuye a reducir tanto su incidencia de muerte como su recurrencia de aquellos pacientes que las padecen.

4.8.1. Tipos de antiagregantes

Los antiagregantes plaquetarios pueden clasificarse atendiendo a su mecanismo de acción en⁵:

- *Inhibidores de la COX-1*: Ácido acetilsalicílico (AAS)^{5,20}. Como consecuencia se inhibe la síntesis de tromboxano A₂ (TXA₂) lo que disminuye la activación posterior reclutamiento de las plaquetas hacia el origen de la lesión en el interior del vaso sanguíneo.
- *Bloqueadores del receptor plaquetario P2Y₁₂*^{5,20}.
 - *Irreversibles*: Ticlopidina, Clopidogrel y Prasugrel.

- *Reversibles*: Cangrelor y Ticagrelor²⁰.

Previenen su unión con el adenosin trifosfato (ADP), que se encuentra en la superficie de las plaquetas, bloqueando de esta manera la activación y agregación plaquetaria⁵.

- *Inhibidores de la glicoproteína (GP) II_b/III_a*: Abciximab, Eptifibatida y Tirofiban. Bloquean su unión al fibrinógeno y al factor de von Willebrand, lo que resulta en que se impida la agregación plaquetaria.
- *Inhibidores de la fosfodiesterasa*: Dipyridanol y Cilostazol.²⁰

4.8.2. Indicaciones y riesgos

Algunas de las indicaciones del tratamiento con antiagregantes son entre otras:

- Prevención de IAM y ACV en aquellos pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP).
- Prevención y/o tratamiento de IAM.
- Prevención de ACV o accidente isquémico transitorio (AIT).
- Tratamiento de aquellos pacientes diagnosticados de angina inestable y síndrome coronario agudo (SCA).
- Tratamiento de aquellos pacientes con estenosis coronaria o en los que se haya realizado una angioplastia con o sin implantación de stent²¹.

Entre los riesgos del tratamiento con antiagregantes plaquetarios podemos citar:

- *Riesgo de sangrado* sobre todo cuando se combinan varios antiagregantes o un antiagregante con un anticoagulante.

El empleo de dos antiagregantes plaquetarios durante un determinado periodo de tiempo y siempre bajo se-

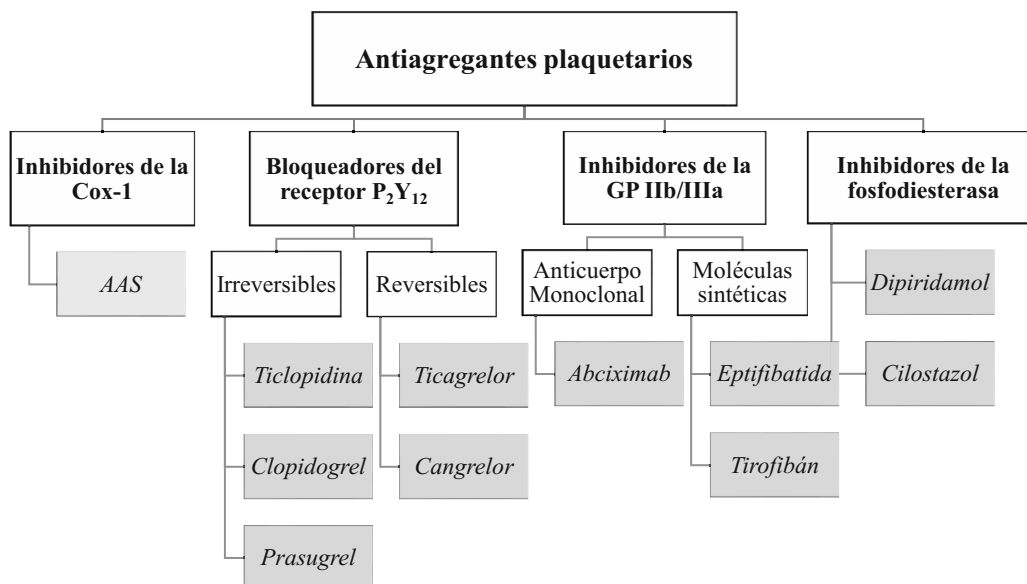


Imagen 5. Clasificación de los antiagregantes atendiendo a su mecanismo de acción²⁰.

guimiento médico suele ser habitual tras la realización de una revascularización coronaria bien a mediante la colocación de un stent o la implantación de un bypass¹⁹. Así a pesar de suponer un aumento en el riesgo de sangrado existen determinadas combinaciones en las que los beneficios superan a los posibles riesgos⁵. Tal es el caso de la asociación de clopidogrel o ticagrelor con AAS¹⁹ en lo que se denomina terapia antiagregante dual o del AAS asociado a heparina en aquellas gestantes que presentan síndrome antifosfolípido a fin de evitar abortos espontáneos de manera repetida⁵.

- *Riesgo de aparición de úlceras gastroduodenales* debido al efecto erosivo que ejercen sobre la mucosa, razón por la cual el tratamiento con antiagregantes suele acompañarse de un protector gástrico¹⁹.

4.8.3. Interacciones farmacodinámicas

Una interacción farmacodinámica tiene lugar cuando la acción de un fármaco afecta a la de otro de tal manera que se modifican los efectos terapéuticos y/o adversos que cabía esperar de cada uno de ellos. Estas suelen ser comunes para los integrantes de un mismo grupo farmacológico, a los que guardan cierta similitud en su estructura química o a aquellos que comparten un perfil tóxico o terapéutico parecido.

Se han descrito interacciones farmacodinámicas importantes entre los antiagregantes plaquetarios y los siguientes fármacos:

- *AINE*. Su administración conjunta aumenta el riesgo de hemorragia así como sus posibles complicaciones. Por ello se deben vigilar los posibles síntomas de sangrados gastrointestinales tales como náuseas, astenia o presencia de sangre en heces. También se menciona la necesidad de controlar la función renal.
- *AAS*. Mención aparte merece el caso del ácido acetilsalicílico. Al uso de AAS junto con otro antiagregante, además del riesgo de sangrado hay que sumarle como posible complicación la del efecto lesivo que puede llegar a producir sobre la mucosa gastrointestinal como integrante del grupo de los AINE que es. Además se describe su pérdida de efectividad cuando se asocia a otros antiinflamatorios como el ibuprofeno por lo que de ser preciso se recomienda su asociación con otro AINE alternativo, (a excepción del ketoprofeno y el naproxeno), como por ejemplo el paracetamol.

Los antiplaquetarios también interactúan con algunas plantas que producen los mismos efectos como es el caso del ajo consumido en gran cantidad⁵.

4.9. Anticoagulantes

En España hay casi un millón de pacientes que se encuentran sometidos a tratamiento con anticoagulantes en lo que se denomina como terapia con anticoagulantes orales (TAO) y su incidencia se incrementa cada año en un 10%³, especialmente entre los mayores de 65 años⁴. Por ello no es de extrañar que los enfermos a los que se les prescriben ya tomen algún otro fármaco⁵.

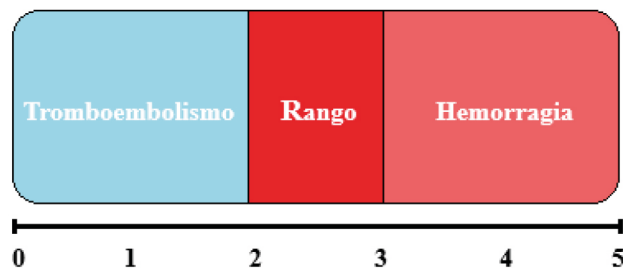


Imagen 6. Acontecimientos clínicos según la intensidad de la anticoagulación (INR)⁴.

El objetivo de los ACO es el de alargar el tiempo de coagulación hasta un intervalo considerado seguro, en el que se evite la formación de trombos sin que a su vez exista riesgo de hemorragia^{3,16}.

Se recomienda el uso preventivo de los ACO a la hora de evitar complicaciones como son:

- Formación de coágulos y émbolos en enfermos con FA.
- Formación de coágulos y émbolos en pacientes con valvulopatías o portadores de válvulas cardíacas mecánicas.
- Profilaxis secundaria en aquellos pacientes que ya han sufrido previamente una Trombosis Venosa Profunda (TVP) o un tromboembolismo pulmonar (TEP)^{4,16}.
- Trombosis en personas diagnosticadas de alguna enfermedad sanguínea hereditaria o adquirida como el déficit de proteína C o Síndrome antifosfolípido entre otras⁴.
- Cirugías complicada o los que requieren inmovilización prolongada¹⁶.

Por otra parte, se contraindica completamente su uso en aquellos pacientes que padezcan:

- Hipertensión arterial grave que no es posible controlar.
- Hemorragias activas.
- Aneurismas cerebrales.
- Hemorragias intracraneales recientes.

4.9.1. Tipos de anticoagulantes

Distinguimos entre dos tipos de anticoagulantes según su vía de administración:

- *Anticoagulantes inyectables*: Suelen emplearse en entornos hospitalarios o tras una intervención quirúrgica y se administran bien por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC):
 - Heparina sódica
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM)
- *Anticoagulantes orales*:
 - *Dicumarínicos o antagonistas de la vitamina K (aVK)*: Anulan la acción de la vitamina K dificultando la formación de coágulos⁴.

Los más utilizados en la actualidad son la warfarina³, cuyo uso se encuentra ampliamente extendido en EEUU y Europa y el acenocumarol (Sintrom®), que predomina en nuestro país^{3,5}.

- *De nueva generación (NACO)*: Inhiben diferentes factores de coagulación⁴.

4.9.2. ACO dicumarínicos

El acenocumarol y la warfarina se utilizan para prevenir y tratar eventos tromboticos tanto arteriales como venosos⁵.

En líneas generales los efectos anticoagulantes de los ACO dicumarínicos aparecen en torno a las 12-24 horas tras su administración y los antitrombóticos aproximadamente a los 3 días desde el inicio del tratamiento⁴. Debido a la acción lenta tanto a la hora de iniciar como del finalizar sus efectos, ante situaciones que puedan implicar riesgo de hemorragia y en la que sea necesario disminuir o anular su efecto como por ejemplo en el caso de una intervención quirúrgica, puede ser necesario indicarle al paciente que los sustituya por la administración en su lugar de HBPM.

La diferencia entre ambos responde a cuestiones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre las que podemos mencionar:

- La warfarina es mucho más lenta que el acenocumarol a la hora de iniciar su acción sobre los factores de coagulación.
- La warfarina tarda unos 3 o 4 días en alcanzar el rango adecuado de anticoagulación mientras que el acenocumarol lo hace en unas 36 h.
- Una vez suspendido del tratamiento el efecto de la warfarina se prolonga más en el tiempo que el del acenocumarol, lo que tiene especial importancia en los casos en los que es necesaria la realización de maniobras invasivas³.

4.9.3. Manejo de los pacientes sometidos a TAO con aVK

Los pacientes en tratamiento con los ACO dicumarínicos deberán someterse a controles periódicos mediante pruebas de laboratorio^{1,3,16} ya que su efecto puede verse alterado tanto por factores relacionados con el propio paciente como por interacciones que pueden suceder en su medio interno¹.

Tabla 5. Rango INR recomendado según diagnóstico clínico⁴.

Diagnóstico	Rango INR
Fibrilación auricular aislada	2.0 - 3.0
Trombosis venosa o embolia pulmonar	2.0 - 3.0
Valvulopatías con fibrilación auricular	2.5 - 3.5
Prótesis valvular mecánica	2.5 - 3.5
Alteraciones genéticas de la coagulación	2.0 - 3.0
Síndrome antifosfolípido	2.5 - 3.5

Mediante un análisis de sangre se medirá lo que se conoce como tiempo de protrombina (TP) o de Quick³, cuyo resultado se expresa con las siglas en ingles de International Normalized Ratio (INR) lo que quiere decir cociente normalizado internacional⁴.

El INR nos permite conocer el tiempo que tarda en formarse un coágulo y de ésta manera calcular la pauta de dosificación adecuada para cada paciente. En las personas anticoaguladas el INR oscila entre los valores de 2 y 3,3, 2,2 dependiendo de la enfermedad para la que se le haya indicado el TAO⁴, (excepto en prótesis valvulares mecánicas situado entre 2,5 y 3,5). Este intervalo es lo que no se conoce como índice o rango terapéutico²². Un INR inferior nos indicará que el efecto anticoagulante es insuficiente mientras que por encima de éste rango implica riesgo de hemorragia. En pacientes que no están anticoagulados el INR se encuentra próximo o igual a 1.

El control de los pacientes sometidos a TAO era llevado a cabo en un principio por su hospital de referencia, concretamente por el equipo de hematología, sin embargo en la actualidad esta competencia ha pasado a ser también de los equipos de Atención Primaria siempre y cuando los valores de INR se mantengan estables³. Para ello cuentan con coagulómetros portátiles que con tan sólo una muestra de sangre capilar son capaces de obtener el valor INR^{3,4}. No es necesario que los pacientes se encuentren en ayunas para realizarse el control⁴.

Previo a la realización de la analítica se valorará el seguimiento del TAO por parte del paciente, momento en el que se podrán desarrollar acciones educativas que aumenten los conocimientos de los pacientes fomentando su autocuidado y mejorando con ello su calidad de vida y la adherencia al tratamiento²².

La regularidad de los controles, que serán llevados a cabo por el personal de enfermería,^{4,22} dependerá de los valores de INR del paciente⁴. En muchos casos este valor no se mantiene constante dentro del intervalo terapéutico indicado por factores entre los que podemos señalar la edad, la alimentación habitual y más concretamente por la interacción que se produce con la toma de otros fármacos⁵. Por ello en aquellos casos en los que los resultados sean muy variables se realizarán controles con mayor frecuencia mientras que en el resto bastará con hacerlo cada 4 o 6 semanas⁴.

Atendiendo al resultado obtenido se le entregará a cada paciente una hoja personalizada con la pauta diaria que deberá autoadministrarse el mismo o en su defecto el cuidador a cargo, y que deberá tener lugar cada día más o menos a la misma hora^{3,4}. Se recomienda que la toma se produzca una hora antes de las comidas, manteniendo una dieta similar y evitando la ingesta de ciertas plantas medicinales por cuenta propia.

Se debe considerar que en aquellos pacientes con enfermedades hepáticas, estados hipermetabólicos o que padezcan hipertiroidismo, todo lo cual conlleva la disminución de la síntesis de los factores de la coagulación, el efecto de los fármacos dicumarínicos puede verse incrementado⁵.

4.9.4. Seguridad de los ACO dicumarínicos

El Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos Español (IMSPE) incluye a los ACO dentro del grupo de medicamentos de alto riesgo ya que fuera del margen terapéutico de INR pueden causar daños muy graves³. Aparte de esto, como se ha mencionado anteriormente interactúan con gran cantidad de fármacos y alimentos que alteran la respuesta anticoagulante del paciente^{3,16}.

4.9.4.1. Interacciones farmacodinámicas

En el caso de los antagonistas de la vitamina K estas pueden darse con los antiagregantes plaquetarios, con el grupo de las heparinas y derivados, con los inhibidores de la trombina, los inhibidores del factor X y con otros antitrombóticos.

Otras sustancias a considerar son:

- **Antibióticos:** Los antibióticos que repercuten sobre la flora intestinal como las penicilinas, las cefalosporinas o las quinolonas entre otros pueden interactuar con los aVK como consecuencia de la alteración de la microbiota, ya que esta juega un importante papel en la producción de vitamina K y su posterior absorción en el intestino.
- **AINE:** Los AINE tienen efecto como antiagregantes plaquetarios⁵ por lo que su combinación con los ACO dicumarínicos aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas especialmente en el tracto gastrointestinal superior, al inhibir estos la acción de la COX tanto en su isoforma COX-1 como COX-2, (aunque los inhibidores de la COX-2 causan menos sangrado)². Esta complicación puede verse agravada por los efectos lesivos que también producen los AINE sobre la mucosa gastrointestinal⁵.

Tabla 6. AINE permitidos junto con la toma de aVK I⁴.

AINE	Diclofenaco (Voltaren®)
	Aceclofenaco (Airtal®)
	Ibuprofeno (Espidifen®),
	Indometacina (Inacid®)
	Paracetamol (Gelocatil®, Termalgin®, Efferalgan®,...)
	Metamizol (Nolotil®)
	Ketorolaco (Toradol®)
	Ácido Mefenámico (Coslan®)
	Fenoprofen
	Nabumetona
	Dextropropoxifeno
	Nimesulida
	Codeína
Dihidrocódina	

Por ello cuando sea necesario la administración conjunta de ambos fármacos deberemos elegir la opción más adecuada⁶ y durante el menor tiempo posible considerando que la adición de un inhibidor de la bomba de protones al tratamiento farmacológico que reciba el paciente podría ayudar a reducir el riesgo de hemorragia gastrointestinal². De todas formas se deberá vigilar estrechamente cual-

Tabla 7. Analgésicos y antiinflamatorios que potencian el efecto de los anticoagulantes orales dicumarínicos⁴.

Analgésicos	AAS (Aspirina®, Tromalyt®, Adiro®) Salicilatos y derivados Tramadol
Antiinflamatorios	Fenilbutazona Indometacina Naproxeno (Antalgin®) Piroxicam

quier indicio de sangrado, sobre todo gastrointestinal, así como la aparición de debilidad, náuseas y sangre en heces y se monitorizará estrechamente el tiempo de protrombina y el INR mientras se alargue en el tiempo el tratamiento conjunto de ambos fármacos⁵.

- **Fitoterapia:** Algunas plantas medicinales también son capaces de ejercer su efecto sobre los aVK pese la concepción errónea de la inocuidad de la fitoterapia. Así plantas como el té verde o negro reducirán el efecto anticoagulante debido a su contenido en vitamina K, mientras que otros como la manzanilla o la pasiflora lo aumentarán dado su efecto cumarínico.

Se han descrito casos de pacientes que al empezar a prescindir de tomar varias infusiones al día con alguna de las plantas anteriormente citadas vieron cómo se modificaba sustancialmente su nivel de INR en menos de una semana⁵.

Por todo lo anteriormente descrito el paciente sólo debe tomar aquellos fármacos que se le hayan prescrito expresamente y debe consultar la inclusión de cualquier otro medicamento incluso de los productos que se encuentra a la venta en herbolarios^{3,4,23} como las plantas medicinales⁴, ya que debido al estrecho intervalo terapéutico de los ACO dicumarínicos su efecto farmacológico podría verse alterado⁵.

En caso de necesitar un analgésico de manera puntual, podrá tomar los compuestos por paracetamol sin sobrepasar los 2 gramos diario^{3,4}. Algunos autores también señalan como alternativa el uso de metamizol o ketorolaco⁴.

En cada control deberá comentarle al enfermero responsable si se le ha añadido o retirado cualquier tratamiento de los que venía tomando²³.

La administración de medicaciones intramusculares está contraindicada por el alto riesgo de que puedan producirse hematomas importantes^{3,4}.

4.9.4.2. Interacciones alimentarias

Los pacientes a tratamiento con ACO dicumarínicos podrán comer de todo dentro del marco de una dieta equilibrada. Aun así deben tener en cuenta que la ingesta de alimentos con diferentes proporciones de vitamina K en su composición podría alterar el efecto de los anticoagulantes orales, por lo que es importante que sepan iden-

Tabla 8. Clasificación de alimentos según su contenido en vitamina K³.

Alto contenido en vitamina K	Moderado contenido en vitamina K	Bajo contenido en vitamina K
Acelgas, espinacas, grelos	Zanahorias, apio, tomate	Plátano, sandía, naranja, pera
Garbanzos, guisantes	Setas, cebolla, pistacho	Almendras, avellanas, nueces
Aceite de oliva y de soja	Uvas, ciruelas, manzanas	Huevos, leche, yogur, nata
Judías, semillas	Habichuelas, lechuga	Mantequilla, harina de trigo
Ortigas, piel de pepinos, algas	Margarina, mahonesa	Carnes, pescados, arroz, pasta

tificar cuáles son estos alimentos para de esta manera llevar una ingesta similar cada semana^{3, 4, 23, 24}.

Así aquellos con un alto contenido de vitamina K como las espinacas pueden dar lugar a una disminución del efecto anticoagulante, mientras que por el contrario las dietas pobres en alimentos ricos vitamina K, pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes⁵. Si no se tiene en cuenta esto la dosis de ACO establecida previamente puede resultar insuficiente o excesiva con los riesgos que ello conlleva²³. Esto no quiere decir que deba prescindir de ellos si no cuidar el equilibrio con el que los ingiere²⁴.

En caso de desear iniciar una dieta deberá comentarlo con su médico³.

El consumo excesivo de alcohol potencia el efecto de los ACO y si se realiza de manera habitual puede llegar incluso a inhibirlo^{3,4}. El consumo de tabaco por su parte puede atenuar el efecto del anticoagulante debido a su contenido en vitamina K^{4,23}.

4.9.4.3. Alteraciones gastrointestinales

En caso de que el paciente vomite poco después de haber tomado la medicación debe volver a tomarla de nuevo³.

Si presenta diarrea iniciar dieta astringente y comunicárselo a su médico de atención primaria puesto que si la situación se prolonga puede ser posible que hubiera que ajustarle la dosis^{3,4}.

4.10. Nuevos anticoagulantes orales (NACO)

Desde el año 2008 a los ACO clásicos (acenocumarol y warfarina) se le han sumado nuevas opciones terapéuticas a la hora de prevenir eventos tromboticos a los que se les conoce como nuevos anticoagulantes orales (NACO) o también como anticoagulantes de acción directa (ACOD).

En nuestro país se han ido introduciendo algunos de estos fármacos como son el dabigatrán (Pradaxa®), el rivaroxabán (Xarelto®), el apixabán (Eliquis®) o el edoxabán (Lixiana®).

Entre las características que los definen cabe citar:

- Los ACOD actúan específicamente sobre la cascada de coagulación³ y a diferencia de los anticoagulantes tradicionales poseen un menor riesgo de complicaciones hemorrágicas graves²⁵.
- No interactúan con otras medicaciones ni alimentos a diferencia de los ACO, lo que permite establecer dosis fijas

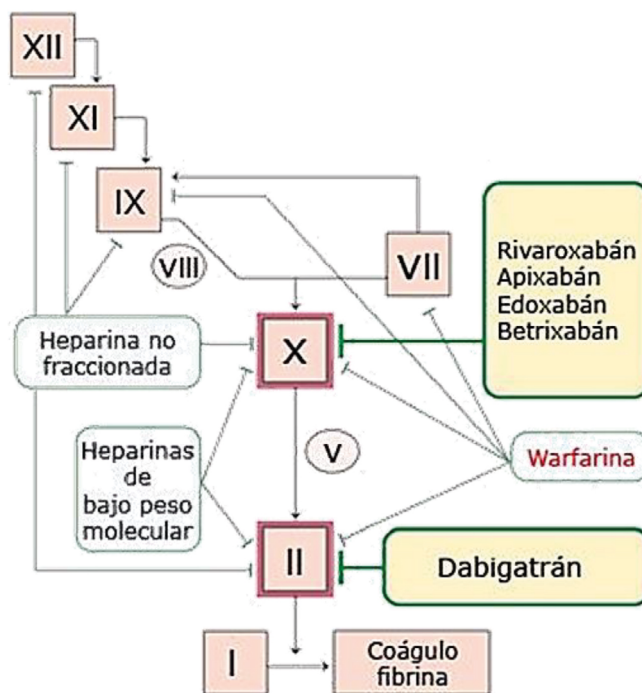


Imagen 7. Factores de coagulación sobre los que actúan los diferentes ACO clásicos y NACO³.

sin necesidad de realizar controles periódicos de coagulación que las vayan ajustando en relación con el INR paciente^{3, 6, 24}.

- La rápida acción de los ACOD tanto para iniciar como para concluir sus efectos hace posible que no sean necesarias las terapias puente con HBPM³ y no son teratogénos²⁵.

La desventaja de este grupo de nuevos anticoagulantes reside en su elevado coste, lo que obliga a limitar su prescripción entre los pacientes que precisan de este tipo de tratamientos^{3,25}.

4.10.1. Dabigatrán

El dabigatrán inhibe directamente la acción de la trombina de manera que impide que el fibrinógeno se convierta en fibrina dentro del marco de la llamada cascada de coagulación. El resultado de esto es que se dificulta la formación de trombos⁵.

Tras su administración, tarda de 0,5 a 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima con una semivida de unas 12 a 14 h²⁶.

Tabla 9. Principales diferencias farmacológicas entre los ACO Clásicos y los ACOD³.

	ACO Clásicos, dicumarínicos o aVK	ACOD
Inicio de la acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fija
Interacciones alimenticias	Sí	No
Interacciones farmacológicas	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta
Antídoto	Sí	Sí

A diferencia de los ACO dicumarínicos este nuevo anticoagulante no se metaboliza por los isoenzimas del citocromo P450 lo que resulta en que posea una menor capacidad a la hora de interactuar con otros fármacos.

Una vez se metaboliza se elimina principalmente a través de la orina (85%) por lo que se está contraindicado en aquellos pacientes con insuficiencia renal grave⁵. En pacientes de más de 100kg su concentración plasmática al final del intervalo entre dosis puede verse disminuida hasta en un 20%. Está contraindicado durante el embarazo²⁶.

Hoy en día y debido al reciente inicio de su prescripción aún no se dispone de mucha información sobre el y todo lo que se sabe deriva de los resultados de investigación clínica que se han realizado en base al conocimiento de sus propiedades, pero parece ser que sus interacciones farmacodinámicas son las mismas que las que se han observado en otros antitrombóticos como son:

- Aumento del riesgo de hemorragia con los AINE de vida media superior a 12 horas.
- Contraindicación de asociación con otros anticoagulantes excepto con la heparina no fraccionada que se utiliza en el mantenimiento de los catéteres venosos centrales
- Contraindicación de asociación con antiagregantes plaquetarios como los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, la ticlopidina o el clopidogrel,

En cuanto a sus interacciones farmacocinéticas la administración simultánea de este fármaco junto con aquellos capaces de modificar la acción de la glicoproteína p (Gp-P) conducirá a una alteración en la absorción del mismo por exceso o por defecto, lo afectará a su nivel plasmático. Por ende será recomendable que en estos casos se realice una monitorización estrecha de su efecto anticoagulante.

4.10.2. Rivaroxabán

El rivaroxaban inhibe directamente al factor Xa de coagulación.

Tras su administración por vía oral se absorbe casi completamente sin que el pH gástrico influya sobre ello⁵ alcanzan-

do su concentración plasmática máxima transcurridas de 2 a 4 horas con una semivida que varía dependiendo de la edad del paciente. Así para los más jóvenes se estima que esta sea de unas 5 a 9 horas, aumentando en la población anciana de 11 a 13 h²⁶.

Se metabolizado por los isoenzimas del citocromo P450 eliminándose principalmente por vía renal (66%) aunque también y en un menor porcentaje por vía biliar⁵.

En pacientes de menos de 50 kg su exposición es un 25% superior, mientras que en aquellos que superan los 120 kg esta disminuye en un 25%. Está contraindicado durante el embarazo²⁶.

Al igual que ocurre con el dabigatrán no se dispone de mucha información sobre él y posee interacciones farmacodinámicas similares:

- Aumento del riesgo hemorrágico en el uso simultáneo junto con los AINE.
- Aumento del riesgo hemorrágico al asociarlo con otros anticoagulantes como la heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, hirudinas, enzimas trombolíticas y antagonistas de la vitamina K.
- Contraindicación de asociación con antiagregantes plaquetarios como los antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina o clopidogrel.

En cuanto a interacciones farmacocinéticas se contraindica su administración junto a fármacos capaces de modificar la acción del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y de la Gp-P por aumento del riesgo de hemorragia en el caso de aquellos que la inhiben o por el contrario de la disminución del efecto anticoagulante en el de aquellos que la inducen.

4.10.3. Apixabán

Una vez administrado por VO el apixaban se absorbe de manera rápida alcanzando el pico de su concentración plasmática trascurridas unas 3 o 4 horas⁵ con una semivida de unas 12 horas²⁶.

Su unión se produce mayoritariamente a proteínas plasmáticas. Se elimina por varias vías entre las que la renal supone alrededor de un 27%⁵.

En pacientes de menos de 50 kg su exposición es un 30% superior, mientras que en aquellos que superan los 120 kg esta disminuye en un 30%. Está contraindicado durante el embarazo²⁶.

Tal y como ocurre con los anteriores ACOD no se dispone de mucha información sobre él, tan sólo de los datos recogidos durante los ensayos clínicos y los estudios previos a su venta al público.

Así si hablamos de interacciones farmacodinámicas cabe volver a mencionar: aumento del riesgo hemorrágico en el uso simultáneo junto con los AINE, así como con otros anticoagulantes y antiagregantes.

Tabla 10. *Propiedades farmacocinéticas de los anticoagulantes orales de acción directa I²⁶.*

Aspectos	Dabigatrán	Apixabán	Rivaroxabán	Edoxabán
Biodisponibilidad	6,5%	50%	Con alimentos, ≥ 80%	62%
Pico de concentración plasmática máxima	0,5-2 h	3-4 h	2-4 h	1-2 h
Unión a proteínas plasmáticas	35%	87%	92-95%	55%
Metabolismo por parte del CYP3A4	No	25%	66%	< 4%
Interacción con transportadores	GP-P	GP-P, BCRP	GP-P, BCRP	GP-P
Eliminación renal	85%	27%	66%	35%
Semivida	12-14 h	12 h	5-9 h en jóvenes; 11-13 h en ancianos	10-14 h
Alimentos	Prolongan el tiempo hasta alcanzar el pico de concentración máximo (2 h)	No	Sí	No
Interacciones con fármacos	Inhibidores/inductores de la GP-P	Inhibidores/inductores de la GP-P y del CYP3A4	Inhibidores/inductores de la GP-P y del CYP3A4	Inhibidores potentes de la GP-P
Peso	La concentración plasmática entre dosis disminuye en pacientes con peso > 100 kg	Mayor exposición en pacientes de menos de 50 kg y menor en los de más de 120 kg	Mayor exposición en pacientes de menos de 50 kg y menor en los de más de 120 kg	La exposición aumenta en pacientes de menos de 60 kg
Embarazo	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado

Lo mismo ocurre respecto a sus interacciones farmacocinéticas administrado conjuntamente a fármacos que modifiquen la acción del CYP3A4 y de la Gp-P⁵.

4.10.4. Edoxabán

El Edoxabán inhibe directamente al factor Xa de coagulación lo que disminuye la producción de trombina y alarga el tiempo de coagulación disminuyendo el riesgo de formación de trombos. También disminuye la actividad de la protrombinasa.

Se administra por VO²⁷ alcanzando en 1 o 2 horas su máxima concentración plasmática con una semivida de unas 10 a 14 horas.

A diferencia de otros inhibidores del Xa, el edoxaban apenas se une a proteínas plasmáticas. Su eliminación tiene lugar por las vías renal (35%) y biliar.

Su exposición aumenta en aquellos pacientes con un peso inferior a 60 Kg. Está contraindicado durante el embarazo²⁶.

Al igual que ocurre con el resto de los ACOD tampoco se dispone de mucha información sobre el⁵.

Se debe limitar su dosis en aquellos pacientes con insuficiencia renal, bajo peso o en tratamiento con inhibidores de la Gp-P²⁷.

En relación a sus posibles interacciones farmacocinéticas se sabe que el citocromo P450 3A4 al contrario de lo que ocu-

rre con otros anti-Xa no modifica su acción, lo que puede interpretarse como un menor riesgo a la hora de que puedan producirse interacciones con otros fármacos²⁶.

4.11. Expectativas en la investigación de los anticoagulantes del futuro

El extenso uso de fármacos antitrombóticos sobre todo por vía oral que tiene lugar hoy en día, unido a los problemas de seguridad que pueden acarrear consecuencias de índole vital para los pacientes a los que se les prescriben, ha llevado al desarrollo de la investigación de nuevos fármacos.

El objetivo en la búsqueda de nuevos anticoagulantes se enfoca en llegar a desarrollar un anticoagulante ideal que cuente con una serie de características entre las que se encuentren:

- Administración por vía oral.
- Inicio de acción inmediato
- Vida media reducida
- Farmacocinética predecible
- Farmacodinámica estable
- En caso de que pudiera ser preciso existencia de un antídoto asequible.

Esta demanda ha dado lugar a la aparición del grupo de nuevos anticoagulantes orales visto en los apartados an-

teriores con fármacos como el dabigatrán o el apixabán que sin llegar a alcanzar las propiedades perfectas son más seguros, aunque no llegan a estar exentos, en cuanto a posibles interacciones farmacológicas comparados con los tradicionales ACO dicumarínicos⁵.

5. CONCLUSIONES

El volumen de pacientes a tratamiento con anticoagulantes orales es cada vez mayor debido al aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas¹.

El seguimiento de los pacientes anticoagulados con ACO clásicos, (sintron y warfarina) se llevará a cabo en los centros de Atención Primaria siempre y cuando los valores de INR se mantengan estables³.

La labor educativa en el paciente anticoagulado es fundamental para que este pueda contribuir de forma activa sobre el control del correcto seguimiento del tratamiento evitando así posibles complicaciones y mejorando con ello su calidad de vida²².

Los ACOD son una nueva generación de anticoagulantes orales³ que presentan múltiples ventajas frente a los ACO clásicos. La limitación de su prescripción reside en su elevado coste^{3,25}.

En caso de que un paciente anticoagulado precise de algún fármaco analgésico se deberá tener en cuenta que la toma simultánea de los ACO con algunos AINE supone un importante aumento en el riesgo de hemorragia¹⁴. Por lo que si no hubiera otra opción debería elegirse la opción más adecuada y durante el menos tiempo posible considerando la adición de un protector gástrico².

El extenso uso de fármacos antitrombóticos que tiene lugar hoy en día ha llevado a desarrollar nuevos anticoagulantes que aunque no llegan a alcanzar las propiedades perfectas son más seguros que los ACO tradicionales⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. La adhesión farmacológica y el conocimiento de los pacientes anticoagulados. Remigio Figueiredo T. et al. *Av Enferm.* 2018; 36 (2): 143-152.
2. Vazquez SR. Drug-drug interactions in an era of multiple anticoagulants: a focus on clinically relevant drug interactions. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018 Nov 30;2018(1):339-347.
3. ¿Es factible una intervención educativa de enfermería para mejorar el índice internacional normalizado-INR en pacientes anticoagulados?. Estévez Valencia L, Santiago Janeiro E, Hernández Gómez MA, Alves Pérez MT. *Biblioteca Lascasas*, 2018; v14: e11985.
4. El paciente anticoagulado. Guía básica con recomendaciones en relación al tratamiento con anticoagulantes orales. Jorge Araujo P. *Biblioteca Lascasas*, 2018; v14: e11740.
5. Girona Brumos, Lourdes. Interacciones farmacológicas de la terapia anticoagulante y antiagregante. [Internet]. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2014 [acceso 5 de septiembre de 2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/interacc2014/InteraccionesFarmacologicas_pr.pdf
6. Ilomäki J, Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Rikala M, Kirkpatrick CM, Korhonen MJ. Analgesic use before and after oral anticoagulant initiation a population-based study in Finland. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jun;71(6):723-732.
7. Hamilton K, Davis C, Falk J, Singer A, Bugden S. High risk use of OTC NSAIDs and ASA in family medicine: A retrospective chart review. *Int J Risk Saf Med.* 2015;27(4):191-9.
8. Guirao Goris, S. J. A. Utilidad y tipos de revisión bibliográfica. *ENE Revista de Enfermería.* 2015;9(2):1-10.
9. Zamora Pasadas M, Ballesteros Ramírez R. Atención integral al dolor. Jaen: Formación Alcalá; 2016.
10. Dolor. com. [Internet]. Madrid: Fundación Grünenthal España; 2017 [acceso el 1 de marzo de 2019]. Clasificación del dolor. Disponible en: <https://www.dolor.com/clasificacion-dolor.html>
11. SEMFYC. Documento de consenso. La atención al paciente con dolor crónico no oncológico (DCNO) en atención primaria (AP) [acceso el 30 de noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/06/DOCUMENTO-CONSENSO-DOLOR-17-04-A.pdf>
12. Dolor. com. [Internet]. Madrid: Fundación Grünenthal España; 2017 [acceso el 2 de marzo de 2019]. ¿Cómo describiría su dolor?. Disponible en: <https://www.dolor.com/describir-su-dolor.html>
13. 1aria [Internet]. A Coruña: La Asociación 1aria; c2009-2013 [acceso el 13 de febrero de 2019] La escalera analgésica de la OMS y los fármacos del dolor. Disponible en: <https://www.1aria.com/contenido/dolor/programa-dolor/dolor-tratamiento/dolor-tratamiento-escalera-oms-farmacos?name=dolor/programa-dolor/dolor-tratamiento/dolor-tratamiento-escalera-oms-farmacos>
14. Kury Valle D. ALERGIA/INTOLERANCIA A ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. [monografía en Internet]. Valencia: Servicio de alergia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe; 2016. [acceso 1 de marzo de 2019]. Disponible en: http://www.alergialafe.org/descargas/medicamentos_hosp/ALERGIA-INTOLERANCIA%20ANTIINFLAMATORIOS%20NOESTEROIDEOS%20%28AINEs%29-1.pdf
15. MedlinePlus [Internet]. Rockville Pike, Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU; 2019 [acceso el 28 de noviembre de 2019]. Problemas plaquetarios. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/plateletdisorders.html>
16. Cascalho Serra, Isaura da Conceição; Nobre Ribeiro, Lurdes da Conceição Afonso; Parreirinha Gemitto, Maria Laurência Grou; Parreira Mendes, Felismina Rosa.

Manejo terapéutico de los usuarios con terapia anti-coagulante oral. *Enferm Global -Esp-*. 2016. 15(1):10-38

17. Federación Mundial de la Hemofilia. Trastornos de la coagulación. El Proceso de la coagulación. Enero de 2014. Federación Mundial de Hemofilia 1425, boul. René-Lévesque Ouest, bureau 1200, Montréal, Québec H3G 1T7, Canada http://elearning.wfh.org/elearning-centres/inherited-bleeding-disorders/#clotting_process
18. Texas Heart Institute. Terapia antiplaquetaria [Internet]. Bertner Avenue Houston, Texas: Texas Heart Institute [acceso el 28 de noviembre de 2019]. <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/terapia-antiplaquetaria/>
19. Fundación Española del Corazón. [Internet] Madrid: Fundación Española del Corazón; 2019 [acceso 25 de noviembre de 2019]. Antiagregantes. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/tratamientos/antiagregantes.html>
20. Ashvarya Mangla, MD., Saurabh Gupta, MD. Terapia antiplaquetaria. Crawford M. Diagnóstico y Tratamiento en Cardiología. 4ª edición. McGraw-Hill; 2015
21. MedlinePlus [Internet]. Rockville Pike, Bethesda: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE. UU; 2019 [acceso el 25 de noviembre de 2019]. Medicamentos antiplaquetarios - inhibidores P2Y12. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000100.htm>
22. Eiré Pérez, María; Morenza Fernández, José Luis; Díaz Grávalos, Gabriel J. Prevalencia de pacientes en rango terapéutico en la anticoagulación oral con dicumarínicos. *Evidentia*. 2016 jul-dic; 13(55-56).
23. Escaño Cardona, Virginia; Caballero León, María De-seada; Rebola González, Pablo. Cuidados de un paciente con baja adherencia al tratamiento con anticoagulación oral. *Ética de los Cuidados*. 2014 ene-jun; 7(13).
24. Quesada Sánchez, Trinidad; Cano Burgos, Silvia; Ruiz González, Nuria; Zurita Torres, M^a Dolores; Corpas Rodríguez, Cristina. Estoy anticoagulado ¿Puedo tomar cualquier alimento en mi dieta?. *Evidentia*. 2015 abr-jun; 12(50)
25. José M. Lobos Bejarano JPGyDVO. El médico de familia ante las barreras en la prescripción de los nuevos anticoagulantes orales: heterogeneidad, inequidad y confusión. Posicionamiento de las Sociedades Científicas de Atención Primaria en España. *Atención Primaria*, Elsevier España. 2014; 46.
26. Tamargo J. Edoxaban: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties. *Rev Esp Cardiol* 2016;16 Supl 1:60-6 <https://www.revespcardiol.org/es-edoxaban-propiedades-farmacocineticas-farmacodinamicas-articulo-S1131358716300176?redirect=true>
27. Vademecum. Edoxaban [Internet]. Cochabamba, Madrid: Vidal Vademecum Spain; 2019 [acceso el 28 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-EDOXBAN-B01AF03>

+ Publicación Tesina

(Incluido en el precio)



Máster en dirección y gestión sanitaria



Certificado



Universidad
Isabel I

1500
HORAS

60
ECTS