



Interpretación tridimensional del factor de coagulación VIII, proteína (FVIII)

Objetivos:

1. Discutir brevemente el trasfondo de la cascada de coagulación.
2. Comparar y contrastar los agentes anticoagulantes disponibles actualmente como alternativa.
3. Discutir el rol clínico del farmacéutico en el manejo y uso adecuado de los agentes anticoagulantes.
4. Discutir los aspectos más relevantes de los anticoagulantes que un técnico de farmacia debe reconocer.

ACTUALIZACIÓN DE ASPECTOS RELEVANTES SOBRE LA UTILIZACIÓN DE ANTICOAGULANTES



*Raquel Lozada, Pharm.D., R.Ph., CGP | Certified in Antimicrobial Stewardship
Clinical Pharmacist - Centro Cardiovascular de Puerto Rico y el Caribe
Clinical Assistant Professor - NOVA Southeastern University*

Esta educación continua pretende actualizar los aspectos y atributos más relevantes en el tratamiento con fármacos anticoagulantes.

Introducción

Los anticoagulantes, como su propio nombre indica, son fármacos que inhiben la acción de los factores de coagulación de la sangre o interfieren en la síntesis de dichos factores, evitando por tanto la formación de coágulos.

Desde su lanzamiento, la cantidad y disponibilidad de agentes anticoagulantes en el mercado ha evolucionado significativamente. Para la década de 1960 Robert Gwyn Macfarlane reconocido hematólogo de Inglaterra, propuso un modelo de coagulación compuesta por una serie de etapas secuenciales, en las que la activación de un factor de coagulación a saber de dos vías interrelacionadas: el sistema extrínseco y el sistema intrínseco. (Figura 1)

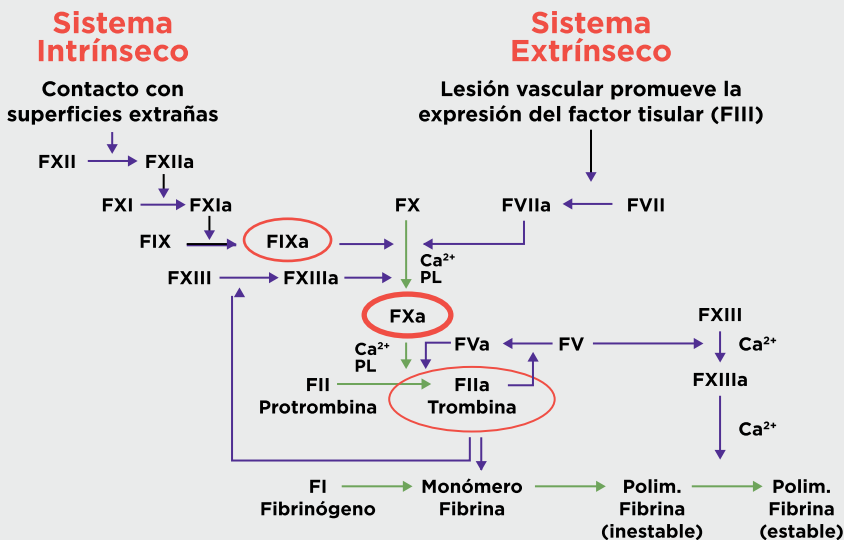


Figura 1. Cascada Modelo de Coagulación, Macfarlane R. Nature 1964; 202: 498

activa al siguiente generando una trombina activa que convierte fibrinógeno en fibrina que es el componente estructural del coágulo. El proceso de coagulación consta

Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de los factores de coagulación por diferentes mecanismos de acción.

La indicación de un tratamiento con anticoagulantes puede deberse a múltiples causas, las más frecuentes son la fibrilación auricular, la enfermedad valvular y la trombosis venosa. El objetivo principal de esta terapia es prevenir la formación de coágulos en el torrente sanguíneo produciendo un aumento en la calidad de vida y sobrevida de nuestros pacientes.

Las patologías que requieren de agentes anticoagulantes para su tratamiento, son generadas por una activación no deseada de la coagulación, que a su vez condiciona la formación de trombos dentro del circuito vascular (venas, arterias o cavidades cardíacas). Según las diferentes entidades patológicas deberemos seleccionar el tratamiento anticoagulante adecuado, alcanzar los niveles de anticoagulación indicada, definir el tiempo de dicho tratamiento, determinar los controles según el

medicamento usado, evaluar el riesgo versus el beneficio de la terapia, etcétera.

En la actualidad disponemos de fármacos anticoagulantes clásicos (heparinas y warfarina) además de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa como opciones farmacológicas para el tratamiento. Las apariciones de nuevos anticoagulantes han motivado esta revisión actualizada de indicaciones y uso adecuado en el tratamiento con estos agentes (Figura 2).

Los anticoagulantes orales clásicos han sido utilizados durante muchos años pero características como su perfil de interacciones con otros fármacos, la dieta alimenticia, índice terapéutico estrecho, riesgo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar del control, entre otras, son algunos de los factores que hacen de este tratamiento uno complejo, de ahí la relevancia de la búsqueda de nuevas opciones más seguras para el paciente.

La investigación se ha centrado en la búsqueda de un fármaco que se ajuste al perfil del anticoagulante ideal y su efecto en diferentes puntos de la cascada de coagulación incluyendo: la inhibición directa de

la trombina, inhibición del factor Xa, del complejo factor VIIa-factor tisular y del complejo factor VI-IIa. El perfil de un anticoagulante ideal incluye las siguientes características: respuesta a dosis, no requerir ajuste en dosis, biodisponibilidad rápida y elevada, administración por vía oral y parenteral, disponibilidad de un antídoto seguro, bajo índice de episodios hemorrágicos, mínima interacción con medicamentos y alimentos, baja unión no específica a proteína plasmática, ausencia de efectos secundarios y costo-efectividad.

En la última década se ha desarrollado de forma intensiva nuevos anticoagulantes con mecanismos de acción más específicas, más eficaces, con mayor margen terapéutico de forma que no necesiten control de laboratorio, menores efectos secundarios y que puedan ser administrados por vía oral. Los nuevos anticoagulantes se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción, dirigidos a la inhibición del FIIa (trombina) o del FXa.

Dado al aumento en la cantidad de anticoagulantes disponibles, es preciso entender la farmacología, la farmacocinética, la farmacodinámica

y su papel terapéutico. Las opciones disponibles en el mercado serán discutidas en el siguiente artículo para actualizar nuestros conocimientos y poder contribuir al uso adecuado de los mismos en beneficio de nuestros pacientes.



TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE PARENTERAL

1. HEPARINA NO FRACCIONADA

La heparina es un anticoagulante parenteral ampliamente utilizado en la medicina clínica. Es un glicosaminoglicano compuesto de cadenas de residuos de D-glucosamina y un ácido urónico alternados; su peso molecular oscila entre 5.000-30.000 daltons. La heparina estándar es lo suficientemente grande en peso molecular para unirse a la trombina, lo que incrementa la especificidad de la inhibición hacia esta.

Mecanismo de acción

La heparina ejerce su acción anticoagulante mediante la estimulación de la actividad de la antitrombina III (ATIII). Esta acción de la heparina se debe a una secuencia de un pentasacárido único con alta afinidad de unión a la ATIII.

Farmacocinética

Debido a que la heparina tiene una carga altamente negativa, se une a una variedad de proteínas plasmáticas (por ejemplo, glicoproteína-histidina Rish, vitronectina, lipoproteínas, fibronectina, fibrinógeno, factor plaquetario⁴, factor de von Willebrand). La variabilidad en los niveles plasmáticos de las proteínas de unión a heparina en pacientes con enfermedades tromboembólicas es responsable del efecto anticoagulante impredecible de la heparina.

El metabolismo de la heparina es complejo. La heparina es metabolizada por un mecanismo de orden cero rápido, seguido por una eliminación renal de primer orden más lento. En la fase de orden cero, la heparina se une a la superficie de las células (como los macrófagos y las células

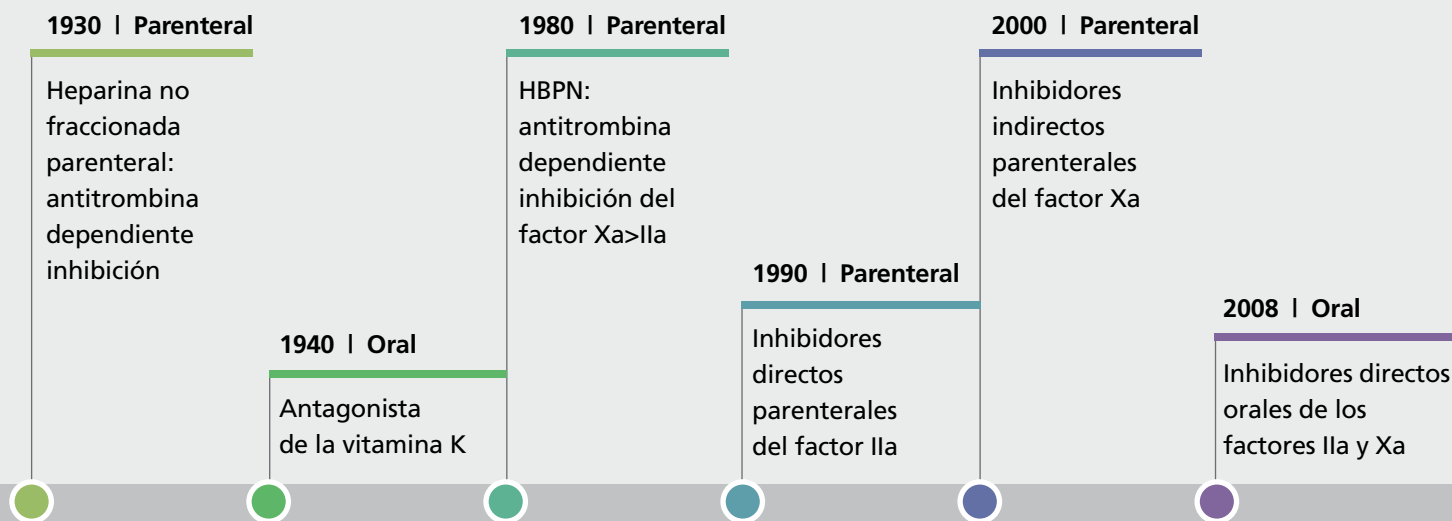
endoteliales), donde se internaliza y es despolimerizada. Debido a que este proceso es saturable, la semivida en plasma de heparina aumenta de 30 min a 150 min a medida que aumenta la dosis administrada.

La heparina se debe administrar por vía parenteral debido a que no se absorbe en el tracto GI. La respuesta individual después de la inyección subcutánea varía, pero la actividad anticoagulante muestra generalmente un retraso de 1-2 horas comparado con la administración intravenosa donde la respuesta es casi inmediata.

Indicaciones

La heparina está indicada para la prevención de la tromboembolia venosa, para el tratamiento de la tromboembolia venosa y la embolia pulmonar, y para el tratamiento precoz de los pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio. La heparina también está indicada en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación cardíaca, los pacientes que se someten a cirugía vascular, y durante las intervenciones coronarias percutáneas, como la angioplastia coronaria y/o colocación de un stent.

Figura 2. Historia de los anticoagulantes/Nuevos anticoagulantes orales, *Angiología*, 2010;62(1):26-32



Reacciones Adversas

La reacción adversa más grave asociado con la terapia con heparina es la hemorragia. Esta puede implicar un sangrado leve, como el sangrado de las encías o hematuria, o hemorragia manifiesta. El sangrado puede ser el resultado de la anticoagulación excesiva como una extensión de la acción farmacológica de la heparina.

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una reacción adversa que debemos vigilar.

Contraindicaciones y precauciones

Algunas presentaciones contienen alcohol benzílico como preservativo por lo que su uso en neonatos e infantes está contraindicado.

La heparina se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT).

La heparina se debe utilizar con precaución extrema en una paciente con una condición o estado de la enfermedad que podría aumentar el riesgo de hemorragia. Esto puede incluir la endocarditis infecciosa, aneurisma de la aorta, úlcera péptica; diverticulitis; enfermedad inflamatoria del intestino; hemofilia; trombocitopenia; menstruación; amenaza de aborto o de otro tipo de sangrado vaginal anormal, enfermedad hepática, hipertensión severa sin control; cirugía del ojo, cerebro, o cirugía de la médula espinal; punción lumbar; anestesia espinal; tubo de drenaje del estómago o del intestino delgado; y aumento de la permeabilidad capilar.

Antídoto: Protamina

Interacciones

Individualmente, los inhibidores de la ECA y la heparina pueden causar hiperpotasemia que puede ser grave.

Se han reportado concentraciones de potasio en suero superiores a 8 mEq/L durante el tratamiento combinado.

Un riesgo adicional de hemorragia puede ser visto en pacientes tratados con inhibidores plaquetarios (por ejemplo, aspirina), agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa) u otros anticoagulantes (por ejemplo, warfarina) en combinación con heparina.

La nitroglicerina, particularmente la forma intravenosa, se ha informado de antagonizar el efecto anticoagulante de la heparina. Mientras que esta interacción ha sido atribuida a la forma IV de nitroglicerina y no nitroglicerina en sí, este agente se debe utilizar con precaución con heparina hasta que se disponga de más datos.

Usos Clínicos

1. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (DVT) o embolia pulmonar (PE)
2. Tratamiento de tromboembolismo arterial incluyendo tromboembolismo cerebral; o para el tratamiento de la trombosis mural
3. Tratamiento de la angina inestable (UA).
4. Tratamiento de un infarto agudo de miocardio en evolución (ACS/STEMI)
5. Tratamiento de la coagulación intravascular diseminada
6. Profilaxis de la trombosis (DVT/PE)
7. Profilaxis de la trombosis mural en pacientes con un infarto agudo de miocardio transmural anterior
8. Profilaxis de tromboembolismo arterial en pacientes con válvulas mecánicas del corazón

2. HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Es una presentación química con la técnica despolimerización de la heparina no fraccionada produciendo una molécula más pequeña con peso molecular entre 1 y 10 Dalton.
- Su aplicación subcutánea facilita el manejo y cuenta con una biodisponibilidad cerca de un 90%.

Mecanismo de acción

- La heparina de bajo peso molecular tiene un mecanismo de acción similar a la heparina no fraccionada con la diferencia que su blanco mayor es el factor Xa comparado con el factor IIa

Farmacocinética

- Cuenta con una vida media circulante larga y una curva de dosis-respuesta estable, por lo que generalmente se considera más segura que la heparina no fraccionada.

Indicaciones

- Indicaciones similares a la heparina no fraccionada.
- Es la droga de elección en la prevención de la pérdida o trombosis del embarazo en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos ya que se clasifica categoría B en embarazo a diferencia de la heparina no fragmentada que se categoriza como C en embarazo.

Reacciones Adversas

Sangrado, anemia, trombocitopenia, hiperkalemia

Contraindicaciones y precauciones

- Historial previo de HI
- Sangrado activ
- Hipersensitividad al cerdo
- Pacientes con anestesia epidural o espinal están en un elevado riesgo de hematomas subdural y parálisis. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

Antídoto: Es neutralizada con protamina

Interacciones

La mayoría de las interacciones con la heparina de bajo peso molecular se deben al efecto aditivo con otros agentes que aumenten el riesgo de sangrado. (Trombolíticos, antiplaquetarios, NSAIDS, SSRIs, SNRIs, etc.).

3. ARGATROBAN (ACOVA)

Mecanismo de acción

Es una molécula que inhibe directamente la trombina.

Farmacocinética

- Se metaboliza hepática y tiene una semivida de 50 minutos.
- Se ajusta su dosis en disfunción hepática.

Indicaciones

- Profilaxis o tratamiento de trombocitopenia inducida por heparina
- Intervención coronaria percutánea en pacientes con riesgo de desarrollo de HIT o diagnóstico de HIT.

Reacciones Adversas

- Sangrado, anemia y hematomas son sus efectos más comunes.

Contraindicaciones y precauciones

- Sangrado activo mayor
- No tiene antídoto disponible

Interacciones

La mayoría de las interacciones con argatroban se deben al efecto aditivo con otros agentes que aumenten el riesgo de sangrado.

4. FONDAPARINUX (ARIXTRA)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor sintético selectivo del factor Xa por unión selectiva a la AT III.

Farmacocinética

- Es administrado por inyección subcutánea con biodisponibilidad de 100%.
- Se elimina principalmente por la orina sin modificar
- Su semivida de eliminación es de 17 a 21 hora

Indicaciones

- Profilaxis de eventos tromboembolicos venosos post-cirugía ortopédica y cirugía abdominal de alto riesgo (ej. Pacientes por cáncer)
- Profilaxis tromboembolismo en pacientes inmobilizados
- Tratamiento DVT y PE
- Tratamiento de angina inestable o infarto al miocardio.

Reacciones Adversas

- Sangrado, anemia, hipotensión, reacción en el área de administración
- Trombocitopenia

Contraindicaciones y precauciones

- Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30ml/min).
- Pacientes con anestesia epidural o espinal están en un elevado riesgo de hematomas subdural y parálisis. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).
- Endocarditis bacteriana
- Peso < 50 kg está contraindicado en caso de profilaxis de
- No hay antídoto disponible

Interacciones

La mayoría de las interacciones con fondaparinux se deben al efecto aditivo con otros agentes que aumenten el riesgo de sangrado.

Si es necesario su tratamiento

concomitante con antagonistas de la vitamina K se debe administrar con monitoreo constante y hasta que se alcance el valor de INR deseado.

5. BIVALIRUDIN (ANGIOMAX)

Mecanismo de acción

Es un análogo de hirudina, el cual es un inhibidor de la trombina y se encuentra en la saliva de las sanguijuelas. Su mecanismo de acción es debido a la selectividad en la inhibición directa de trombina. Esto produce que se interfiera con la formación de fibrina, la agregación plaquetaria, la activación del factor XII.

Su unión a la trombina es reversible por lo que su efecto desaparece poco tiempo después de interrumpirse el tratamiento.

Farmacocinética

- Se puede administrar vía intravenosa o subcutánea.
- El efecto anticoagulante es inmediato después de la inyección y el tiempo de coagulación retorna a la normalidad una hora después de la interrupción de tratamiento. Y la semivida de eliminación es de 25 minutos en pacientes con función renal normal.
- Su eliminación es renal por lo que se ajusta su dosis según la insuficiencia renal presentada por el paciente.

Indicaciones

- Pacientes con angina inestable que serán sometidos a una intervención coronaria percutánea (ej. PTCA, PCI)
- HIT

Reacciones Adversas

- Sangrado, anemia, hematomas

Contraindicaciones y precauciones

- Sangrado activo mayor
- No hay antídoto disponible

Interacciones

La coadministración con otros anticoagulantes o antiplaquetarios se asocia con un aumento en el riesgo de sangrados mayores.

6. DESIRUDIN (IPRIVASK)

Mecanismo de acción

- Es un análogo de hirudin
- Es un inhibidor potente y selectivo de la trombina

Farmacocinética

Es eliminada y metabolizada primariamente por los riñones. La eliminación es rápida alrededor de dos horas luego de su administración.

Indicaciones

Prevención DVT y PE en pacientes sometidos a cirugías ortopédica de cadera.

Reacciones Adversas

- Hemorragias
- hipotensión

Contraindicaciones y precauciones

- Hemorragia activa
- Hipertensión severa no controlada
- Pacientes con anestesia epidural o espinal están en un elevado riesgo de hematomas subdural y parálisis. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).
- No Hay antídoto disponible.

Interacciones

La coadministración con otros anticoagulantes o antiplaquetarios se asocia con un aumento en el riesgo de sangrados mayores.



TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

1. WARFARINA

La warfarina es un derivado sintético de la cumarina, una sustancia química que se encuentra de forma natural en muchas plantas, en particular en la *Asperula odorata*. También se encuentra, en menor cantidad, en el regaliz, la lavanda y algunas otras especies.

Mecanismo de acción

La warfarina, disminuye la coagulación de la sangre mediante la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa, una enzima que recicla la vitamina K oxidada a su forma reducida. Actúa por lo tanto inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, entre los que se encuentran los factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S. Por esta razón, los medicamentos de esta clase también se conocen como antagonistas de la vitamina K.

Farmacocinético

La warfarina se compone de una mezcla racémica de dos isómeros ópticos activos - R y S -. El isómero S-warfarina tiene cinco veces la potencia del isómero-R con respecto al antagonismo de la vitamina K. La warfarina actúa de forma más lenta que la acción anticoagulante con heparina.

Al actuar en diferentes factores de coagulación que varían en su vida media el efecto antitrombotico después del inicio de tratamiento con

warfarina no se alcanza hasta varios días en tratamiento.

Indicaciones

- Profilaxis y tratamiento de trombosis venosa
- Profilaxis y tratamiento de embolia pulmonar
- Fibrilación Atrial valvular y no-valvular
- Profilaxis de embolismo sistémico post infarto al miocardio
- Tromboembolismo asociado a cardioversión de fibrilación auricular
- Prótesis valvulares cardiacas
- Recurrencia de tromboembolismo cerebral

Reacciones Adversas

- Hemorragias en cualquier tejido u órgano: según el lugar donde ocurran los síntomas observados, por ejemplo, parálisis, dolor de cabeza, etc.
- Sangrado: puede desenmascarar lesiones no evidenciadas previamente, como las úlceras gastrointestinales.
- Necrosis de piel y otros tejidos.
- Raramente alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, síndrome de los dedos del pie, púrpura, daño hepático colestásico, reacciones de hipersensibilidad.

Contraindicaciones y precauciones

La actividad de la warfarina está determinada parcialmente por factores genéticos. Los polimorfismos en dos genes (VKORC1 y CYP2C9) son particularmente importantes.

La administración de warfarina debe ser seguida por determinaciones periódicas del tiempo de protrombina.

La seguridad y efectividad de la droga en menores de 18 años no ha sido establecida.

No usar en mujeres embarazadas, es teratogénica si es ingerida en el primer trimestre del embarazo y fetotóxica en todas las etapas del embarazo.

Un examen en sangre llamado INR determina que tan rápido se coagula la sangre y la dosis de warfarina se ajusta de acuerdo con el resultado de éste

Para cada indicación de uso, la dosificación se establecerá en función del rango de INR recomendado.

La warfarina y el Coumadin son medicamentos, no sustituibles por el farmacéutico según la Ley. Esto quiere decir, que no pueden intercambiarse distintas especialidades farmacéuticas de un mismo principio activo

La warfarina, como norma general, deberá de tomarse en una única toma siempre a la misma hora cada día y alejado al máximo de las comidas.

Interacciones

Es bien conocido que la warfarina interacciona con muchos medicamentos y alimentos provocando elevación de las cifras del INR (Cociente normalizado internacional) y por lo tanto incrementando el riesgo de hemorragias en algunos pacientes, pero también es conocido que existen interacciones que disminuyen la acción anticoagulante. En la Tabla 1 y 2 se presenta un resumen de algunas de las interacciones de la extensa lista.

La interacción de este medicamento y algunos alimentos es muy conocida, por lo que cualquier paciente que inicie tratamiento con warfarina debe tener en cuenta este aspecto y prestar más atención a su alimentación, para evitar problemas indeseados. Esto no significa necesariamente la eliminación de todos los alimentos fuente de vitamina K de la dieta, pero sí, una moderación o regulación en su consumo y un detalle a tomar en cuenta, en todo momento.

Tabla 1. Algunas Interacciones droga-droga con warfarina

Medicamentos y suplementos de hierbas que disminuyen el efecto anticoagulante	Medicamentos y suplementos de hierbas que aumentan el efecto anticoagulante
Barbituricos (phenobarbital)	Salicilatos
Carbamazepina	Sulfonamidas
Griseofulvin	Sulfonilureas
Nafcillin	Alcohol (Uso agudo)
Fenitoina	Amiodarone
Rifampin	Fenitoina
Estrógenos	Metronidazole
Contraceptivos orales	Acetaminophen
Vitamina K	Drogas para la tiroides
Cholestiramine	Azoles
Spironolactone	Macrolidos
Alcohol (Uso crónico)	Cefalosporinas
Alfalfa	Ajo
	Ginkgo biloba

Tabla 2. Interacciones alimento - droga con warfarina

Alimentos con alto contenido de vitamina k	Alimentos con baja concentración de vitamina k
Higado	Frutas (banana, fresas, manzanas, etc.)
Té verde	Huevos
Brócoli	Carnes
Garbanzos	Leche y mantequilla
Espinaca	Arroz
	Calabaza
	Habichuelas verdes



La terapia anticoagulante con warfarina es todo un reto por los múltiples factores que incluyen margen terapéutico estrecho, monitoreo periódico, interacciones tanto con otros medicamentos, dieta o enfermedades concurrentes.

Estos factores que limitan su uso a saber farmacodinámicos, farmacocinéticos y factores genéticos que producen variabilidad en el tratamiento de anticoagulación ha sido el catalítico para centrar los esfuerzos en la investigación para encontrar una alternativa de anticoagulante oral que se acerque a la definición de lo que se denomina como el anticoagulante ideal.

Recientemente el desarrollo de los nuevos anticoagulantes orales ha logrado que se mejoren algunos de los aspectos planteados como problemáticos con el tratamiento de warfarina. La nueva generación de anticoagulantes orales los coloca como alternativas frente al tratamiento tradicional (warfarina) por lo que es necesario actualizar nuestros conocimientos para garantizar el uso adecuado de este grupo de medicamentos.

Los nuevos anticoagulantes orales fueron inicialmente aprobados por las agencias reguladoras para la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía electiva de remplazo de cadera o rodilla y posteriormente han recibido la aprobación para prevención de accidente vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular, tratamiento de DVT y PE.

Luego de más de cincuenta años de la aprobación de warfarina como anticoagulante oral la FDA aprueba el primer anticoagulante oral con un mecanismo de acción diferente, dabigatán. Este fue el primero del grupo que hoy catalogamos como nuevos anticoagulantes orales.

1. DABIGRATAN (PRADAXA)

Mecanismo de acción

Es una pro-droga del componente activo dabigatán, que es un inhibidor directo de trombina.

Farmacocinética

- La semivida de eliminación es de 14 a 17 horas.
- Su eliminación es principalmente renal y es sustrato de las glicoproteínas.

Indicaciones

- Prevención de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular.
- Tratamiento de DVT y PE
- Profilaxis en recurrencia de DVT y PE

Reacciones Adversas

- Dispepsia
- Gastritis
- Sangrado incluyendo sangrado gastrointestinal

Contraindicaciones y precauciones

Descontinuar dabigatán abruptamente coloca al paciente en un alto riesgo de eventos tromboembólicos. Si el dabigatán tiene que ser discontinuado considere el uso de otro anticoagulante durante el tiempo de interrupción. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

Pacientes con anestesia epidural o espinal están en un elevado riesgo de hematomas subdural y parálisis. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

- Sangrado activo
- No se utiliza en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas
- Antídoto: Idarucizumab
- Su administración es dos veces al día.

- Mantener el producto en su empaque original

Interacciones

Evite el uso concomitante de inductores de P-glicoproteínas (rifampin, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoina, etc.)

Evite el uso concomitante de otros anticoagulantes o medicamentos que alteren la coagulación.

2. RIVAROXABAN (XARELTO)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa

Farmacocinética

- La semivida de eliminación es entre 5 a 13 horas
- La biodisponibilidad oral es de un 80 %
- Se metaboliza mayormente vía hepática y su eliminación es alrededor de un 50 % por vía renal.

Indicaciones

- Fibrilación Atrial No valvular
- Tratamiento DVT y PE
- Profilaxis DVT y PE sometidos a cirugías ortopédicas
- Prevención de recurrencia de DVT y PE

Reacciones Adversas

Sangrado y anemia son los efectos secundarios más comunes.

Contraindicaciones y precauciones

- Sangrado activo mayor

Descontinuar rivaroxaban abruptamente coloca al paciente en un alto riesgo de eventos tromboembólicos. Si el rivaroxaban tiene que ser discontinuado considere el uso de otro anticoagulante durante el tiempo de interrupción. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

Pacientes con anestesia epidural o espinal están en un elevado riesgo de hematomas subdural y parálisis. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

- Su administración es solo una vez al día
- No existe antídoto
- No se utiliza en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas

Interacciones

- Contraindicación de azoles, inhibidores de proteasa
- Evite el uso concomitante de inductores de P-glycoproteínas (rifampin, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoina, etc.)
- Evite el uso concomitante de otros anticoagulantes o medicamentos que alteren la coagulación.

3. APIXABAN (ELIQUIS)

Mecanismo de acción

Inhibidor selectivo, directo y reversible del factor Xa

Farmacocinética

- La semivida de eliminación es entre 9-14 horas
- La biodisponibilidad oral es de un 50-60 %
- Se metaboliza mayormente vía hepática y su eliminación es alrededor de un 75% por vía biliar.

Indicaciones

- Fibrilación Atrial No valvular
- Tratamiento DVT y PE
- Profilaxis DVT y PE sometidos a cirugías ortopédicas
- Prevención de recurrencia de DVT y PE

Reacciones Adversas

Sangrado y anemia son los efectos secundarios más comunes.

Contraindicaciones y precauciones

- Contraindicación de azoles, inhibidores de proteasa

Evite el uso concomitante de inductores de P-glycoproteínas (rifampin, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoina, etc.)

Descontinuar apixaban abruptamente coloca al paciente en un alto riesgo de eventos tromboembólicos. Si el apixaban tiene que ser descontinuado considere el uso de otro anticoagulante durante el tiempo de interrupción. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

- No existe antídoto
- Su administración es dos veces al día
- No se utiliza en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas

Interacciones

Evite el uso concomitante de otros anticoagulantes o medicamentos que alteren la coagulación.

4. EDOXABAN (SAVAYSA)

Mecanismo de acción

Es un inhibidor directo y selectivo del factor Xa

Farmacocinética

- La semivida de eliminación es entre 6- 11 horas
- La biodisponibilidad oral es de 62 %
- Se metaboliza mayormente vía hepática y su eliminación es alrededor de un 40 % por vía renal.

Indicaciones

- Fibrilación Auricular no valvular
- Profilaxis y tratamiento DVT and PE

Reacciones Adversas

Sangrado y anemia son los efectos secundarios más comunes.

Contraindicaciones y precauciones

- Sangrado activo
- Su administración es solo una vez

al día

No debe de utilizarse en pacientes con CrCL > 95ml/min debido a una reducción en eficacia

Descontinuar edoxaban abruptamente coloca al paciente en un alto riesgo de eventos tromboembólicos. Si el edoxaban tiene que ser descontinuado considere el uso de otro anticoagulante durante el tiempo de interrupción. (Recuadro de advertencia agregado por requisito de FDA).

- No se utiliza en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas
- No existe antídoto

Interacciones

Evite el uso concomitante de otros anticoagulantes o medicamentos que alteren la coagulación.

Rol clínico del farmacéutico en el manejo y uso adecuado de los agentes anticoagulantes

El farmacéutico es el profesional de la salud más accesible al apaciente cuando este acude a resolver sus dudas. Los farmacéuticos como parte de su gestión profesional tienen la responsabilidad de asegurar el manejo y uso adecuado de la farmacoterapia utilizada por su paciente. Implica un compromiso para asegurar éxito en el tratamiento farmacológico que necesita el paciente.

La aparición de los nuevos anticoagulantes orales supone un gran avance en el tratamiento anticoagulante, pero hay retos que debemos de tomar en consideración. Entre los retos a los que debemos enfrentarnos está la educación al paciente, aparición de efectos secundarios, el manejo antes y después de una cirugía, necesidad de anestias espinales, necesidad de cirugía urgente, interacciones farmacológicas, uso en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática y el tratamiento adecuado en caso de sangrado. Además, no

	WARFARINA	DABIGRATAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOxabAN
Nombre comercial	Coumadin	Pradaxa	Xarelto	Eliquis	Savaysa
MOA	Inhibidor de los factores de coagulación dependientes de Vit.K	Inhibidor directo de trombina Factor IIa	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa	Inhibidor del factor Xa
Tmax (H)	36-72	1.25-3	2-4	1-3	1-2
Vida media (H)	30-40	14-17	5-13	9-14	6-11
Metabolismo	Hepático (CYP 2C9)	Conjugación	Hepático (CYP3A4,CYP2J2)	Hepático CYP3A4	Hepático CYP3A4
Excreción	Bilis y renal (Se ajusta según INR)	Renal 80 % GI 20 %	Renal 50-66% GI 34%	Renal 25% GI 75%	Renal 40% GI 50%
Interacción con alimentos	Si	Retarda absorción	No reportada	No reportada	No reportada
Interacción con medicamentos	Múltiples	Reducen Absorción	Inhibidores CYP3A4 y P glicoproteína	Inhibidores CYP3A4 y P glicoproteína	Inhibidores CYP3A4 y P glicoproteína
Intervalo de dosis	24 horas	12 horas	24 horas	12 horas	24 horas
Antídoto	Vit. K	Idarucizumab	No antídoto	No antídoto	No antídoto
Profármaco	No	Si	No	No	No
Acción antes una cirugía		Descontinuar por cirugía invasiva 1-2 días si la función renal es normal y 3-5 días antes si CrCl<50ml/min	Descontinuar al menos 24 horas previo a cirugía	Descontinuar 48 horas previo a cirugía electiva con riesgo moderado a alto de sangrado o 24 horas para cirugías con riesgo de sangrado bajo.	Descontinuar 24 horas previo a cirugía invasiva o procedimientos quirúrgicos
Dosis disponibles en el mercado	Tabletas 1mg, 2mg,2.5mg ,3mg,4mg,5mg,6mg,7.5mg,10mg	Capsulas 75mg, 110mg,150mg	Tabletas 10mg,15mg ,20mg	Tabletas 2.5mg, 5mg	Tabletas 15mg,30mg, 60mg



El tratamiento con anticoagulantes implica la necesidad de un cuidado coordinado con seguimiento y educación al paciente y/o cuidador(es). Es la posición privilegiada que ocupa el farmacéutico lo que provee la oportunidad de ser parte activo en las metas clínicas que necesitan los pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

podemos perder de perspectiva que un grupo de nuestros pacientes con prótesis valvular cardiaca su opción de tratamiento son los antagonistas de vitamina K lo que supone un monitoreo constante y directo por parte del equipo interdisciplinario. El tratamiento con anticoagulantes implica la necesidad de un cuidado coordinado con seguimiento y educación al paciente y/o cuidador(es). Es la posición privilegiada que ocupa el farmacéutico lo que provee la oportunidad de ser parte activo en las metas clínicas que necesitan los pacientes en tratamiento con anticoagulantes.

Acciones farmacéuticas en el cuidado de pacientes anticoagulados

- Educación continua a pacientes, familiares y cuidadores
- Detección de factores de riesgo de efectos adversos y complicaciones del tratamiento anticoagulante
- Asistir y orientar al personal encargado de del paciente en caso de procedimientos especiales o de emergencia.
- Asegurar una administración y adherencia adecuada de su tratamiento.
- Monitoreo y ajuste en dosis de ser necesario
- Manejo de interacciones
- Orientación de manejo de complicaciones
- Establecer una adecuada relación paciente-familia y farmacéutico para proveer un plan de continuidad en el manejo de anticoagulación.

Conclusión

La introducción al mercado de nuevos agentes en el tratamiento de anticoagulación amplía nuestras herramientas disponibles para nuestros pacientes. Es imperativo

como profesionales de la salud actualizar nuestros conocimientos en relación a los nuevos anticoagulantes disponibles y como integrante del equipo multidisciplinario aumentar la educación y concientización en el manejo de nuestros pacientes para logra alcanzar la meta del bienestar general.

Referencias

1. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier *Nature* 1964;292:498-499
2. Lozano FS, Arcelus JJ, Monreal M. Nuevos anticoagulantes orales *Angiología*. 2010;62(1):26-32
3. Manresa Ramon N, Najera Perez MD, Page del Pozo MA, Sanchez Martinez I, Sanchez Catalicio Mdel M, Roldan Schilling V. Set up of a protocol for heparin use in special patients *Farm Hosp*. 2014 Apr 1;38(2): 135-144
4. Page RL, Joglar JA, Al-Khatib SM, Caldwell MA, Calkins H, Conti JB, Deal BJ, Estes NAM 3rd, Field ME, Goldberger ZD, Hammill SC, Indik JH, Lindsay BD, Olshansky B, Russo AM, Shen W-K, Tracy CM. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients with Supraventricular Tachycardia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Circulation* 2016;132: e000-e000
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society *Journal of the American College of Cardiology* Dec 2014, 64 (21) e1-e76 doi:10. 1016/j. jacc.2014.03.022



**CE Accreditation
UNIVERSAL ACTIVITY
NUMBER (UAN):**
0151-0000-17-004-H04-P
0151-0000-17-004-H04-T

Initial Release Date: 02/01/2017

Planned Expiration Date: 02/01/2020

"The Colegio de Farmacéuticos de Puerto Rico is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education".

IMPORTANTE PARA VALIDAR CRÉDITOS EDUCATIVOS

INSTRUCCIONES

REGISTRO DE CREDITOS EN NABP Y CPE MONITOR

Para registrar los créditos de las educaciones continuas acreditadas por el Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE) debe crear su cuenta de NABP e-Profile y luego acceder al sistema de CPE Monitor del Colegio de Farmacéuticos de Puerto Rico.

Para crear su cuenta de NABP e-Profile acceda uno de los siguientes enlaces electrónicos: www.cfpr.org y presionar el botón localizado a la derecha identificado como REGISTRO DE NABP o en su lugar entrar a la siguiente dirección electrónica: www.nabp.net

Importante que anote el número de NABP que le asigne el sistema y el correo electrónico que registró, los cuales le serán requeridos para el siguiente paso:

Acceder al siguiente enlace electrónico www.cfprce.learningexpressce.com (se recomienda el buscador de internet FIRE FOX para esta plataforma) o entrando en la página de inicio de www.cfpr.org seleccionando el botón identificado como EDUCACION CONTINUA que aparece en la parte de arriba.

A continuación los pasos a seguir en el CPE Monitor del CFPR:

- 1) Acceder el curso en la página de inicio en el botón identificado como PAST
- 2) Seleccionar el botón identificado como REGISTER NOW
- 3) Si NO tiene la cuenta creada en el sistema de CPE MONITOR, necesita seleccionar el bullet que indica "I am a new user and will create my account"
- 4) Completar la información requerida
- 5) Marcar o seleccionar el recuadro del curso localizado al lado del título
- 6) Seleccionar el botón identificado como REGISTER
- 7) Seleccionar el botón identificado como TEST/EVALUATION
- 8) Entrar en el encasillado que indica ACCESS CODE el código que se le provee en la pantalla de cada actividad educativa para poder validar sus créditos por ACPE.
- 9) Contestar el TEST/EVALUATION y seleccionar el botón identificado como COMPLETE THE EVALUATION
- 10) Luego de seleccionar COMPLETE THE EVALUATION, verá el certificado preliminar de educación continua. Si desea imprimir el mismo, seleccionar la palabra PRINT que está localizada en la parte superior derecha de la página. El certificado oficial lo puede acceder en su NABP e-Profile.

RECUERDE: Anotar el ACCESS CODE del CPE MONITOR que se le provee en la pantalla de cada actividad educativa para poder validar sus créditos por ACPE. El tiempo límite de registro de la educación continua a través del CPE Monitor es de 45 días a partir de la fecha en que se celebró la actividad.

HOJA DE EVALUACIÓN

Title/Título: Actualización de Aspectos Relevantes sobre la Utilización de Anticoagulantes

Date/Fecha: 02/01/2017

Please indicate your profession/ Favor indicar su profesión:

Pharmacist/ Farmacéutico ____ Pharmacy Technician/Técnico de Farmacia ____

Instructions/ Instrucciones:

Please rate the instructional quality of the presentation by making a circle on the appropriate number that corresponds to your rating using the scale below.

Por favor indique la calidad de la presentación al circular el número que corresponda a su percepción.

The following scale should be used: (1) strongly disagree (2) disagree (3) agree (4) strongly agree

Utilice la siguiente escala: (1) Completamente en desacuerdo (2) Desacuerdo (3) De acuerdo (4) Completamente en Acuerdo

Presentation and speaker/ Presentación y Conferenciante	The presentation provided current and relevant information/ La presentación proveyó información actualizada y relevante	Speaker was knowledgeable and presented the information clearly/ Conferenciante es conocedor del tema y presentó la información en forma clara	I did not perceived any commercial bias in this presentation/ Yo no percibí sesgo comercial en la presentación o actividad
Raquel Lozada, Pharm.D., R.Ph.,	(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (4)	(1) (2) (3) (4)

What feedback would you like to provide about the faculty? / ¿Qué insumo usted desea proveer sobre el (los) conferenciante(s)?

Choose ONE change that you might make in your practice as a result of this activity: Seleccione UN cambio que usted puede hacer en su práctica como resultado de esta actividad:

_____ Incorporate the knowledge acquired/ Incorporar el conocimiento adquirido

_____ Educate other pharmacist and healthcare provider at my practice about this topic/ Educar a otro farmacéutico o proveedor de salud sobre el tópico.

_____ Recommend practice and therapy changes based on the acquired knowledge/ Hacer recomendaciones farmacoterapéuticas basadas en el conocimiento adquirido.

_____ Other, please describe/ Otro, por favor describa _____

Is there anything that would prevent or limit you from making these desired change(s)? If yes, explain. Existe alguna barrera para poder llevar a cabo estos cambios? Si es afirmativo, explique _____

Overall program evaluation/ Evaluación general del programa

1. The activity content presented was based on best available evidence/
El contenido presentado se basó en la mejor evidencia disponible

Content/ Contenido

(1) (2) (3) (4)

2. The activity content presented is relevant to the target audience/
El contenido presentado es relevante para usted

(1) (2) (3) (4)

3. The learning objectives for this activity were met/
Los objetivos de esta actividad se cumplieron

(1) (2) (3) (4)

1. Discutir brevemente el trasfondo de la cascada de coagulación.	(1)	(2)	(3)	(4)
2. Comparar y contrastar los agentes anticoagulantes disponibles actualmente como alternativa.	(1)	(2)	(3)	(4)
3. Discutir el rol clínico del farmacéutico en el manejo y uso adecuado de los agentes anticoagulantes.	(1)	(2)	(3)	(4)
4. Discutir los aspectos más relevantes de los anticoagulantes que un técnico de farmacia debe reconocer.	(1)	(2)	(3)	(4)

4. The activity handout materials are useful and of high quality/
Los materiales de la actividad son útiles y de gran calidad (1) (2) (3) (4)
5. The active learning strategies (eg, questions, cases, discussion) were appropriate and effective. / Las estrategias de aprendizaje activo (ejemplo: preguntas, casos, discusiones) fueron adecuadas y efectivas (1) (2) (3) (4)
6. How long you took to complete this continuing education? a) 1.5 hrs. b) less of 1.5 hrs c) more of 1.5 hrs
¿Cuánto tiempo te tomo completar esta educación continua?
7. The learning methods (pre/post-tests, questions, cases) were effective:
Los métodos de enseñanza (pre/post pruebas, preguntas, casos) fueron efectivos: (1) (2) (3) (4)
8. The activity was presented in a fair and unbiased manner:
La actividad fue presentada de manera justa e imparcial: (1) (2) (3) (4)

Please explain if you don't agree: _____

Participation benefits / Beneficios de la participación

1. My educational needs were met? (1) (2) (3) (4)
Mis necesidades educativas fueron satisfechas?
2. I would recommend this activity to a colleague (1) (2) (3) (4)
Yo recomendaría esta actividad a un compañero
3. I plan to revise my current practice or implement new services based on the services based on the knowledge acquired at this activity/ (1) (2) (3) (4)
Yo planifico revisar mi práctica o implantar un cambio

What questions do you still have about this topic?/ ¿Qué preguntas o dudas tiene usted sobre este tópico?

Comments or recommendations for improving the activity (content, facilities, etc)
Comente o haga recomendaciones para mejorar esta actividad (contenido, instalaciones, ect.)

Suggested topics for future activities/ Tópicos sugeridos para futuras actividades

"The Colegio de Farmacéuticos de Puerto Rico is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education". This activity is approved for 1.5 contact hours (1.5 CEU) in states that recognize ACPE providers. Completion of the evaluation and the post-test with a score of 70% or higher are required to receive CE credit. No partial credit will be given.





Actualización de Aspectos Relevantes sobre la Utilización de Anticoagulantes

ESCOGE LA MEJOR CONTESTACIÓN

1. El primer anticoagulante oral disponible en el mercado fue:
 - a. Heparina
 - b. Enoxaparina
 - c. Dabigatran
 - d. Warfarina
 - e. Antitrombina
2. La heparina de bajo peso molecular se puede utilizar durante el embarazo ya que la misma es categoría:
 - a. A
 - b. B
 - c. X
 - d. E
3. ¿Cuál de los siguientes medicamentos pueden interactuar significativamente con warfarina?
 - a. Amiodarone
 - b. Morfina
 - c. Levetiracem
 - d. fluconazole
 - e. a y d son correctas
4. De los nuevos anticoagulantes orales dabigatran ejerce su mecanismo de acción inhibiendo:
 - a. Factor IV
 - b. Factor Xa
 - c. Factor IIa
 - d. Factor IXa
5. Los nuevos anticoagulantes orales ofrecen como beneficio:
 - a. Margen estrecho terapéutico
 - b. Disponibilidad de un antídoto
 - c. No hay necesidad de monitoreo
 - d. No hay que ajustar dosis en pacientes renales
6. Todos los anticoagulantes orales nuevos tienen el mismo intervalo de administración.
 - a. Cierto
 - b. Falso
7. ¿Cuál de las siguientes características es propia del a Bivalirudin (Angiomax)?
 - a. Acción antivitaminas K.
 - b. Es un derivado de la heparina.
 - c. Se administra por vía oral.
 - d. Esta indicado en HIT
8. ¿Cuál de los siguientes anticoagulantes orales se administra dos veces al día como tratamiento?
 - a. Apixaban
 - b. Rivaroxaban
 - c. edoxaban
 - d. ticagrelor
9. ¿Cuál de las siguientes patologías requieren prevención secundaria con anticoagulantes?
 - a. Fibrilación Auricular
 - b. DVT
 - c. PE
 - d. Derrame cerebral
 - e. Todas las anteriores
10. ¿Cuál de los siguientes se considera el riesgo mayor con el tratamiento de anticoagulantes?
 - a. Diarrea
 - b. Dolor de cabeza
 - c. Náuseas y Vómitos
 - d. Sangrado o hemorragia

HOJA DE CONTESTACIÓN



Escánea con tu móvil
el QR code para crear tu
NABP e-profile
www.nabp.net



QR Code CPE Monitor
CFPR

En caso de necesitar que los créditos de esta educación continua se registren en su NABP-e profile, en cuánto envíe el pago correspondiente a la educación continua con la hoja de contestación, se le enviará por correo postal las instrucciones de acceso al CPE Monitor del Colegio www.cfprce.learningexpressce.com/ con el ACCESS CODE correspondiente para que conteste la misma en línea.

Para recibir solamente la acreditación por la Junta de Farmacia de Puerto Rico, circule la contestación correcta en este cupón y envíelo al Colegio de Farmacéuticos de Puerto Rico, acompañado de un cheque o giro postal por la cantidad de \$10.00. Se requiere una puntuación de 70 por ciento o más para registrar el crédito correspondiente a su educación continua.

La Junta de Farmacia de Puerto Rico aprobó mediante Resolución 2015-982 permitir al farmacéutico hasta un máximo de veinticinco (25 hrs. contacto de capacitación a través de educación continua a distancia. Las restantes 10 horas contacto tendrán que ser presenciales. El Técnico de Farmacia podrá acumular un máximo de 0.9 U.E.C. (9 horas).
Educación Continua:

Actualización de Aspectos Relevantes sobre la Utilización de Anticoagulantes

Número de proveedor de ACPE: 0151

Número de proveedor de la Junta de Farmacia de PR: 00076
0.15 (1.5 horas)

Número de ACPE - Revista
0151-0000-17-004-H04-P
0151-0000-17-004-H04-T

Fecha de expiración: 02/01/2020

REMITIR LA HOJA DE EVALUACIÓN CUMPLIMENTADA EN CONJUNTO CON LA HOJA DE CONTESTACIÓN.

EDUCACIÓN CONTÍNUA

Actualización de Aspectos Relevantes
sobre la Utilización de Anticoagulantes

1.	a	b	c	d	e
2.	a	b	c	d	
3.	a	b	c	d	e
4.	a	b	c	d	
5.	a	b	c	d	
6.	a	b			
7.	a	b	c	d	
8.	a	b	c	d	
9.	a	b	c	d	e
10.	a	b	c	d	

787-753-7157 | www.cfpr.org



No. Licencia () Farmacéutico () Técnico

Apellido Paterno Apellido Materno Nombre

Dirección Postal

Teléfono Número de Registro

Antes de enviar su hoja de evaluación, asegúrese de haber:

- Contestado las diez preguntas
- Incluido cheque o giro postal por \$10.00
 - El pago debe ser emitido en giro o cheque
 - Todo cheque devuelto tendrá un cargo de \$15.00
- Incluido su dirección completa, número de registro y de licencia
- Completado toda la información

Envíe a vuelta de correo con cheque o giro postal a nombre de:

COLEGIO DE FARMACÉUTICOS DE PUERTO RICO
División de Educación Continua
PO Box 360206 San Juan, Puerto Rico 00936-0206