

Farmacología del sistema sanguíneo: atención de enfermería a pacientes con antianémicos, anticoagulantes y fibrinolíticos.

Cristina Lugones Sánchez. Graduada en Enfermería. Residente de Enfermería de EFYC en Salamanca.

RESUMEN

Como profesionales de enfermería debemos estar en continua formación para poder ofrecer una atención de calidad, así como para conocer la correcta administración de fármacos y las posibles complicaciones que surgen.

El principal objetivo de este trabajo, es afianzar los conocimientos adquiridos en materia de farmacología del sistema hematopoyético, así como actualizar esta información añadiendo los medicamentos aprobados para uso clínico recientemente, como son el ticagrelor, prasugrel, rivaroxaban, dabigatrán, apixaban y tenecteplasa.

La participación de enfermería con estos pacientes es indispensable, ya que es la que debe proporcionar al paciente y a su familia la educación en materia de su medicación. Debe explicar la importancia que tiene el tratamiento y su adhesión a éste, los cambios en sus hábitos diarios, a los que debe adaptarse y cómo disfrutar de una calidad de vida óptima en esta nueva situación que se le plantea.

Este tipo de pacientes requieren de un manejo especial, en relación a la vigilancia de signos y síntomas de posibles complicaciones, como son las hemorragias, y que muchas veces pueden derivar en situaciones que ponen en riesgo la vida del enfermo.

PALABRAS CLAVE

Antianémicos, antiagregantes, anticoagulantes, fibrinolíticos, vigilancia y cuidados de enfermería, farmacología.

ABSTRACT

As nursing professionals must be continuously trained to provide quality care as well as for the correct administration of these drugs and possible complications arising.

The main objective of this work is to strengthen the knowledge acquired in the field of pharmacology of the hematopoietic system and update this information by adding recently approved for clinical use medications such as ticagrelor, prasugrel, rivaroxaban, dabigatran, apixaban and tenecteplase.

Nursing involvement with these patients is essential because it is what should provide the patient and his family education on their medication. Should explain the importance of treatment and adherence to it, changes in your daily habits that must adapt and how to enjoy an optimal quality of life in this new situation poses.

These patients require special handling in relation to monitoring signs and symptoms of possible complications, such as bleeding, and can often lead to situations that endanger the patient's life.

KEY WORDS

Antianaemic, antiplatelet, anticoagulant, fibrinolytic, surveillance and nursing care, pharmacology.

INTRODUCCIÓN.

La farmacología del sistema hematopoyético es un campo relativamente reciente si tenemos en cuenta que el primer medicamento relacionado con la sangre, y uno de los más antiguos que aún sigue en uso, fue la heparina, descubierta hace alrededor de 100 años. Su hallazgo se debe a William Henry Howell y Jay McLean, que lograron aislar esta molécula hidrosoluble del tejido hepático canino, y su síntesis años después para uso clínico supuso un gran avance en la medicina por el aumento en la supervivencia de los pacientes que se sometían a alguna cirugía, ya que la embolia pulmonar tenía, al fin, tratamiento profiláctico¹. Dos avances médicos como la hemodiálisis y la circulación extracorpórea serían inviables sin la existencia de la heparina.

Otro fármaco cuyo descubrimiento supuso un gran cambio para el tratamiento anticoagulante, fue el dicumarol. Sólo han pasado 70 años desde su extracción del trébol dulce en mal estado, usado como forraje, en busca de la causa que hacía morir al ganado debido a hemorragias masivas. Fue utilizado en un principio como rodenticida y no fue hasta 1951, año en el que un soldado estadounidense intentó suicidarse con 567mg de este producto^{2,3} (se recuperó gracias a la utilización de vitamina K y transfusiones de sangre) cuando se empezó a investigar su uso en humanos y a comercializar unos años después como anticoagulante oral de primera línea de tratamiento con el nombre de warfarina, siendo uno de los primeros beneficiarios el presidente D. Eisenhower³. En Europa se comercializa el Sintrom® cuyo principio activo es el acenocumarol, una cumarina de la misma familia y efectos semejantes.

De la misma década que el anterior es la eritropoyetina, compuesto frecuentemente utilizado en el tratamiento de las anemias secundarias a IRC, cuya función principal es la estimulación de la producción de eritrocitos en la médula ósea. Extraída en pequeñas cantidades en un primer momento de la orina de pacientes anémicos en 1950, no sería hasta los años 80 cuando se comercializó en forma de r-HuEPO (Eritropoyetina Humana Recombinante). Este hecho mejoró el estado general de los pacientes subsidiarios de hemodiálisis, ya que antes del uso de la Epo el 25% de ellos necesitaban transfusiones regulares de glóbulos rojos al presentar hematocritos en niveles inferiores al normal, apareciendo de manera continua los síntomas típicos de la anemia, así como un aumento de la posibilidad de infecciones virales, sensibilizaciones ante un trasplante renal o una sobrecarga de hierro⁴.

La r-HuEPO también se administra para el tratamiento de anemias no renales como las asociadas a enfermedades autoinmunes o a procesos quirúrgicos⁵.

La investigación en este campo ha seguido avanzando desde entonces, buscando nuevos fármacos que tengan menos efectos adversos para el paciente y mejorar así su

calidad de vida. Dentro de esta búsqueda emergen, por ejemplo, nuevos anticoagulantes como el rivaroxaban, dabigatrán o apixaban, aprobados para su uso clínico hace sólo 4 años y que parecen ofrecer un mejor control que el acenocumarol y la warfarina, con menos interacciones y sin necesidad de monitorización.

Toda esta evolución de la farmacología del sistema sanguíneo y el aumento de su utilización en patologías que cursan con alteraciones hematológicas nos obliga, como profesionales sanitarios, a estar en concordancia con estos cambios, aprendiendo el manejo de nuevos fármacos y renovando el conocimiento de los ya instaurados, para así poder ofrecer una atención de calidad basada en la evidencia científica a todos los pacientes que tienen alguno de ellos como tratamiento. Igual de significativo es conocer las posibles complicaciones adheridas a estos fármacos y la actuación ante su aparición, así como los principales antídotos que revierten su acción.

Destacar que también es importante conocer técnicas de comunicación con el paciente y su familia, que nos permitan alcanzar objetivos individualizados en materia de educación sanitaria, como pueden ser el auto cuidado, el control de la dieta y de la medicación.

No hay que olvidar el papel fundamental que tiene la Enfermería en el seguimiento y control de la administración de medicación, pilar fundamental para evitar la mayoría de las complicaciones adheridas a estos fármacos.

La escasez de bibliografía actual relacionada con este campo, que se adecúe a todas estas necesidades que pueden tener los profesionales de Enfermería en su día a día, justifica la necesidad de realizar un trabajo relacionado con los tratamientos antitrombóticos y antianémicos que incluya las últimas novedades respecto a este tema y que exponga los diferentes tipos de terapias utilizados en la actualidad.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Conocer el mecanismo de acción, forma de administración, actuaciones de enfermería y mayores complicaciones de los medicamentos relacionados con el sistema hematopoyético, que son los antianémicos, antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos.

Objetivos específicos

- Definir y comprender el proceso de coagulación de la sangre y factores que participan en ella.
- Comprender el concepto de fibrinólisis y su relación con la hemostasia.

- Describir las funciones y componentes de la sangre, así como su importancia en el proceso hemostático.
- Diferenciar las diversas etiologías de la anemia, así como su tratamiento.
- Identificar las reacciones adversas asociadas con los fármacos empleados en el tratamiento de las patologías del sistema hematopoyético.
- Describir las intervenciones de enfermería para pacientes con alguna de las tres terapias descritas.
- Dar a conocer medicamentos de nueva implantación en el mercado, así como sus consideraciones especiales para enfermería.
- Recordar las características de conservación y administración de estos fármacos.

Estrategia de búsqueda y selección de estudios

El contenido del trabajo de fin de grado (TFG) se ha orientado como trabajo de revisión bibliográfica sistemática. Para el esquema principal se han consultado varios libros dirigidos para el profesional de enfermería, intentando escoger aquellos más actuales que incluyan los medicamentos utilizados actualmente en la práctica diaria, y que puedan ofrecer nuevos enfoques hacia el cuidado y educación de estos pacientes.

De entre todos ellos se ha tomado como eje principal el libro, "Castell S, Hernández M. eds. Farmacología en Enfermería, 3ª edición; Madrid: Editorial Elsevier, 2012", por estar basado en hechos científicos y en la evidencia enfermera, así como contar con la revisión bibliográfica más actual de todos los libros consultados (Edición de 2012).

También se han seleccionado recursos de internet, en su mayoría artículos extraídos de bases de datos fiables como PubMed, Science o Scielo, escogiendo publicaciones de las más conocidas y fiables revistas médicas y enfermeras, ya sean nacionales como extranjeras (norteamericanas, portuguesas, inglesas y latinoamericanas) en las que profesionales de la salud exponen sus conocimientos adquiridos en la práctica diaria, o basados en los más actuales estudios y ensayos hechos en relación con medicamentos relacionados con el campo escogido, cuya publicación no haya excedido los 10 años para que toda la información recogida sea lo más reciente posible y poder hacer así un trabajo útil para el profesional de hoy en día.

SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Farmacología en la anemia. Antianémicos

a) Definición y etiología de la anemia

La anemia es un trastorno que cursa con una concentración baja de hemoglobina (Hb) en la sangre, o con un descenso del hematocrito. La Hb es una proteína globular con grupos

heme en su composición, producida en la médula ósea y que está presente en los glóbulos rojos siendo de vital importancia fisiológica, ya que transporta O₂ a tejidos periféricos, y CO₂ y protones (H⁺) de los tejidos periféricos a los pulmones para su excreción. Aunque se acepta de manera general que una persona tiene anemia cuando la [Hb]_{varón} < 130g/L y [Hb]_{mujer} < 120g/L, estos datos varían según ciertas características del individuo (véase **anexo I, Tabla. 1**)

Los síntomas que presentará un paciente, en relación con el descenso de Hb en sangre serán: cansancio, palidez, irritabilidad, menor tolerancia al ejercicio y taquicardias⁷.

Existen tres causas principales de la anemia: pérdida de sangre, falta de producción de glóbulos rojos o mayor velocidad de destrucción de los eritrocitos. Las más frecuentes son las provocadas por un descenso en la producción de glóbulos rojos, ya sean por deficiencias de hierro, por déficit de vitaminas necesarias para la eritropoyesis, por anemias falciformes, por un déficit de producción de Epo o por problemas en la médula ósea

b) Hierro

Es utilizado como tratamiento de la anemia ferropénica, con el objetivo de suplir su deficiencia, corregir el déficit de Hb y rellenar los depósitos. La ferropenia es una anemia definida como hipocrómica y microcítica⁹, y es la más frecuente tanto en países desarrollados como subdesarrollados, afectando en mayor grado a niños y a mujeres en edad fértil. La mayor parte del hierro que se necesita para producir hemáties se reutiliza de los que se destruyen, sin embargo, hay una pequeña pérdida que el organismo debe reponer a través de la dieta. Las necesidades diarias son distintas en el varón (1mg/día), que en la mujer (1,5mg/día) y aumentan en épocas de crecimiento y embarazo. Del hierro que se ingiere sólo se absorbe entre un 10% y un 20%, por lo que es necesario tomar al día 10 mg y 15 mg respectivamente.

La anemia ferropénica se produce por varias causas, como puede ser por una baja ingesta de hierro (frecuente en países subdesarrollados y en dietas vegetarianas estrictas), por una disminución de su absorción (enfermedad celíaca, resección de estómago, síndrome de malabsorción), por un incremento de la necesidad de hierro en situaciones como el embarazo o la adolescencia, por pérdida de hierro debida a pequeñas hemorragias crónicas (neoplasias ocultas o empleo excesivo de AINEs) o por la combinación de algunas de éstas¹⁰. Además, tiene una clínica específica dividida en tres tipos de alteraciones⁹:

- Cambios epiteliales: en piel y faneras (caída del pelo, uñas frágiles, coiloniquia), o apareciendo rágades o estomatitis, disfagia o gastritis.
- Alteraciones neurológicas: síndrome de pica, ingesta de hielo, tierra, piedras, pintura, etc o algún trastorno de la

conducta como irritabilidad.

- Trastornos físicos: tendencia al retraso en el crecimiento.

El tratamiento de la ferropenia consiste en pautar hierro, preferentemente v.o. Los preparados más utilizados son las sales ferrosas inorgánicas, como el sulfato ferroso, y orgánicas, como el gluconato o proteínsuccinilato.

b.1. Consideraciones para enfermería

Este tratamiento tiene una serie de recomendaciones de las que hay que informar al paciente al comenzar con el tratamiento v.o.:

- Para su máxima absorción, es preferible tomar el hierro en ayunas, una hora antes de las comidas y dos antes de los antiácidos, ya que éstos disminuyen la absorción del hierro⁸. Salvo intolerancia, hay que recomendar su toma con zumos cítricos, porque el ácido ascórbico propicia un medio ácido en el estómago reduciendo la forma férrica a ferrosa, que es más soluble¹¹.
- Los compuestos bebibles de hierro pueden manchar los dientes de negro. Por ello, es mejor tomarlos diluidos con un poco de agua o zumo, o sorberlos a través de una pajita.
- Hay que advertir de que pueden aparecer heces negras o más oscuras, debido al hierro que no se absorbe, pareciéndose la coloración a un sangrado del tubo digestivo. Si existen dudas sobre la etiología se hará un análisis de heces en busca de sangre oculta.
- Más del 25% de los pacientes puede referir molestias gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. Si aparecen continuamente, deben informar al médico para cambiar a otra dosis o tipo de preparación.
- Hay que dar una serie de recomendaciones dietéticas al paciente, informando de los alimentos que disminuyen la absorción del hierro, como el café, té, leche o fibra; y de alimentos ricos en hierro, como las carnes rojas y el hígado¹¹.

Si después de 3 meses de tratamiento la anemia no ha mejorado, se presenta intolerancia oral al hierro, hay un sangrado crónico incontrolable, una malabsorción intestinal comprobada o la presencia de alguna enfermedad intercurrente con fallo de la eritropoyesis (IRC), se considera el empleo de hierro i.v. Los más utilizados son el hierro sacarosa y el hierro gluconato.

- En este caso se advertirá y vigilará los efectos secundarios de esta administración, como la posible aparición de reacciones anafilácticas, efectos locales en la punción (irritación o dolor), y síntomas generales como febrícula, malestar general, dolores articulares o abdominales y urticaria⁸.
- En cuanto a su administración, es necesario saber que se diluye en suero salino para inyección lenta o perfusión

continua. Por la posibilidad de reacciones anafilácticas es recomendable pasar los primeros 25mg en 15 min, vigilando el estado del paciente y aumentando después la velocidad de infusión¹¹.

- Si se administra vía i.m., hay que tener en cuenta que puede dejar una mancha negra en la piel, la cual hay que evitar con la "técnica en Z" (Fig.1).

c) Vitamina B₁₂

Es un compuesto organometálico complejo, que actúa como cofactor en diferentes reacciones enzimáticas. No puede ser sintetizada por el cuerpo de manera autónoma, por lo que debe aportarse en la dieta ingiriendo alimentos de origen animal (huevos, leche, carne, pescado). Su disminución suele deberse a una carencia del factor intrínseco (FI) por atrofia de la mucosa gástrica o por destrucción autoinmune de células parietales, y se conoce con el nombre de anemia perniciosa.

Los síntomas que presenta un paciente con esta anemia suelen ser: astenia, palpitaciones, sudoración, mareo, insuficiencia cardiaca de instauración lenta, alteraciones digestivas como diarrea, estomatitis angular o glositis de Hunter y alteraciones neurológicas o una alteración de la vía piramidal⁹.

Si la causa es por carencia del FI, es necesario asociar una dieta con 50-150 mg de vitamina B₁₂ v.o. al día. El tratamiento vía i.m. es el de elección si hay malabsorción; la pauta más adecuada consiste en 1 mg de vitamina B₁₂ durante una semana, después una a la semana durante un mes y posteriormente una al mes durante el resto del tiempo¹².

Consideraciones para enfermería

- Se debe advertir al paciente de que evite medicamentos como el clorafenicol, anticonceptivos orales o los antagonistas de receptores histamínicos, ya que disminuyen la absorción y/o las concentraciones de vitamina B₁₂ en el organismo.
- Hay que tener en cuenta que dosis altas de vitamina B₁₂ pueden producir una hipopotasemia grave, con aparición de arritmias, por lo que es recomendable vigilar su aparición periódicamente con un ECG.
- Debemos vigilar la aparición de reacciones anafilácticas, así como síntomas locales: prurito, exantema, fiebre, escalofríos, sofocos, náuseas, mareo.

d) Ácido fólico

Su déficit también produce anemia megaloblástica, pero no suele referir signos neurológicos. Sus necesidades diarias son de 50-100 µg/día y al estar presente en gran cantidad

de alimentos su carencia es rara, limitando su aparición a síndromes de malabsorción, hemodiálisis, gastrectomía total y nutrición parenteral prolongada. También se emplea como profilaxis de defectos del tubo neural en el embarazo.

Su administración es v.o. y hay que tener en cuenta que algunos fármacos como la fenitoína, primidona y la carbamazepina pueden bloquear la absorción intestinal de ácido fólico, así como advertir al paciente de que puede orinar con una coloración más amarillenta de lo habitual.

e) Factores estimulantes de la eritropoyesis. Eritropoyetina

La eritropoyetina (Epo) es una glucoproteína formada por 165 aminoácidos sintetizada en los fibroblastos peritubulares de la corteza renal, como respuesta a estímulos hipóxicos. Su acción está aumentada en presencia de hormonas como la testosterona, somatropina y el factor de crecimiento e inhibida por los estrógenos¹³. Por sus efectos no hematopoyéticos ha sido propuesto a modo de agente protector de tejidos como el cerebro, el corazón, los vasos sanguíneos y los riñones¹⁴.

Su déficit suele aparecer en pacientes con IRC, inflamaciones sistémicas o tumores malignos, y se trata administrando r-HuEPO sintetizada exógenamente. Las formas comercializadas más utilizadas son la Epoetina β , darbepoetina α (Aranesp[®]) o epoetina δ , que se administran vía i.v. o s.c. una vez a la semana, cada dos semanas o cada mes, dependiendo del paciente.

Consideraciones para enfermería

- Antes de la administración de la Epo, hay que valorar la TA presentada por el paciente, ya que la medicación puede aumentarla¹⁵. Por ello, se le debe avisar de que puede padecer cefalea intensa, adormecimiento, confusión, problemas con la vista, náuseas, vómitos o convulsiones debidos a la HTA, y que en esos casos debe avisar lo antes posible al personal sanitario.
- Debe conservarse entre +2°C y +8°C, ya que no puede estar expuesto a la temperatura ambiente durante más de 30 min. Tampoco debe ser expuesto a la luz, por ello es recomendable administrarlo poco después de su retirada de la nevera.
- La Epo puede ser administrada por vía i.v. y s.c., siendo ésta última preferible, ya que su lenta absorción reduce la dosis necesaria para aumentar el hematocrito. La vía i.m. es inapropiada para este medicamento, por el riesgo de lesionar al paciente.
- El registro de su administración es importante, ya que las dosis varían entre pacientes, siendo necesario un control riguroso para la obtención del efecto deseado.

Farmacología en la hemostasia y la trombosis: antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticos

a) El proceso de la coagulación y hemostasia

En condiciones normales, la sangre es capaz de coagularse en presencia de daños tisulares de la pared vascular. Para controlar ese proceso, existen mecanismos fibrinogeneradores y fibrinolíticos que se mantienen en equilibrio. En el momento en el que se produce una rotura vascular se inicia el proceso hemostático, que consta de: a) la vasoconstricción del vaso lesionado; b) la adhesión, activación y agregación de plaquetas y c) la coagulación local de la sangre, con la formación de una red de fibrina que consolida y estabiliza el tapón plaquetario¹¹. Después, la fibrina es degradada por los mecanismos fibrinolíticos produciendo así la lisis del coágulo, y la lesión de la pared vascular queda recubierta por el endotelio.

b) Clasificación de los antitrombóticos

Según su mecanismo de acción, se clasifican en antiagregantes (inhiben la adhesión plaquetaria), anticoagulantes (inhiben la activación de los factores de la coagulación), y fibrinolíticos (rompen la trama de fibrina alrededor del trombo organizado). Los más utilizados son los anticoagulantes y en su uso es fundamental la vigilancia del personal de Enfermería.

c) Antiagregantes

Los antiagregantes plaquetarios interfieren en uno o más pasos del proceso de la liberación plaquetaria y de la agregación, y dan lugar a una disminución del riesgo de trombosis. Se utilizan para prevenir la formación de trombos sobre algunos implantes vasculares, tanto endógenos como exógenos, y para mantener permeables los vasos después de un tratamiento fibrinolítico, como ocurre en el IAM. También pueden retrasar la progresión de la arterioesclerosis en determinadas zonas, como las arterias coronarias y las arterias cerebrales, y pueden por lo tanto, reducir la incidencia del IAM y Accidente Cerebrovascular (ACV)¹⁶.

Fármacos que disminuyen la síntesis de TXA₂: Aspirina (AAS)

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición permanente e irreversible de la ciclooxigenasa (COX), sin la cual no se sintetizan prostaglandinas ni el tromboxano A₂ (TXA₂), que induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. La inhibición plaquetaria es evidente a la hora, y al ser irreversible, permanece en toda la vida de la plaqueta, que es, aproximadamente, 10 días¹⁶.

A dosis de 75mg/día reduce el riesgo del IAM y de muerte en pacientes con angina inestable o angina estable crónica, reduce el riesgo de ACV o muerte en pacientes con isquemia cerebral transitoria y también reduce el riesgo de ACV después de una endarterectomía carotídea. Según el estudio CURE, en la mayoría de los casos es recomendable su administración con clopidogrel para evitar estas complicaciones. Tiene interacciones medicamentosas, como con el ibuprofeno o naproxeno, que disminuyen su efecto, y otras como con antidiabéticos tipo sulfonilureas, produciendo un exceso de efecto hipoglucemiante.

Fármacos que aumentan la concentración de AMPc: Dipyridamol

Inhibe la fosfodiesterasa plaquetaria aumentando así el adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), un inhibidor de la agregación plaquetaria. Según el estudio ESPRIT, en pacientes con ACV previo disminuye la aparición de complicaciones vasculares graves un 22% si se administran 200 mg de dipyridamol con 25mg de AAS. El efecto secundario más común es la cefalea, lo que provoca menor adhesión al tratamiento.

Fármacos antagonistas del receptor de ADP: Tienopiridinas

Todas ellas son prodrogas activadas por el sistema CYP450, lo que genera metabolitos activos que inhiben el receptor P2Y₁₂ de las plaquetas. Para que el efecto sea permanente es necesario administrar una dosis diaria de tienopiridinas de acción lenta, como son el clopidogrel y la ticlopidina, recuperando así lentamente la función plaquetaria cuando el fármaco sea retirado (**Tabla 2**).

Ticlopidina

Tras su administración, en el 2,4% de los casos aparece hipercolesterolemia y neutropenia, y su complicación más grave en la trombocitopenia, la anemia aplásica y la púrpura trombocitopénica¹⁶.

Ha sido aprobada en algunos países para uso clínico en pacientes con isquemia cerebral cuando la aspirina no hace efecto, no es tolerada o está contraindicada. En combinación con ella se utiliza en pacientes con stents coronarios, pero al ser el clopidogrel más seguro se recomienda éste último.

Clopidogrel

Su metabolito activo produce una inhibición acumulativa de la función plaquetaria si se administra diariamente a dosis bajas, la cual no retorna a límites normales hasta 7-10 días después de la última dosis¹⁶. Por sus efectos, ha sido aprobado para la reducción de eventos ateroscleróticos

en pacientes con un ACV reciente, IAM o enfermedad arterial periférica.

Los beneficios clínicos de la terapia antiagregante dual sobre el uso de sólo aspirina han sido confirmados en pacientes que presenta un SCACEST en las primeras 12h, ya que disminuye la mortalidad y las complicaciones vasculares utilizando una dosis de inicio de 300mg¹⁷.

Prasugrel

Tiene un comienzo más rápido que el clopidogrel y logra una inhibición más consistente y completa de la agregación plaquetaria¹⁷. No se han hallado interacciones con los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

En comparación con el clopidogrel, 10 mg de prasugrel reduce la aparición de IAM, ACV y de trombosis del stent, pero aumenta el riesgo de sangrado. Se administra conjuntamente con el AAS (entre 75 y 325mg) una vez al día. Los mayores beneficios del prasugrel se producen en pacientes diabéticos con resistencia plaquetaria al clopidogrel, en pacientes con SCACEST que necesitan una inhibición plaquetaria rápida y completa¹⁶, y en los que son sometidos a una intervención coronaria percutánea (ICP), ya que según el estudio PLATO es el más efectivo para la prevención de trombosis del stent, sobre todo si son liberadores de fármacos, administrando una dosis de carga de 60 mg justo antes de la ICP¹⁸. Está contraindicada en pacientes con hemorragias activas, historial anterior de ictus o en pacientes mayores de 75 años.

Ticagrelor

El ticagrelor uno de los antiagregantes más actuales juntos con el prasugrel, y es un antagonista del receptor P2Y₁₂ al que se une de forma reversible, lo que significa que hay una recuperación parcial de la agregación plaquetaria a las 12h de suspender su administración¹⁷. Está indicado para la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con SCA y los sometidos a ICP o a un injerto de derivación de arteria coronaria. Se administra v.o una primera dosis de carga de 180 mg y se continúa con 1 comprimido cada 12 h (90 mg). Debe tomarse diariamente junto con AAS, entre 75 y 150 mg, a menos que esté expresamente contraindicado.

Antagonistas del complejo GP IIb/IIIa

Interfieren con el último nivel de la agregación plaquetaria. Se dispone de anticuerpos monoclonales como el abciximab y de antagonistas sintéticos: tirofiban y aptifibática. Está demostrada su eficacia en el ICP y en SCACEST. Su administración es i.v. y su principal efecto secundario son las complicaciones hemorrágicas.

Consideraciones para enfermería

- Se debe evitar la práctica innecesaria de punciones e inyecciones i.m, intentando propiciar el uso sistemático de catéteres y haciendo hemostasia si la punción sangra.
- Vigilar reacciones de hipersensibilidad, suspendiendo el tratamiento y proporcionando los cuidados y el tratamiento pertinente si sucediesen.
- Se debe educar al paciente sobre los efectos secundarios, cuidados personales y recordarle la importancia de que no abandone el tratamiento para que éste sea eficaz.

d) Anticoagulantes**Heparina**

Es un anticoagulante de acción rápida del que actualmente existen dos clases: la heparina no fraccionada (HNF) y la heparina de bajo peso molecular o HBPM. Ambas se utilizan en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), así como para las complicaciones del IAM. No atraviesan la barrera placentaria, por lo que se pueden administrar en embarazadas de manera segura¹⁹. Dado que la heparina no se absorbe en el tracto intestinal se debe administrar por vía parenteral, ya sea en perfusión continua o en inyección s.c.

La presentación de las HNF suele ser en forma de sal sódica o cálcica. Tiene una vida media de 60 a 90 minutos y por su compleja farmacocinética requiere monitorización¹⁹ mediante determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado sérico (TTPa). Su acción se basa en la activación de la antitrombina III (AT III), que rápidamente inactiva la trombina (IIa) y el factor Xa.

Derivadas de las anteriores, las HBPM se administran por vía s.c. y son, por ejemplo, la fraxiparina y la enoxaparina. Se puede administrar de manera ambulatoria y tiene una respuesta anticoagulante más predecible, haciendo innecesaria su monitorización en la mayoría de los casos. Estas heparinas inhiben de una manera más específica el factor Xa, incrementando así la acción de la AT III.

Su complicación más importante son las hemorragias, aunque se han descrito trombocitopenias, osteoporosis, alopecias, necrosis de la piel y reacciones de hipersensibilidad, pero son poco frecuentes. En caso de sobredosis, el sulfato de protamina es su antagonista, 1mg de protamina i.v. neutraliza 1 mg de heparina, que equivale a 100 UI. Su administración es en perfusión lenta para evitar hipotensiones.

Consideraciones para enfermería

- No se puede administrar ninguna heparina por vía i.m, por el peligro de producir hemorragias intramusculares.
- Las HBPM se aplicarán preferentemente vía s.c. en el abdomen. No se deben realizar masajes en la zona de punción ni presionarla, para evitar hematomas.
- Se debe evaluar frecuentemente al paciente, vigilando signos y síntomas de hemorragia, como pueden ser la palidez cutánea, hipotensión, diaforesis, etc, así como la presencia de algún tipo de sangrado externo.

Antagonistas de la vitamina K (AVK)

Durante muchas décadas estos fármacos han sido los únicos anticoagulantes orales disponibles para la prevención primaria y secundaria de tromboembolismos. Han demostrado ser altamente efectivos y son los más usados hoy en día por millones de personas. Los más relevantes son la warfarina, y en nuestro medio, el acenocumarol.

Actúan inhibiendo la activación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, como los factores II (protrombina), VII, IX, X y las proteínas anticoagulantes C y S¹⁹. Dado que la protrombina tiene una semivida de 60h y el efecto anticoagulante de estos fármacos aparece entre las 72-96h después de su administración, no se pueden utilizar en situaciones de urgencia. Pueden atravesar la barrera placentaria, por lo que no es recomendable su uso en el embarazo y la warfarina no se distribuye por la leche materna¹¹.

Los ACO tienen una gran cantidad de interferencias con muchos medicamentos, al igual que con diversos factores como alimentos ricos en vitamina K, etilismo, hepatopatías, fiebre, insuficiencia cardíaca, hipertiroidismo, etc²². Las interacciones farmacológicas se encuentran en el **anexo II**.

El principal efecto adverso es la hemorragia por sobredosificación; menos frecuentes son la intolerancia GI, prurito, alopecia, osteoporosis, urticaria, uricosuria, síndrome del dedo púrpura, necrosis hemorrágica de piel, etc²².

Para conseguir una coagulación efectiva y por su estrecho rango terapéutico, sus niveles deben ser monitorizados periódicamente mediante el International Normalized Ratio (INR), ya que la respuesta farmacológica a una misma dosis varía de un paciente a otro². El INR mide el pasaje extrínseco de la coagulación²³ y se obtiene al dividir el Tiempo de Protrombina (TP) del paciente entre el TP medio normal, y elevar el cociente al ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) de la tromboplastina utilizada para realizar el análisis²¹. Según el American College of Chest Physician se recomienda un INR entre 2-3 para pacientes con TEP o FA, y en pacientes con prótesis valvulares, IAM y embolias, un rango de 2,5-3,5²² (**Tabla. 3**).

Consideraciones para enfermería

- No se debe administrar medicación vía i.m, y las punciones i.v es recomendable realizarlas con la aguja de menor calibre posible, por el alto riesgo de hematomas²⁴.
- Siempre hay que vigilar signos y síntomas de hemorragia e instruir al paciente para que él también pueda advertirlos y así avisar lo más rápido posible.
- Para la medición del INR es mejor no presionar el pulpejo para conseguir la gota de sangre, ya que puede alterarse la medición. El dedo se puede limpiar tanto con suero salino como con alcohol sin que se vea alterado el resultado²³.
- La actuación de enfermería más importante en estos pacientes se basa en la educación en materia de anticoagulantes, para saber más, véase el **Anexo III**.

Inhibidores específicos de los factores IIa y Xa

Estos nuevos fármacos significan una mejora para los pacientes que deben ser tratados con anticoagulantes, ya que tienen una respuesta farmacológica más predecible y no requieren monitorización. Tienen un inicio de acción más rápido que los antagonistas de la vitamina K y no necesitan solaparse con anticoagulantes parenterales para iniciar el tratamiento o la profilaxis². (**Tabla 5, Fig 2**)

Inhibidores directos de la trombina (IIa)**Dabigatrán**

El dabigatrán etexilato, conocido como Pradaxa[®], ha sido aprobado recientemente para prevenir el ACV en pacientes con FA²⁵ y para la prevención de TEV después de una artroplastia total de cadera o rodilla²⁶. Se administran 150mg v.o. dos veces al día en pacientes con una Creatinina > 30ml min⁻¹ y 75 mg² en pacientes que tengan una Creatinina entre 15 y 30 ml min⁻¹.

Un 80% se excreta por vía renal, por lo que está contraindicado en pacientes con insuficiencia de este órgano²⁶. Dada su farmacocinética predecible, no requiere monitorización; en caso de hemorragia o sobredosis la medición posiblemente más adecuada es el tiempo de coagulación de ecarina (TCE) y el TTPa, aunque por no estar estandarizadas deben interpretarse con precaución.

Al no estar metabolizado por el citocromo P450 tiene menos interacciones²⁷. Es transportado como muchos medicamentos por la P-glicoproteína, por lo que puede verse afectada su acción con la quinidina, verapamil o ketoconazol. Su uso con clopidogrel, ticlopidina o AINEs aumenta el riesgo de sangrado²⁵ y debe reducirse su dosis ¼ si el paciente toma amiodarona²⁶.

Los efectos secundarios más frecuentes según el estudio RE-LY son el sangrado y las molestias GI como la dispepsia, náuseas, dolor abdominal, hemorragia GI y diarrea.

Inhibidores del factor Xa**Rivaroxaban**

Comercializado como Xarelto[®] ha sido aprobado para la profilaxis de la TVP después de una cirugía ortopédica. La dosis es de 10 mg a las 6-10h después de la cirugía, cuando la hemostasia haya sido estabilizada²⁷. Está contraindicado en pacientes con una cifra de Creatinina menor de 15 ml min⁻¹, en pacientes con enfermedades hepáticas asociadas a coagulopatía y en menores de 18 años por falta de datos². Su excreción es por vía renal (66%), por vía fecal o por el metabolismo hepático²⁵.

Los efectos secundarios más importantes son el sangrado y la anemia, seguidos de las náuseas y un aumento de las transaminasas. Otros menos comunes son taquicardias, síncope, prurito, dolor en las extremidades e hipotensión. El factor recombinante VIIa y el complejo de protrombina han sido estudiados como métodos para revertir su efecto, aunque no se han llegado a resultados concluyentes²⁰.

Apixaban

El último de estos nuevos fármacos está aprobado para diferentes indicaciones, incluyendo la prevención del ictus en pacientes con FA y prevención de TVP en cirugías de cadera y rodilla²⁶. Sus interacciones farmacológicas se reducen a medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A4, ya que es fundamental para su metabolismo. El ketoconazol, por ejemplo, debe dejarse 14 días antes de empezar con el apixaban, ya que modifica su farmacocinética. Al no tener antídoto el tratamiento en caso de sobredosis se reduce al cese de la hemorragia y la utilización de componentes sanguíneos² (**Tabla 4**).

Consideraciones para enfermería

- La complicación más frecuente es la hemorragia, por lo que habremos de estar atentos a la aparición de signos y síntomas que nos puedan indicar su aparición, como la hipotensión, palidez, mareos o cansancio.
- Hay que recalcar que estos anticoagulantes no requieren monitorización sistemática, por lo que no tiene que realizarse la prueba del INR periódicamente.
- Si fuera necesaria, la HNF puede administrarse en estos pacientes para permeabilizar catéteres venosos centrales o arteriales.

e) Fibrinolíticos

Definición

Son fármacos que tienen por objeto la lisis de coágulos intravasculares, tanto si se han formado in situ (trombos) como si se han desplazado de otro territorio vascular (émbolos). Esto permite la reperusión de los tejidos isquémicos y la corrección de la alteración hemodinámica inducida por la trombosis. Su mecanismo de acción consiste en activar al plasminógeno y aumentar la plasmina endógena, responsable de la fibrinólisis. Sus aplicaciones clínicas son el tratamiento trombolítico del IAM, de la EP o de la oclusión trombótica de dispositivos de acceso venoso central¹¹.

Clasificación

Fibrinolíticos de primera generación (Streptoquinasa, uroquinasa)

No son específicos para la fibrina sino que actúan donde exista plasminógeno, ya sea en el trombo o en la circulación sistémica, induciendo la fibrinólisis del trombo pero también disminuyendo el fibrinógeno y los factores de la coagulación²⁸. La estreptoquinasa es una proteína bacteriana producida por un estreptococo que puede producir reacciones anafilácticas y un incremento de las hemorragias intracraneales, por lo que se utiliza cada vez menos para fibrinólisis.

Fibrinolíticos de segunda generación (alteplasa, pro-uroquinasa)

Son específicos para la fibrina, estimulando la fibrinólisis sólo en el trombo, teniendo como ventaja la poca probabilidad de reacción alérgica con estos fármacos. Sólo la alteplasa (Actilyse®), activador tisular del plasminógeno, está indicada en el tratamiento fibrinolítico del ictus isquémico agudo. Por su vida media corta (4- 6 min), debe administrarse en perfusión continua vía i.v. en las 3 primeras horas de presentación de los síntomas del IAM²⁸. La administración más común es la pauta rápida, estudiada como tal en el estudio GUSTO-I y que consta de 15 mg en bolo, seguido de 0.75mg/kg en 60 minutos.

Fibrinolíticos de tercera generación (reteplasa, tenecteplasa)

Son formas modificadas del alteplasa, con una vida media más larga y con menos efectos secundarios. La tenecteplasa es el más novedoso, y consta de una proteína recombinante activadora del plasminógeno conocida como Metalyse®. Datos de estudios angiográficos en fase I y III sugieren que, administrado en un único bolo i.v. es efectivo en la disolución del coágulo en caso de IAM²⁸. La hemorragia es el efecto secundario más frecuente y es superficial, en el sitio de la punción (**Tabla 6**).

Consideraciones para enfermería

- Se debe evitar realizar al paciente técnicas invasivas y que puedan provocar sangrados, como son el SNG y SV, inyecciones i.m., s.c. e i.v. Si es necesario realizarlas, hay que vigilar en busca de sangrado y comprimir si aparecen.
- Una de las complicaciones más frecuentes es la hipotensión, por lo que es recomendable tener junto a la cama del paciente atropina en una jeringa y un expansor de volumen antes de que aparezca. Tras administrarlas, y si es necesario, colocar al paciente en posición Trendelenburg²⁹. Es recomendable realizar un ECG a los 90 min por la posible aparición de arritmias.

CONCLUSIONES

1. Se deben vigilar los efectos adversos que produce el hierro i.v. en especial las reacciones anafilácticas. Por ello, se administrarán los primeros 25ml de la solución lentos, en 15 min, observando el estado del paciente.
2. El ticagrelor es el único antiagregante que se une de forma reversible al receptor, por lo que hay una recuperación parcial de la agregación plaquetaria a las 12h de suspender su administración.
3. En caso de sobredosis con heparina, el sulfato de protamina es su antagonista. Su administración se realiza en perfusión lenta para evitar hipotensiones, sabiendo que 1mg de protamina equivale a 1mg de heparina (100UI).
4. El principal efecto adverso de los AVK es la hemorragia; menos frecuentes son la intolerancia GI, prurito, alopecia, osteoporosis, urticaria, uricosuria, síndrome del dedo púrpura, necrosis hemorrágica de piel, etc. Por lo que es esencial preguntar al paciente por los cambios que perciba durante el tratamiento.
5. Los nuevos anticoagulantes abren un nuevo horizonte en el tratamiento y en la actuación de pacientes que requieren anticoagulación, pero hay que tener en cuenta que, al ser tan reciente su salida al mercado, su precio es demasiado elevado en comparación con los fármacos usados hasta ahora para tal fin. Por ello, sería recomendable sopesar el coste-beneficio y hacer una entrevista de enfermería para conocer el entorno del paciente y si la adhesión a estos nuevos tratamientos es posible.
6. A pesar de su búsqueda, ninguno de los nuevos antiagregantes ni anticoagulantes tienen antídoto o forma eficaz de revertir sus efectos en caso de sobredosis, por ello es de importancia vital el seguimiento del paciente.
7. La alteplasa y la tenecteplasa son los trombolíticos más utilizados en la práctica diaria. Varían en su administración, ya que la alteplasa es en perfusión continua y la tenecteplasa en bolo único, ambos i.v. Por ello, este último es el ideal para su uso en prehospitalaria.
8. En todos estos fármacos, la vigilancia de efectos adversos, la educación y el seguimiento del paciente por parte del profesional de Enfermería es fundamental para que se produzca un tratamiento eficaz.

ANEXOS: TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Concentraciones de Hb para diagnosticar anemia.

Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia al nivel del mar(g/l)*				
		Anemia*		
Población	Sin anemia*	Levea	Moderada	Grave
Niños de 6 a 59 meses de edad	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Niños de 5 a 11 años de edad	115 o superior	110-114	80-109	menos de 80
Niños de 12 a 14 años de edad	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres embarazadas	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Varones (15 años o mayores)	130 o superior	100-129	80-109	menos de 80

* Hemoglobina en gramos por litro.
a <Leve> es inadecuado, pues la carencia de hierro ya está avanzada cuando se detecta la anemia. La ferropenia tiene consecuencias aun cuando no haya manifestaciones clínicas de anemia.

(Figura extraída de: OMS. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, 2011.)

Tabla 2. Características farmacológicas de los antiagregantes plaquetarios

Características farmacológicas de los nuevos antiagregantes plaquetarios					
	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor	Elinogrel
Unión al receptor	Irreversible	Irreversible	Reversible	Reversible	Reversible
Dosis Dosis de carga Dosis de mantenimiento	300-600 mg 75 mg QD	60 mg 10 mg QD	180 mg 90 mg BID	30 mg bolo IV 4 mcg/Kg/min	En estudio En estudio
Vida media (h)	8	4	6-12	3-5 min	12
Metabolismo	Esterasas plasmáticas/ Hepático	Hepático	Directo/ninguno	Directo/ Ninguno	Directo/ Ninguno
Ruta de eliminación	Renal/biliar	Renal	Biliar	Plasmática	En estudio
Tiempo para inhibición máxima (min)	240	60	120	<5	15
Suspender antes de cirugía (d)	5	7	5	-	.
Reacciones adversas	Reacciones anafilactoides, dolor abdominal, agranulocitosis, sangrado, dispepsia, aumento enzimas hepáticas, rash, mialgias, síndrome Steven-johnson, PTT	Reacciones anafilactoides, anemia, FA, sangrado, bradicardia, dolor torácico, tos, disnea, fatiga, sangrado, neutropenia, trombocitopenia, vómito	FA, bloqueo AV, bradicardia, dolor torácico, sangrado, tos, diarrea, fatiga, HTA, náuseas, sangrado intracraneal, síncope	Sangrado, aumento ALT	Es estudio
Contraindicaciones y precauciones	Sangrado, sangrado GL, sangrado intracraneano, ACV, cirugía, discontinuación abrupta, lactancia, embarazo	Sangrado, sangrado GI, sangrado intracraneano, ACV, anticoagulación, cirugía revascularización coronaria, discontinuación abrupta, embarazo, lactancia, peso < 60Kg, edad > 75 años	Sangrado, sangrado intracraneal, sangrado GI, cirugía revascularización coronaria, discontinuación abrupta, lactancia, embarazo	En estudio	Es estudio

ALT: alanino aminotransferasa, AV: atrioventricular, BID: dos veces al día, FA: fibrilación auricular, GI: gastrointestinal, HTA: hipertensión arterial, IV: intravenosos, QD: una vez al día, PTT: púrpura trombocitopénica trombótica

(Fig 2. Características farmacológicas de los nuevos antiagregantes plaquetarios. Extraído de: Buitrago Andrés F et al. Nuevos antiagregantes plaquetarios en síndrome coronario agudo. 2013.)

Tabla 3. Recomendaciones para el manejo de pacientes con INR fuera de rango

Cuadro II. Recomendaciones para el manejo de pacientes con INR fuera de rango	
INR	Recomendación
5-9 sin sangrado clínicamente evidente	<ul style="list-style-type: none"> - Omitir las siguientes 1-2 dosis de anticoagulante oral, monitorear el INR cada 24 horas, reiniciar el anticoagulante cuando el INR esté en niveles terapéuticos - Si el riesgo de sangrado es alto, omitir la siguiente dosis y dar de 1 a 2.5 mg de vitamina K oral - Si el paciente necesita reversión inmediata por cirugía urgente o extracción dental dar vitamina K de 2 a 4 mg, si el INR permanece alto después de 24 horas, repetir 1 a 2 mg de vitamina K oral
9-20 sin sangrado clínicamente evidente	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamina K 3 a 5 mg; monitorear INR cada 12 a 24 horas, repetir la vitamina K si es necesario (oral) - Reinstalar el tratamiento anticoagulante cuando el INR tenga niveles terapéuticos
> 20 y/o sangrado activo serio	<ul style="list-style-type: none"> - Vitamina K 10 mg IV en bolo lento - Plasma fresco congelado o protrombina IV en situaciones urgentes - Vitamina K cada 12 horas hasta alcanzar INR terapéutico
Sobredosis o sangrado que ponga en peligro la vida	<ul style="list-style-type: none"> - Complejo de protrombina IV - Vitamina K 10 mg IV lento, repetir cuantas veces sea necesario

(Extraída de Chest 1998; 114-458)

Tabla 4. Antídotos de anticoagulantes y antiagregantes

Agents used for reversal of anticoagulant and antiplatelet agents			
	Time until restoration of hemostasis after cessation of therapeutic dose	Reversing agent	Remark
Vitamin K antagonists	Warfarin: 60-80 h Acenocoumarol: 18-24 h Phenprocoumon: 8-10 days	Vitamin K i.v.; reversal in 12-16 h Vitamin K orally: reversal in 24 h PCC's; immediate reversal	Dose of vitamin K or PCCs depend on INR and bodyweight
Heparin	3-4 h	Protamine sulphate 25-30 mg; immediate reversal	1mg of protamin per 100 anti-Xa units given in the last 2-3h
LMW heparin	12-24 h	(Partially) protamine sulphate 25-50 mg; immediate (partial) reversal	1mg of protamin per 100 anti-Xa units given in the last 8h
Pentasaccharides	Fondaparinux: 24-30 h Idraparinuz: 5-15 days Idrabioparinuz: 5-15 days	Recombinant factor VIIa 90 µg Kg ⁻¹ ; immediate thrombin generation* Avidin for idrabioparinuz*	Based on laboratory endpoints, no systematic experience in bleeding patients
Oral factor Xa inhibitors	Dependent on compound, usually within 12 h	Prothrombin complex concentrate (3000 U)*	Based on laboratory endpoints, no systematic experience in bleeding patients
Oral thrombin inhibitors	Dependent on compound, usually within 12 h	None so far	
Aspirin	5-10 days (time to produce unaffected platelets)	DDAVP (0.3-0.4 µg Kg ⁻¹) and/or platelet concentrate; reversal in 15-30 min	Cessation not always required, also dependent on clinical situation and indication
Clopidogrel Prasugrel	1-2 days	Platelet concentrate, possibly in combination with DDAVP (0.3-0.4 µg Kg ⁻¹); reversal in 15-30 min	Cessation not always desirable, also dependent on clinical situation and indication

LMW heparin, low-molecular-weight heparin; PCC, prothrombin complex concentrate; DDAVP, de-amino d-arginin vasopressin or desmopressin.
*Experimental treatment

Extraído de: Levi M et al. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. 2011.

Tabla 5. Propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes

Pharmacological properties of four novel oral anticoagulants. Adapted from Weinz et al., 2009 [22], Ufer, 2010[131], Camm, 2011[103], and Eriksson et al., 2011[33]				
	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban	Dabigatran
Mechanism of action	Direct, reversible inhibition of factor Xa	Direct, reversible inhibition of factor Xa	Direct, reversible inhibition of factor Xa	Direct, reversible inhibition of thrombin
Molecular weight (g/mol)	436	459	548	472
Route of administration	Oral	Oral	Oral	Oral
Prodrug	No	No	No	Dabigatran etexilate
Dosing^a	Fixed VTE prevention: 10 mg qd VTE treatment: 15 mg bid for first 3 weeks, then 20 mg qd, or 15 mg if bleeding risk outweighs VTE risk in moderate or severe renal impairment Stroke prevention in patients with AF: 20 mg qd, or 15 mg qd in patients with moderate or severe renal impairment	Fixed VTE prevention: 2.5 mg bid Stroke prevention in patients with AF: 5.0 mg bid, or 2.5 mg bid in patients with severe renal impairment	Fixed VTE prevention: 30 mg qd	Fixed VTE prevention: 220 mg qd, or 150 mg qd if age > 75 years or moderate renal impairment Stroke prevention in patients with AF: 150 mg bid, or 150 mg bid or 110 mg bid if age 75-80 years or in patients with moderate renal impairment
Oral bioavailability (%)	80-90	~66	~60	6-7
t_{max} (h)	2.0-4.0 [14, 18]	1.0 - 3.0 [29-31]	1.0-2.0	1.25-1.5
Fraction bound to plasma proteins (%)	~92-95	~87	40-59	34-35
T_{1/2} (h)	5-13 [18, 132]	8-15 [30, 33]	6-11	12-14
Apparent volume of distribution (L/Kg)	0.6-1.5	0.3 ^b	5.8 ^c	~65-75 ^c
Route of elimination	Renal: 66% (36% unchanged, 30% inactive metabolite) Hepatobiliary: 28% (7% unchanged)	Renal: ~25% Hepatobiliary: ~75%	Renal: ~35% Hepatobiliary: ~65%	Renal: 80% Hepatobiliary: 20%
Metabolism [11-13]	CYP3 A4, CYP2J2 and CYP-independent mechanisms; substrate for transporter P-gp system	CYP3 A4; substrate for the transporter P-gp ^a system	CYP3 A4; substrate for the transporter P-gp system	Substrate for the transporter P-gp system

Option for monitoring acc. SmPC^d	Calibrated anti-factor Xa test (Haemochrom)	Calibrated anti-factor Xa test (Rotachrom)	Information/SmPC not available	Diluted thrombin time test (Hemoclot), ecarin clotting time test, or activated partial thromoplastin time test
<p>AF atrial fibrillation, bid twice daily, CYP cytochrome P450, P-gp P-glycoprotein, qd once daily, SmPC summary of product characteristics, t_{max} time to maximum plasma concentration, $t_{1/2}$, terminal half-life, VTE, venous thromboembolism</p> <p>^a See Tables 5, 6 and 7 also</p> <p>^b In different animal species</p> <p>^c Recalculated based on body weight 75 Kg</p> <p>^d These specialized test may have limited availability</p>				

(Extraído de: Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. 2013)

Tabla 6. Recomendaciones para el tratamiento de IAM

Recommendations for the specific treatment of acute ischemic stroke.
Intravenous rt-PA (0.9 mg/kg body weight, max. 90 mg) is recommended within the first 3 h (in selected cases also between the first 3 and 4.5 h) of the ischemic stroke. 10% of the calculated dose is given as an iv. bolus injection, 90% is given under 60 minutes as an iv. infusion.
Lower blood pressure under 185/110 mmHg before initiating thrombolysis.
Intravenous rt-PA may be used in patients with seizures at stroke onset, if the neurological deficit is related to acute cerebral ischemia.
Age: intravenous rt-PA may also be administered in selected patients under 18 years and over 80 years of age.
Intra-arterial treatment of acute MCA occlusion within a 6-h time window with rt-PA is an option.
Acute basilar occlusion: intra-arterial thrombolysis is recommended for selected patients and intravenous thrombolysis is acceptable even after 3 h.
If thrombolytic therapy is given antithrombotic therapy should not be initiated within 24 h, but Aspirin (160–325 mg loading dose) should be given within the first 48 h of ischemic stroke. The use of other antiplatelet drug is not accepted in acute stroke.
Early administration of unfractionated heparin, low molecular weight heparin is not recommended.

(Extraído de: The European Stroke Organization: guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack 2008.)

FIGURAS

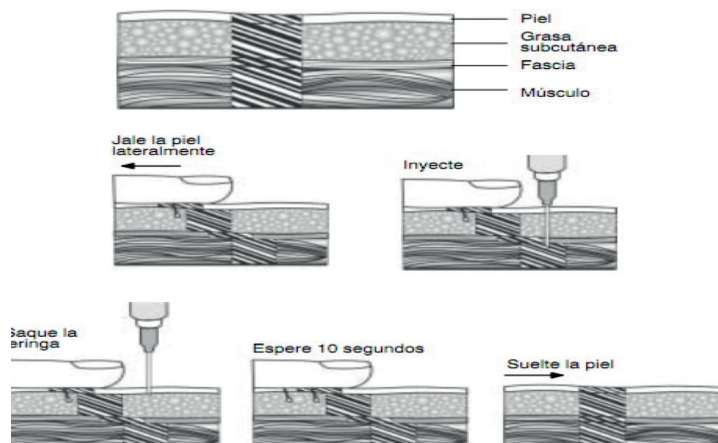
Figura 1. Técnica en Z:

Se aplica en fármacos que irritan el tejido subcutáneo.

Consiste en:

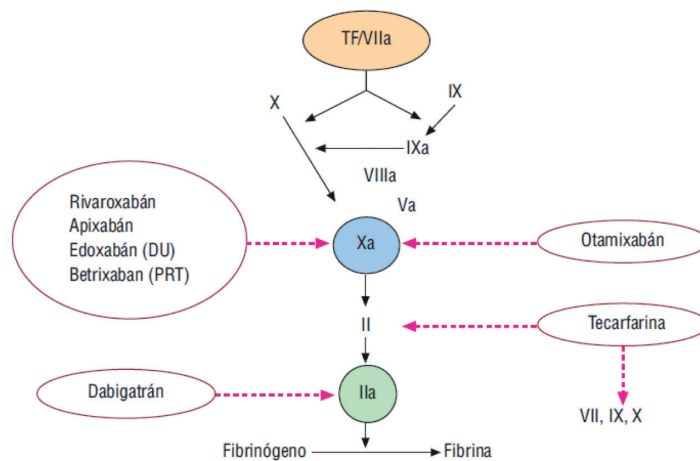
1. Desplazar el tejido graso antes de introducir la aguja
2. Introducir la aguja e inyectar el fármaco
3. Sacar la jeringa
4. Esperar 10 segundos
5. Soltar la piel

Nota: No dar masaje y no inyectar más de 5 ml



(Guía de actuación de enfermería: Manual de procedimientos general. Generalitat Valenciana)

Figura 2. Factores de coagulación en los que actúan los nuevos anticoagulantes



(Extraído de: Andreotti F. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. 2010.)

ANEXO II

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Fármacos que reducen el efecto de los anticoagulantes orales	
Medicamento	Observaciones/recomendaciones
Anticonceptivos orales	Evitar. Pueden producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antiepilépticos Fenobarbital Carbamacepina, primidona Fenitoína	Evitar. Si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO Precaución. Puede producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Control INR y nivel de fenitoína (ya que puede verse aumentado). Ajustar dosis de ambos fármacos
Antiingeciosos Rifampicina Grisefulvina	Evitar. Si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO Efecto gradual y prolongado a meses. Controlar el INR y ajustar dosis de AO
Antineoplásticos Aminoglutetimida	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO
Antirretrovirales Ritonavir	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO
Antiulcerosos Sucralfato	Precaución. Puede disminuir la absorción de AO. Administrar el AO al menos 2 horas antes o 6 después del sucralfato, controlar INR y ajustar dosis de AO
Hipolipemiantes Colestiramina	Precaución. Puede disminuir la absorción de AO. Administrar el AO al menos 2 horas antes o 6 después de la resina, controlar INR y ajustar dosis de AO. Colestipol interacciona en menor grado
Otros Alcohol (consumo crónico) Azatioprina Raloxifeno	Precaución. Control INR y ajustar dosis de AO Precaución. Control INR y ajustar dosis de AO Precaución. Control INR y ajustar dosis de AO

Fármacos que aumentan el efecto de los anticoagulantes orales	
Medicamento	Observaciones/recomendaciones
Antiácidos y antiulcerosos Cimetidina Omeprazol	Evitar. Puede aumentar el riesgo de hemorragia. FR. Ranitidina (Precaución a dosis > 300 mg), famotidina Dosis de 20 mg poca interacción con acenocumarol. Precaución a dosis altas FR. Pantoprazol
Analgésicos, antiinflamatorios AINE, ácido acetilsalicílico salicilatos Paracetamol	Evitar. Pueden aumentar el riesgo de hemorragia FR. Si se quiere analgésico optar por paracetamol. Si se necesita AINE elegir ibuprofeno, diclofenaco o naproxeno (parecen afectar menos la respuesta de los AO, aunque no se puede descartar el riesgo de hemorragia). Se recomienda profilaxia de gastropatía por AINE. Precaución. No superar 2 g/día. A dosis superiores y/o uso prolongado controlar INR y ajustar dosis de AO (uso crónico, altas dosis)
Antibacterianos Cefalosporinas (cefamandol, cefazolina, cefaperazona cefoxitina, ceftriaxona)	Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis FR. Cefonicid iv Para otras cefalosporinas (orales de 1ª y 2ª generación) no hay interacciones descritas
Macrólidos: eritromicina, claritromicina Quinolonas (ácido nalidixico, ciprofloxacino, ofloxacino) Isoniazida Metronidazol Cotrimoxazol y sulfamidas	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO FR. Azitromicina parece no interaccionar Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO FR. Levofloxacino parece no interaccionar Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO
Anticonceptivos orales	Evitar. Pueden producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antidepresivos ISRS	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO. Controlar estado clínico sobre todo en ancianos FR. Citalopram parece no interaccionar
Antidiabéticos orales Glibenclamida	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO. Controlar la glucemia. El riesgo de hipoglucemia puede incrementarse si se administra glibenclamida junto a AO
Antiagregantes plaquetarios Dipiridamol, ticlopidina Clopidogrel	Precaución. Pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Control de INR y ajustar dosis de AO Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis de AO
Antiarrítmicos Propafenona, quinidina Amiodarona	Precaución. Pueden aumentar el riesgo de hemorragia. Control de INR y ajustar dosis de AO Precaución. El efecto de la interacción puede aparecer más tarde una vez iniciado o suspendido el tratamiento puede aparecer más tarde una vez iniciado o suspendido el tratamiento con amiodarona. Control de INR y ajustar dosis de AO durante 1 o 2 meses al empezar y al terminar el tratamiento con amiodarona.
Antiepilépticos Fenitoína	Precaución. Puede producir tanto aumento como disminución del efecto anticoagulante. Control de INR y nivel de fenitoína (ya que puede verse aumentado). Ajustar dosis de ambos fármacos.
Antifúngicos Fluconazol, itraconazol, kerocozol, terbinafina Miconazol	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO Evitar. Puede producir hemorragias imprevisibles eventualmente graves, incluso por vía tópica, oral y/o vaginal
Antineoplásicos Tamoxifeno, 5-fluoruracilo	Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO
Esteroides anabolizantes	Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis

Hipolipemlantes Fibratos: Gemfibrozilo Bezafibrato, fenofibrato Esttinas	Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO Precaución. Control de INR y ajustar dosis de AO. Parece que el aumento del efecto anticoagulante es mayor con lovasrarina FR. Atorvastatina interacciona menos y pravastatina parece no interacción
Hormonas tiroideas	Precaución. Cotrol de INR y ajustar dosis de AO
Otros Alopurinol Saquinavir, ritonavir Danazol Disulfiram Geparinas Vitamina E (>500 mg/día)	Precaución. Cotrol de INR y ajustar dosis de AO Precaución. Cotrol de INR y ajustar dosis de AO Evitar. Si no es posible, controlar el INR y ajustar dosis de AO. Aunque la dosis del AO esté ajustada puede estar aumentado el riesgo de sangrado (efecto fibrinolítico de danazol) Evitar. Si no es posible, controlar INR y ajustar dosis Precaución. Cotrol de INR y ajustar dosis de AO Precaución. Cotrol de INR y ajustar dosis de AO

(Extraído del artículo: Zurita AZ, Romero RM. Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales (y II). Aula de la farmacia, 5(60), 58-70)

ANEXO III

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL PARA EL PACIENTE.

RECOMENDACIONES GENERALES

1. Evitar poner inyecciones intramusculares, puede ponerse la vacuna antigripal o de otro tipo, pero siempre por vía subcutánea.
2. Antes de acudir al dentista debe consultar al médico sobre las pautas que debe llevar a cabo.
3. Durante el tratamiento anticoagulantes puede hacerse análisis de sangre y radiografías con contraste si fueran necesarias.
4. Si tiene diarrea más de dos días de duración, debe comunicarlo al médico que controla su tratamiento.
5. La mayor complicación es el sangrado. Si aparece alguna hemorragia que no ceda con presión de varios minutos o tiene sangre en orina, heces u otros fluidos debe acudir a consulta al Centro de Salud para comunicarlo a su médico o enfermero. Si aparece fuera del horario de visita acuda al Servicio de Urgencias.
6. Debe mantener una dieta equilibrada, intentando tomar todos los días la misma cantidad de verdura, ya que la mayoría de ellas contienen vitamina K, la cual disminuye el efecto del anticoagulante. Debe evitar los espárragos, aguacate, brócoli, coles de bruselas, repollo, endibias, fresas, zumo de pomelo, col rizada, mango, cebolletas, productos de soja, espinacas, acelgas y berros entre otros vegetales. También debe tener precaución con las tabletas de chocolate, turrones y mazapanes.

Alimentos ricos en vitamina K. Extraído del artículo: Zurita AZ, Romero RM. Interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales (y II).

1-10 Ig/100 g	Leche de vaca, ácido aleico, aceite de palma y coco, manzana, naranja, remolacha, pepinos, setas
11-50 Ig/100 g	Café, miel, fresas, harina, carne de ternera, huevo entero, espárrago, zanahorias, judías verdes, patatas, tomates
51-100 Ig/100 g	Maíz, avena, salvado de trigo, hígado de pollo, hígado de cerdo, guisantes, lechuga
101-200 Ig/100 g	Yema de huevo, brócoli, col, coliflor, semilla de soja
201-500 Ig/100 g	Lentejas, garbanzos, espinacas
500 Ig/100 g	Té verde, aceite de soja, coles de Bruseñas y nabo

(Extraído de: Fernández MA. Manual del anticoagulado, Guía de anticoagulación oral. Servicio Andaluz de Salud y Espallargas Moya C. Enfermería y tratamientos antitrombóticos.)

7. Evite también tomar preparados de herboristería, ya que la mayoría también contienen mucha cantidad de esta vitamina.
8. Las bebidas alcohólicas como la cerveza o el vino puede tomarlas a pequeñas dosis (un vaso al día), pero evite bebidas de mayor graduación. El tabaco es muy rico en vitamina K y es nocivo para la salud, por lo que es recomendable evitarlo.
9. El tratamiento anticoagulante se desaconseja en el embarazo, ya que pueden provocar malformaciones en el feto, sobre todo en el primer trimestre. Si está embarazada, comuníquelo lo antes posible a su médico o enfermero.
10. En la menopausia, si es necesario un tratamiento hormonal, ha de saber que éste es compatible con la medicación anticoagulante.
11. Si durante las primeras semanas de tratamiento aparecen manchas de color violáceo en los dedos o en zonas con tejido adiposo como los senos, muslos y abdomen se debe a un efecto secundario del fármaco y ha de ir lo antes posible a su médico.
12. Si comienza un dolor de cabeza muy intenso o, aparece de repente dificultad para hablar, trastornos de la visión, desviación de la boca o pérdida de fuerza en alguna extremidad, debe acudir de inmediato al Servicio de Urgencias, advirtiéndole que toma anticoagulante.
13. Es recomendable que tome a la misma hora la medicación y en ayunas, a poder ser a entre las 5 y las 7 de la tarde, para que haya tiempo suficiente a cambiar la pauta después del control del INR matutino en el centro de salud y poder empezar con la nueva dosis esa misma tarde.
14. Para mantener su INR estable, es recomendable utilizar como analgésicos el Paracetamol y el Metamizol, siendo el primero el de elección, sin superar los 1.5g diarios y sólo si tiene dolor.
15. Ante episodios de tos recurrentes y que no estén relacionados con un proceso catarral, consulte a su médico o enfermero antes de tomar antitusivos. Ellos valorarán las características de esa tos y la mejor manera de proceder.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Norman R. 100 years. Looking back. Skill, drive and luck: the discovery and development of heparin. *CMAJ* 2011 Dec 13;183(18):2139-2140
2. Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants: focus on pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2012;52:79-99.
3. Mueller RL, Scheidt S. History of drugs for thrombotic disease. Discovery, development, and directions for the future. *Circulation* 1994 Jan;89(1):432-449
4. De Francisco A, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz J, López Gómez J. Corrección de la anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT. *Nefrología* 2010;30(1):15-20.
5. Jelkmann W. Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *Eur J Haematol* 2007;78(3):183-205
6. Espallargas Moya C. Enfermería y tratamientos antitrombóticos. Ed. Servicio de Publicaciones. Universidad de Cádiz. 2002
7. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf, consultado el 31 de marzo de 2014)
8. Moreira V, López San Román A. Anemia ferropénica. Tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101(1):70.
9. San Miguel JF, Sánchez-Guijo FM. Hematología Manual básico razonado. 3ª edición. Ed. Elsevier; 2009
10. Freire WB. Iron deficiency anemia: PAHO/WHO strategies to fight anemia. *Salud pública de México* 1998;40(2):199-205
11. Castells Molina S, Hernández Pérez M. Farmacología en enfermería. 3ª Edición. Ed Elsevier; 2012
12. De Paz R, Hernández-Navarro F. Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa. *Nutrición Hospitalaria* 2005; 20(n06).
13. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol (Lond)* 2011;589(6):1251-1258
14. Arcasoy MO. The non-haematopoietic biological effects of erythropoietin. *Br J Haematol* 2008;141(1):14-31.
15. Victor Barbosa I, Ferreira Maia S, Mesquita Melo E, Borges Studart RM, Teixeira Lima FE, de Figueiredo Carvalho ZM. Conocimiento de los profesionales de enfermería sobre la eritropoyetina. *Rev Esc Enferm USP* 2011;45(3):617-623
16. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(2 Suppl):e326S-50S
17. Buitrago AF, Gómez M, Soto M, Díaz JH. Nuevos antiagregantes plaquetarios en síndrome coronario agudo. *Revista Colombiana de Cardiología* 2013;20(3):154-160
18. Briz EL, de Farmacia S. Prasugrel (Efient®). *Fármaco* 2010;20:1
19. Pezzotti W, Freuler M. Los anticoagulantes previenen la formación de coágulos. *Nursing* 2012;30(5):8-15.
20. Gay SE, Munaco S. What NPs need to know about anticoagulation therapy. *Nurse Pract* 2012 Oct 10;37(10):28-34
21. Gómez González RM, Martín de Arrate ML, Dorta de León MA, Delgado Gómez F. Perfil del paciente anticoagulado y factores que pueden influir sobre el INR en Atención Primaria. *Nure Investigación*[Internet]. Nov-Dic 2013 [citado 01/05/14];[aprox. 13p.]. Disponible en: http://www.fuden.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/ORIGINAL/NURE67_original_anticoagulado.pdf
22. Aguilera Vaquero R. Control de la anticoagulación oral en Asistencia Primaria. *Medicina General* 2002; 47:700-710
23. Villarejo Aguilar L. Validez de los resultados de la medición de INR, mediante punción capilar, previa limpieza con suero salino frente a limpieza con alcohol. *ENE, Revista de Enfermería*. 2010;4(3):27-35
24. Shirley Barbosa M, Humberto Mafei F, Sanches Marin MJ. Diagnósticos e intervenções de enfermagem aos pacientes em terapia anticoagulante. *Rev Bras Enferm* 2004;57(5):601-604
25. Harder S, Graff J. Novel oral anticoagulants: clinical pharmacology, indications and practical considerations. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69(9):1617-1633
26. Andreotti F, Pafundi T. Los nuevos anticoagulantes y el futuro de la cardiología. *Revista española de cardiología* 2010;63(11):1223-1229
27. Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012 Mar 29;119(13):3016-3023
28. Frenzl A, Csiba L. Pharmacological and non-pharmacological recanalization strategies in acute ischemic stroke. *Front Neurol* 2011 May 27;2:32.
29. Martínez Cornellat D, Carmona Simarro J, Gómez Gil B. Actualización de los cuidados de enfermería en la administración de fibrinolíticos. *Enfermería Global* 2006;5(2).

