

GRP

GUÍA DE RECOMENDACIONES PRÁCTICAS en Enfermería

**PACIENTE
ANTICOAGULADO**

DE LA PRÁCTICA CENTRADA
EN LA ENFERMEDAD
A LA ATENCIÓN CENTRADA
EN EL PACIENTE

Sumario



Consejo General de Colegios Oficiales
de Enfermería de España



INSTITUTO ESPAÑOL
DE INVESTIGACIÓN
ENFERMERA

GRP

GUÍA DE RECOMENDACIONES PRÁCTICAS en Enfermería

PACIENTE ANTICOAGULADO

DE LA PRÁCTICA CENTRADA EN LA ENFERMEDAD A LA ATENCIÓN CENTRADA EN EL PACIENTE

DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Dr. Diego Ayuso Murillo
Secretario General. Consejo General de Enfermería de España

Guadalupe Fontán Vinagre
Coordinadora del Instituto de Investigación del Consejo General de Enfermería

REVISOR

Francisco René Acosta Isaac
Enfermero de la Unidad de Hemostasia y Trombosis del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

AUTORAS

Eloína Delgado Silván
Responsable de Enfermería Familiar y Comunitaria de Atención Primaria SERMAS. Enfermera en el Centro de Salud de Perales del Río. Madrid

María Jesús Musarra Expósito
Responsable de Enfermería Familiar y Comunitaria de Atención Primaria del SESCOAM

COORDINACIÓN CIENTÍFICA

María Enríquez Jiménez
Enfermera del Instituto Español de Investigación del Consejo General de Enfermería

Ingracia Soler Pardo
Doctora en Ciencias Sociales y de Salud. Máster en Nutrición y Metabolismo. Experta en Gestión de Enfermería. Enfermera en el Centro de Salud de Llançà. Girona

Fecha de edición: septiembre de 2023.

Cómo se debe referenciar esta publicación:

Acosta-Isaac R, Delgado Silván E, Musarra Expósito MJ, Soler Pardo E. Guía de recomendaciones prácticas en Enfermería. Anticoagulación. Enríquez Jiménez M. Coordinadora. Madrid: IM&C;2023.

Sumario

Prólogo

Introducción

Capítulo 1

Capítulo 2

Capítulo 3

Sumario

	Prólogo	5
	Introducción	8
1	Aspectos importantes sobre la coagulación	11
2	Tipos de fármacos antitrombóticos	36
3	Cuidados de enfermería en los pacientes con tratamiento antitrombótico	65

©



Consejo General de Colegios Oficiales de Enfermería de España

Sierra de Pajarejo, 13
28023 Madrid
Tel.: 91 334 55 20. Fax: 91 334 55 03
www.consejogeneralenfermeria.org

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 · Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es · imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19457-89-9

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Prólogo

Desde el Consejo General de Enfermería de España tenemos el placer de presentaros esta *Guía de Recomendaciones Prácticas en Enfermería*. De la práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el paciente anticoagulado.

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa es una de las principales causas de mortalidad cardiovascular, después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, que pueden afectar a pacientes de cualquier edad, aunque la incidencia es mayor en personas de más de 60 años.

Además, el ictus isquémico es una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización en España, que supone un gasto sociosanitario muy alto, con un coste medio en España de 6.739 euros por paciente y un coste total muy elevado.

Todo esto, unido a la previsión de envejecimiento de la población, hace necesario mayor implicación y autonomía de las enfermeras en relación con la atención en la cronicidad, por lo que consideramos de gran interés poner en valor la aportación de las enfermeras en la atención a las personas anticoaguladas. Nuestra aportación en este ámbito de cuidados es muy relevante, garantizando la sostenibilidad del sistema sanitario y la calidad de la atención.

Las personas anticoaguladas necesitan tratamientos ajustados a sus necesidades, que se pueden ver con detalle en esta guía. Las enfermeras pueden conocer las mejores medidas de prevención basadas en la evidencia y las diferentes opciones de tratamientos que existen en la actualidad, realizando la prestación asistencial de una forma más ágil, consiguiendo mayor calidad y con una cobertura jurídica en la práctica clínica diaria.

El rol de las enfermeras desde el ámbito hospitalario y desde la Atención Primaria, tanto en la prevención como en la adhesión al tratamiento o en los seguimientos, aporta gran valor al proceso asistencial y consigue muy buenos resultados en salud.

Hay que destacar la relevancia de las enfermeras gestoras de casos y de continuidad asistencial, que, en coordinación con el resto del equipo asistencial, tienen al paciente anticoagulado y resto de pacientes con patologías crónicas en el centro de la gestión sanitaria, coordinando los recursos asistenciales, mejorando la calidad de vida del paciente y la familia, al facilitar los procesos asistenciales e individualizarlos a las verdaderas necesidades de cada persona.

Por otro lado, la prescripción enfermera ha tenido un fuerte respaldo a nivel legislativo en los últimos años, propiciando la autonomía de las enfermeras en la indicación, uso y autorización de la dispensación de fármacos y productos sanitarios, tal y como aparece reflejado en el Real Decreto 1718/2010, en el Real Decreto 954/2015 y, por último, en el Real Decreto 1302/2018.

En la actualidad, las enfermeras pueden realizar una prescripción enfermera autónoma en el ámbito de los fármacos que no precisan receta médica y de los productos sanitarios de uso habitual en los cuidados de Enfermería. Además, pueden realizar una prescripción colaborativa en los fármacos que precisan una prescripción médica previa y que deben estar contemplados en las guías y protocolos asistenciales de atención en las diferentes patologías existentes.

Para poder realizar la indicación, uso y autorización de la dispensación de fármacos y productos necesarios es indispensable contar con la acreditación como enfermera prescriptora por parte de los diferentes Servicios de Salud de cada comunidad autónoma, que han ido legislando en los últimos años cómo conseguir la acreditación, siendo un requisito contar con una formación específica para las enfermeras con menos de 1 año de experiencia profesional.

La *Guía de prescripción colaborativa en anticoagulación* ya está finalizada por parte del grupo de trabajo multidisciplinar del Ministerio de Sanidad y en revisión por la Comisión de Farmacia y Salud Pública para su publicación previsiblemente a lo largo de este año 2023.

En apoyo al cambio de modelo de atención sanitaria y en la línea del empoderamiento de las personas con problemas de salud crónicos, las enfermeras y enfermeros facilitamos la incorporación de los pacientes en la toma de decisión de las diferentes estrategias de tratamiento existentes en la anticoagulación, potenciando su autonomía, su implicación en el manejo de su proceso de salud-enfermedad y facilitando la transmisión de conocimientos a los familiares y cuidadores si fuera necesario, teniendo como referente y líder en cuidados a su enfermera/o.

Florentino Pérez Raya
Presidente del Consejo General de Enfermería

Introducción

Actualmente los antiagregantes plaquetarios, las heparinas de bajo peso molecular y los anticoagulantes orales (ACO) constituyen el tratamiento de elección para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes que presentan un alto riesgo de padecer complicaciones (trombosis venosas profundas, embolismos pulmonares, embolias cerebrales, ictus isquémicos e infartos del miocardio).

El número de pacientes anticoagulados crece cada año debido al aumento de la esperanza de vida y enfermedades asociadas a riesgo trombótico. Pero la anticoagulación plantea retos más complicados en caso de pacientes mayores, crónicos o pluripatológicos sobre todo en relación con interacciones farmacológicas y con el riesgo de sangrados graves.

El uso de anticoagulantes clásicos, es decir, los antagonistas de la vitamina K (AVK), está muy extendido ya que han demostrado gran efectividad, con buena biodisponibilidad y bajo coste. La limitación que tienen es su estrecho margen terapéutico así como la necesidad de frecuentes controles analíticos para garantizar sus efectos terapéuticos¹.

Desde finales del siglo pasado, la estandarización en la medición del tiempo de protrombina con el Índice Internacional Normalizado (INR, por sus siglas en inglés) mediante el uso de intervalos terapéuticos más bajos para las distintas indicaciones (disminuyendo el riesgo de complicaciones hemorrágicas), el aumento de las indicaciones del tratamiento con anticoagulación oral (TAO) y la aparición de analizadores de coagulación portátiles ha hecho que la mayoría de los pacientes anticoagulados se controlen desde los Centros de Salud, con las ventajas de una mayor accesibilidad y una atención integral del paciente.

Aun así, la incidencia actual de complicaciones graves asociadas al TAO exige una mejora en el manejo clínico de la

terapia con AVK y los Anticoagulantes de Acción Directa (ACOD) pueden ayudar a optimizar el tratamiento anticoagulante de los pacientes. La calidad del control AVK se puede establecer objetivamente mediante la estimación para cada paciente del porcentaje de tiempo en su intervalo terapéutico (TTR, del inglés *time in therapeutic range*). Un TTR bajo (inferior al 60-70%) nos debe conducir a introducir acciones de mejora. Por ejemplo, uso de ACOD.

Durante los últimos años la industria farmacéutica ha desarrollado nuevos fármacos: los Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACOD), que no precisan de la realización periódica del INR y que permiten una menor intervención en consulta. En nuestro país el uso de ACOD presenta todavía algunas restricciones, como la necesidad de visados administrativos y con variaciones según las diferentes Comunidades Autónomas².

Los ACOD se plantean como una buena alternativa dada la carga y el coste de las complicaciones derivadas del mal control de los AVK, que en costes directos ascienden a 116 €/paciente/año en el Sistema Nacional de Salud. Desde la perspectiva social (costes directos no sanitarios y los costes indirectos), el importe es aún superior, ya que se eleva a 293€/paciente/año. Hay una clara tendencia ascendente al uso de los ACOD en relación coste-beneficio, pero también requieren de un control clínico, pues se han descrito problemas con la mala adherencia al tratamiento, dosis inadecuadas e incluso retirada de ACOD antes de tiempo³.

La enfermera de AP tiene un papel fundamental en la gestión y control de los pacientes anticoagulados por su proximidad en el entorno familiar y comunitario, para proporcionar los cuidados necesarios y garantizar que se cumpla el objetivo del tratamiento de la manera óptima, mediante la adhesión terapéutica al TAO, prevención de errores de medicación, reducción de eventos adversos y una buena educación a pacientes y familiares.

Para ello debe tener los conocimientos sobre anticoagulación, tipos de anticoagulantes, clasificación, dosificación, vías de administración, interacciones, manejo en caso de olvido y toma de doble dosis, así como una destreza en la realización de las pruebas necesarias para el control de los niveles y funcionamiento de los equipos (coagulómetros). Sin olvidarnos de la importancia de educación para la salud que precisan los pacientes con este tipo de tratamientos.

Es fundamental educar al paciente y vigilar en cada visita todas las cuestiones prioritarias sobre los fármacos antitrombóticos: prescripción, conservación, valorar los efectos adversos y posibles olvidos, así como las interacciones medicamentosas, reforzando conceptos, enseñando al paciente a identificar los signos y síntomas de urgencia, indicándoles que si los presenta debe consultar en el centro de atención primaria o cuándo acudir directamente a un centro hospitalario. Asimismo, se le informará sobre los riesgos y beneficios del tratamiento participando activamente en la toma de decisiones de su salud y siempre resolviendo cualquier duda.

Esta guía tiene como objetivo impulsar las intervenciones enfermeras en el control y seguimiento de estos pacientes en su práctica asistencial para mejorar la calidad y seguridad en la atención y cuidados específicos de la terapia con anticoagulantes en los Centros de Salud de Atención Primaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso Roca R. Anticoagulación con antagonistas de la vitamina k. 2021.
2. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria oral anticoagulation in primary care. Vol. 19, Rev Esp Sanid Penit. 2017.
3. Barrios V, Cinza-Sanjurjo S, Gavín O, Egocheaga I, Burgos-Pol R, Soto J, et al. Carga y coste del mal control de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina k en pacientes con fibrilación auricular en España. Rev Esp Cardiol. 2021 Sep 1;74(9):773-80.

María Enríquez Jiménez
*Enfermera del Instituto Español de
Investigación del Consejo General
de Enfermería*

1 Aspectos importantes sobre la coagulación

Eloína Delgado Silván

Responsable de Enfermería Familiar y Comunitaria de Atención Primaria SERMAS. Enfermera en el Centro de Salud de Perales del Río. Madrid

Hemostasia

El proceso de coagulación que lleva a la hemostasia consiste en un complejo conjunto de reacciones entre proteínas que mantienen la sangre en estado líquido en el interior de los vasos y que, ante una lesión endotelial, conservan la integridad del sistema vascular, previniendo la pérdida sanguínea. Estas reacciones terminan en una vía común donde, por acción de la trombina, convierten el fibrinógeno (proteína soluble) en filamentos insolubles de fibrina, que, junto a las plaquetas, forman un trombo estable, finalizando el proceso con la disolución del coágulo.

En la fisiología de la hemostasia normal se pueden diferenciar tres procesos que se desarrollan simultáneamente:

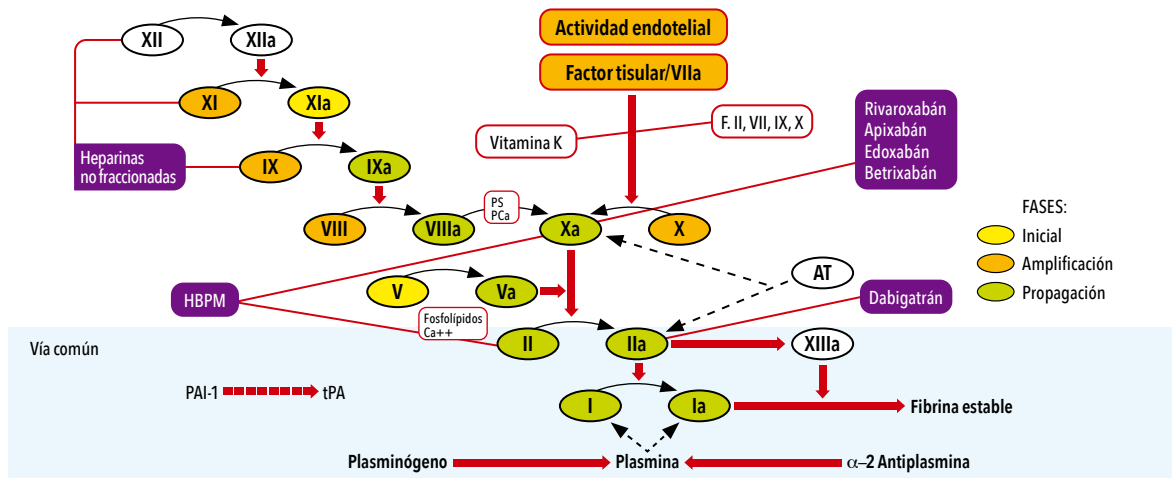
- **Hemostasia primaria:** se activa por alteración endotelial o exposición subendotelial. Se produce una vasoconstricción y la formación del tapón plaquetario (adhesión, activación y agregación). Implica interacción entre las plaquetas, la matriz extracelular, las macromoléculas (como el factor de Von Willebrand) y la pared vascular.
- **Hemostasia secundaria:** comienza sobre la membrana plaquetaria en presencia de fosfolípidos de carga negativa y calcio. Interaccionan las proteínas plasmáticas (factores de la cascada de la coagulación) y consta de tres fases: iniciación, amplificación y propagación. *In vivo*, la unión entre el factor tisular y el factor VII activado (FVIIa) es el mecanismo más importante de iniciación.

- **Fibrinólisis:** se produce la remodelación y la limitación del tapón de fibrina por acción de la plasmina y se forman productos solubles de degradación. Los principales agentes son el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el activador de plasminógeno de tipo uroquinasa (uPA). Intervienen también los factores de contacto, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular. El mantenimiento del equilibrio hemostático corresponde a los inhibidores de la coagulación: la proteína C, la proteína S, la antitrombina, la trombomodulina y el inhibidor de la vía extrínseca (TFPI); asimismo, existen moléculas que previenen una fibrinólisis precoz: el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), la alfa-2 antiplasmina y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI).

La activación de las plaquetas altera la permeabilidad de la membrana y permite la entrada del calcio y la salida de sustancias quimiotácticas que atraen a los factores de la coagulación a su superficie. A la vez se liberan factor V y fosfolípidos ácidos, que aportan el complemento necesario para el proceso de la coagulación y así formar el trombo, junto con la agregación de las plaquetas y la participación del factor VIII¹.

La coagulación (figura 1), como mecanismo de defensa, está íntimamente ligada a la inflamación. La activación endotelial y la expresión de factor tisular producen un desequilibrio procoagulante. Se sabe que la trombina estimula la producción de moléculas proinflamatorias, aumentando la permeabilidad endotelial y la producción de interleucina-6 (IL-6) por los monocitos, los cuales también pueden expresar el factor tisular. Por último, el depósito de fibrina en los sitios de infección evita la propagación de la enfermedad de su lugar original. La separación en dos vías (intrínseca y extrínseca) mediante pruebas *in vitro* es útil en el cribado inicial de los desórdenes de la coagulación, aunque actualmente el concepto más aceptado *in vivo* se basa en un modelo celular².

FIGURA 1. MECANISMO DE COAGULACIÓN



Las líneas discontinuas son inhibidores. Fases aproximadas según colores en leyenda. Cuadros de los distintos anticoagulantes ligados con color morado según donde participan en la cascada.

PCa: proteína C activada, proteína S; AT: antitrombina, FII o protrombina, FIIa o trombina; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1; tP: activador del plasminógeno tisular; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

Fuente: elaboración propia basada en la referencia 2.

Qué es la anticoagulación

La sangre fluye de forma natural por los vasos sanguíneos y por el corazón. Cuando tenemos una herida, la sangre se coagula con el fin de taponarla mediante la formación de un trombo o coágulo en el que intervienen factores vasculares, plaquetarios y plasmáticos, aunque también se pueden coagular dentro del sistema circulatorio sin que haya ninguna herida. Esto puede suceder por ciertas enfermedades del corazón o de los vasos sanguíneos, ante un ritmo cardíaco anormal, como la fibrilación auricular (FA), en pacientes portadores de una válvula mecánica cardíaca, después de una cirugía, por el síndrome antifosfolípido, etc.

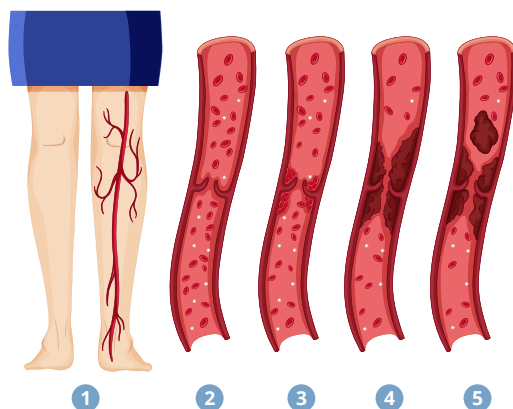
Los coágulos que se forman por estas causas se llaman trombos, pero si se desprenden y viajan a través de la sangre se denominan émbolos. Cuando un trombo obstruye el vaso sanguíneo donde se ha formado, impidiendo la circulación de la sangre, puede provocar complicaciones de la salud, como un infarto de miocardio, un infarto cerebral o un ictus isquémico, una trombosis arterial o venosa, etc. En cambio, si un émbolo impide la circulación de la sangre en un vaso sanguíneo diferente de donde se ha formado, se produce una embolia³ (figura 2).

Los fármacos antitrombóticos tienen como objetivo prevenir los accidentes tromboembólicos en situaciones clínicas de riesgo conocido (prevención primaria), evitar la recidiva, la extensión y las complicaciones del accidente trombótico ya desarrollado (prevención secundaria) y eliminar el propio trombo para restablecer la permeabilidad vascular (trombólisis).

Estos tratamientos actúan sobre los componentes del sistema hemostático, potenciando o inhibiendo su función. De forma general, se distinguen tres mecanismos principales:

- Por inhibición de la función plaquetaria, inhibiendo su agregación (fármacos antiagregantes).
- Por enlentecimiento del proceso de coagulación (fármacos anticoagulantes).

FIGURA 2. FORMACIÓN DEL TROMBO-ÉMBOLO DE IZQUIERDA A DERECHA



Por las distintas patologías (1), las lesiones vasculares o la estasis venosa (2-3) producen la formación de trombos (4) que pueden impedir la circulación, o que, al desprenderse (5), el émbolo viajará por el torrente circulatorio, como puede apreciarse en el último vaso sanguíneo.

Fuente: designed by brgfx/Freepik.

- Por inducción de la lisis del trombo ya formado (fármacos trombolíticos)

Aunque en el próximo capítulo abordaremos los distintos tipos de antitrombóticos utilizados en Atención Primaria (AP) con más detalle, a continuación presentamos los distintos tipos que existen (figuras 1 y 3).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Ácido acetilsalicílico, tienopiridinas (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel). Se administran por vía oral. La interacción entre la adenosina difosfato (ADP) y el receptor P2Y₁₂ desempeña un papel central en la generación del trombo rico en plaquetas en los lugares de rotura de la placa y la posterior aparición de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria. La eficacia clínica del doble tratamiento

antiagregante plaquetario combinado, consistente en ácido acetilsalicílico y un bloqueador del receptor P2Y₁₂, se ha demostrado ampliamente en una gran variedad de pacientes con enfermedad coronaria de alto riesgo⁴.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

- **Heparinas no fraccionadas, sódica y cálcica (HNF):** se administran por vía intravenosa.
- **Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):** enoxaparina, nadroparina, bemiparina, tinzaparina y dalteparina. Se administran por vía subcutánea.
- **Antitrombina:** argatrobán y bivalirudina son inhibidores directos de la trombina y de uso exclusivamente hospitalario.

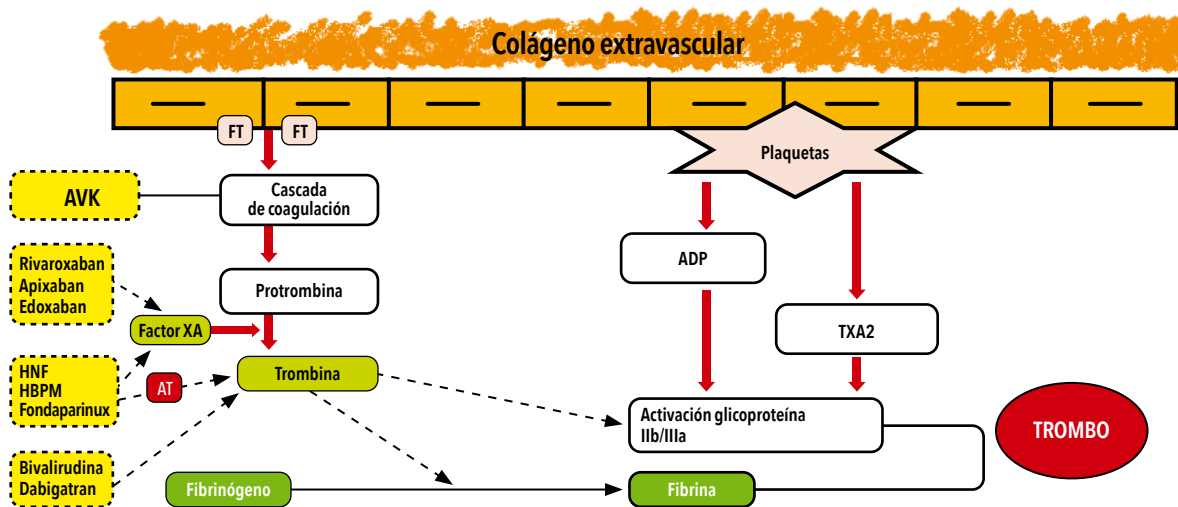
Estos medicamentos se pueden usar como alternativa en caso de trombocitopenia inducida por heparina.

- **Fondaparinux,** que es un heparinoide de origen sintético con una vía de administración similar a las HBPM, un peso molecular aún menor que estas, una vida media más larga y una alternativa en casos de trombocitopenia inducida por heparina.

ANTICOAGULANTES ORALES (ACO)

- **Antagonistas de la vitamina K (AVK):** acenocumarol (el más utilizado en España) y warfarina. Se administran por vía oral. Estos fármacos inhiben la enzima epóxido reductasa (VKOR), impidiendo la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, dependientes de la vitamina K, y las proteínas C y S (figura 3), lo cual permite alargar el tiempo de coagulación de la sangre hasta el rango terapéutico deseado con la dosis total semanal (DTS)^{1,2,5,6}.
- **Anticoagulantes de acción directa (ACOD):** se administran por vía oral y son (figura 3):
 - Dabigatran, inhibidor directo de la trombina, FIIa.
 - Edoxaban, rivaroxaban y apixaban, inhibidores directos del FXa.

FIGURA 3. ACTUACIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES EN EL PROCESO DE HEMOSTASIA



AVK: antagonistas de la vitamina K; FT: factor tisular; AT: antitrombina; HNF: heparina no fraccionada; HBPM: heparina de bajo peso molecular; TXA2: tromboxano A2; ADP: adenosina difosfato.

Fuente: elaboración propia modificada de la referencia 5.

- Fibrinolíticos: se administran por vía intravenosa. Utilizados en contexto de Urgencias para tratar eventos tromboembólicos graves, como infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV) o tromboembolismo pulmonar (TEP) en su fase aguda. Por su potencia y efecto rápido, se debe valorar siempre el importante riesgo hemorrágico. Los fármacos fibrinolíticos son el activador tisular del plasminógeno (tPA) y la estreptoquinasa. Los más usados en el Sistema Nacional de Salud (SNS) son alteplasa (rTPA; actilyse) y tenekteplasa (TNK).

Patologías más habituales con tratamiento anticoagulante

La incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE) es de 154 casos por cada 100.000 habitantes-año. La ETEVE es la tercera causa de mortalidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular (ECV), donde, aproximadamente, el 25 % de los pacientes mueren antes del ingreso hospitalario, afectando a pacientes de cualquier edad, pero con un aumento de su incidencia en personas mayores de 60 años. Los eventos trombóticos son más frecuentes en varones, aunque destaca una mayor incidencia del TEP en las mujeres de 18 a 39 años, probablemente asociado al consumo de anticonceptivos hormonales combinados y al estado protrombótico de la gestación⁷. El TEP presenta una mortalidad del 11,6 % frente al 2,3 % de la trombosis venosa profunda (TVP)⁷.

Cada año, en Estados Unidos, aproximadamente 795.000 adultos experimentan una ECV, la embolia constituye el 15-30 %, y su riesgo de recurrencia está en alrededor del 10 % en el primer año⁸.

En lo referente al ictus isquémico, este representa el 80 % de los casos de los ACV y en España estos son una causa muy frecuente de morbilidad y hospitalización, constitu-

yendo la segunda causa de mortalidad por enfermedad en la población general y la primera en las mujeres. Además, suponen un gasto sociosanitario muy elevado, con un coste medio en España de 6.739 euros por paciente y un coste total de 667,67 millones de euros al año, que, previsiblemente, se incrementará en los próximos años debido al envejecimiento de nuestra población y a que el número de casos de ictus aumenta con la edad. Es importante destacar que la FA aumenta en 5 veces el riesgo de presentar un ictus, con lo que supone un alto riesgo de mortalidad, secuelas y recurrencias⁷.

Se estima que la prevalencia de la FA alcanza el 2 % en la población general, si bien esta cifra aumenta considerablemente con la edad o la presencia de otras comorbilidades, y es aún mayor en los estudios asistenciales que en los poblacionales. La FA es la enfermedad que refiere el mayor número de pacientes anticoagulados (56,4 %), y la padecen tanto hombres (55,67 %) como mujeres (44,33 %)⁹.

En España se estima que hay más de 800.000 pacientes mayores de 18 años anticoagulados (más del 74,6 % son mayores de 65 años), de los cuales los hombres representan el 55,67 % del total⁹.

PATOLOGÍAS DE ORIGEN CARDIACO

Los motivos de anticoagulación pueden ser muy diversos:

- **Fibrilación auricular no valvular (FANV):** la FANV hace referencia a la FA sin presencia de estenosis mitral moderada-severa o de válvulas cardíacas artificiales. Es la arritmia cardíaca más frecuente y la principal indicación de anticoagulación oral¹⁰. La presencia de FA junto a determinados factores de riesgo cardiovascular hace que el paciente requiera de tratamiento anticoagulante oral (TAO) para disminuir el riesgo de enfermedad cardioembólica. Estos factores y el riesgo de ictus que confieren se recogen en la escala CHA₂DS₂-VASc, que sirve

para orientarnos sobre la puntuación del riesgo trombótico más o menos elevado¹¹.



<https://chadsvasc.org>

- **Valvulopatías nativas:** FA asociadas a estenosis mitral, insuficiencia mitral, prolapso de la válvula mitral, anuloplastia mitral, valvulopatía aórtica.
- **Prótesis valvulares:** prótesis biológicas (habitualmente solo durante los 3 primeros meses) y prótesis valvulares mecánicas.
- **Síndrome coronario agudo:** junto con otros factores añadidos (edad, hipertensión, FA, ictus previo o fracción de eyección reducida).

PATOLOGÍAS CON TROMBOEMBOLISMO VENOSO Y PULMONAR

El tromboembolismo que se genera en el árbol venoso profundo es favorecido por diversos factores, algunos de ellos modificables. El tromboembolismo venoso (TEV) puede generar problemas a nivel venoso periférico (TVP) o viajar por el torrente venoso y alojarse a nivel pulmonar (TEP). El objetivo del TAO en estos pacientes es la prevención primaria o secundaria de estos eventos. El TEV es un trastorno frecuente atendido en la AP, con una prevalencia estimada de alrededor de un 3 % y una incidencia de 120 a 180 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año¹¹.

Control de los tratamientos anticoagulantes

Los pacientes con TAO requieren de un correcto control y seguimiento, tanto por el médico como por la enfermera de AP, para la correcta prevención de eventos trombóticos y hemorragias.

Todos los tratamientos anticoagulantes necesitan un control inicial de al menos un estudio completo de coagulación, incluyendo las plaquetas, especialmente si se prolonga en el tiempo. Se debe prestar atención especial a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparinas y al riesgo de sangrado. Además, hay que tener en consideración la función renal y hepática, individualizando el tratamiento a los resultados de cada paciente.

Los AVK son medicamentos con un estrecho margen terapéutico. El equilibrio homeostático entre factores trombóticos y hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante puede alterarse por una inhibición insuficiente de la coagulación (trombosis) o por la aparición de hemorragia debido a un excesivo tratamiento antitrombótico. Sus niveles se miden con la INR (*International Normalized Ratio*), que es el cociente entre el tiempo de protrombina (TP) del plasma del paciente anticoagulado y el TP de un control no anticoagulado ajustado por un Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) de la tromboplastina utilizada.

La INR ideal para cada paciente anticoagulado con AVK puede variar, fijándose por lo común en rangos terapéuticos entre 2 y 3 para la mayoría de las patologías y entre 2,5 y 3,5 para algunas patologías de mayor riesgo, atendiendo a las características de cada individuo y a la causa del tratamiento (en personas no anticoaguladas, la INR es cercana a 1). Si la INR es inferior al rango terapéutico, el efecto anticoagulante es insuficiente y, a la inversa, si es muy superior, existe riesgo aumentado de hemorragia.

La calidad del control anticoagulante con AVK se puede estimar mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT), que es el porcentaje estimado del tiempo que el paciente permanece dentro del intervalo de INR deseado o terapéutico. Existen dos métodos para estimar el TRT del paciente¹²⁻¹⁴:

- **Mediante el método tradicional:** número de determinaciones en rango del total de controles INR en un periodo determinado. Se considera que el control es bueno cuando es $\geq 60\%$.
- **Por medio del método de Rosendaal (interpolación lineal entre dos INR):** establece como buen control cuando el TRT es $\geq 65\%$.

Según diversos estudios de pacientes con ACO, existe una elevada proporción de pacientes en tratamiento con AVK que tienen un porcentaje de TRT inferior al mínimo deseable ($< 60-65\%$)^{12,13,15}, es decir, se encuentran con una proporción de control de la INR inadecuada, siendo un aspecto muy mejorable para la calidad y seguridad del paciente porque esto se asocia con un aumento de eventos tromboembólicos y hemorrágicos.

La decisión de anticoagular depende mucho de la valoración entre el riesgo y el beneficio de la misma, es importante tener presente una serie de factores que permitan tomar la mejor decisión en cada caso. Para la FA se utilizan dos escalas para hacer esta evaluación. En el caso del riesgo tromboembólico, se utiliza la escala CHA₂DS₂-VASC, y que incluye como factores de riesgo: la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión arterial, la edad (1 punto para 65-74 años y 2 puntos para ≥ 75 años), la diabetes mellitus, el ACV o accidente isquémico transitorio (AIT) previo (2 puntos), la enfermedad cardiovascular y el sexo (mujer 1 punto). Todos los factores valen 1 punto, excepto ACV/AIT previo y mayores de 75 años, que valen 2 puntos¹⁶⁻¹⁹ (tabla 1). Es necesario valorar la anticoagulación en pacientes con CHA₂DS₂-VASC de 1 en hombres, 2 en mujeres.

Para estimar el riesgo hemorrágico se utiliza la escala HAS-BLED²⁰, que incluye: hipertensión (> 160 mmHg), disfunción renal, disfunción hepática, ictus previo, sangrado (antecedente o predisposición), labilidad de la INR (TRT $< 60\%$), edad (≥ 65 años), fármacos (antiagregantes o antiinflamatorios no esteroideos) y consumo de alcohol.

TABLA 1. ESCALA CHA₂DS₂-VASc PARA LA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Factores de riesgo	Puntos
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Hipertensión	1
Mujer*	1*
Diabetes mellitus	1
Enfermedad vascular: antecedente de IM, enfermedad arterial periférica, arterioesclerosis aórtica	1
Edad 65-74 años	1
Antecedente de ictus, AIT o tromboembolismo sistémico	2
Edad ≥ 75 años	2

IM: infarto de miocardio; AIT: accidente isquémico transitorio.

* El sexo femenino como único factor de riesgo no es suficiente para tomar la decisión de anticoagular. En el caso de las mujeres, se debe tener al menos otro factor de riesgo para tomar esa decisión.

Fuente: adaptada de la referencia 16.

TABLA 2. RECOMENDACIÓN DE PROFILAXIS PARA LA PREVENCIÓN DE ICTUS

Puntuación escala CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo de ACV		Recomendación de profilaxis para ACV ²
	Hombre	Mujer	
0	Bajo	Bajo	No es necesario anticoagular
1	Medio	Bajo	Hombre: valorar la anticoagulación
2	Alto	Medio	Hombre: iniciar anticoagulación Mujer: valorar la anticoagulación
≥ 3	Alto	Alto	Iniciar anticoagulación


ACV: accidente cerebrovascular.

Fuente: adaptada de la referencia 21.

TABLA 3. RIESGO ANUAL DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NO AJUSTADO

Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VASc	Riesgo anual de ictus no ajustado (%)	Riesgo de ictus isquémico y de eventos tromboembólicos ⁴
9	12,2	
8	10,8	
7	11,2	
6	9,2	
5	7,2	
4	4,8	
3	3,2	
2	2,2	
1	0,6	
0	0,2	

ANTICOAGULACIÓN



Reducción riesgo en 2/3

* La anticoagulación reduce el riesgo de ictus isquémico y de eventos tromboembólicos en, aproximadamente, dos tercios, independientemente de cuál sea el riesgo basal¹⁹.

Fuente: adaptada de la referencia 18.

Otras variables que deben valorarse son: estar desempleado o institucionalizado, dieta con alimentos ricos en vitamina K, fragilidad, demencia, alteraciones cognitivas, funcionamiento físico deficiente, que sugieren un incremento del riesgo-beneficio que habrá que valorar individualmente, evaluando la comprensión y la toma de decisiones del paciente y del cuidador para la correcta adherencia terapéutica^{22,23}.

Obtención de muestras de coagulación

Este tipo de tratamientos necesita un estrecho control y seguimiento del paciente. La realización y procesado de muestras puede hacerse de las siguientes formas:

ESTUDIO COMPLETO DE LA COAGULACIÓN

A través de sangre venosa por venopunción y su posterior análisis en el laboratorio, se realiza un estudio de coagulación completo de los componentes que participan:

- **Plaquetas, hemograma:** en un tubo con anticoagulante EDTA (ácido etilendiaminotetraacético); el tubo suele ser de tapón morado.
- **Cascada de la coagulación:** con citrato trisódico (el tubo suele ser de tapón azul). Es importante conseguir llenar el tubo de coagulación hasta el enrase o vacío predeterminado, pues lleva la proporción de citrato sódico necesaria para que el procesado en laboratorio sea fiable.

Un aspecto a tener en cuenta es el orden de llenado de los tubos en función del tipo de aguja de extracción utilizado, por la pérdida de vacío y por la posible contaminación cruzada entre los anticoagulantes de otros tubos²³:

- **Orden de extracción con portatubos integrados (Vacutainer®):**
 - 1.º Coagulación (suele ser de tapón azul).
 - 2.º Suero gel (suele ser de tapón amarillo o rojo).
 - 3.º Hematología (suele ser de tapón malva, con EDTA).
- **Orden de extracción con palomilla:**
 - 1.º Suero gel (suele ser de tapón amarillo o rojo).
 - 2.º Coagulación (suele ser de tapón azul).
 - 3.º Hematología (suele ser de tapón malva, con EDTA).

FIGURA 4. SISTEMA VACUTAINER®

Fuente: Shutterstock.

FIGURA 5. SISTEMA CON PALOMILLA

Fuente: Shutterstock.

MEDICIÓN DE LA INR POR MEDIO DE COAGULÓMETROS

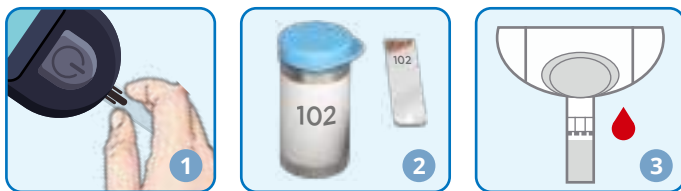
Los coagulómetros portátiles son instrumentos fiables, precisos y adecuados para realizar la medida de INR en sangre capilar o venosa con un rango muy similar a la conseguida con las determinaciones de laboratorio.

Los test contienen reactivos desecados: al aplicarse la muestra en la tira reactiva, el reactivo se solubiliza y los activadores inician el proceso de coagulación, lo que conduce a la formación de la enzima trombina. Simultáneamente, el medidor comienza el cronometraje. La trombina desdobra el sustrato peptídico, lo que a su vez genera una señal electroquímica. En función del tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera señal, esta se convierte en unidades de coagulación habituales (INR) mediante un algoritmo y se muestra el resultado²⁵.

Pasos del procedimiento realizado por la enfermera (figura 6):

1. Introducir el chip de codificación en el medidor antes de encenderlo. En posición horizontal y con la batería cargada o conectado a la red eléctrica.
2. Poner en marcha el medidor, insertar la tira reactiva y aplicar una pequeña muestra de sangre (cerrar inmediatamente después el tubo contenedor de tiras reactivas). La sangre se mezcla con los reactivos en la tira reactiva y el medidor determina cuándo se coagula la sangre (figura 7).

FIGURA 6. PASOS EN LA UTILIZACIÓN DEL COAGULÓMETRO



- 1 Inserción del chip de codificación.
- 2 Tiras reactivas del mismo código.
- 3 Tiempo para añadir la gota de sangre

Fuente: elaboración propia.

3. El medidor mostrará los resultados al cabo de un determinado tiempo, que varía según la marca comercial. Tras la medición, el medidor almacena automáticamente los resultados del test en la memoria, junto con la fecha/hora y el identificador del paciente (y el identificador del usuario, si se ha activado esa opción).

FIGURA 7. APLICACIÓN DE SANGRE DE EXTRACCIÓN DE SANGRE VENOSA



Fuente: elaboración propia.

Los coagulómetros tienen ayudas para facilitar el proceso por medio de iconos e instrucciones en la pantalla.

Cada caja de tiras reactivas posee su propio chip de codificación que debe introducirse en el medidor. Este chip de codificación contiene información específica del lote relacionada con las tiras reactivas, como la fecha de caducidad y los datos de calibración. También existen controles líquidos opcionales para el sistema²⁶.

Recomendaciones para una correcta extracción de sangre capilar

- Haga un correcto lavado de manos y desinfecte el sitio para extracción de sangre, dejándolo secar por completo (los restos de agua o desinfectante en la piel pueden diluir la gota de sangre y generar falsos resultados).
- Pida al paciente que deje caer el brazo junto al costado antes de realizar la punción de la yema del dedo. Masaje la yema del dedo desde la base hasta que aumente su tonalidad.
- Inyecte la lanceta en el lateral de la yema del dedo mediante el dispositivo de lanceta cuando el medidor lo indique (la zona menos dolorosa suele ser la zona lateral del dedo). Inmediatamente después de la punción, masajee ligeramente los laterales del dedo para obtener una gota de sangre lo suficientemente grande sin tener que apretar o presionar demasiado.
- Aplique la gota de sangre directamente del dedo en la tira reactiva de forma inmediata (antes de que transcurran 15 segundos, pues tras este intervalo de tiempo el resultado puede ser erróneo, dado que ya había empezado el proceso de coagulación). Puede utilizar un capilar/depósito para extraer la muestra de sangre de la yema del dedo.

Si se aplica la sangre desde arriba, el área de aplicación debe estar totalmente cubierta de sangre. Durante este proceso debe mantener la gota de sangre en contacto con la tira reactiva hasta que desaparezca el icono de la gota de sangre parpadeante; también puede aplicar la sangre con el capilar²⁵.

Recomendaciones para obtener un buen resultado con sangre total venosa

Tras la extracción de sangre por venopunción, deseche las cuatro primeras gotas de sangre extraídas (durante los primeros 10 segundos). A continuación, aplique una gota de sangre directamente en la zona a tal efecto de la tira reactiva.

Asegúrese de no introducir burbujas de aire en la muestra. Si se aplica una cantidad de sangre excesiva ($> 20 \mu\text{l}$), será necesario limpiar y desinfectar el exterior del medidor y la guía para tiras reactivas²⁵.

Tanto si la muestra es por venopunción o por sangre capilar, se deberá tener especial atención a las siguientes precauciones:

- Para la punción en la yema del dedo no tiene que tener las manos húmedas (restos de agua, sudor o alcohol).
- No se debe esperar a aplicar la sangre más de 15 segundos, ni agregar sangre una vez que haya comenzado el test. Tampoco se debe realizar con una gota de sangre procedente de una punción anterior.

El incumplimiento de las acciones indicadas anteriormente puede generar resultados imprecisos. Un resultado incorrecto puede conducir a un error en el diagnóstico, lo que supondría poner en peligro al paciente.

Causas de la fluctuación de la INR

Ante un resultado inesperado de INR en un paciente previamente estable, existen las siguientes posibilidades:

- Que la INR obtenida sea efectivamente la medida real.
- Defectos en la técnica de obtención de la gota de sangre capilar o en el depósito de la gota en la tira reactiva.
- Causas relacionadas con el paciente, como cambios en la ingesta de vitamina K, consumo excesivo o variable de alcohol, enfermedades agudas o crónicas descompensadas, duplicidades u olvidos en la toma, consumo concomitante de nuevos fármacos o alteración de la capilaridad del plasma del paciente, que interfiere con el ascenso de la gota a través de la tira reactiva y afecta a la precisión de la medida. Esta cualidad puede ser secundaria a estados clínicos en los que se eleva o disminuye el hematocrito o la velocidad de sedimentación.

Ante un resultado inesperado de INR, es necesario comprobar factores del paciente que afectan a la acción de los AVK; si existen dudas en alguno de los pasos de la técnica, se debe repetir la determinación incluso con otro aparato.

Precauciones ante posibles riesgos de la técnica para la obtención de la INR

- **Infección por componentes sanguíneos:** cualquier objeto que entre en contacto con la sangre humana es una posible fuente de infección, pudiendo provocar contaminación cruzada y ser una posible fuente de infección para los pacientes. Es necesario seguir las medidas de precaución generales y las directrices para la extracción de sangre en la toma de muestras:
 - Utilice guantes y un dispositivo de lanceta de un solo uso con autodesactivación para cada paciente.
 - Deseche las lancetas y las agujas utilizadas en un recipiente con tapa para objetos cortantes.
 - Deseche las tiras reactivas usadas de acuerdo con la política de control de infecciones del organismo correspondiente.
 - Respete todas las normas de higiene y seguridad locales.
 - El sistema del medidor o sus componentes se deben tratar como residuos de riesgo biológico potencial. Es necesario descontaminarlos antes de volver a utilizarlos, reciclarlos o eliminarlos, de acuerdo con las normativas locales adecuadas.
 - Limpie el medidor para eliminar la suciedad visible y los residuos orgánicos a fin de manipularlo de forma segura, especialmente antes de proceder a la desinfección.
 - Tanto el exterior del medidor como la guía para tiras reactivas deberían limpiarse y desinfectarse antes de utilizar el medidor con otro paciente o si se aplica demasiada sangre (> 20 µl).

- **Relacionadas con el aparato²⁵:**

- Derivadas de la electricidad, incendios y explosiones. Extraiga siempre la batería antes de realizar la desinfección térmica. No se debe guardar el medidor a temperaturas elevadas (superiores a 35 °C), ni almacenar el medidor sin protección en un ambiente húmedo o sofocante.
- Daños en el aparato causados por la humedad:
 - Asegúrese de que no entre líquido en el medidor y compruebe que el medidor esté apagado.
 - No aplique aerosoles en la carcasa del medidor ni en la guía para tiras reactivas.
 - No sumerja en líquido el medidor.
 - No utilice paños ni bastoncillos empapados.
 - Retire el exceso de solución o empapele el medidor con rollo de papel para eliminar el exceso de solución antes de limpiar la superficie del medidor.

Condiciones de funcionamiento y controles de calidad²⁵

Para garantizar el funcionamiento correcto del equipo, se debe tener en cuenta que este debe funcionar a una temperatura ambiente entre 12 y 32 °C y una humedad ambiental del 10 al 85 % (sin condensación). El dispositivo con la batería instalada nunca se debe almacenar a más de 35 °C. Siempre se debe verificar la fecha de caducidad de la tira y que esta corresponde con su chip de codificación (cada tira lleva integrado un control de calidad).

No se deben mezclar tiras de distintos códigos. Se recomienda realizar controles de calidad por el proveedor del coagulómetro. Se debe prestar atención a las alarmas de aviso de mal funcionamiento (escasa muestra, tiempo rebasado o escaso de aplicación de muestra, mal estado del aparato) y de rangos peligrosos para el paciente.

Conclusiones

- Existen distintos tipos de medicamentos antitrombóticos: antiagregantes plaquetarios, heparinas, fibrinolíticos, AVK y ACOD.
- Los anticoagulantes son medicamentos que previenen la formación de trombos o el crecimiento de los ya existentes, evitando que se produzca una trombosis o una embolia, y por tanto, se usan en los pacientes con mayor riesgo tromboembólico (FA, valvulopatías, válvulas mecánicas, ACV, coagulopatías y tromboembolismo venoso).
- Los AVK se controlan principalmente en AP mediante la INR, con un rango terapéutico estrecho que varía según la patología y una DTS que se calcula según la situación individual de cada paciente y otras variables. Hay que destacar la importancia de detectar a los pacientes AVK mal controlados para evitar los efectos secundarios y que la terapia anticoagulante pueda ser efectiva y segura. En los pacientes mal controlados, cabría la posibilidad de que el médico se planteara cambiar a ACOD si cumplen los requisitos necesarios.
- Los ACOD necesitan menos control analítico, pero sí clínico. Disminuyen el riesgo de hemorragia intracraneal, ictus, embolia sistémica, y disminuyen la mortalidad por todas las causas frente a la warfarina, y dos de ellos (apixaban y edoxaban) disminuyen el riesgo de sangrado mayor frente a la warfarina. Por todo ello, las guías, tanto europeas como americanas, recomiendan los ACOD como primera elección frente a los AVK en pacientes con FANV^{17,26}.
- Enfermería en AP tiene un papel fundamental en la anticoagulación mediante la educación y el seguimiento del paciente, para mejorar el control y la adherencia al tratamiento que redunde en la calidad de vida del paciente y su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1217-9. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <http://www.revvespcardiol.org/es-la-nueva-cascada-coagulacion-su-articulo-13113924>.
2. Ortiz Imedio J, Castro Quismondo N, Martín Mola Á. Manual de diagnóstico y terapéutica médica Hospital Universitario 12 de Octubre. Trastornos de la hemostasia. Anticoagulación. 2017. [Citado 29 de agosto de 2022]. Disponible en: https://profesionales.msd.es/enfermeria/recursos_profesionales/manual-12-octubre.xht.
3. Alonso Roca R. Anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. 2021.
4. Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US. Tratamiento antiagregante plaquetario personalizado. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67(6):480-7.
5. Arantes FBB. Efeito dos anticoagulantes sobre a agregabilidade plaquetária: ação da heparina de baixo peso molecular Enoxaparina, e do inibidor direto da trombina Dabigatrana. 2018. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5131/tde-22102018-135800/publico/FlaviaBittarBrittoArantes.pdf>.
6. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Documento de consenso con recomendaciones para el manejo seguro de los anticoagulantes orales. 2016. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2016/ACO%20Informe.pdf>.
7. Simón Montero E, Campos-Rivas B, Guerra-García MM, Virseda-Scristán MA, et al. Evolución de la incidencia de la enfermedad tromboembólica venosa en Galicia durante diez años (2006-2015). *Medicina de Familia SEMERGEN.* 2020;46(5):339-46.
8. Aguirre IG, Claudia M, Navarro C, Guerrero García A. Anticoagulantes orales directos: monitorización y reversión, dos grandes dificultades. *Biociencias.* 2017:65-78.
9. Federación Española de Asociaciones de Anticoagulados. Análisis del perfil sociosanitario del paciente anticoagulado en España. 2013. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: https://anticoagulados.info/observatorio/wp-content/uploads/2019/03/informe_junio20132_baja.pdf.
10. Díaz Rodríguez A, García Frade LJ, Herrero Velázquez S. Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León. Castilla y León; 2014. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.socalemfy.org/wp-content/uploads/2016/06/guia-anticoagulacion.pdf>.

11. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Rev Esp Sanid Penit.* 2017;19:28-44.
12. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina k en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Estudio CALIFA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):761-8.
13. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):753-60.
14. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace.* Oxford University Press; 2021;3:1612-76.
15. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):769-76.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263-72.
17. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(1):104-32.
18. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J.* 2012;33(12):1500-10.
19. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. *Circulation.* 2012;125(19):2298-307.
20. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093-100.

21. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 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 Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125-e151.
22. Chao TF, Lip GY, Liu CJ, Tuan TC, Chen SJ, Wang KL, et al. Validation of a Modified CHA2DS2-VASc Score for Stroke Risk Stratification in Asian Patients with Atrial Fibrillation: A Nationwide Cohort Study. *Stroke*. 2016;47(10):2462-9.
23. Garro Urbina V, Robles Arce V, Rojas Vázquez S. Presentación, diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso. *Revista Médica Sinergia*. 2020;5(2):e350.
24. Unidad de Muestras del Hospital 12 de Octubre. Orden de llenado de tubos. *Salud Madrid*. 2015.
25. Roche Diagnostics. Manual del usuario versión CoaguChek® Pro II. 2015. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://manual-zz.com/doc/63830732/roche-coaguheck-pro-ii-manual-de-usuario>.
26. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.

2 Tipos de fármacos antitrombóticos

María Jesús Musarra Expósito

Responsable de Enfermería Familiar y Comunitaria de Atención Primaria del SESCAM

Introducción

Como hemos visto en el capítulo anterior, los antitrombóticos son fármacos que modifican la coagulación de la sangre, evitando la formación de coágulos o impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución en caso de que ya se hayan formado.

Su principal efecto consiste en retardar el tiempo de coagulación de la sangre y para deshacer un trombo, en caso de un evento tromboembólico ya establecido. Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante es tanto preventivo como terapéutico.

Para que la protección sea la adecuada, el cumplimiento del tratamiento debe ser el correcto. Para ello, debemos conocer la farmacocinética, las indicaciones, los efectos secundarios y las interacciones de cada fármaco, para así poder ayudar al paciente a aumentar sus conocimientos, resolver sus dudas y lograr la mejor adherencia al tratamiento¹.

Existen varios tipos de fármacos antitrombóticos a fecha de la elaboración de esta guía (tabla 1):

● Antiagregantes:

- Inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2): ácido acetilsalicílico (AAS), triflusal.
- Inhibidores del receptor ADP/P2Y₁₂: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor (iv) y ticoplidina.
- Inhibidores del receptor plaquetario Gp IIb/IIIa: ab-ciximab, eptifibatida, tirofiban.

- **Anticoagulantes parenterales:**
 - Heparina no fraccionada (HNF).
 - Heparina de bajo peso molecular (HBPM).
 - Antitrombina: argatrobán y bivalirudina
 - Fondaparinux
- **Anticoagulantes orales (ACO):**
 - Antagonistas de la vitamina K o AVK: inhiben la enzima epóxido reductasa (VKOR), que es la encargada de reducir la vitamina K necesaria para activar los profactores de la coagulación. En humanos están en uso desde hace casi 70 años.
 - Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD): son inhibidores directos de diferentes factores de la coagulación, dependiendo de cada fármaco.

TABLA 1. GRUPO DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS, PRINCIPIOS ACTIVOS Y NOMBRES COMERCIALES EN 2022

Grupo de fármacos antitrombóticos	Principio activo	Nombres comerciales
Antiagregantes	AAS	Adiro®, Aspirina®, Tromalyt®, Bartal®, Bioplak®
	Triflusal	Disgren®
	Tienopiridinas:	
	• Ticlopidina	Tiklid®
	• Clopidogrel	Iscover®, Plavix®
	• Prasugrel	Effient®
	Ticagrelor	Brilique®
Cangrelor	Kengrexal®	
Inhibidores del receptor plaquetario Gp IIb/IIIa (vía de administración intravenosa, solo de uso hospitalario): abciximab, eptifibatida, tirofiban		

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 1. GRUPO DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS, PRINCIPIOS ACTIVOS Y NOMBRES COMERCIALES EN 2022

Grupo de fármacos antitrombóticos	Principio activo	Nombres comerciales
Heparinas	Heparina no fraccionada sódica o cálcica (de uso exclusivo hospitalario)	
	Heparinas de bajo peso molecular:	
	• Bemiparina	Hibor®
	• Dalteparina	Fragmin®
	• Enoxaparina	Clexane®
	• Nadroparina	Fraxiparina®
	• Tinzaparina	Innhoeip®
	Otros: fondaparinux, argatroban y bivalirubina	
AVK	Acenocumarol	Sintrom®
	Warfarina	Aldocumar®
ACOD	Apixaban	Eliquis®
	Rivaroxaban	Xarelto®
	Edoxaban	Lixiana®
	Dabigatran	Pradaxa®

AAS: ácido acetilsalicílico; AVK: antagonistas de la vitamina K; ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

Fuente: elaboración propia según la información recogida en la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (<https://www.aemps.gob.es/>).

Antiagregantes

Los antiagregantes o antiagregantes plaquetarios son un grupo de fármacos que alteran o modifican la coagulación de la sangre actuando en la primera parte de la misma (hemostasia primaria), dentro del proceso de agregación plaquetaria, y, por lo tanto, la formación de trombos o coágulos en el interior de las arterias y venas.

Los antiagregantes, aunque actúan sobre las vías de la hemostasia primaria, desde un punto de vista de la nomenclatura en farmacología suelen diferenciarse de los ACO, motivo por el cual no nos vamos a centrar en ellos en este capítulo.

Tratamiento anticoagulante

HEPARINAS

Las HNF son el resultado de una mezcla heterogénea de cadenas de polisacáridos lineales. Su uso es principalmente hospitalario, motivo por el cual en este capítulo no vamos a profundizar sobre ellas.

Las HBPM son resultado de la fragmentación de la HNF por diferentes métodos para lograr productos con pesos moleculares más bajos y homogéneos (4.000 y 5.000 daltons).

- **Farmacocinética:** las HBPM presentan una menor unión a proteínas plasmáticas y a la pared endotelial y una vida media más larga, con una actividad antitrombótica que dura unas 24 horas. Además, las HBPM tienen menor actividad inhibitoria de la trombina o factor IIa, pero mantienen igual potencia respecto al factor Xa, por lo que es de esperar que presenten menor riesgo de hemorragia, pero igual actividad antitrombótica. Se eliminan por vía renal porque presentan poca afinidad por las células endoteliales².

Estas características les confieren la ventaja de poder ser administradas una vez al día, así como de no precisar la realización de una monitorización estricta para ajustar la dosis terapéutica. Todo ello comporta que ambas heparinas se utilicen en el medio hospitalario, mientras que las HBPM se hayan impuesto en el medio extrahospitalario. Las HNF se restringen al medio hospitalario, especialmente en Críticos, Medicina Interna, Cirugía Cardíaca, etc.².

- **Indicaciones:** las heparinas se usan cuando se requiere una acción anticoagulante rápida y de corta duración. Son usadas especialmente en la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE_V), en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado o alto (en particular en aquellos sometidos a cirugía ortopédica o cirugía general, incluyendo cirugía oncológica) o pacientes con enfermedad aguda y movilidad reducida y, por tanto, con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso^{2,3}. Se consideran también en el tratamiento de elección de la ETE_V durante el embarazo, pues son seguras para el feto, dado que no

atravesan la barrera placentaria, a diferencia de los AVK y los ACOD⁴.

Otras indicaciones son en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP), el tromboembolismo pulmonar (TEP) (excluyendo los casos que requieran tratamiento trombolítico o cirugía), el síndrome coronario agudo (tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST –IAMSEST–, en combinación con AAS por vía oral y tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST –IAMCEST–, incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a una posterior intervención coronaria percutánea) y en la prevención de la formación de coágulos en el circuito de circulación extracorpórea durante la hemodiálisis³.

- **Posología:** la dosis recomendada y la forma de administración varía en función de cuál sea la causa del tratamiento, por eso es aconsejable seguir las recomendaciones de la ficha técnica del fármaco prescrito en cada caso particular, además de evaluar el riesgo tromboembólico individual de cada paciente³.

Por ejemplo, la dosis de enoxaparina suele ser de 20 o 40 mg/día en la profilaxis de ETEV en pacientes quirúrgicos según sea el riesgo moderado o alto, al igual que el tiempo de duración del tratamiento varía de 7 días a 4 semanas en función de dicho riesgo. Sin embargo, para el tratamiento de la TVP y el TEP, las dosis habituales se ajustan al peso, siendo la pauta de inyección al día de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) o bien en dos inyecciones al día de 100 UI/kg (1 mg/kg)^{3,5} (tabla 2).

Las dosis son específicas también en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) o en la prevención de la formación de coágulos durante la hemodiálisis. Siempre se debe tener precaución y valorar la necesidad de ajustar las dosis del tratamiento según la función renal del paciente, por eso se aconseja seguir las recomendaciones de la ficha técnica del fármaco y de las recomendaciones de los protocolos nacionales y autonómicos.

TABLA 2. DOSIS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR COMO PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES NO QUIRÚRGICOS Y EN CIRUGÍAS GENERAL, ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLÓGICA

Fármaco	En pacientes no quirúrgicos		En cirugía general, ortopédica y traumatológica	
	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo alto
Bemiparina	2.500 UI/24 h Continuar durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.	3.500 UI/24 h Continuar durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente.	Día de la intervención: 2.500 UI 2 h antes ó 6 horas después de la misma. Después: 2.500 UI/24 h Durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Al menos durante 7-10 días	Día de la intervención: 3.500 UI 2 h antes ó 6 horas después de la misma. Después: 3.500 UI/24 h Durante el periodo de riesgo o hasta la completa movilización del paciente. Al menos durante 7-10 días
Dalteparina	2.500 UI/24 h Administrar mientras exista riesgo o hasta deambulación	5.000 UI/24 h Administrar mientras exista riesgo o hasta deambulación	Cirugía general de riesgo moderado: 2.500 UI de 2 a 4 horas antes de la intervención Después: 2.500 UI/24 h Continuar mientras exista riesgo o hasta deambulación.	Cirugía oncológica y ortopédica de alto riesgo: 2.500 UI de 2 a 4 h antes de intervención 2.500 UI a las 12 h de intervención Días siguientes: 5.000 UI/24 h ó 2.500 UI/12 h Continuar mientras exista riesgo o hasta deambulación.
Enoxaparina	4.000 UI/24 h Durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad).	4.000 UI/24 h Durante al menos de 6 a 14 días sea cual sea el estado de recuperación (por ej. movilidad).	Día de intervención 2.000 UI 2 horas antes de la misma. Luego, 2.000 UI/24 h durante un periodo mínimo de 7-10 días y hasta que no tenga una movilidad reducida significativa.	Día de la intervención 4.000 UI antes de la intervención. Luego, 4.000 UI/24 h Continuar durante 5 semanas en cirugía mayor ortopédica y 4 semanas en cirugía oncológica abdominal o pélvica.

(Continúa)

2. TIPOS DE FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS

(Continuación)

TABLA 2. DOSIS DE HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR COMO PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA EN PACIENTES NO QUIRÚRGICOS Y EN CIRUGÍAS GENERAL, ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLÓGICA

Fármaco	En pacientes no quirúrgicos		En cirugía general, ortopédica y traumatológica	
	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo alto
Nadroparina	2.850 UI/24 h La duración dependerá del riesgo tromboembólico.	51-70 kg: 3.800 UI/24 h > 70 kg: 5.700 UI/24 h La duración dependerá del riesgo tromboembólico.	Día de intervención: 2.850 UI de 2 a 4h antes de la misma. Después continuar 2.850 UI/24 h. Mantener durante período de riesgo y hasta deambulaci3n.	Día de intervenci3n: 12 h antes y 12 h despu3s de la misma. Luego cada 24 h durante los primeros 3 d3as: < 70 kg: 2.850 UI/24 h > 70 kg: 3.850 UI/24 h A partir del 4º d3a: < 70 kg: 3.800 UI/24 h > 70 kg: 5.700 UI/24 h M3nimo 10 d3as Mantener durante per3odo de riesgo y hasta deambulaci3n.
Tinzaparina	3.500 UI/24 h Mantener durante per3odo de riesgo tromboemb3lico.	4.500 UI/24 h Mantener durante per3odo de riesgo tromboemb3lico.	D3a de intervenci3n: 3.500 UI 2 h antes de la misma. Despu3s 3.500 UI/24 h Mantener durante periodo de riesgo tromboemb3lico.	D3a de intervenci3n: 4.500 UI 12 h antes de la misma. Luego: 4.500 UI/24 h Mantener durante el periodo de riesgo tromboemb3lico.

Las dosis de HBPM se ajustarán seg3n la funci3n renal.

Fuente: elaboraci3n propia con datos extra3dos de las referencias 3, 5, 6, 7 y 8.

- **Contraindicaciones**^{3,5,9,10}:

- Absolutas: sangrado activo clínicamente significativo, hemorragia intracraneal (HIC), hipersensibilidad al fármaco y antecedente de trombocitopenia inmune inducida por heparina (TIH).
- Relativas: hemorragia digestiva reciente o enfermedad del tracto digestivo relacionada con un elevado riesgo de sangrado, hipertensión portal sintomática, insuficiencia renal terminal, insuficiencia hepática avanzada, pericarditis aguda posinfarto, hipertensión arterial no controlada (presión sistólica > 180 mmHg o diastólica > 110 mmHg), posoperatorio de neurocirugía (del cerebro y de la médula espinal) o de cirugía oftalmológica, tumor cerebral, disección de aorta (hasta 24 horas después de una intervención quirúrgica), biopsia de un órgano o punción arterial (hasta 4 días en caso de problemas con hemostasia durante la intervención) y retinopatía diabética.

El riesgo hemorrágico es elevado en los enfermos que simultáneamente toman fármacos antiagregantes y anticoagulantes.

- **Efectos adversos:** los más frecuentes son las hemorragias y la trombocitopenia y, ya con menor frecuencia, necrosis cutánea, reacciones de hipersensibilidad e hipoaldosteronismo²:
 - Las hemorragias no son tan frecuentes en tratamientos profilácticos porque las dosis son menores, pero en enfermos renales es recomendable ajustarlas.
 - La trombocitopenia no está relacionada con la dosis, la edad o la vía de administración, parece más una respuesta individual de cada paciente.
 - Las HBPM pueden inducir osteoporosis.
- **Sobredosificación:** en caso de sobredosificación, debe administrarse protamina intravenosa. La protamina, pro-

teína policatiónica, se une a la heparina interaccionando con las cargas negativas de los grupos sulfato y carboxilo y actuando como antídoto en caso de hemorragia por sobredosificación².

ANTICOAGULANTES ORALES

Anticoagulantes orales clásicos: antivitamina K

Son fármacos inhibidores de la síntesis de los factores de la coagulación sanguínea vitamina K-dependientes, así como de las proteínas C y S, no actúan de inmediato y poseen unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares. Fueron descubiertos en 1939 por Karl Paulk Link¹¹.

En nuestro país, a fecha de realización de esta guía, se comercializa el acenocumarol y la warfarina, siendo el primero el más empleado.

Son anticoagulantes efectivos, con buena absorción y bajo coste, la limitación que tienen es la necesidad de controles analíticos de manera periódica. Su margen terapéutico es muy estrecho y la prueba de laboratorio utilizada es el tiempo de protrombina (TP), pero, al no poder tener una comparación entre diferentes laboratorios (siendo responsable el reactivo utilizado), se utiliza la INR (*International Normalized Ratio*) del porcentaje de actividad de protrombina.

Se administran por vía oral, una vez al día, separados de las comidas y siempre a la misma hora. Se recomienda tomarlos al final del día, por si fuera necesario realizar modificaciones tras la determinación del INR. Los ajustes siempre se deben realizar en base a la dosis total semanal (DTS). Hay que tener presente que son fármacos que atraviesan la barrera placentaria, aunque su excreción por leche materna es mínima. Son teratógenos durante las primeras semanas del embarazo, por lo que se contraindican en el primer trimestre y se desaconsejan durante toda la gestación.

- **Farmacocinética:** inhiben la modificación postrasla-cional de los factores de coagulación II, VII, IX y X y

las proteínas C y S, que son necesarias para su actividad normal. El efecto anticoagulante aparece a los 3-5 días (tabla 3). Este depende de la dosis, pero también de factores genéticos, de la dieta, de otros fármacos utilizados concomitantemente y de las comorbilidades. El efecto anticoagulante es más fuerte en caso de antibioticoterapia prolongada, diarrea o uso de parafina líquida, ya que tienen como efecto una reducción de la fuente endógena de la vitamina K.

TABLA 3. VIDA MEDIA Y ACCIÓN TERAPÉUTICA MÁXIMA DEL ACENOCUMAROL Y LA WARFARINA

Fármaco	Vida media	Acción terapéutica máxima	Equivalencia
Acenocumarol	10/24 horas	< 48 horas	1 mg de acenocumarol equivale
Warfarina	36/42 horas	36/72 horas	a 2,25 mg de warfarina

Fuente: elaboración propia con la información de las referencias 9 y 10.

- **Indicaciones:** tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas. Están indicados en la profilaxis y/o tratamiento de la TVP y en el TEP, en la profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular (FA) y/o en la sustitución de válvulas cardíacas. Después de un infarto de miocardio, reducen el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente, así como por episodios tromboembólicos tales como ictus o embolización sistémica^{12,13}.
- **Posología:** las presentaciones que se comercializan en España de acenocumarol son de 1 y 4 mg. Las de warfarina son de 10, 5, 3 y 1 mg. Tras el inicio del tratamiento es importante determinar la INR y modificar la dosis según el resultado.

Si se comienza el tratamiento con AVK simultáneamente con heparina, esta se puede suspender cuando el INR está en rango terapéutico durante 2 días consecutivos.

En caso de intolerancia a acenocumarol (por ejemplo, por reacción alérgica) o dificultad para obtener valores estables de INR, se puede considerar sustituirlo por warfarina o considerar la práctica que se hace hoy más extendida, que es cambiarlo a un ACOD (si no existe contraindicación).

● **Contraindicaciones¹⁴:**

- Personas con alergia al AVK o determinados componentes o excipientes.
- Personas con alergia o intolerancia a la lactosa, en tanto que está entre sus componentes.
- Enfermedades con riesgo de hemorragia, como, por ejemplo, la hemofilia o las úlceras gastrointestinales.
- Embarazadas, por el riesgo de malformaciones congénitas en el feto^{2,15}.

● **Efectos adversos^{2,14,15}:**

- Hemorragia: es la mayor complicación que puede derivarse, siendo fundamental valorar el tipo de sangrado y su localización.
- Efecto teratogénico: al atravesar la placenta, alteran la γ -carboxilación de las proteínas de los huesos, por lo que pueden provocar condrodisplasia punctata e hipoplasia nasal en los hijos de las madres que tomaron AVK desde la semana 6 hasta la semana 12 de embarazo. Se han descrito también malformaciones del sistema nervioso en los hijos de madres que tomaron AVK en el 2.º y 3.º trimestre de embarazo.
- Necrosis cutánea: raramente (más a menudo en personas con déficit de proteína C o proteína S), entre el día 3 y 8 del uso de AVK. Se debe a la necrosis de los capilares y venas pequeñas del tejido adiposo subcutáneo.
- Reacciones alérgicas: con mayor frecuencia urticaria.

- Daño hepático: en $\approx 1\%$ de los enfermos, sobre todo con hepatopatía oculta, por ejemplo, con infección crónica por virus de hepatitis. La elevación de las transaminasas en el plasma es transitoria y suele normalizarse 2 semanas después de suspender el tratamiento con AVK.
- Nefropatía por warfarina: es un aumento repentino de creatinina que coincide con un incremento de forma significativa del tiempo de protrombina (INR > 3). La mayoría de los casos descritos eran pacientes con enfermedad renal crónica. Los factores de riesgo son: edad avanzada, diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular. Clínicamente se manifiesta como deterioro repentino y generalmente irreversible de la función renal sin causa evidente¹⁶. Los resultados histológicos muestran una hemorragia glomerular importante sin alteraciones que la justifiquen. Esta nefropatía puede darse también con algún ACOD.
- Alopecia.
- **Ventajas^{14,15}:** los AVK tienen un bajo coste, una amplia disponibilidad y están financiados en todas las indicaciones aprobadas; además, cuentan con una extensa experiencia de utilización a largo plazo, con mucha familiaridad y manejo por parte de los profesionales sanitarios. Cuentan con un antídoto efectivo (vitamina K y complejo protrombínico) y se tiene amplia experiencia en revertir el efecto anticoagulante. La duración del efecto, al ser prolongada, permite que la omisión de una dosis sea menos problemática; se pueden usar en caso de insuficiencia renal grave y son los únicos anticoagulantes orales indicados en pacientes con prótesis cardíacas mecánicas.
- **Inconvenientes:** requieren de controles periódicos, estrecho margen terapéutico, con mucha variabilidad en el ajuste de dosis, múltiples interacciones medicamentosas y restricciones dietéticas. Según estudios realizados (ANFANGAL/PAULA/CALIFA), un porcentaje de más del 40 % de los pacientes con FA anticoagulados con los

AVK no se encuentran en rango terapéutico el tiempo suficiente para beneficiarse del tratamiento anticoagulante y no alcanzan el mínimo de calidad en la anticoagulación. Estos estudios revelan también que, al no estar bien anticoagulados, el riesgo de fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos sigue siendo elevado en los pacientes con FA¹⁷⁻¹⁹.

- **Interacciones farmacológicas:** son muy frecuentes; aunque no existen contraindicaciones formales del uso de ningún fármaco, se recomienda emplear solo los verdaderamente necesarios y los que tengan menos interacciones dentro de cada grupo, ajustando posteriormente la dosis del AVK (tabla 4).

TABLA 4. FÁRMACOS POTENCIADORES O INHIBIDORES DEL EFECTO DE LOS AVK

Potenciadores (aumentan su efecto)	Inhibidores (disminuyen el efecto)
<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos y antiinflamatorios: ácido acetilsalicílico, fenilbutazona, indometacina, naproxeno, metamizol, piroxicam • Antibióticos: eritromicina, tetraciclinas, cloramfenicol • Antimicrobianos y antifúngicos: sulfamidas, tetraciclina, neomicina, eritromicina, azitromicina, ciprofloxacino, clindamicina, isoniacida, ketoconazol, iconazol, fluconazol, metronidazol • Psicofármacos: clorpromacina, paroxetina, antidepresivos tricíclicos • Hipolipemiantes: bezafibrato, fenfibrato, pravastatina, lovastatina, simvastatina • Otros: amiodarona, quinidina, omeprazol, clorpropamida, cimetidina, ranitidina, tiroxina, tamoxifeno, alopurinol, hormonas tiroideas 	<ul style="list-style-type: none"> • Fármacos o suplementos dietéticos que aporten vitamina K • Anticonceptivos orales • Antibióticos: rifampicina • Barbitúricos • Fenitoína • Colestiramina • Colestipol • Poliéstireno sulfonato cálcico • Carbamazepina • Aminoglutetimida • Ciclosporina A • Otros: griseofulvina, espironolactona, colestiramina, corticosteroides

Fuente: elaboración propia basada en las referencias 11 y 12.

- **Precaución:** para la manipulación de los AVK, el personal en riesgo reproductivo, al tener que fraccionarlo, debe hacerlo en cámara de seguridad biológica clase 1, con doble guante, bata y mascarilla, y al administrarlo ha de hacerlo con guante simple, evitando fraccionar o triturar²⁰.

Anticoagulantes orales de acción directa

Los nuevos anticoagulantes orales son de acción directa y actúan bloqueando el sistema de la coagulación en un determinado punto. Tienen un inicio de acción rápido²¹.

A fecha de la elaboración de esta guía, en España existen cuatro ACOD autorizados: dabigatran, rivaroxaban, apixaban y edoxaban. Estos están comercializados con los nombres de Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis® y Lixiana®, respectivamente¹⁴.

- **Farmacocinética:** se clasifican en dos grupos en función de su mecanismo de acción:
 - Edoxaban, rivaroxaban y apixaban: son inhibidores reversibles, directos y altamente selectivos del factor Xa libre y ligado al coágulo. Su acción reduce la producción de trombina, prolonga el tiempo de coagulación, disminuyendo el riesgo de producir trombos.
 - Dabigatran: es un potente inhibidor directo de la trombina.
- **Indicaciones:** los cuatro ACOD están aprobados para su uso en dos indicaciones¹⁴:
 - Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo, como ictus, accidente isquémico transitorio previo, edad 75 años, insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus.
 - Tratamiento de la TVP y del TEP, así como la prevención de las recurrencias de los mismos. Además, dabigatran, apixaban y rivaroxabán están indicados en la prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.

- **Posología:** en función de la indicación, tendremos una posología diferente.

Antes de empezar el tratamiento, se deberá valorar el riesgo tromboembólico y hemorrágico de cada paciente, estableciendo otra alternativa terapéutica si fuera necesario y evaluando el grado esperable de cumplimiento.

En casos de insuficiencia renal, el uso es complicado, ya que se ven incrementadas sus concentraciones plasmáticas, especialmente en el caso de dabigatran, contraindicado en caso de insuficiencia renal grave (pacientes con aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min); los otros se pueden utilizar en pacientes con aclaramiento de la creatinina entre 15-30 ml/min, siempre ajustando dosis¹⁴.

- **Contraindicaciones^{22,23}:** los ACOD tienen contraindicaciones generales similares a otro fármaco antitrombótico, resumiéndolas en aquellas donde el riesgo hemorrágico supere al beneficio de la anticoagulación (tabla 5).

TABLA 5. CONTRAINDICACIONES Y NO RECOMENDACIONES DEL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Contraindicaciones	No recomendados
<ul style="list-style-type: none"> • Alergia al principio activo o excipiente • Hemorragia activa clínicamente significativa o tras hemorragia aguda • Lesión o enfermedad con riesgo significativo de hemorragia mayor • Tratamiento concomitante con cualquier otro fármaco anticoagulante, excepto transiciones desde/hacia ACOD o uso de heparina no fraccionada para mantener permeabilidad de catéter central • Embarazo y lactancia • Hipertensión grave no controlada • Prótesis valvulares cardíacas mecánicas • Estenosis mitral moderada-severa (reumática) 	<ul style="list-style-type: none"> • Primeros 3 meses tras implante quirúrgico de prótesis valvular biológica (dabigatran contraindicado; apixaban, rivaroxaban y edoxaban no recomendados) • Aclaramiento de la creatinina < 15 ml/min para apixaban, rivaroxaban y edoxaban o < 30 ml/min en caso de dabigatran • Peso extremo < 35 kg y > 150 kg

TABLA 5. CONTRAINDICACIONES Y NO RECOMENDACIONES DEL USO DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

Contraindicaciones	No recomendados
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática y renal graves • Hepatopatías: apixaban, rivaroxaban y edoxaban están contraindicados en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo de hemorragia clínicamente relevante. Dabigatran está contraindicado en caso de insuficiencia hepática que pueda comprometer la vida del paciente 	

ACOD: anticoagulantes orales de acción directa.

Fuente: elaboración según la información extraída de las referencias 19-24.

- **Efectos adversos:** como la mayoría de los fármacos, los ACOD pueden provocar efectos adversos. Hemos hecho una selección de los principales a tener en cuenta en la tabla 6, aunque siempre se deben revisar los que vienen reflejados en la ficha técnica de cada medicamento.

TABLA 6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

	Edoxaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: náuseas, epigastralgia • Alteración de enzimas hepáticas • Hemorragias: nasal, vaginal, oral, gastrointestinal, cutánea, hematuria • Anemia • Prurito • Erupción cutánea 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal • Anemia • Hemorragias: epistaxis, hematuria, sangrado cutáneo, gastrointestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: náuseas, dispepsia, dolor abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento • Anemia • Hemorragias: ocular, epistaxis, cutánea, gastrointestinal, hematuria • Astenia, mareo, dolor articular, fiebre, erupción cutánea • Aumento de enzimas hepáticas 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Náuseas • Hipotensión • Taquicardia • Hemorragias: ocular, oral gastrointestinal, hematuria, epistaxis • Hematoma y/o hinchazón • Aumento de GGT

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 6. EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES DE ACCIÓN DIRECTA

	Edoxaban	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Poco frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias: ocular, hemoptisis • Urticaria • Trombocitopenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Exantema • Prurito • Hemorragias: HIC, hemartros, hematomas, sangrado rectal • Aumento de transaminasas • Trombocitopenia • Vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias: HIC, hemartros • Trombocitopenia • Aumento de transaminasas y bilirrubina • Astenia, sequedad de la boca, taquicardia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias: traumáticas, urogenital, posprocedimientos • Alteración de la función hepática
Raros	<ul style="list-style-type: none"> • Shock alérgico • Hemorragias: hemartros, pericárdica, subaracnoidea 	<ul style="list-style-type: none"> • Reacción anafiláctica • Trombocitopenia • Sangrado en lugar de incisión y/o inyección 	<ul style="list-style-type: none"> • Color amarillento de la piel y ojos, colestasis • Sangrado muscular 	<ul style="list-style-type: none"> • Erupción cutánea con ampollas • Vasculitis

GGT: gamma-glutamil transferasa; HIC: hemorragia intracraneal.

Fuente: tomada de las referencias 21-24.

- **Interacciones:** como en todo tratamiento con anticoagulantes, hay que tener en cuenta que el riesgo hemorrágico se ve incrementado si se administran conjuntamente otros fármacos antitrombóticos. No obstante, se pueden administrar bajo estrecha vigilancia con fármacos antiagregantes en monoterapia, especialmente con AAS. En los demás casos de concomitancia, vale la pena valorar el motivo de antiagregación y anticoagulación para disminuir el riesgo de sangrado. Se debe también tener cuidado con los pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN), al aumentar el riesgo de sangrado (tabla 7)²¹.

TABLA 7. EFECTO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS ACOD CON FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fármacos antiarrítmicos				
Amiodarona	+ 12 % a 60 % ^{FT}	Sin datos PK	+ 40 %	Efecto menor
Digoxina	Sin efecto ^{FT}	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Diltiazem	Sin efecto ^{FT}	+ 40 %	Sin datos disponibles	Sin efecto
Dronedarona	+ 70 % a 100 %	Con precaución	+ 85 % (reducción de la dosis a 30 mg una vez al día según FT)	Efecto moderado; evitar su uso
Quinidina	+ 53 % ^{FT}	Sin datos disponibles	+ 77 % (no es preciso reducir la dosis según FT)	Se desconoce la magnitud del incremento
Verapamilo	+ 12 % a 180 % ^{FT} (si se toman simultáneamente) (110 mg dos veces al día según FT)	Sin datos PK	+ 53 % (no se requiere reducción de dosis según FT)	+ 40 % (probablemente no relevante)

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 7. EFECTO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS ACOD CON FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Otros fármacos cardiovasculares				
Atorvastatina	Sin interacciones relevantes	Sin datos disponibles	Sin efecto	Sin efecto
Ticagrelor	+ 24 % a 65 % ^{FT} (administrar una dosis de carga 2 h después de dabigatran)	Sin datos. Monitorizar estrechamente	Sin datos. Monitorizar estrechamente	Sin datos. Monitorizar estrechamente
Antibióticos				
Claritromicina; eritromicina	Claritromicina: + 19 % AUC; + 15 % C _{max} ^{FT}	Claritromicina: + 60 % AUC; + 30 % C _{max} ^{FT}	Eritromicina: + 85 % AUC; + 68 % C _{max} ^{FT} (reducir la dosis a 30 mg una vez al día según FT)	Claritromicina: + 50 % AUC; + 40 % C _{max} ^{FT} Eritromicina: + 30 % AUC; + 30 % C _{max} ^{FT}
Rifampicina	- 66 % AUC; - 67 % C _{max} ^{FT}	- 54 % AUC; - 42 % C _{max} ^{FT}	- 35 % AUC (pero con incremento compensado de metabolitos activos)	- 50 % AUC; - 22 % C _{max} ^{FT}

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 7. EFECTO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS ACOD CON FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Fármacos antivirales				
Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir)	Incremento/reducción de magnitud variable	Fuerte incremento	Sin datos disponibles	+ 153 % AUC + 55 % C _{máx} (ritonavir 600 mg dos veces al día)
Fungistáticos				
Fluconazol	Sin datos disponibles	Sin datos disponibles	Sin datos disponibles	+ 42 % AUC; + 30 % C _{máx} (si se administra por vía sistémica)
Itraconazol; ketoconazol	+ 140 a 150 % (ketoconazol)	+ 100 % AUC; + 64 % C _{máx} (ketoconazol)	+ 87 % AUC; + 89 % C _{máx} (reducción de la dosis a 30 mg 1 vez al día según FT)	+ 160 % AUC; + 72 % C _{máx} (ketoconazol, FT)

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 7. EFECTO DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE LOS ACOD CON FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN ATENCIÓN PRIMARIA

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Otros fármacos				
Carbamazepina	- 29 %	- 50 % ^{FT}	FT	FT
Dexametasona				
Fenobarbital		FT	FT	FT
Fenitoína	FT	FT	FT	FT
Naproxeno	Sin datos disponibles	+ 55 % AUC; + 61 % C _{máx}	Sin diferencias en la AUC	Incremento no relevante de la AUC
Hierba de San Juan				

FT: ficha técnica; PK: farmacocinéticos; AUC: área bajo la curva;

La codificación por colores se basa en las fichas técnicas de los ACOD, en las bases de datos de interacción de medicamentos o en la opinión de expertos. Es probable que algunos de los códigos de color requieran adaptación a medida que haya más datos disponibles con el tiempo.

Gris: sin interacción farmacológica relevante.

Amarillo: se requiere precaución, especialmente en caso de polifarmacia o en presencia de ≥ 2 interacciones amarillo/factores de riesgo de sangrado.

Naranja: según ficha técnica se recomienda el uso de dosis dosis baja para dabigatran o reducción de dosis para edoxabán.

Rojo: aumento importante del efecto, contraindicado/no recomendado.

Azul claro: se requiere precaución, especialmente en caso de polifarmacia o en presencia de ≥ 2 interacciones azul claro debido a niveles plasmáticos reducidos de ACOD.

Azul oscuro: contraindicado debido a la reducción de los niveles plasmáticos de ACOD.

Sombreado: no hay datos clínicos o farmacocinéticos disponibles.

Fuente: adaptada de las referencias 25 y 26.

En caso que sea necesario buscar interacciones que no aparecen en esta tabla, recomendamos consultar la guía actualizada de la EHRA o visitar entre otros los sitios web siguientes:

- <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>.
- <https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>.
- https://www.drugs.com/drug_interactions.html#.

- **Ventajas:** son medicamentos más seguros, al tener un efecto anticoagulante muy estable, su vida media oscila entre 7 y 17 horas, lo que permite su administración en 1 o 2 dosis, dependiendo del ACOD; debido a esa variabilidad baja, se pueden administrar en dosis fijas. Presentan un inicio y final de acción rápido, lo que puede ser una ventaja en caso de intervención urgente²³.

Al no precisar de un control tan estricto, suponen una mejoría para la adherencia del paciente al tratamiento y una menor carga asistencial, al disminuir las visitas de control. Aun así, será necesario realizar un seguimiento regular de los ACOD, evaluando la adherencia, preguntando al paciente acerca de los efectos adversos, como el sangrado, revisión de su historia clínica, evaluación del hemograma, función hepática y renal antes de empezar el tratamiento y después anualmente. En cambio, en pacientes frágiles, ancianos o cuando se sospeche una disminución de la función renal (hipovolemia, deshidratación o medicación concomitante), el seguimiento debe ser más frecuente. Para determinar la periodicidad de la determinación analítica de función renal se debe dividir el resultado del filtrado glomerular (FG) por 10 en meses; por ejemplo, si el paciente tiene un FG estimado de 40 ml/min, el control se debe realizar cada 4 meses.

Los cuatro estudios pivotaes de los ACOD (RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE) estaban diseñados para evaluar una variable principal de eficacia (combinado de ictus/embolia sistémica) y una de seguri-

dad (sangrado mayor). A este respecto, el comportamiento en ictus/embolia sistémica fue que dabigatran 150 mg dos veces al día (BID) y apixaban 5 mg/12 h lo redujeron de forma significativa. El resto demostró no inferioridad. En cuanto al sangrado mayor: edoxaban, dabigatran 100 mg BID y apixaban lo redujeron frente a warfarina, no así rivaroxaban. Comparados con los AVK, todos los ACOD evaluados se asociaron con una clara y contundente reducción de hemorragia intracraneal¹⁷⁻¹⁹.

Otro punto a favor es que no tiene interacciones relevantes con los alimentos²³.

- **Inconvenientes:** al tener una vida corta, se convierte en un inconveniente en caso de olvido de dosis.

A pesar de estar aprobados para la FANV y la ETEV, se necesita de un visado para la financiación de estos fármacos. Actualmente, en la mayoría de las comunidades autónomas, el médico de Atención Primaria puede ser prescriptor de los ACOD. En las que todavía precisan de una prescripción del especialista, la posibilidad de seguir la prescripción y renovación de posteriores visados se puede realizar desde Atención Primaria. Para poder iniciar un tratamiento con uno de los nuevos ACOD y ser financiado, el paciente debe cumplir alguno de los primeros siete criterios siguientes y todos de los cuatro últimos³⁰:

- Presencia de fibrilación auricular no valvular con indicación de tratamiento anticoagulante.
- Ausencia de contraindicaciones generales para la anticoagulación.
- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes con antecedentes de HIC.
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y de imagen de riesgo alto de HIC.

- Pacientes con episodios de tromboembolismo arterial a pesar de buen control del INR en tratamiento con AVK.
- Pacientes con mal control de INR (tiempo en rango terapéutico –TRT– < 65 %), a pesar del buen cumplimiento terapéutico.
- Ausencia de contraindicaciones específicas de los ACOD.
- Capacidad para entender el riesgo/beneficio de la anticoagulación y con atención familiar que lo entienda.
- Historia de buen cumplimiento terapéutico.
- Posibilidad fiable de seguimiento.

Hay recomendaciones en el manejo de la FA en las que está indicado el uso de los ACOD, pero no están financiados:

- Pacientes con alto riesgo hemorrágico, ancianos frágiles, enfermedad renal crónica, alternativa a las HBPM en pacientes con cáncer de origen no gastrointestinal y de vías urinarias.

En las recomendaciones para el manejo de la ETEV, los ACOD están indicados, pero actualmente no están financiados para esta indicación.

Aunque no tienen financiación, se podrá considerar el uso en³¹:

- Pacientes con contraindicación de AVK, donde la única alternativa son las HBPM, ya que, por motivos de coste-eficacia, estos resultan más económicos y seguros, reduciendo la necesidad de hospitalización y permitiendo el manejo domiciliario en pacientes con riesgo bajo-intermedio.
- Pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en caso de episodios trombóticos recurrentes a pesar de la anticoagulación con AVK y mal control del INR.

Desde hace varios años, diferentes sociedades científicas han exigido la financiación pública o un visado que contemple las diferentes situaciones clínicas con indicación

de terapia con ACOD (documentos de consenso en el año 2015 y 2019). Hasta el momento actual no ha habido respuesta por parte de las autoridades responsables.

- **Sobredosificación:** existe un antídoto específico para uno de los cuatro ACOD: el idarucizumab (Praxbind®), para revertir el efecto anticoagulante del dabigatran en hemorragias potencialmente mortales o descontroladas y en situaciones de intervención quirúrgica de urgencia. En el caso de los fármacos anti-Xa, se ha aprobado el andexanet alfa (Ondexxya®) solamente para el sangrado potencialmente mortal. Además, solo está aprobado en la Unión Europea para apixaban y rivaroxaban. No obstante, se podría asumir que este antídoto tendría el mismo efecto con el edoxaban, por su similitud en el modo de acción y el resultado de los subanálisis del estudio ANNEXA-4, pero no hay datos suficientes que avalen su uso. En nuestro país, el andexanet alfa aún no está en uso para ninguno de los fármacos anti-Xa por falta de datos sobre su manejo y limitaciones en su terapéutica, aparte de tener un coste inasumible. En la práctica clínica, la reversión de estos fármacos se realiza con complejo protrombínico activado^{30,31}.

Conclusiones

- En los últimos años, el número de pacientes anticoagulados se ha incrementado de forma exponencial. Los fármacos antitrombóticos han demostrado claramente su eficacia en términos de morbimortalidad y seguridad a largo plazo y son de elección.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a los ACO como “el segundo grupo de fármacos que más ha mejorado la mortalidad y morbilidad de la población, por detrás de los antibióticos en el siglo XX”. Sin embargo, los AVK tienen un manejo complejo y un estrecho margen terapéutico, por lo que están frecuentemente implicados en los eventos adversos o errores asociados, como son la toma de dosis incorrectas, los retrasos, la monito-

rización insuficiente, las interacciones, las prescripciones inapropiadas, las omisiones de tratamiento o la falta de profilaxis.

- Es muy importante el impacto clínico y económico del mal control del paciente que recibe tratamiento con AVK, situación con elevada prevalencia en nuestro país, con aumento de la mortalidad por riesgo de ACV y, según datos, el mal control de pacientes con AVK supone un coste aproximado de 169 millones de euros anuales³².
- Por esta razón, desde hace unos años se recomienda el cambio a los ACOD, fármacos que, bien manejados, podrían tener una relación coste-eficacia favorable en comparación con la situación actual de los AVK, y que, al tener menos interacciones farmacológicas/ambientales y no precisar controles frecuentes, contribuyen a una mejor adherencia de los pacientes.
- En este escenario creciente y cambiante en el que se han producido numerosas novedades, se hace necesario plantear pautas de actuación homogéneas y apoyadas en la evidencia científica que unifiquen la asistencia a los pacientes anticoagulados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moyo Rodríguez R, Montero Balosa M. Anticoagulantes clásicos. Farmacéuticos de Atención Primaria. Elsevier. 2012;10(2):50-4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacuticos-atencion-primaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-X2172376112656193>.
2. Vera Carrasco O. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. Cuadernos. 2022;63(1):55-63.
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Clexane®. 2022. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT_62472.pdf.
4. Ramírez Torres J. Profilaxis y tratamiento ambulatorios en el embarazo y puerperio. 2019.
5. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Hibor®. [Citado 06 agosto 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61908/FT_61908.html.

6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fragmin®. [Citado 06 agosto 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58536/FT_58536.html.
7. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Fraxiparina®. [Citado 06 agosto 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58983/FT_58983.html.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Innohep®. [Citado 06 agosto 2023] Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/77339/FT_77339.pdf.
9. Empendium. Principios generales del tratamiento anticoagulante. [Citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://empendium.com/manualmibe/compendio/chapter/B34.II.2.34>.
10. Casamitjana i Cucurella N. Anticoagulantes inyectables. Heparinas. Farmacia profesional. 2001;15(5):74-83. disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anticoagulantes-inyectables-heparinas-13013454>.
11. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. Hematología. 2019;22(1):95-102.
12. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sintrom®. 2022. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FichaTecnica_58994.html.
13. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Aldocumar®. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63063/63063_ft.pdf.
14. INFAC. Osakidetza. Prácticas seguras en anticoagulación oral. 2018; 26(6):47-56.
15. Molina Castaño D, Campos Quesada M, Núñez Guerrero A. Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente. Rev Méd Sinerg. 2022;5(2):e365.
16. Brodsky S, Eikelboom J, Hebert LA. Anticoagulant-Related Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2018;29(12):2787-93.
17. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Osorio G, Polo J, Lobos JM, et al. Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. Rev Esp Cardiol. 2015;68(9):769-76.
18. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol. 2015;68(9):753-60.

19. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina k en España: prevalencia de mal control y factores asociados. Estudio CALIFA. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):761-8.
20. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo, Ministerio de Trabajo y Economía Social. Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. 2016.
21. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(C):33-41.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Anticoagulantes orales directos: No recomendados en pacientes con síndrome y antecedentes de trombosis. 2019. Disponible en: www.notificaRAM.es.
23. Albaladejo GE, García Frade J, López Fernández MF, Roldán V. Guía sobre los anticoagulantes orales de acción directa (Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). 2016.
24. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Xarelto®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472018/FT_08472018.pdf.
25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Lixiana®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993018/FT_115993018.pdf.
26. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eliquis®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/111691014/FT_111691014.html.
27. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Praxada®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT_08442005.pdf.
28. Díaz Rodríguez A, García Frade LJ, Herrero Velázquez S. Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León. Castilla y León; 2014. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.socalemfy.org/wp-content/uploads/2016/06/guia-anticoagulacion.pdf>.
29. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76.

30. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad. Informe de posicionamiento terapéutico de andexanet alfa (Ondexxya[®]) como antidoto para prevenir el efecto anticoagulante de apixaban y rivaroxaban en hemorragias potencialmente mortales o descontroladas. 2022. [Citado 20 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_48-2022-Ondexxya.pdf?x55250.
31. AEMPS. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016.
32. Sociedad Española de Calidad Asistencial. Atlas del mal control de la anticoagulación con antivitamina K en pacientes con fibrilación auricular no valvular en España. 2021.

3 Cuidados de Enfermería en los pacientes con tratamiento antitrombótico

Engracia Soler Pardo

Doctora en Ciencias Sociales y de Salud. Máster en Nutrición y Metabolismo. Experta en Gestión de Enfermería. Enfermera en el Centro de Salud de Llançà. Girona

Importancia del seguimiento de los pacientes con tratamiento antitrombótico. Consulta de Enfermería

El uso cada vez más frecuente de tratamiento antitrombótico en la población de más de 65 años y el hecho de que las enfermedades más prevalentes en este grupo de edad sean patologías con riesgo de accidentes tromboembólicos (miocardiopatía dilatada, fibrilación auricular, valvulopatía mitral...) hacen que sea cada día más habitual encontrarnos en las consultas de Enfermería a pacientes con este tipo de tratamiento farmacológico.

Hasta hace relativamente poco, la mayoría de estos pacientes eran controlados en el Servicio de Hematología de los hospitales, pero el alto nivel de saturación que padecían estas unidades especializadas, junto con la mayor formación y capacitación del personal sanitario de los Centros de Salud en los nuevos tratamientos anticoagulantes, ha hecho que los Servicios de Atención Primaria, junto con la coordinación de la Atención Especializada, realicen el seguimiento de los mismos.

Los pacientes que reciben tratamiento antitrombótico deben tener un seguimiento clínico estrecho, pero en el caso de los antagonistas de la vitamina K (AVK), además, hay que realizar controles periódicos que nos informarán del grado de anticoagulación del paciente, pues la dosis de estos

fármacos es individual y se ajustará según los valores del tiempo de protrombina (TP). Dado el tiempo que tardan en disminuir en sangre los factores vitamina K-dependientes, los efectos de los AVK no son inmediatos.

Para la mayoría de los casos, los valores de INR (*International Normalized Ratio*) deben mantenerse entre 2 y 3. Solamente aquellos pacientes anticoagulados con AVK que presentan episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de estar dentro del rango terapéutico, y aquellos pacientes con prótesis valvulares mecánicas mitrales o tricuspídeas, necesitan estar en valores entre 2,5 y 3,5^{1,2}. En caso de pacientes con INR fuera de rango persistentemente, se debe valorar con el médico la posibilidad de cambio a anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) o ajuste de la terapia con AVK según las características del paciente y su tiempo en rango terapéutico (TRT).

En el caso de los ACOD, presentan varias ventajas con respecto a los AVK, como son: dosificación fija, tiempo hasta el inicio y fin de efecto más corto, farmacocinética predecible, menores interacciones alimentarias y medicamentosas y escasa necesidad de monitorización de laboratorio. Todo lo cual facilita el manejo y adherencia de los pacientes a estos tratamientos.

En las consultas de Enfermería, ante un paciente con tratamiento antitrombótico, debemos tener en cuenta varios aspectos³:

- Valoración de los factores de riesgo hemorrágico que tiene cada paciente (hipertensión arterial, insuficiencia renal grave, aneurisma intracraneal, antecedente de sangrado mayor, etc.) frente al beneficio de la terapia.
- Evaluación de los posibles efectos secundarios del tratamiento y la gravedad de estos.
- Valoración de la capacidad mental e intelectual del paciente y familiares que conviven con él para la administración correcta de la dosis, controles, cambios en el tratamiento, etc.

La enfermera debe ofrecer la información necesaria al paciente para esclarecer dudas sobre el tratamiento con anti-coagulantes y mejorar los conocimientos para que puedan repercutir de forma positiva en su vida diaria.

Para ello debemos mantener una comunicación adecuada con pacientes, familiares y/o cuidadores principales. Se debe dar información apropiada, comprensible y suficiente sobre la indicación que haya motivado el tratamiento, sus síntomas, riesgos, recomendaciones, así como posología, efectos adversos, interacciones y precauciones.

Durante las visitas de seguimiento es importante comprobar el cumplimiento respecto a la dosis y duración, así como detectar posibles complicaciones o reacciones adversas. La adherencia al tratamiento de estos pacientes es primordial para conseguir el efecto deseado con el mínimo riesgo posible. La enfermera es el profesional sanitario de referencia para el cuidado del paciente y ayudar a conseguir una buena adhesión a la terapia.

Todo esto pone de manifiesto que la educación del paciente es un pilar fundamental y en el que debe hacer gran hincapié el equipo sanitario. Cada vez toman más relevancia las consultas de Enfermería para el manejo y control de los pacientes con tratamiento anticoagulante.

Recomendaciones de Enfermería para los pacientes con tratamiento antiagregante

Los pacientes con tratamiento antiagregante deberán llevar un estilo de vida saludable, con buen control del peso, realización de ejercicio físico regular, seguimiento de una dieta equilibrada y abandono de hábitos nocivos.

El paciente que toma antiagregantes orales deberá avisar, ante cualquier procedimiento odontológico o intervención, del tipo de antiagregante que toma y su dosis diaria, con el fin de poder evaluar el riesgo trombótico y hemorrágico para poder suspender o no la medicación correspondiente. Para los pacientes con antiagregación simple, se recomienda

mantener el ácido acetilsalicílico (AAS), salvo en intervenciones con muy alto riesgo hemorrágico, donde se puede suspender 3 días antes. En los casos de monoterapia con ticagrelor, clopidrogel y prasugrel, si el riesgo trombótico es moderado, se recomienda suspender el fármaco de 3-7 días y sustituirlo por AAS 100 mg. La reintroducción de los antiagregantes, como norma general, se realiza a las 24 horas de la intervención. No se recomienda el uso de heparina como terapia puente en pacientes con antiagregantes⁴⁻⁶.

Recomendaciones de Enfermería para los pacientes en tratamiento con heparina

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) disponibles en España (bemiparina, dalteparina, enoxaparina, nadroparina y tinzaparina) podrían considerarse terapéuticamente similares, pero no son intercambiables^{7,8}. Se deberán seguir las indicaciones específicas prescritas por el médico responsable y descritas en la ficha técnica de cada una de ellas.

La enfermera debe estar pendiente a cualquier reacción adversa que pueda presentar el paciente con dicho tratamiento, poniendo especial atención a las hemorragias y trombocitopenias, sobre todo en los pacientes con edad avanzada^{9,10}.

ADMINISTRACIÓN DE HEPARINAS

La administración de la HBPM puede ser realizada por la enfermera o ser delegada al propio paciente o familiar para que se lo pueda administrar en su domicilio, si está capacitado y no presenta dificultad para realizar dicha técnica.

Es necesario dar las siguientes instrucciones para una buena administración de heparina mediante inyección subcutánea^{7,9-11}:

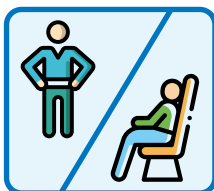
- Seguir las indicaciones en cuanto a la dosis, la frecuencia de su aplicación y el horario para realizar la punción según prescripción (es importante que la inyección se administre siempre a la misma hora del día).

- Si olvida alguna dosis, en la siguiente toma solo debe inyectarse la que le tocaría y no doblarla en ningún caso.
- Seguir los pasos adecuados en la realización de la técnica (figura 1):

FIGURA 1. TÉCNICA Y CONSEJOS DE ADMINISTRACIÓN DE LA HEPARINA



1. Lávese las manos con agua y jabón



2. Adopte una posición cómoda para la inyección. Se recomienda de pie o sentado.



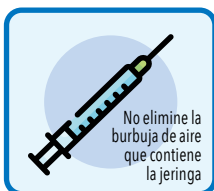
Altere el lado derecho y el izquierdo

3. Elija el sitio de punción. Evite pinchar sobre heridas, cicatrices o lunares.



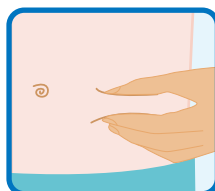
Si precisa desinfectar la zona, use alcohol o clorhexidina
En círculo, desde dentro hacia fuera

4. Limpie el sitio de punción. Si la piel está limpia, no es necesario aplicar ningún antiséptico

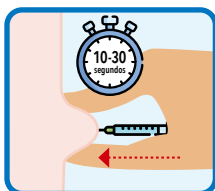


No elimine la burbuja de aire que contiene la jeringa

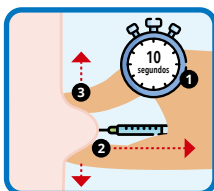
5. Prepare la jeringa precargada. Compruebe el nombre y la dosis prescrita por su médico



6. Coja un pliegue de la piel (como un pellicio)



7. Inyecte el contenido de la jeringa (sin soltar el pliegue) lentamente (10-30 segundos)



8. 1 Espere 10 segundos
2 Extraiga la aguja
3 Suelte el pliegue



9. Deseche la jeringa en un contenedor rígido. Puede utilizar una botella de plástico de uso doméstico

Fuente: elaboración propia.

CONSEJOS PARA SITUACIONES HABITUALES

Es importante recordar al paciente que debe consultar con su profesional sanitario o acudir al hospital si sus encías o nariz sangran durante un tiempo excesivo, si tuviera heridas que sangran más de lo habitual o durante mucho tiempo y no puede controlarlo, si orina con sangre o si sus deposiciones tienen sangre o son negras y con un olor pestilente y si presenta muchos hematomas.

Deberá seguir las siguientes recomendaciones, si presenta alguna de las siguientes situaciones^{7,11}:

- **Viajes:** se debe aconsejar al paciente llevar la pauta del tratamiento, recordándole que no es necesario llevar la heparina en nevera. Si durante el viaje el paciente tuviera que permanecer mucho tiempo sentado, es recomendable que realice algún tipo de movimiento: levantarse, estiramientos, caminar para evitar problemas de trombosis venosa profunda (TVP); también puede ser útil aconsejar el uso de medias compresivas durante el trayecto.
- **Procedimientos quirúrgicos u odontológicos:** se deberán seguir las indicaciones del odontólogo y del médico prescriptor del tratamiento.

En circunstancias específicas de algún procedimiento intervencionista, se hace terapia puente de ACO a HBPM, y para ello se deberán de seguir las recomendaciones específicas detalladas en el apartado siguiente.

En aquellos pacientes con riesgo muy bajo, en las cirugías menores o ambulatorias sin factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) adicionales, no se recomienda trombopprofilaxis farmacológica, sino la movilidad precoz y activa². En aquellos pacientes con riesgo moderado, y en especial en los de alto riesgo, se valorará la trombopprofilaxis farmacológica con HBPM, que podría

variar de 5 a 28 días, en función del riesgo y del tipo de cirugía^{2,6}.

Recomendaciones de Enfermería para los pacientes tratados con anticoagulantes orales (AVK y ACOD)

Con el fin de minimizar los riesgos y efectos adversos de los tratamientos con ACO e intentar que los pacientes tengan la mayor adhesión al tratamiento posible, debemos insistir en que sigan las siguientes recomendaciones^{1,2,9,12,13}:

- Se debe tomar la dosis indicada para cada día, sin realizar cambios no pautados.
- Para evitar olvidos, aconsejar utilizar un pastillero para poner toda la medicación que debe tomar a diario, usar una alarma para avisarle todos los días a la misma hora (reloj o móvil), tachar en el calendario de la medicación la pastilla correspondiente después de haberla tomado u otro mecanismo recordatorio.

Puesto que hay muchos medicamentos que pueden interferir con los ACO, como hemos visto en el capítulo II, los pacientes deben consultar con su profesional sanitario de referencia cualquier medicamento nuevo que le prescriban o cualquier efecto que noten diferente a los presentes con la medicación habitual.

La enfermera, en las consultas de seguimiento del paciente anticoagulado, deberá hacer una pequeña anamnesis para conocer la adherencia al tratamiento, cómo ha sido su estado de salud desde la última consulta y si ha tenido alguna complicación o reacción adversa. En esta consulta se deben incluir las siguientes preguntas: ¿Toma la medicación exactamente como se le ha indicado?, ¿ha hecho cambios importantes en la dieta o en su actividad física?, ¿toma al-

¿gún medicamento nuevo o ha dejado de tomar alguno de los habituales?, ¿tuvo algún cambio en su estado de salud?, ¿ha habido algún sangrado anormal?, ¿tiene prevista alguna visita a dentista o intervención quirúrgica próximamente?

INDICACIONES EN PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y NO QUIRÚRGICOS

Dado que en la mayoría de los casos se trata de un tratamiento crónico, es de esperar que a lo largo de la vida de un paciente con terapia anticoagulante sea necesaria la realización de un procedimiento quirúrgico o intervencionista. La decisión de retirar o mantener dicho tratamiento estará determinada, por un lado, por el riesgo trombótico (alto, medio, bajo) y, por otro, por el riesgo hemorrágico (alto, medio, bajo), aunque en procedimientos no quirúrgicos, como las endoscopias, broncoscopias, odontología y radiología vascular, no hay una estratificación tan clara⁶.

El Grupo de Trabajo coordinado desde la Sociedad de Cardiología y formado por representantes de la mayoría de las sociedades científicas que participan en el proceso asistencial al paciente durante el periodo perioperatorio o periprocedimientos realiza las siguientes recomendaciones (véase la figura 2 de la referencia 6).

- Valorar la no interrupción de la anticoagulación para procedimientos de bajo riesgo en los que la posible hemorragia sea clínicamente poco importante y asumible por el operador.
- Si es necesaria la interrupción del tratamiento anticoagulante, hay que evaluar cada caso en particular, teniendo en cuenta los riesgos del procedimiento (trombóticos y hemorrágicos) y las comorbilidades del paciente. Pero de forma más generalizada se recomienda:

- En AVK: suspender el acenocumarol 3 días antes de la intervención y la warfarina 5 días antes, siempre y cuando el INR de los 7 días previos de la intervención se encuentre en rango terapéutico (INR: 2-3 habitualmente).
- En ACOD: dado que su farmacocinética es predecible y depende de la función renal, la decisión de cuándo interrumpir dependerá del valor del aclaramiento de creatinina y del riesgo hemorrágico de la intervención.

En general, el riesgo tromboembólico asociado con la interrupción del tratamiento anticoagulante oral sin terapia puente con heparina es bajo. Por ese motivo solamente se recomienda utilizar terapia puente para pacientes con riesgo tromboembólico alto. Si fuera necesario con los AVK, es suficiente con iniciar HBPM cuando el INR sea menor de 2, o tras omitir 2-3 dosis del fármaco. En el caso de los ACOD, la recomendación principal es no hacer dicha terapia puente. Solo se recomienda realizar terapia puente en los pacientes con dabigatran que tienen un filtrado glomerular (Cockcroft-Gault) bajo, pero suficiente para poder llevar este ACOD, y un riesgo trombótico muy alto o antecedentes de ictus en pautas prequirúrgicas. En estos casos, como se necesita suspender el dabigatran durante varios días (incluso 5 o más), se puede administrar HBPM para no dejar al paciente sin anticoagulación durante tanto tiempo. Hay que señalar que estos casos son muy excepcionales. Debemos tener siempre la precaución de administrar la última dosis de HBPM 12 horas (en caso de dosis profilácticas) o 24 horas (dosis terapéuticas) antes de la intervención⁶. Tras la intervención, el momento para reiniciar la anticoagulación es haber conseguido una adecuada hemostasia y la ausencia de hemorragia posprocedimiento. La recomendación más generalizada es reintroducir los ACO a las 24-72 horas del procedimiento en función del riesgo hemorrágico y el resultado del procedimiento.

Para la extracción de piezas dentarias o manipulación de las mismas, de manera generalizada, no es necesario suspender la administración oral de anticoagulantes cuando el tratamiento sea con AVK; en un paciente estable es suficiente con un control reciente (5-7 días) que esté dentro de su rango. Si se encuentra en una situación superior al intervalo que le corresponde, se suspenderá la extracción hasta estar en rango^{2,13,14}. En el caso de los ACOD, las extracciones deben realizarse al menos 6 horas tras la última toma del fármaco. De manera habitual se le pedirá al paciente que realice compresión activa de la zona con una gasa tras la extracción durante unos 20 minutos, y durante los 2 días siguientes hacer enjuagues de ácido tranexámico cada 6 horas. Se evitará durante este periodo los alimentos duros y calientes.

En procedimientos menos invasivos, como son las punciones, la recomendación para los pacientes en tratamiento con ACO es la utilización de inyecciones subcutáneas y evitar las intramusculares, si no es estrictamente necesario, pues pueden dar lugar a hemorragias importantes. La vía intramuscular solamente se debe utilizar si no hay preparaciones por vía oral y siempre que sea mensual o trimestral. Dado el alto riesgo de hematoma glúteo grave, se recomienda poner la inyección en el músculo deltoides o en la zona externa del cuádriceps en caso de deltoides atróficos; el volumen no debe superar los 3 ml. Después de la punción, se debe comprimir durante 10-15 minutos. Los pacientes que toman ACOD, además deben evitar las punciones dentro de las primeras 6 horas tras la última toma de su anticoagulante. En el caso de tratamientos inyectables, infiltraciones, biopsias cutáneas, no se recomienda alterar la dosis de anticoagulación, pero si el tratamiento es con AVK, se deberá realizar control del INR previo para comprobar que está en rango^{1,2,9,12-14}.

Siempre se deberá hacer una valoración individualizada del paciente, riesgos y comorbilidades, y se seguirán las recomendaciones del médico de cabecera, hematólogo o anestesta en cada caso.

TABLA 1. PAUTA DE SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO DE ANTICOAGULANTES ORALES ANTES DE LA CIRUGÍA

Día de última dosis hasta la cirugía	7	6	5	4	3	2	1	0
Acenocumarol/ warfarina	7 días antes INR < 2		Warfarina		Acenocumarol		Control INR preoperatorio	Cirugía procedimiento
	7 días antes INR 2-3		Warfarina		Acenocumarol		Control INR preoperatorio	Cirugía procedimiento
	7 días antes INR > 3	Warfarina		Acenocumarol			Control INR preoperatorio	Cirugía procedimiento
Dabigatran	Riesgo hemorrágico bajo			FG < 50	FG 50-79	FG ≥ 80		Cirugía procedimiento
	Riesgo hemorrágico medio-alto			FG < 50	FG 50-79	FG ≥ 80		Cirugía procedimiento
Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Riesgo hemorrágico bajo				FG 15-30	FG ≥ 30		Cirugía procedimiento
	Riesgo hemorrágico medio-alto				FG 15-30	FG ≥ 30		Cirugía procedimiento

INR: *International Normalized Ratio*; FG: filtrado glomerular.

Fuente: adaptada de la referencia 6.

TABLA 2. REINICIO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL TRAS LA CIRUGÍA

Riesgo hemorrágico	Reinicio
Bajo	A las 24 horas. Si AVK y riesgo tromboembólico alto, valorar terapia puente
Alto	A las 48-72 horas sin terapia puente

AVK: antagonistas de la vitamina K.

Fuente: adaptada de la referencia 6.

PRECAUCIONES EN EMBARAZO, MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO ANTICONCEPTIVO⁹

En el caso de mujeres en edad fértil que vayan a tomar un tratamiento anticonceptivo concomitante con un ACO, en principio no hay contraindicación de usar ambos, pero es necesario valorar el riesgo de hemorragias, en especial con los dispositivos intrauterinos (DIU), aunque, en general, no están contraindicados.

Si la paciente quisiera quedarse embarazada o sospecha que pueda estarlo, debe comunicarlo de inmediato a su profesional sanitario de referencia. Los ACO son fármacos teratógenos para el feto. Por ese motivo, especialmente en el primer trimestre y en el último mes, no se pueden tomar los AVK; si la persona con tratamiento crónico con AVK desea quedarse embarazada, deberá suspenderlo y pasar a HBPM antes de la concepción y mantener durante las 14 primeras semanas de embarazo, después introduciremos los anticoagulantes orales hasta la semana 36 y finalizar con heparina. En el caso de los ACOD, están contraindicados durante todo el embarazo, por tanto, las pacientes con necesidad de terapia anticoagulante oral (TAO) deben recibir HBPM durante ese periodo. En la práctica habitual, en la mayoría de los casos se suspenden todos los ACO y se pasa a HBPM durante todo el embarazo, ya que es una opción más segura al no atravesar la barrera placentaria.

En el puerperio y la lactancia, si la paciente tolera mal las inyecciones se pueden volver a reintroducir los ACO, ya que, según la base de datos de lactancia materna e interacciones medicamentosas más usada en España (e-lactancia.org), los AVK tienen un riesgo muy bajo de excreción por leche materna y algunos de los ACOD también.

Por último, las hormonas que se administran en la menopausia son compatibles con la medicación anticoagulante.

CUIDADOS EN HERIDAS, TRAUMATISMOS, SANGRADOS^{1,2,9,12-14}

Todas las personas, tomen o no anticoagulantes, pueden sangrar en alguna ocasión y por las mismas causas, pero la diferencia está en que las personas con tratamiento anticoagulante tardan más tiempo en dejar de sangrar. Por eso será importante reforzar los siguientes conceptos para que el paciente lleve a cabo las precauciones necesarias:

- Indicar no automedicarse y evitar situaciones que puedan provocar un esfuerzo excesivo o riesgo de golpes y/o heridas.
- Si presenta algún tipo de hemorragia, se actuará en función de la gravedad de esta:
 - Hemorragia leve-moderada (heridas pequeñas, sangrado escasos por nariz, encías, etc.): se le indica al paciente que debe hacer compresión y hemostasia local; si continúa el sangrado, se le recomienda que acuda al Centro de Salud o Urgencias, para valorar la necesidad de administrar ácido tranexámico local u otra actuación.
 - Hemorragia moderada-grave: ante la presencia de este tipo de hemorragias, el paciente deberá acudir al hospital para su manejo.
- La presencia de hematomas aislados carece de importancia normalmente, pero si son numerosos y aparecen sin haberse dado un golpe, deben comunicarse al equipo sanitario.

- Es importante llevar un buen control de la tensión arterial (TA), con el fin de prevenir posibles sangrados.

El paciente, en la siguiente consulta de control, deberá indicar si ha tenido algún tipo de hemorragia, golpe o herida, así como sangrado en la parte blanca del ojo, orina, heces, esputo o menstruación más abundante, con el fin de tenerlo en cuenta en la nueva pauta.

RECOMENDACIONES PARA LOS VIAJES⁹

Las personas con tratamiento anticoagulante pueden realizar viajes sin ningún inconveniente, tanto en tren, barco, coche o avión, procurando no permanecer mucho tiempo sentado.

En el caso de los pacientes con AVK, puede ser recomendable en algunas circunstancias que antes de viajar hagan una actualización de su INR y pauta.

En cualquier desplazamiento es aconsejable que lleven consigo el último informe médico y medicación suficiente por si ocurriera algún imprevisto; también es práctico que tengan mirados centros sanitarios en el lugar de destino en donde puedan realizar un ajuste del tratamiento, si fuera necesario.

Recomendaciones de Enfermería específicas para los pacientes en tratamiento con AVK

La duración de la terapia en cada paciente debe individualizarse. En general, la terapia anticoagulante debe continuarse hasta que haya pasado el peligro de trombosis y embolismo.

En la consulta de Enfermería a los pacientes con AVK, en primer lugar, se les realiza una valoración a la vez que una pequeña anamnesis sobre su estado de salud y adherencia al tratamiento, seguido de educación sanitaria, haciendo hincapié en los conceptos más importantes de los AVK y de las dudas que le surjan al paciente o cuidador principal. La enfermera, además de realizar el control del INR, explica la nueva pauta, garantiza el entendimiento de la misma, programa una nueva revisión, todo ello siguiendo el protocolo

existente en el centro y siempre respetando sus competencias (tabla 3).

TABLA 3. CUESTIONES IMPORTANTES A TENER EN CUENTA EN LA CONSULTA DE ENFERMERÍA EN LOS PACIENTES CON ANTICOAGULANTES AVK

Visita de inicio del tratamiento	Visitas sucesivas
Explicar la enfermedad de base y la indicación del tratamiento, tipo, importancia y duración	Remarcar aspectos importantes de la medicación y los controles
Informar sobre la toma de la medicación	Hacer hincapié en la prevención de los efectos secundarios
Explicar dosis, toma correcta, dinámica de relación de los controles de los anticoagulantes	Preguntar incidencias que se han producido (olvidos, hemorragias, cambios en la alimentación...)
Advertir de los posibles efectos secundarios	Realizar y revisar el control del INR
Enseñar las nuevas recomendaciones a tener en cuenta	Realizar la pauta, entregar la hoja de control y seguimiento, comentar con el paciente el valor de INR, nueva pauta y fecha de control
Resolución de dudas	

INR: *International Normalized Ratio*.

Fuente: elaboración propia.

PECULIARIDADES DE LOS AVK^{1,2,9,12-16}

Los AVK se toman una sola vez al día y a la misma hora. Es suficiente tomarlos 1 hora antes de ingerir alimentos para evitar interferencias.

Cuando se producen alteraciones u olvidos con las dosis de AVK, es bueno seguir las siguientes actuaciones:

- Cuando la dosis que ha tomado es inferior a la que debía haber tomado, el paciente debe corregir la diferencia en el mismo día.

- Si la cantidad tomada es superior, indique corregir al día siguiente, disminuyendo la dosis en la misma medida en que se produjo el exceso hoy.
- Si debía descansar de la toma y no lo hizo, se indica descansar al día siguiente.
- Cuando se altere el orden de la secuencia que venía tomando, se debe corregir al día siguiente.
- Cuando se produce un olvido de una dosis de AVK a la hora habitual, deberemos indicar al paciente que la tome lo más pronto que pueda, siempre y cuando no hayan pasado 4-6 horas. En caso de superar ese periodo, el paciente deberá omitir la dosis que se saltó (nunca debe intentar compensar la dosis no tomada).
- Si se ha producido un olvido de dos o más dosis, debe realizar un control de INR, ya que puede requerir ajuste de la dosis.

CONTROLES Y SEGUIMIENTO DE LOS AVK^{1,2,9,12-16}

El paciente debe tomar exactamente la dosis pautada del medicamento prescrito cada día de la semana y a la misma hora, de acuerdo con la pauta ajustada según los resultados de INR. Mantener los niveles del tratamiento en rango terapéutico es muy importante para evitar hemorragias por una dosis excesiva de tratamiento o no conseguir el efecto deseado si hay una infradosificación del tratamiento.

Tras el inicio del AVK, el primer control se realizará tras las primeras 3-4 tomas de comenzar el tratamiento. A continuación, se realizan controles seriados hasta establecer la dosis de mantenimiento y luego se fijan los controles de revisión (habitualmente cada 4-6 semanas), modificando o manteniendo la pauta y la frecuencia de controles según el resultado del INR.

Para la realización de dichos controles no es necesario estar en ayunas. Si junto al INR se pide otro tipo de analítica, dependiendo de lo que se pida, entonces el paciente debe estar en ayunas.

El día del control, el paciente podrá tomar los medicamentos que tome de manera habitual. En el momento que se está efectuando el control, la enfermera debe preguntar por incidencias que haya podido tener en los días anteriores al control (cambio de medicación y de alimentación, olvidos, necesidad de ir al dentista, intervenciones quirúrgicas).

RECOMENDACIONES NUTRICIONALES DE LOS AVK¹⁵⁻¹⁷

Durante el tiempo que dura el tratamiento, los pacientes deben mantener una dieta equilibrada nutricionalmente; no se prohíben los vegetales, pero se debe tener en cuenta la proporción de vegetales con alto contenido de vitamina K. Dichos alimentos pueden inhibir el metabolismo de los AVK, pudiendo disminuir el efecto del tratamiento o aumentar el riesgo de aparición de hemorragias (tabla 4). Igual ocurre con el alcohol y el tabaco; además, hay que tener en cuenta que estas drogas aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y de sangrado (alcohol).

TABLA 4. ALIMENTOS CON CONTENIDO ALTO Y MEDIO EN VITAMINA K

Verduras	Remolacha, espárragos, lechuga romana, brócoli, endivias, col lombarda, coles de Bruselas, col rizada, cebollino	Pimiento verde, lechuga iceberg, judías verdes, alcachofas, puerros, apio, guisantes, pepinos, zanahoria, coliflor
Frutas	Kiwi, pasas, ciruelas, higos, aguacates	Uva, ciruelas, tomate maduro
Frutos secos	Ciruelas, pasas, orejones, castañas, piñones	Anacardo, higos, avellanas, pistachos
Legumbres	Garbanzos	

*(Continuación)***TABLA 4. ALIMENTOS CON CONTENIDO ALTO Y MEDIO EN VITAMINA K**

Pastas y cereales	Pasteles de boniato, turrone, mazapanes	Bollería industrial, galletas y pasteles
Carnes	Hígado de cerdo, hígado de ternera, hígado de cordero	
Grasas y aceites	Aceite de colza, aceite de soja y derivados	Mayonesa y margarina
Ovolácteos		Mantequilla

Fuente: elaboración propia basada en la referencia 17.

Se desaconseja el uso de productos de herboristería o para-farmacia cuya composición puedan interactuar con los AVK y con el resto de medicación que toma el paciente. En caso de que el paciente insista en tomarlos, se debe programar un control a los 5-7 días de su inicio (tabla 5)¹⁸. Por eso es importante hacer hincapié al paciente en que, antes de utilizar estos productos, consulte con su profesional sanitario.

TABLA 5. PLANTAS QUE INTERACCIONAN CON ANTICOAGULANTES ORALES

Gingseng	Aumenta el INR por contenidos en compuestos antiplaquetarios
Cúrcuma	Aumenta el riesgo de tromboembolia
Orégano	Contenido medio en vitamina K
Perejil	Alto contenido en vitamina K
Manzanilla	Potencia la acción anticoagulante, contiene cumarinas
Ajo	Aumenta la acción antiagregante y anticoagulante
Hipérico	Inhibe el efecto al disminuir los niveles del fármaco por aumentar su metabolismo
Té verde y negro	Alto contenido en vitamina K, disminuye el INR
Ginkgo	Actividad antiagregante plaquetaria (aumenta el efecto). Se han descrito casos de sangrado

(Continúa)

(Continuación)

TABLA 5. PLANTAS QUE INTERACCIONAN CON ANTICOAGULANTES ORALES

Espino blanco	Efecto anticoagulante aditivo
Castaño de Indias	Contiene cumarinas, efecto aditivo
Jengibre	Efecto antiagregante plaquetario, podría potenciar el efecto de los anticoagulantes orales
Regaliz	Contiene cumarinas. Potencian la actividad antiagregante
Sauce	Aumenta el efecto y la toxicidad, actividad antiagregante por salicilatos
Matricaria	Aumenta el efecto del anticoagulante, riesgo de hemorragia

INR: *International Normalized Ratio*.

Fuente: elaboración propia.

Ante la presencia de vómitos y diarrea, el paciente, como primera actuación, debe realizar una dieta sin sólido, tomando abundantes líquidos (agua, agua de arroz, agua de limón...); si evoluciona a mejor en un corto periodo de tiempo, podrá tomar alimentos de fácil digestión (arroz, zana-horia, patata cocida, pollo, pavo, pescado cocido, sin grasas, frutas ni verduras). Si a pesar de todo no disminuyen las deposiciones, deberá acudir al centro sanitario para que se le realice un control, pues si las diarreas persisten pueden afectar a los niveles de INR.

Es importante vigilar los signos y síntomas de alarma, como deposiciones con aspecto de alquitrán, vómitos en escopetazo y deshidratación, para derivar al Servicio de Urgencias si aparecieran.

Recomendaciones de Enfermería a pacientes con tratamiento con los anticoagulantes orales de acción directa

La dosificación de los ACOD es diferente, desde el inicio debe ser ajustada según la función renal y hepática, teniendo en cuenta la edad, el peso y la toma concomitante de

determinados fármacos. La dosificación establecida será fija y estable mientras no se indique lo contrario. La pauta recomendada de manera habitual para los ACOD es^{14,19-24}:

- Dabigatran y apixaban: 2 veces al día.
- Edoxaban y rivaroxaban: 1 vez al día.

No existe evidencia por el momento de que exista influencia entre este tipo de anticoagulantes y los alimentos, pero se deberá llevar un régimen alimenticio adecuado, sano y equilibrado, ajustado a las patologías que tenga el paciente.

El apixaban, el edoxaban y el dabigatran se pueden tomar indistintamente con o sin alimentos. El rivaroxaban debe tomarse después de ingerir alimentos porque esto aumenta la absorción y biodisponibilidad del fármaco.

En el caso de que el paciente tenga dificultad para tragar los comprimidos enteros, los comprimidos de rivaroxaban²¹, apixaban²³ y edoxaban²² se podrán triturar y disolver en agua o zumo/puré de manzana y administrar inmediatamente. En el caso de dabigatran, no se pueden abrir las cápsulas, deben tragarse enteras; además, no es recomendable almacenar dichas cápsulas fuera del envase original, con el fin de proteger la actividad del fármaco. En el caso de que sea necesario introducir las en un pastillero, debe hacerse conservando el propio blíster recortado²⁴.

Es importante informar al paciente de que debe tomar cada día la dosis exacta pautada por su médico, y preferentemente en el mismo horario. La enfermera debe insistir al paciente en que no cambie por su cuenta la dosis prescrita bajo ningún concepto, ni interrumpa el tratamiento sin consultar, ni tome otros medicamentos sin comentar con su profesional sanitario responsable. Al igual que en los AVK, puesto que hay muchos medicamentos que pueden interferir con los ACOD, como hemos visto en el capítulo II, los pacientes deben consultar con su profesional sanitario de referencia cualquier medicamento nuevo que le prescriban

o cualquier efecto que noten diferente a los presentes con la medicación habitual.

Si se produce un olvido, debe tomarse la dosis lo más pronto posible, pudiendo tomar la dosis dentro de las 6 horas siguientes a la hora habitual en aquellos fármacos que se administran dos veces al día (dabigatran/apixaban); para aquellos que se administran una vez al día (edoxaban/rivaroxaban), la dosis olvidada puede tomarse dentro de las 12 horas siguientes a la hora habitual. Pasado ese tiempo, deberá esperar y tomar directamente la dosis siguiente. El efecto de los ACOD es breve en el tiempo, por tanto, el olvido de una dosis implica el fin de la protección ante eventos tromboembólicos. En caso de duda en la toma de la medicación, no debe repetir la dosis^{14,19-24}.

CONTROLES Y SEGUIMIENTO DE ACOD

Los ACOD disponen de análisis que permiten la monitorización de la actividad anticoagulante, como el tiempo de trombina o anti-IIa para dabigatran o la actividad anti-Xa calibrada para rivaroxaban, apixaban o edoxaban. A pesar de que actualmente no se ha establecido la necesidad de monitorizar el efecto acicoagulante de los ACOD, existen datos sobre una gran variabilidad interindividual del efecto de los ACOD. Por ello, algunos autores están proponiendo la conveniencia de establecer intervalos terapéuticos y una cierta monitorización para mejorar la eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual en pacientes anticoagulados²⁵.

A pesar de no hacerse una prueba de seguimiento rutinaria, se recomienda verificar el manejo seguro del paciente con ACOD al inicio de dicho tratamiento y, como mínimo, a los 3, 6 y 12 meses, incluyendo analítica con hemograma, función hepática y renal, en especial en pacientes ancianos o frágiles o cuando se sospeche una disminución de la función renal (por ejemplo, hipovolemia, deshidratación, medicación concomitante)^{14,19-24}.

En cada visita se debe pesar al paciente o se le pide a su familia que le pesen en casa, ya que se tiende a infraestimar o sobrestimar el peso de los pacientes ancianos. Esta información es muy importante para que el médico ajuste la dosis del ACOD en caso de que sea necesario.

La educación sanitaria a nivel individual y grupal se hace necesaria e imprescindible. Una de las cuestiones más importantes y en donde las enfermeras deben hacer más hincapié es en la adhesión terapéutica, por ese motivo es necesario revisar en cada visita:

- El cumplimiento del paciente, evaluar la adherencia y persistencia al tratamiento, y reforzar en cada visita la importancia de seguir el tratamiento y tomar la medicación según la posología. Se recomienda la verificación usando el sistema de prescripción electrónica para la persistencia y el test de Morisky-Green para la adherencia.
- Es importante preguntar acerca de efectos adversos, como el sangrado, para detectar posibles efectos secundarios de los ACOD, así como la gravedad de estos.
- Es imprescindible revisar y valorar eventos tromboembólicos y sangrados.
- Debemos preguntar por la toma de medicamentos sin receta, especialmente antiinflamatorios no esteroideos y productos de herboristería con interacciones relevantes (por ejemplo, la hierba de San Juan).
- En caso de detectar una mala adherencia con ACOD de 2 tomas al día, se puede considerar con el médico la posibilidad de utilizar uno de una sola toma diaria con el fin de mejorarla.

Conclusiones

- Existe evidencia demostrada de que la anticoagulación constituye un pilar fundamental para el tratamiento y la prevención de las enfermedades tromboembólicas.

- Durante mucho tiempo, el tratamiento de elección ha sido los AVK, pero en los últimos años se ha desarrollado una nueva generación de anticoagulantes, los ACOD, cuyo uso está siendo cada vez más extendido.
- Las recomendaciones, controles y seguimientos de los pacientes con tratamientos con antitrombóticos por parte de Enfermería son altamente necesarios y son efectivos para garantizar la adhesión y el cumplimiento por parte de los pacientes. Asimismo, permite detectar signos de alarma o mal control que pueden generar episodios de tromboembolismo y/o hemorragias en dichos pacientes.
- La enfermera juega un rol primordial en su papel autónomo y colaborador con el médico en el control de los pacientes anticoagulados. Es responsable de los cuidados, del seguimiento, del control y de la educación sanitaria de estos pacientes, reforzando conductas saludables, resolviendo dudas, detectando problemas o incumplimientos, realizando prevención y minimizando aspectos que pueden generar episodios de gravedad de sus enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Ramón E, Gómez Alonso M, Miralles Xamena J. Protocolo de educación para la salud: pacientes en tratamiento anticoagulante oral (TAO). Gerencia de Atención Primaria de Mallorca. 2020.
2. Díaz Rodríguez A, García Frade LJ, Herrero Velázquez S. Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León. Castilla y León; 2014. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.socalemfc.org/wp-content/uploads/2016/06/guia-anticoagulacion.pdf>.
3. Servicio Madrileño de Salud. Procedimiento marco, control y seguimiento de pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K en Atención Primaria. 2017.
4. Martín J, Del Misterio C, Elena M, Contreras P, Álvarez R, Noguera Franco C, et al. Manejo de antiagregantes y anticoagulantes en el perioperatorio. *Terapia en APS*. 2019;26(2):104-19.
5. Gurbel PA, Rafeedheen R, Tantry US. Tratamiento antiagregante plaquetario personalizado. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(6):480-7.

6. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello-Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(7):553-64.
7. SESCAM. Selección eficiente de heparinas de bajo peso molecular. *Informes Farmacoterapéuticos de Castilla-La Mancha*. 2018.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Clexane®. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT_62472.pdf.
9. Álvarez Nieto J, Álvarez Paz MD, García Rivela L, Gonzalez Rodríguez E, Martínez Sancosmed MA, Rodríguez Vázquez JA, et al. Guía práctica de bolsillo para enfermería sobre el tratamiento anticoagulante oral con fármacos antivitaminas K. 2013.
10. Servicio Murciano de Salud. Informe y protocolo sobre heparinas de bajo peso molecular. Versión 1.0/122020. 2021.
11. Guía para pacientes y familiares. Administración de heparinas de bajo peso molecular. 2013. Disponible en: www.cedro.org.
12. Altirriba J, Aparicio P. Anticoagulación oral en Atención Primaria. *Rev Esp Sanid Penit*. 2017;19:28-44.
13. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Documento de consenso con recomendaciones para el manejo seguro de los anticoagulantes orales. 2016. [Citado 24 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://seguridaddelpaciente.es/resources/documentos/2016/ACO%20Informe.pdf>.
14. INFAC, Osakidetza. Prácticas seguras en anticoagulación oral. 2018;26(6):47-56.
15. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica del Sintrom®. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FichaTecnica_58994.html.
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Aldocumar®. [Citado 21 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63063/63063_ft.pdf.
17. Morillas-Ruiz J. Recomendaciones nutricionales en pacientes con anticoagulantes orales. 2014.
18. Waize-Bucay, Waizel-Haiat, Revilla-Peñaloza F. Los productos de herbolario, la coagulación sanguínea y la cirugía otorrinolaringología. *An Orl Mex*. 2017;62(2):115-42.

19. AEMPS. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 2016. [Citado 28 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>.
20. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Guía para el manejo del sangrado con los anticoagulantes orales: apixaban, dabigatran, edoxaban y rivaroxaban. SESCAM. 2013.
21. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Xarelto®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08472018/FT_08472018.pdf.
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Lixiana®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/115993018/FT_115993018.pdf.
23. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Eliquis®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/111691014/FT_111691014.html.
24. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Praxada®. [Citado 24 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT_08442005.pdf.
25. Toorop M, Van Rein N, Nierman M, Vermaas H, Huisman MV, Van der Meer FJM, et al. Inter- and intra-individual concentrations of direct oral anticoagulants: The KIDOAC study. *J Thromb Haemost*. 2022;20(1):92-103.

Con la colaboración de

