

**IDENTIFICACION DE LOS EFECTOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS DE EDAD CON ALGÚNA
ALTERACIÓN CARDIACA O PULMONAR EN EL AÑO 2016 EN LA CLÍNICA
CARTAGENA DEL MAR**

VICTORIA CUELLO GAMEZ
LAURA PEÑALOZA QUINTERO
ANGIE SARRIA ANDRADE



UNIVERSIDAD DEL SINU - *ELIAS BECHARA ZAINUM*

ESCUELA DE MEDICINA

CARTAGENA - BOLIVAR

2017

**IDENTIFICACION DE LOS EFECTOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES
ORALES EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS DE EDAD CON ALGÚNA
ALTERACIÓN CARDIACA O PULMONAR EN EL AÑO 2016 EN LA CLÍNICA
CARTAGENA DEL MAR**

VICTORIA CUELLO GAMEZ
LAURA PEÑALOZA QUINTERO
ANGIE SARRIA ANDRADE
Autores

PROYECTO DE INVESTIGACION

Dra. LUZ MARINA PADILLA MARRUGO
Asesor Metodológico

Dr. FELIPE HERRERA RUIZ
Asesor Disciplinario

UNIVERSIDAD DEL SINU - *ELIAS BECHARA ZAINUM*
ESCUELA DE MEDICINA
IX SEMESTRE
CARTAGENA - BOLIVAR
2017

DEDICATORIA

Dedicamos este proyecto principalmente a Dios por darnos la oportunidad de vivir y por estar con nosotros en cada paso que damos, por iluminar nuestras mentes y por haber puesto en nuestro camino a aquellas personas que han sido nuestro soporte y compañía durante todo el periodo de estudio e investigación.

A nuestros padres, por ser el apoyo incondicional en cada paso que damos.

A nuestros profesores entre ellos la Dra Luz Marina Padilla quien fue nuestra asesora metodológica y el Dr. Felipe Herrera quien fue nuestro asesor disciplinario por ser nuestra guía en la realización de este proyecto

Finamente a la clínica Cartagena del mar por abrirnos las puertas y a la vez brindarnos la confianza para la realización de nuestro estudio.

RESUMEN

El proyecto de investigación se basa en la identificación de los efectos de los nuevos anticoagulantes orales en aquellos pacientes que tienen algunas alteraciones cardíacas o pulmonares, haciendo una comparación con aquellos anticoagulantes orales tradicionales lo cual se consideran que son complejos ya que estos precisan monitorización, ajuste de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad. Además, tiene un inicio de acción lenta, interacciones significativas con la dieta y con otros fármacos; por medio de este estudio realizado podemos darnos cuentas si los nuevos anticoagulantes orales tendrán mejores efectos y una mayor eficacia en los pacientes mencionados.

El presente proyecto da a conocer los cuatro nuevos anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado que son dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en algunas alteraciones cardíacas o pulmonares en pacientes mayores de 30 años, en la clínica Cartagena del mar.

El objetivo de este estudio es conocer acerca de los nuevos anticoagulantes orales la eficacia que estos llegan a tener, su mecanismo de acción y la importancia de su utilidad, en comparación con los anticoagulantes tradicionales.

Se concluyó el poco uso de los NACO en la clínica Cartagena del mar, que podría deberse al poco conocimiento que tienen los médicos tratantes acerca de estos o el costo de los propios NACO lo cual dificulta su acceso, sin embargo, también se concluyó su gran efectividad y pocos efectos secundarios que estos tiene, por lo cual aún se debe seguir investigando más estos fármacos porque sus efectos son muy beneficiosos.

ABSTRACT

The research project is based on the identification of the effects of the new oral anticoagulants in those patients who have some cardiac or pulmonary alterations, making a comparison with those traditional oral anticoagulants which are considered to be complex since they require monitoring and dosage adjustment to ensure its effectiveness and safety. Which in addition, has a slow onset of action & significant interactions with diet and other drugs; Through this study we can tell if the new oral anticoagulants will have better effects and greater efficacy in the patients mentioned.

The present project discloses the four new anticoagulants with more advanced clinical development that are dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in some cardiac or pulmonary alterations in patients older than 30 years, in the Cartagena del Mar clinic.

The objective of this study is to know about the new oral anticoagulants the effectiveness they have, their mechanism of action and the importance of their usefulness, in comparison with traditional anticoagulants.

The little use of the NACO in the Cartagena del Mar clinic was concluded, which could be due to the little knowledge that the treating doctors have about them or the cost of the NACO itself, which hinders their access; however, it was also concluded that effectiveness and few side effects that these have are very beneficial, which is why more studies should still investigate more these drugs.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCION.....	11
2. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN	12
3. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN	13
3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
3.2 FORMULACION DEL PROBLEMA	13
3.3 DELIMITACION DEL PROBLEMA	13
4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	14
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	14
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	14
5. JUSTIFICACION	15
6. MARCO DE REFERENCIA DE LA INVESTIGACIÓN.....	16
6.1 ANTECEDENTES.....	16
6.2 MARCO LEGAL.....	18
6.3 MARCO TEORICO	20
6.4 MARCO CONCEPTUAL.....	35
6.5 HIPÓTESIS	36
7. METODOLOGIA.....	37
7.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	37
7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	37
7.2.1. POBLACION	37
7.2.2. MUESTRA.....	37
7.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	37
7.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	37
7.2.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	37
7.2.6. TIPO DE MUESTREO.....	38
7.2.7. FUENTES DE INFORMACIÓN	38
7.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	39
7.4 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	39
8. RESULTADOS ESPERADOS.....	39

9. RESULTADOS.....	40
9.1 GRAFICOS.....	40
9.2 INTERPRETACION Y ANALISIS DE GRAFICOS.....	45
10. CONCLUSIONES.....	48
11. PRESUPUESTO	49
12. CRONOGRAMA.....	50
13. BIBLIOGRAFIA	51

LISTA DE GRÁFICOS.

Grafico 1. Sexo.....	40
Grafico 2. Edad total.....	40
Grafico 3. Edad en mujeres.....	41
Grafico 4. Edad en hombres.....	41
Grafico 5. Edad por rangos.....	41
Grafico 6. Diagnósticos totales.....	42
Grafico 7. Diagnósticos en mujeres.....	42
Grafico 8. Diagnósticos en hombres.....	43
Grafico 9. Patología más frecuente para el uso de anticoagulantes.....	43
Grafico 10. Naco vs warfarina.....	44
Grafico 11. Patologías en que se usó naco.....	44
Grafico 12. Naco que se utilizaron con mayor frecuencia.....	44

1. INTRODUCCION

En los últimos años se han desarrollado de forma intensiva y generando otras alternativas los nuevos anticoagulantes orales los cuales presentan mecanismos de acción más específicos, son más eficaces, con mayor margen terapéutico, así como con menores efectos secundarios o para pacientes que tengan contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina o antecedentes de enfermedades específicas también al uso de los antagonistas de la vitamina K.

Estos nuevos fármacos los cuales pueden ser administrados por vía oral; se clasifican en dos grupos dependiendo de su mecanismo de acción; dirigidos a los inhibidores directos de la trombina donde encontramos el Dabigatran o del FXa entre los cuales están el Rivaroxabán y Apixabán los cuales han demostrado un riesgo- beneficio favorable en la prevención de alteraciones tanto cardíacas como pulmonares donde se genera poca probabilidad de supervivencia y en algunos casos existe disminución e incluso prevención de eventos tromboembólicos en la población.

Este proyecto tiene como principal propósito dar a conocer el uso de los nuevos anticoagulantes orales en la clínica Cartagena del mar en el año 2016 en un rango de edad prolongado de pacientes demostrando de esta manera desde la prevalencia y por medio de esta un conocimiento más enfocado en las ventajas o beneficios conocidos de utilizar esta nueva opción farmacológica para generar una mayor sobrevida en la población específica de Cartagena/ Bolívar con el fin de disminuir la progresión de la enfermedad así como posibles complicaciones e incluso muerte por un mal tratamiento farmacológico y poder interactuar sobre los efectos tanto positivos y negativos que sean expuestos en este trabajo de investigación.

2. TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN

IDENTIFICACION DE LOS EFECTOS DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN PACIENTES MAYORES DE 30 AÑOS DE EDAD CON ALGÚNA ALTERACIÓN CARDIACA O PULMONAR EN EL AÑO 2016 EN LA CLÍNICA CARTAGENA DEL MAR

3. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K es muy complejo. Ya que precisan monitorización, ajuste de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad. Además de que tiene un inicio de acción lenta, interacciones significativas con la dieta y con otros fármacos, incidencia de hemorragias intracraneales (en el caso de los anticoagulantes cumarínicos) entre muchos otros riesgos y efectos secundarios. Dado que las pruebas de laboratorio disponibles no son precisas y no se conoce el grado de anticoagulación, y además varían en función del intervalo entre dosis, es necesario considerar las interacciones farmacológicas y el estado de la función renal. Los nuevos inhibidores directos de la trombina y del factor X activado pueden administrarse a dosis fijas y no precisan sistemáticamente monitorización ni ajuste de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad. Se han realizado ensayos con efectos positivos de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica, tratamiento de la tromboembolia venosa, o prevención del ictus en pacientes con fibrilación auricular.

3.2 FORMULACION DEL PROBLEMA:

¿Los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los anticoagulantes orales “tradicionales” tendrán mejores efectos debido a su mecanismo de acción en pacientes que tengan algún tipo de alteración cardíaca o pulmonar?

3.3 DELIMITACION DEL PROBLEMA:

El presente proyecto de investigación se realizará en la clínica Cartagena del mar, el cual se realizará en un plazo de 3 meses.

4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 OBJETIVO GENERAL:

Conocer de manera clara la acción de los nuevos anticoagulantes orales y la eficacia que tienen ellos en el tratamiento para los pacientes con alteraciones cardiovasculares y pulmonares.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

-) Evaluar la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con alteraciones cardiacas y pulmonares
-) Determinar la acción de los nuevos anticoagulantes orales.
-) Analizar los efectos de los nuevos anticoagulantes orales en comparación con los anticoagulantes tradicionales.
-) Determinar la importancia de la utilidad de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con alteraciones cardiacas y pulmonares.

5. JUSTIFICACION

El presente proyecto pretende dar a conocer los cuatro nuevos anticoagulantes con desarrollo clínico más avanzado los cuales son dabigatrán, rivaroxabán, apixabán y edoxabán en algún tipo de alteración cardiacas o pulmonares y en prevención secundaria después de un síndrome coronario agudo y de esta forma llevar a promover un mejor conocimiento por parte de los pacientes con un rango de edad de 20 – 40 años que tengan algún tipo de dichas alteraciones y se les haya hecho uso de estos en el año 2016 en la clínica Cartagena del mar.

Esto a su vez nos permite a los profesionales de la salud entre ellos médicos, especialistas y estudiantes de poder informarse y conocer el porqué de su utilización al momento oportuno y a la misma vez las consecuencias que estos conllevan mediante su tratamiento. Se dice que, al contrario de los anticoagulantes disponibles hasta el momento, estos fármacos inhiben sus dianas terapéuticas (la trombina o el factor Xa) directamente, en lugar de un cofactor u otros mecanismos indirectos y por ello se busca conocer y verificar esa eficacia y que su utilidad en un paciente determinado sea la correcta identificando que los nuevos anticoagulantes muestran ciertas ventajas y desventajas en su empleo farmacológico.

Se denotarán sus interacciones, sus efectos, farmacocinética la inhibición y mecanismo de acción de cada anticoagulante con el objetivo de diferenciar sus características específicas y de la misma manera hacer un análisis para plantear un mejor mecanismo de supervivencia ante enfermedades bases del paciente. y así disminuir la prevalencia de progresión de la enfermedad, complicaciones e incluso muerte por un mal tratamiento farmacológico.

6. MARCO DE REFERENCIA DE LA INVESTIGACIÓN

6.1 ANTECEDENTES

Como antecedentes tenemos las siguientes investigaciones:

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. (2015)

“ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD DE DABIGATRAN, RIVAROXABAN Y APIXABAN COMPARADO CON WARFARINA PARA PREVENCIÓN DE FENÓMENOS TROMBO EMBOLICOS E ISQUÉMICOS EN PACIENTES ADULTOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR EN COLOMBIA”

Los autores lograron concluir que “Los nuevos anticoagulantes orales son más costosos, pero más efectivos que el tratamiento con warfarina. Dabigatran, rivaroxaban y apixaban podrían ser costo – efectivos comparados con warfarina si se dieran reducciones en precios medicamentos para su venta en Colombia, teniendo en cuenta la evidencia actual.”

Montserrat Bosch, Roser Llop, Pilar Lalueza y Maria del Mar Villar (2012)

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d’Hebron, Barcelona, España

“NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES PARA LA PREVENCIÓN DEL ICTUS EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR”

En este estudio tenían como pregunta problemas “En pacientes con fibrilación auricular (FA), ¿los nuevos anticoagulantes orales deberían sustituir al acenocumarol para prevenir el ictus?” y los autores lograron concluir “Para el tratamiento inicial de los pacientes con FA, los anticoagulantes cumínicos se siguen considerando de elección. Los nuevos anticoagulantes podrían ser una alternativa para los pacientes que no hayan alcanzado valores regulares (entre 2 y 3) del INR en más de un 60% de las determinaciones a pesar de un buen cumplimiento del tratamiento, y para los que presentan alergia o intolerancia a los efectos adversos de los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K”

F.S. Lozano Sánchez (23 abril 2012)

Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España.

“NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA”

En este estudio se pudo concluir que “Los nuevos AO son atractivos por múltiples razones, y sus investigaciones apoyan la idea de reemplazar los anticoagulantes convencionales. En concreto rivaroxaban ofrece una simplificación (un solo fármaco y sin controles) de todo el periodo terapéutico de la TVP (fase aguda y de prevención de recurrencias), con una eficacia y seguridad similar al tratamiento estandar (HBPM y AVK). Conjuntamente, dabigatran es una alternativa eficaz y segura al empleo de las AVK en el periodo de recurrencia de las TVP. A pesar de estos prometedores resultados de ambos productos, cada subgrupo de pacientes (oncológicos, obesos, etc.) requerirá de nuevas investigaciones.”

Javier de Miguel Díez, José Luis Álvarez-Sala Walther (2013)

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense. Madrid 2 Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

“LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES EN EL TROMBOEMBOLISMO PULMONAR”

Se tuvo la conclusión en este estudio de “En la actualidad se dispone de nuevos anticoagulantes orales, cuya utilidad en el tratamiento de la ETEV está en evaluación. Las características más atractivas de estos fármacos son su administración oral, su facilidad de manejo, la no necesidad de tener que monitorizarlos de modo sistemático, su escasa interferencia con la dieta y con otros medicamentos y su aceptable perfil de seguridad. Según los datos disponibles actualmente, el rivaroxabán es el agente más prometedor para el tratamiento del TEP, indicación para la que ya se ha autorizado en Europa. Además, también se ha aprobado recientemente por la Food and Drug Administration (FDA)...” Todos estos estudios antes citados dan lugar al seguimiento de las fuentes documentales o bases teóricas de esta investigación, desde el punto de vista de cómo actúan estos nuevos anticoagulantes y como se están considerando alternativa para el tratamiento de ciertas alteraciones

cardiacas y/o pulmonares, nos demuestran cada vez más que se están acercando a ser las nuevas elecciones de tratamientos de dichos problemas, claramente también mencionan que aún se siguen realizando múltiples investigaciones para terminar de conocer todos los efectos que tengan estas drogas, y aquellos beneficios que generen en los pacientes tratados.

La información suministrada de estas investigaciones fue de gran ayuda para el presente trabajo, ya que con ellas logramos el avance y desarrollo de nuestro proyecto y así lograr constituir una fuente más de investigación para aquellas personas que se vean en la necesidad de ampliar sus conocimientos en materia tributaria y lo relacionado específicamente con la parte de la acción de los nuevos anticoagulantes orales y los beneficios que nos traen en relación con la anticoagulación tradicional.

6.2 MARCO LEGAL

) DABIGATRAN ETEXILATO MESILATO (PRADAXA)

- Condición de venta y declarar el principio activo “Dabigatran” como nueva entidad química bajo la protección acogida por **el Decreto 2085 de 2002**.¹
- Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aceptar el producto para la indicación solicitada, incluir en la **Norma 17.3.1.0. N10**, y declarar el principio activo “Dabigatran” como nueva entidad química de acuerdo con el Decreto 2085 de 2002. Su condición de venta con fórmula médica. Debe presentar informes periódicos de farmacovigilancia con la periodicidad establecida en Resolución **Nº 2004009455 del 28 de mayo de 2004**.²
- RESOLUCIÓN No. 2015044309 DE 4 de noviembre de 2015 Por la cual se concede LA RENOVACIÓN de un Registro sanitario ³

ANTECEDENTES:

^{1 2} INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA ACTA 03 26, 27 y 28 DE MARZO del 2008

³ República de Colombia; Ministerio de Salud y Protección Social Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos –INVIMA

- Que mediante **Resolución No. 2011003722 de 21 de febrero de 2011**, el INVIMA concedió Registro Sanitario **No. INVIMA 2011M -0011886** para el producto PRADAXA® 150 m g, a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH con domicilio en ALEMANIA. en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER.
- Que mediante escrito número 2015023888 del 27/02/2015, la señora Katherine Eissner, actuando en calidad de representante legal de Boehringer Ingelheim S. A con domicilio en Bogotá D.C.– Colombia, solicita concesión de Renovación del Registro Sanitario para el producto PRADAXA® 150 m g, en la modalidad de Importar y Vender a favor de Boehringer Ingelheim International GMBH, con domicilio en Alemania.
- Que mediante Auto No. 2015008239 del 31/07/2015, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos le requirió estudios de estabilidad recientes o en su defecto estudios de seguimiento "on going", para la presentación en envase frasco de polipropileno, con su respectivo protocolo.
- Que mediante escrito No. 2015132368 del 06/10/2015, la señora Katherine Eissner, actuando en calidad de representante legal de Boehringer Ingelheim S. A, allegó respuesta a los requerimientos realizados, presentando toda la información solicitada y realizando aclaración a los anteriores ítems.
- **REGISTRO SANITARIO N o.: INVIMA 2015M -0011886-R1**

) APIXABAN (ELIQUIS®)

Registro Sanitario Colombia:

- ELIQUIS ® 2,5 mg. Reg. San. INVIMA 2012 M-0013353.
- ELIQUIS ® 5 mg. Reg. San. INVIMA 2013M-0014147.

) RIVAROXABAN (XARELTO®)

Registro Sanitario Colombia:

INVIMA 2008M-0009024

6.3 MARCO TEORICO

La anticoagulación oral tuvo su génesis en 1941. Karl Paul Link, de la Universidad de Wisconsin, logró aislar dicumarol desde cumarina, una molécula derivada de una planta dulce llamada "hierba del bisonte" que producía sangrado en el ganado que la comía. Este nuevo compuesto desarrollado recibió el nombre de Warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation, y arin de coumarin)⁴. En 1978 se describió su mecanismo de acción anticoagulante, inhibiendo la activación de la vitamina K²⁵.

Inicialmente usado como raticida, desde el año 1950 hasta la fecha, estos fármacos han sido el pilar del tratamiento anticoagulante oral, siendo ampliamente utilizados en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica arterial y venosa.

Los inhibidores de vitamina K tienen limitaciones. La principal es el estrecho rango terapéutico, requiriendo exámenes periódicos para ajuste de dosificación y monitorización del efecto anticoagulante. Para ello se utiliza el INR (International Normalized Ratio), considerándose apropiado en la mayoría de los casos un INR entre 2 y 3.

Los pacientes con rangos de anticoagulación bajo el nivel terapéutico presentan riesgo de trombosis, mientras que, con niveles superiores al normal, la probabilidad de presentar sangrado patológico puede llegar a más de 30% al año (INR mayor a 5)⁶.

Es por eso que se están desarrollando nuevos anticoagulantes con farmacocinética y farmacodinamia más predecibles, mayor rango terapéutico y dosis fija que no requiera monitorización. Estos se han enfocado en la inhibición específica del factor X activado (FXa) y de la trombina (IIa), enzimas claves en la vía final de la coagulación⁷. Se han ido descubriendo nuevos anticoagulantes orales como Dabigatrán (Pradaxa®), Rivaroxaban (Xeralto®) y Apixabán (Eliquis®)

FARMACOFISIOLOGÍA

⁴ Last JA. The Missing Link: The Story of Karl Paul Link. Toxicol Sci 2002; 66: 4-6.

⁵ Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. Biochemistry 1978; 17: 1371-7.

⁶ Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. Clin Pharmacokinet 2008; 47: 565-94.

⁷ Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. Thromb Haemost 2010; 104: 49-60.

La hemostasia es un proceso dinámico cuyo objetivo es la mantención de la integridad de los vasos sanguíneos y la sangre circulando en fase líquida. Una activación patológica del proceso, con generación excesiva de trombina, inicia el fenómeno de trombosis formando fibrina con obstrucción del lumen vascular. Este es el evento crítico que determina la alta morbilidad y mortalidad de esta patología.

El compromiso arterial está asociado principalmente a infarto del miocardio y accidente cerebrovascular oclusivo, siendo estas las causas más frecuentes de mortalidad mundial y nacional⁸. En Chile, en el año 2009, de los 91.965 fallecidos, 27% correspondieron a enfermedades del sistema circulatorio, siendo estas principalmente trombosis coronaria y cerebrovascular⁹.

La enfermedad tromboembólica venosa constituye la principal causa de morbilidad prevenible en pacientes hospitalizados y es la segunda causa de muerte en aquellos con cáncer¹⁰.

Es por eso que entender la patogenia de la trombosis es fundamental para detectar posibles blancos terapéuticos con el consiguiente desarrollo de nuevos fármacos para su prevención y tratamiento.

La ruptura vascular, el daño endotelial o los accidentes de placa ateromatosa producen exposición de la matriz subendotelial, estimulando la adhesión plaquetaria mediada por integrina $\alpha_2\beta_1$ y glicoproteína VI (GP VI) a colágeno y glicoproteína Ib-V-IX a factor von Willebrand (FvW). Con esto se origina una activación plaquetaria con la subsecuente secreción granular y agregación. El tapón plaquetario inicial provee la superficie rica en fosfolípidos aniónicos en donde se ensamblan los complejos macro-moleculares y se efectúan las reacciones enzimáticas que concluyen en la generación de trombina¹¹.

La exposición del factor tisular (FT), ya sea desde el subendotelio (pared vascular o ateroma) o desde células circulantes que lo pueden expresar (ej.: monocitos en las sepsis), activa el Factor VII (FVIIa). El complejo resultante, FT/FVIIa, cataliza la activación de los factores X y IX. Estos tienen funciones disímiles en la iniciación de la coagulación.

⁸ Hansson K. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.

⁹ Defunciones según grupo de edad, por servicio de salud, gran grupo de causas de muertes y sexo, 2009. Departamento de estadísticas. MINSAL, Chile.

¹⁰ Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 809-15.

¹¹ Wood JP, Silveira JR, Maille NM, Haynes LM, Tracy PB. Prothrombin activation on the activated platelet surface optimizes expression of procoagulant activity. *Blood* 2011; 117: 1710-8.

El FXa interactúa con su cofactor Va sobre superficies fosfolipídicas formando el complejo protrombinasa y genera pequeñas cantidades de trombina (IIa). El IXa, si bien no está involucrado de manera directa en la iniciación de la coagulación, en caso de daño vascular y formación de tapón plaquetario, puede difundir hacia la superficie de plaquetas activadas uniéndose a su receptor específico e interactúa con su cofactor, FVIIIa (formando el complejo tenasa) activando más cantidad de FXa.

La trombina generada por el FXa potencia la formación del tapón plaquetario y, por un proceso de retro-alimentación positiva, activa los factores XI, XIII, VIII y V.

El sustrato del FXIa es el FIX, y el complejo FIXa-VIIIa mantiene la cadena de formación de FXa-FVa, el que a su vez gatilla la producción masiva de trombina con formación del coágulo de fibrina a partir del fibrinógeno circulante¹².

NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES

Inhibidores de la trombina

Son antagonistas competitivos de la trombina capaces de inhibir su función, tanto en la fracción soluble como unida a fibrina. Esta propiedad de inhabilitar la trombina unida a fibrina la diferencia de las heparinas. Además, estas nuevas drogas afectan la activación por trombina de los factores V, VIII y XI y su propiedad de agonista plaquetario. Las principales ventajas son su uso en dosis fija siendo innecesaria la monitorización de sus niveles de anticoagulación¹³.

-Dabigatran etexilate: Prodroga. Inhibidor competitivo y reversible de la trombina. Requiere pH ácido para su absorción por lo que no se recomienda su ingesta en conjunto con inhibidores de la bomba de protones. Es convertida en el hígado a dabigatran (droga activa), sin utilizar citocromo p450 por lo que tiene baja interacción con otras drogas. Su biodisponibilidad es de 7,2%. Tiene rápido inicio de acción, con máximo plasmático en 1,5-3 horas y T_{1/2} de 12 a 17 horas. Se excreta principalmente por el riñón (80%), por lo que pacientes con insuficiencia renal han sido excluidos de la mayoría de los estudios¹⁴.

Inhibidores de FXa

¹² Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-65.

¹³ Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104: 49-60.

¹⁴ Bovio JA, Smith SM, Gums JG. Dabigatran etexilate: a novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Ann Pharmacother* 2011; 45: 603-14.

Actúan en una etapa previa en la cascada de la coagulación. Inhiben al FXa libre, unido al complejo protrombinasa (junto a cofactor V) y al FXa asociado a trombina. Al igual que los inhibidores de la trombina, no requieren monitorización de niveles de anticoagulación y se administran en dosis fija¹⁵.

-Rivaroxaban: Tiene 80% de biodisponibilidad y, como dabigatran, un rápido inicio de actividad, alcanzando un máximo plasmático en 3 a 4 horas. Su T_{1/2} varía según la función renal, siendo en promedio de 5 a 9 horas en los jóvenes y 11 a 13 horas en adultos mayores, con clearance de creatinina < a 50 ml/min. La excreción es 70% renal y 30% hepática. Tiene baja interacción con otros fármacos, pero los azoles e inhibidores de proteasa-VIH pueden aumentar sus niveles plasmáticos¹⁶.

-Apixaban: Posee una biodisponibilidad mayor al 50% con máximo plasmático de 3 horas y T_{1/2} de 12. La metabolización es principalmente hepática, sin inducción o inhibición del sistema de citocromos, por lo que la interacción con otras drogas es mínima. La excreción es mayoritariamente fecal, con sólo 25% por vía renal¹⁷.

¹⁵ Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104: 49-60.

¹⁶ Mousa SA. Oral direct factor Xa inhibitors, with special emphasis on Rivaroxaban. *Methods Mol Biol* 2010; 663: 181-201.

¹⁷ Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37: 74-81.

Característica	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Peso molecular (Da)	628	436	460	548
Unión a proteínas (%)	3	> 90	87	54
Biodisponibilidad (%)	6	80	50	50
T _{máx} (h)	2	3	3	1-2
Semivida (h)	12-17	9-12	8-15	9-11
Excreción renal	80	33% fármaco inactivo	25	35
Dializable	Sí	No	No	No
Metabolismo CYP	No	30% CYP3A4, CYP2J2	15% CYP3A4	< 4% CYP3A4
Transporte de GP-P	Sí	Sí	Sí	Sí

EVIDENCIA PARA EL USO CLÍNICO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES

J) **TROMBO EMBOLISMO ARTERIAL**

- **DABIGATRAN**

El estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy), publicado en 2009, evaluó a más de 18.000 individuos con fibrilación auricular (FA). Comparó dos dosis de dabigatran, 110 mg dos veces al día (BID) y 150 mg (BID) con warfarina (INR 2-3) en prevención secundaria de fenómenos embólicos cerebrales y sistémicos. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal.

En seguimiento a dos años las tasas anuales de embolias fueron 1,53% con 110 mg BID (bis in die = dos veces al día) de dabigatran y 1,69% con warfarina (RR de 0,91 (95% IC 0,74-1,11), con significación estadística para no-inferioridad. Con 150 mg BID de dabigatran la incidencia de embolias fue de 1,11% que comparado con warfarina muestra una disminución del riesgo relativo de 44% (RR 0,66 (95% IC 0,53-0,82)), siendo significativamente superior a la warfarina en prevención de embolias asociadas a FA.

La mortalidad anual fue de 3,75% y 3,64% con dosis bajas y altas de dabigatran, respectivamente, y 4,13% con warfarina, diferencia no estadísticamente significativa.

Dabigatran 110 mg BID demostró menos sangrados que con 150 mg BID y warfarina. Estas dos últimas presentaron incidencias similares.

Un análisis de subgrupo mostró que en pacientes con AVE transitorio (TIA) o AVE previo, ambas dosis de dabigatran disminuyeron en forma significativa los episodios de accidente cerebrovascular hemorrágico.

Si bien fue diseñado para mostrar "no inferioridad", este es el primer estudio que muestra que un fármaco supera a la warfarina en la prevención de eventos tromboembólicos en FA usando dosis altas, sin aumento significativo en los efectos adversos¹⁸.

Recientemente la FDA aprobó el uso de 150 mg BID para la prevención de eventos embólicos en FA.

- **RIVAROXABAN**

El estudio fase 3 ROCKET-AF incluyó a más de 14.000 pacientes con FA, los cuales se asignaron en forma aleatoria a 20 mg de rivaroxaban al día (15 mg en caso de función renal alterada) o warfarina para INR 2-3. Los pacientes tenían alto riesgo de embolia (CHADS score > 2 en 90%). Se demostró que el nuevo anticoagulante no fue inferior a la warfarina en el criterio principal de valoración combinado, que incluyó accidente cerebrovascular y embolia sistémica. Sin embargo, al analizar con intención de tratar se demostró que no logró superioridad.

Las tasas de hemorragia fueron similares en ambos grupos, aunque se observaron menos episodios de sangrados intracerebrales y mortales en el grupo de rivaroxabán

¹⁸ Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51.

) **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA**

- **DABIGATRAN**

El estudio RE-COVER (Study of treatment of venous thromboembolism) comparó en pacientes con primer episodio de trombosis venosa profunda (TVP) la anticoagulación con dabigatran 150 mg BID y warfarina durante 6 meses. Se demostró similar incidencia de episodios de TVP recurrente o muerte relacionada a trombosis venosa en ambos grupos.

Los sangrados mayores también fueron equivalentes, pero la frecuencia total de eventos fue significativamente menor en el grupo con dabigatran.

Se concluyó que el dabigatran tiene una eficacia comparable con la warfarina y que tendría menos efectos adversos. Por tanto, podría constituir una alternativa oral, con dosis fija y sin control de laboratorio para el tratamiento de enfermedad tromboembólica.

- **RIVAROXABAN**

Los estudios, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE evaluaron 2.900 pacientes con episodio de TVP, sin tromboembolismo pulmonar (TEP) y 3.300 con TEP respectivamente. Se comparó warfarina en rangos terapéuticos (INR 2-3) y rivaroxaban como tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa por 3,6 y 12 meses según la indicación del médico tratante. Los objetivos principales fueron recurrencia de TVP y muerte asociada a esta recurrencia. Los objetivos de seguridad incluían sangrados, infartos al miocardio, elevación de transaminasas o cualquier otro efecto adverso reportado.

Los resultados del EINSTEIN-DVT mostraron incidencia de objetivo primario en 2,1% para dabigatran y 3% para warfarina, con significación para no inferioridad (95% CI, 0,11-1,04; $P < 0,001$). El objetivo de seguridad ocurrió en 8,1% en cada grupo.

El estudio EINSTEIN-PE aún no ha sido publicado.

Una vez finalizado el tratamiento anticoagulante se evaluó extender la profilaxis secundaria con rivaroxaban 20 mg/día comparado con placebo por 6-12 meses

(EINSTEIN-EXT). Rivaroxaban mostró una reducción del riesgo relativo del objetivo primario en 88%, sin diferencias en sangrado¹⁹.

Este hallazgo es altamente promisorio, considerando que la recurrencia promedio de un paciente tratado por 12 meses con terapia anticoagulante es de aproximadamente 10% el primer año, mostrando seguridad en prolongación de anticoagulación.

) **PROFILAXIS PRIMARIA TVP**

Definimos a la profilaxis primaria de TVP como las medidas farmacológicas utilizadas para prevenir la aparición de una trombosis venosa profunda en pacientes que no la han presentado.

- **DABIGATRAN**

Los estudios RE-NOVATE I y II, compararon el dabigatran en dosis de 150 mg y 220 mg y sólo 220 mg una vez al día (QD), respectivamente, y enoxaparina por 28 a 35 días en pacientes sometidos a reemplazo total de cadera. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de eventos tromboembólicos y la mortalidad. No hubo diferencias significativas en ambos objetivos ni en episodios de sangrado.

Dabigatran mostró ser "no inferior" a enoxaparina en la prevención de TVP/TEP en pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera, sin aumentar los episodios de sangrado.

El Estudio RE-MODEL comparó dabigatran en dos dosis: 150 mg y 220 mg QD con enoxaparina 40 mg/día en pacientes sometidos a artroplastía de rodilla. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de episodios tromboembólicos y la mortalidad. Los resultados no mostraron diferencias entre ambos fármacos, ni en episodios de sangrado, concluyendo que el dabigatran sería tan efectivo como la enoxaparina para la prevención de fenómenos tromboembólicos y muerte en cirugía de rodilla²⁰.

El estudio RE-MOBILIZE evaluó en forma similar dabigatran en las dosis antes mencionadas, pero ahora con enoxaparina 30 mg BID. En este estudio el dabigatran fue inferior a la enoxaparina en prevención de eventos

¹⁹ Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;364(9):806-17.

²⁰ Ogawa S, Shinohara Y, Kanmuri K. Safety and efficacy of the oral direct factor xa inhibitor apixaban in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation. -The ARISTOTLE-J study. Circ J. 2011;75(8):1852-9

tromboembólicos. Cabe destacar que las dosis utilizadas de enoxaparina superan a las habituales en profilaxis para trombosis venosa profunda²¹.

En septiembre de 2010 se analizaron en conjunto tres de los cuatro trabajos antes mencionados, concluyendo que el dabigatran es tan efectivo como la enoxaparina en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes sometidos a cirugía traumatológica de extremidades inferiores, sin aumentar los episodios de sangrado.

- **RIVAROXABAN**

El estudio RECORD 1 evaluó la efectividad del rivaroxaban en la prevención de la enfermedad tromboembólica, en pacientes sometidos a artroplastía total de cadera. Se sometieron 4.541 pacientes a selección aleatoria para recibir rivaroxaban 10 mg QD o enoxaparina 40 mg QD hasta 35 ± 4 días post cirugía. Se evaluaron los resultados 36 ± 4 días posterior a la última dosis de anticoagulante. El objetivo primario fue evaluar la incidencia de episodios de tromboembolismo venoso o muerte. Se observó una reducción absoluta (RRA) del objetivo primario en 2,6% con el inhibidor de FXa en comparación con enoxaparina (-2,6%, CI 95% (-3,7% a 1,5%) p < 0,001) con una reducción del riesgo relativa (RRR) de 70%, explicado principalmente por disminución en episodios de tromboembolismo sin modificación en la mortalidad. No hubo diferencias en los episodios de sangrado²².

El estudio RECORD 2 es similar al RECORD 1, pero con la dosis de enoxaparina administrada sólo por 12 días y luego continuación con placebo, sin modificación en la administración de rivaroxaban, mostrando resultados similares con RRR de 79% en episodios de tromboembolismo.

El estudio RECORD 3 comparó rivaroxaban 10 mg QD y enoxaparina 40 mg QD por 12 ± 2 días en pacientes sometidos a reemplazo total de rodilla, mostrando reducción significativa de los episodios de trombosis venosa distales, pero sin diferencias en trombosis proximales, tromboembolismo pulmonar o mortalidad.

El estudio RECORD 4 es similar al RECORD 3, pero comparando rivaroxaban 10 mg QD y enoxaparina 30 mg BID por 14 días. Rivaroxaban reduce significativamente los episodios de tromboembolismo venoso en ambas comparaciones, con RRR 31% respectivamente. Los episodios de sangrado fueron similares en los tres grupos.

²¹ . Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. Eur Heart J. 2011 ;32(22): 2781-9

²² . Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2011;365(8):699-708

Se concluye de los estudios RECORD que el rivaroxaban es superior a la enoxaparina en la prevención del tromboembolismo venoso, en pacientes sometidos a cirugías traumatológicas de rodilla y cadera.

Se encuentra en curso un ensayo clínico fase III para evaluar el rivaroxaban en la prevención del TVP, en pacientes médicos de alto riesgo, comparando 10 mg QD por 35 días con enoxaparina 40 mg QD por 10 ± 4 días. (Estudio MAGELLAN).

- **APIXABAN**

El estudio ADVANCE-1 en reemplazo total de rodilla comparó apixaban 2,5 mg BID y enoxaparina 30 mg BID por 12 ± 2 días. Si bien los resultados no muestran diferencias significativas de eventos trombóticos y muerte, en este estudio, el apixaban no alcanzó los criterios de no inferioridad frente a la enoxaparina. Destaca, eso sí, la disminución de sangrados mayores clínicamente relevantes y el uso de una dosis mayor de heparinas de bajo peso molecular²³.

El estudio ADVANCE-2 comparó apixaban 2,5 mg BID y enoxaparina 40 mg QD en el mismo grupo de pacientes explicitados en el estudio. Se observó una reducción significativa de los eventos tromboembólicos con apixaban (RRR de 38%), sin diferencias en riesgo de sangrado

) **TRATAMIENTO DEL SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO**

Los tres anticoagulantes se están probando para pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA); sin embargo, los resultados hasta ahora no son buenos. El estudio con dabigatrán se denomina RE-DEEM y es un estudio en fase II con 1,861 pacientes que una media de 7.5 días después de un SICA (con o sin elevación del segmento ST) fueron aleatorizados a recibir placebo o dabigatrán a dosis de 50, 75, 110 y 150 mg diarios (además del tratamiento antiplaquetario estándar). Los resultados mostraron que dabigatrán, incluso a las dosis más altas, no añade beneficio y aumenta hasta cuatro veces más el riesgo de sangrar comparado con placebo. Con rivaroxabán, actualmente se lleva a cabo un estudio en fase III denominado ATLAS; en los estudios en fase II se demostró una disminución del riesgo de muerte cardiovascular, pero a costa de un incremento en el riesgo de sangrado, así que habrá que esperar los resultados del estudio en fase III. Con apixabán, el estudio APPRAISE tuvo que ser suspendido de forma prematura, ya que se demostró que la adición de apixabán (5 mg/12 h) al tratamiento antiagregante estándar en pacientes con SICA de alto riesgo

²³ Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. N Engl J Med. 2011;365(23):2167-77.

incrementa el riesgo de sangrado (2.4 vs 0.9%; $p = 0.001$) sin lograr una reducción en los eventos de isquemia recurrente (13.2 vs 14%, sin diferencia estadísticamente significativa).

J) PREVENCIÓN DE EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO EN FIBRILACIÓN AURICULAR

El estudio RE-LY22 comparó dabigatrán y warfarina en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular y con al menos un factor de riesgo para evento vascular cerebral (EVC) embólico (como ictus o isquemia cerebral transitoria previos, fracción de expulsión ventricular izquierda [FEVI] < 40%, clase funcional clase II o mayor de la New York Heart Association [NYHA] y edad > 75 años o entre 65 y 74 años en pacientes diabéticos, hipertensos o con arteriopatía coronaria). En este estudio 18,113 pacientes (puntuación heart failure, hipertension, age, diabetes, stroke [CHADS2] promedio de 2, con un 33% con CHADS2 de 3 o más) se aleatorizaron a tres brazos: dabigatrán 110 mg/12 h, dabigatrán 150 mg/12 h o warfarina en dosis ajustadas para lograr un INR 2-3 (tiempo en rango terapéutico del 64%). El seguimiento del estudio fue de dos años. Se excluyeron pacientes con valvulopatía y DCr < 30 ml/min. La incidencia de EVC o embolismo sistémico fue significativamente más baja con dabigatrán 150 mg (1.11%) que con warfarina (1.69%), lo que indica que dabigatrán 150 mg es superior a warfarina ($p = 0.001$). La dosis de 110 mg tuvo una incidencia de EVC/embolismo sistémico del 1.53%, sin diferencia significativa con warfarina ($p = 0.001$ para no inferioridad). Hubo una incidencia más alta de sangrado mayor con warfarina (3.36%) que con dabigatrán a dosis de 110 mg/12 h (2.71%) con una $p = 0.003$. La dosis de 150 mg/12 h tuvo la misma incidencia de sangrado mayor (3.11%; p no significativa), aunque con más sangrado digestivo. La incidencia de EVC hemorrágico fue menor con cualquiera de las dos dosis de dabigatrán comparadas con warfarina (0.10 y 0.12 vs 0.38%; $p = 0.001$). El infarto agudo de miocardio (IAM) fue el único evento que se encontró más frecuentemente en los grupos tratados con dabigatrán (0.72 y 0.74%) que con warfarina (0.53%). El efecto adverso más común fue la dispepsia (hasta el 11.8%). Este estudio concluye que dabigatrán 150 mg dos veces al día es superior a warfarina para prevenir EVC/embolismo sistémico, con un riesgo menor de EVC hemorrágico y similares tasas de sangrado mayor, aunque con un mayor riesgo de IAM y sangrado digestivo. La dosis de 110 mg dos veces al día es equivalente en eficacia a warfarina, con menor tasa de sangrado mayor y EVC hemorrágico. En octubre de 2010, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó dabigatrán 150 mg dos veces al día para pacientes con FA y DCr > 30 ml/min. Una dosis más pequeña, de 75 mg dos veces al día (que no es la del estudio RE-LY), se aprobó para pacientes con DCr de 15 a 30 ml/min. En Canadá y Europa, ambas dosis (110 y 150 mg) han sido aprobadas. Se recomienda que dabigatrán

se inicie entre tres y cinco días después del EVC isquémico menor o entre 10 y 14 días después de un EVC isquémico mayor o con transformación hemorrágica. Si el paciente está ya con warfarina, esta debe suspenderse, e iniciarse dabigatrán tan pronto como cuando el INR sea < 2 (comúnmente al tercer día de haber suspendido la warfarina). Por el contrario, si el paciente está con dabigatrán y requiere cambiar a warfarina (por ejemplo, por insuficiencia renal crónica [IRC] terminal), esta última deberá iniciarse 24-48 h antes de la última dosis de dabigatrán. Para iniciar dabigatrán después de estar usando HBPM, hay que dar la primera dosis de dabigatrán 1-2 h antes del momento en que tocaría la siguiente dosis de HBPM. Para pacientes que están con dabigatrán y requieren empezar un anticoagulante parenteral, se recomienda esperar entre 12 y 24 h después de la última dosis de dabigatrán. En el caso de procedimientos invasivos, dabigatrán debe ser suspendido uno o dos días antes (con $DCr > 50$ ml/min) o de tres a cinco días para pacientes con $DCr < 50$ ml/min^{23,24}.

RIVAROXABÁN

El estudio ROCKET-AF25 se realizó en 14,000 pacientes con FA no valvular con historia de EVC embólico o ataques isquémicos transitorios (TIA), o bien con dos de los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca (IC) (o FEVI $< 35\%$), hipertensión arterial, edad mayor de 75 años o diabetes mellitus (DM). Los pacientes se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento uno con rivaroxabán a dosis de 20 mg/día (en caso de DCr de entre 30 y 49 ml/min, la dosis se ajustó a 15 mg/día) y otro con warfarina (INR: 2-3). La mediana de seguimiento fue de 23 meses. Un 35% de los pacientes en ambos grupos utilizó aspirina de forma concomitante. La edad media de los pacientes fue de 73 años, el 21% de los pacientes requirió la dosis ajustada para DCr menor a 50 ml/min. La puntuación de CHADS2 promedio de los pacientes de ambos grupos fue de 3.4. De acuerdo con esta puntuación, la mayoría de los pacientes del estudio tenían FA de alto riesgo (55% con un EVC previo en ambos grupos). El punto final para evaluar la efectividad fue la incidencia de EVC embólico y embolismos sistémicos fuera del sistema nervioso central (SNC). El punto final de seguridad fue la incidencia de sangrados. En cuanto a resultados, en el análisis por intención a tratar, la incidencia de EVC embólico/embolismo sistémico en el grupo de rivaroxabán fue del 2.1% mientras que en el grupo de warfarina fue del 2.4%, con RR: 0.88; IC 50%: 0.75-1.0, que no es significativo en el análisis de superioridad ($p = 0.12$) y sólo resulta significativo para no inferioridad de rivaroxabán ($p = 0.001$). Los pacientes con warfarina estuvieron en el rango de INR terapéutico el 55% del tiempo. En cuanto a seguridad, la incidencia de sangrado mayor y los sangrados no mayores pero clínicamente significativos no tuvieron diferencia estadísticamente significativa (20% en ambos, $p = 0.44$). La incidencia de sangrados graves (fatales, intracraneales o críticos) fue menor con rivaroxabán y

estadísticamente significativa (0.49 vs 0.74%; $p = 0.02$ en sangrado intracraneal). El estudio concluye que rivaroxabán tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento con warfarina en pacientes con FA de alto riesgo. En el mes de noviembre 2011, la FDA aprobó rivaroxabán como trombopprofilaxis en pacientes con FA no valvular. La dosis aprobada fue de 20 mg/día en pacientes con DCr > 50 ml/min y de 15 mg/día para aquellos con DCr de 15 a 50 ml/min. Para pasar a un paciente de warfarina a rivaroxabán, debe suspenderse la warfarina e iniciar rivaroxabán cuando el INR sea < 2. Suspender rivaroxabán en pacientes con FA puede incrementar el riesgo de sufrir un embolismo, por lo que para pasar de rivaroxabán a warfarina debe suspenderse rivaroxabán y al día siguiente se inicia warfarina junto con una HBPM, suspendiendo esta última cuando el INR esté en el rango terapéutico. Para pasar de HBPM a rivaroxabán debe suspenderse la HBPM y dar rivaroxabán 2 h antes del horario en que hubiera correspondido la siguiente dosis de HBPM.

APIXABÁN

El estudio AVERROES26 evaluó el desempeño de apixabán en comparación con aspirina en pacientes con FA no valvular que por algún motivo no fueron candidatos a warfarina o que ya hubieran fallado a AVK. Los pacientes se aleatorizaron a apixabán 5 mg/12 h (2.5 mg/12 h en > 80 años de edad, < 60 kg o con creatinina sérica > 1.5 mg/dl) o a aspirina (81-324 mg/día). Se incluyeron pacientes > 50 años con FA no candidatos a warfarina, con alguna de las siguientes características: EVC previo, TIA previo, edad > 75 años, hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (NYHA clase 2 o FEVI < 35%) o enfermedad arterial periférica. Se excluyó a pacientes que requirieran anticoagulación con warfarina por otros motivos y a pacientes con DCr < 25 ml/min o con creatinina sérica > 2.5 mg/dl. Fueron 2,808 pacientes con apixabán y 2,791 con warfarina, con edad media de 70 años y una puntuación CHADS2 de 2. Las principales razones de los pacientes con apixabán para no usar warfarina fueron: imposibilidad para medir el INR de forma adecuada y frecuente, que el médico los considerara no candidatos a warfarina por tener puntuación CHADS2 de 1, que el paciente rehusara los AVK o razones múltiples. El estudio concluye que en pacientes con FA no valvular, en quienes la anticoagulación con antagonistas orales de la vitamina K no pueda realizarse, apixabán es más efectivo que la aspirina para reducir la incidencia de EVC embólico/embolismos sistémicos (1.6 vs 3.7%; $p = 0.001$), sin diferencias en el riesgo de sangrado. El estudio ARISTOTLE27, por su parte, comparó apixabán a dosis de 5 mg dos veces al día con warfarina (INR: 2-3) en pacientes con FA que tuvieran al menos un factor de riesgo para embolismo (como edad > 75 años, EVC, TIA o embolismo sistémico previos, ICC o FEVI < 40%, DM o HAS). Se

excluyeron los pacientes con EVC muy reciente (última semana), con FA valvular, con aspirina a dosis > 165 mg/día o con la combinación de aspirina y clopidogrel y pacientes con falla renal (DCr < 25 ml/min o Cr > 2.5 mg/dl). La dosis de apixabán se ajustó a la mitad si los pacientes tenían dos o más de las siguientes características: > 80 años, < 60 kg o Cr > 1.5 mg/dl, lo que ocurrió en un 4.7%. El CHADS2 promedio fue de 2.1. El tiempo en rango terapéutico fue del 66%. La mediana de seguimiento fue de 1.8 años y la incidencia de EVC isquémico/hemorrágico y embolismo sistémico fue del 1.27% con apixabán y del 1.6% con warfarina (RR: 0.79; IC 95%: 0.66-0.95), con p = 0.01 para superioridad. El sangrado mayor ocurrió en un 2.13% con apixabán y un 3.09% con warfarina (RR: 0.69; IC 95%: 0.60-0.80; p < 0.001 a favor de apixabán). El sangrado digestivo fue igual en ambos grupos (0.76 vs 0.86%; p = 0.37), no así el sangrado intracraneal, que fue menor con apixabán (0.33 vs 0.80%; p < 0.001). La muerte por cualquier causa fue menor con apixabán (3.52%) que con warfarina (3.94%), con p = 0.047. La incidencia de IAM no fue distinta entre ambos grupos (0.53 vs 0.61%; p = 0.37). Apixabán es más efectivo y seguro que warfarina para pacientes con FA de alto riesgo y también es una buena alternativa (más eficaz e igual de segura) a la aspirina en pacientes que no pueden usar AVK. Apixabán aún no tiene aprobación para esta indicación, pero ya se encuentra en evaluación por parte de las autoridades regulatorias de EE.UU. y Europa. Se está llevando a cabo un estudio ARISTOTLE-J, con pacientes japoneses.

Consideraciones generales en la práctica clínica

Dada la reciente aparición de los nuevos anticoagulantes, todavía no hay una experiencia amplia sobre su uso en la vida real, sobre todo a largo plazo. Su seguridad y su eficacia fuera del contexto de los ensayos clínicos aún no son conocidas. Un problema general de este tipo de fármacos que no precisan control puede ser una menor adherencia de los pacientes al tratamiento.

Aunque los nuevos anticoagulantes orales representarán un avance en el tratamiento anticoagulante, se plantean retos y cuestiones que no están completamente clarificadas. Por ejemplo, el manejo antes y después de la cirugía, procedimientos invasivos, anestesia neuroaxial, hemorragia, necesidad de cirugía urgente o reversión urgente sin disponibilidad de antídotos. Con los AVK, disponer de la determinación del INR para conocer el grado de efecto anticoagulante y qué estrategia de reversión es más adecuada a la situación clínica facilita el manejo clínico.

No disponer actualmente y en general de un modo de medir el efecto de los nuevos anticoagulantes y el desconocimiento de los intervalos terapéuticos

medidos según test biológicos dificultan su manejo en caso de interacciones medicamentosas o función renal alterada.

Determinación del efecto de los nuevos anticoagulantes

A pesar de que no es necesaria la monitorización sistemática, en ciertas circunstancias puede ser recomendable. Por ejemplo, para evaluar el cumplimiento, en situación de complicación tromboembólica o hemorrágica, antes de procedimientos invasivos o cirugía o en caso de anestesia neuroaxial. También puede ser recomendable conocer las concentraciones para ver si es posible realizar una trombolisis en caso de ictus o infarto.

Los nuevos anticoagulantes afectan a los test generales de manera dependiente de la dosis

El tiempo de trombina es sensible a la concentración de dabigatrán. La prueba que muestra una buena correlación con la concentración de dabigatrán es una modificación del tiempo de trombina diluida con plasma normal. El TTPA es sensible, pero no de manera lineal, a las concentraciones altas de dabigatrán. El tiempo de protrombina es poco sensible. El rivaroxabán y el apixabán prolongan el tiempo de protrombina y en menor grado, el TTPA. La prueba más sensible candidata a utilizarse en su monitorización es la determinación de las concentraciones de anti-Xa, más específica por ser su mecanismo de acción. La máxima alteración de las pruebas de laboratorio ocurre al tiempo que el pico de concentración plasmática y declina con el tiempo. No se ha determinado ni el intervalo terapéutico ni el momento idóneo para su determinación. Las pruebas de laboratorio pueden ser útiles, sobre todo si son normales, para determinar la ausencia de efecto del fármaco. Por el momento no son adecuadas para ajustar la dosis del fármaco ni para cuantificar el efecto anticoagulante. Esto supone un cambio de la visión de las pruebas de laboratorio en el manejo de los anticoagulantes respecto a la situación con los anticoagulantes clásicos.

6.4 MARCO CONCEPTUAL

Trombina: Enzima de la sangre que cataliza la transformación del fibrinógeno en fibrina durante el proceso de coagulación.

Protrombina: Proteína precursora de la trombina en el proceso de coagulación de la sangre.

Anticoagulante: [sustancia, medicamento] Que sirve para inhibir o retardar la coagulación de la sangre.

Vitamina K: se conoce como la vitamina de la coagulación, porque sin ella la sangre no coagularía. Algunos estudios sugieren que ayuda a mantener los huesos fuertes en los ancianos.

Factor tisular: también denominado factor tisular de tromboplastina o factor III, es una glicoproteína de membrana, presente en los fibroblastos de la pared de los vasos sanguíneos y en otras células (por ejemplo, los monocitos).

Enfermedad tromboembólica: es un conjunto de **alteraciones** que abarcan la **trombosis venosa profunda** (TVP), la embolia de pulmón y el **síndrome postrombótico**.

Cuando un vaso se rompe, el sistema denominado de **hemostasia** permite que la sangre circule por los vasos e impide su salida al exterior, deteniendo la hemorragia mediante la creación de un **trombo** que está limitado a la zona de la **lesión vascular**.

La **trombosis venosa** es la **ocupación de las venas por un trombo**. Si éste es grande y se asienta en las venas profundas de las piernas (trombosis venosa profunda) se pueden desprender fragmentos pequeños y obstruir el flujo sanguíneo en los pulmones cuando ascienden, dando lugar a la **embolia de pulmón**.

Además, con el tiempo, la vena trombosada se dilata y la sangre se **estanca**. La pierna aumenta de tamaño y la piel puede llegar a ulcerarse. Esta piel adquiere un color azulado con tendencia a hincharse. A este proceso se le denomina **síndrome postrombótico**

6.5 HIPÓTESIS

Las alteraciones cardíacas como la fibrilación auricular y las pulmonares como la enfermedad tromboembólica venosa (ETV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP), son causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro medio.

La reciente aparición de nuevos anticoagulantes orales ha supuesto un cambio en el tratamiento antitrombótico de la fibrilación auricular y la enfermedad tromboembólica venosa, debido a los mecanismos de acción de cada uno, la inhibición directa, potente, reversible y altamente selectiva a factores de la coagulación con una buena biodisponibilidad y eliminación generando de esa manera menos efectos secundarios y así mismo la prevención de muerte en el paciente. Proponiéndose como una alternativa a los antagonistas de la vitamina K.

7. METODOLOGIA

7.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación es de carácter descriptivo, pretendemos plasmar en este trabajo una visión general del tema explorado, en el que se podrá hacer una medición de determinadas variantes que ayudaran a adquirir el conocimiento necesario, para llegar a la solución del problema de investigación.

7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

7.2.1. POBLACION

La población objeto de investigación esta contribuida por mujeres y hombres cuyo rango de edad es mayor a los 30 años, localizados en la clínica Cartagena del mar.

7.2.2. MUESTRA

Todas las historias clínicas escogidas de los pacientes cuyo rango de edad sea mayor de 30 años con alteraciones pulmonares y cardiacas que son manejados con anticoagulación en la población atendida

7.2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-) Pacientes que tengan una alteración cardiaca o pulmonar.
-) Que reciban tratamiento con anticoagulantes.
-) Que sean mayores a 30 años.

7.2.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Historias clínicas incompletas, que no tengan un mínimo de exámenes auxiliares o datos clínicos del paciente, que permitan obtener mayor información acerca del seguimiento, tratamiento y complicaciones de la anticoagulación.

7.2.5. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

7.2.6.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Conceptualización	Indicador	Escala	Categoría
Edad	Tiempo en años cumplidos del paciente	Años	Intervalo	>30

Sexo	Diferenciación biológica entre hombre y mujer, sexo masculino y sexo femenino	Sexo	Nominal	Masculino Femenino
Antecedentes patológicos	Enfermedad que sea condición para iniciar o mantener anticoagulación	condiciones patológicas	Nominal	Fibrilación auricular o Flutter auricular Enfermedad tromboembólica
Medicación asociada	Drogas que puedan potenciar o inhibir la acción farmacológica de la anticoagulación	Medicación	Nominal	Potenciadores inhibidores
Tiempo de coagulación	Tiempo de tratamiento anticoagulante	Días de tratamiento	Ordinal	1 año

7.2.6.2 VARIABLES DEPENDIENTES

Variable	Conceptualización	Indicador	Escala	Categoría
Rango terapéutico	Nivel de INR que previene nuevo evento trombotico	Rango de anticoagulación	Ordinal	2,6 – 3,2
Complicaciones	condición no deseada del efecto farmacológico del anticoagulante	Hemorragias	Nominal	Hemorragias mayores Hemorragias menores
Recurrencia de evento trombotico	Condición de novo en la que se presenta un trombo a pesar del tratamiento	Nuevo evento	Nominal	Si no

7.2.6. TIPO DE MUESTREO

Es un muestreo simple aleatorio

7.2.7. FUENTES DE INFORMACIÓN

Se ha realizado una revisión sistemática utilizando fuentes de información primarias y secundarias en las bases de datos SciELO, Medline, Cochrane Plus, PubMed, Trip Database. La revisión se ha limitado a artículos en español, publicados entre 2010 y 2015. Para la búsqueda se han utilizado las palabras clave anticoagulantes orales, nuevos anticoagulantes orales, enfermedades tromboembólicas, rivaroxaban, dabigatran y apixaban.

7.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Para la recolección de información es necesario la revisión de registros, en este caso sería las historias clínicas que por medio de estas podemos extraer información acerca de la eficacia de los nuevos anticoagulantes orales en pacientes con alteraciones cardíacas o pulmonares.

7.4 TÉCNICA DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Una vez obtenida la información, la organización de datos se realizará a través de una matriz de tabulación construida mediante el programa Excel. El análisis de datos se realizará mediante la utilización de estadísticas descriptivas y de relación utilizando el programa anteriormente mencionado.

8. RESULTADOS ESPERADOS

Tras el desarrollo del proyecto de investigación, se espera:

-) Conocer las principales dificultades y posibles mejoras de los nuevos anticoagulantes orales.
-) Distinguir acerca de los nuevos anticoagulantes orales con los tradicionales.
-) Conocimientos detallados de los nuevos anticoagulantes y la acción que estos ejercen en los pacientes con alteraciones cardíacas y pulmonares.

9. RESULTADOS

10.1 GRAFICOS

Grafico 1

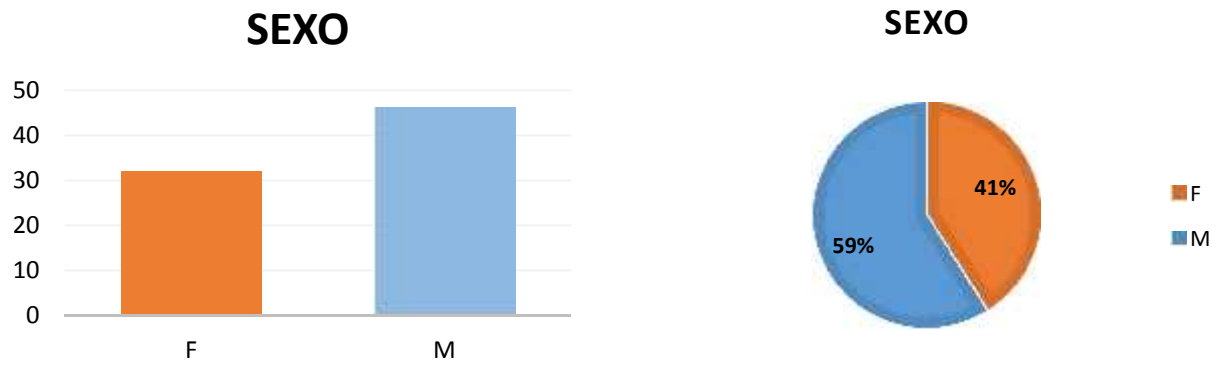


Grafico 2

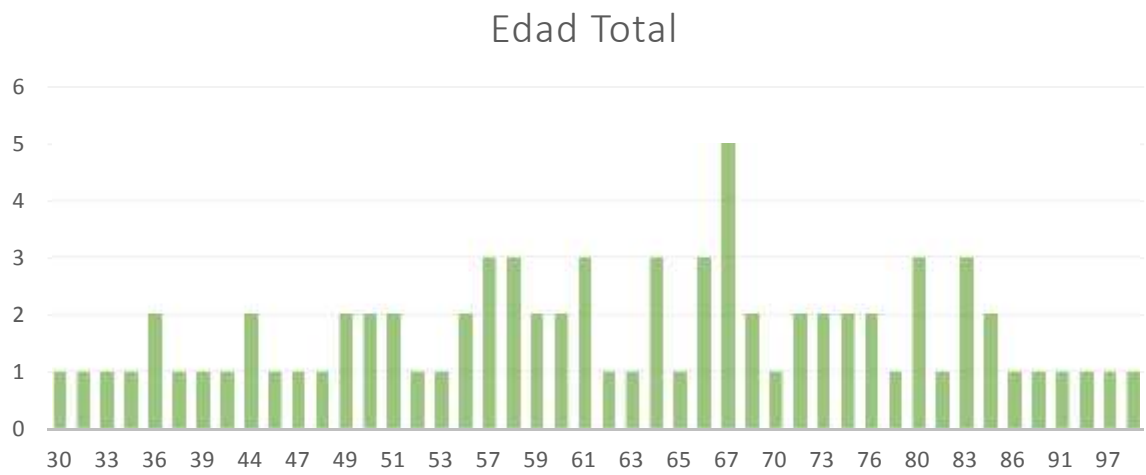


Grafico 3

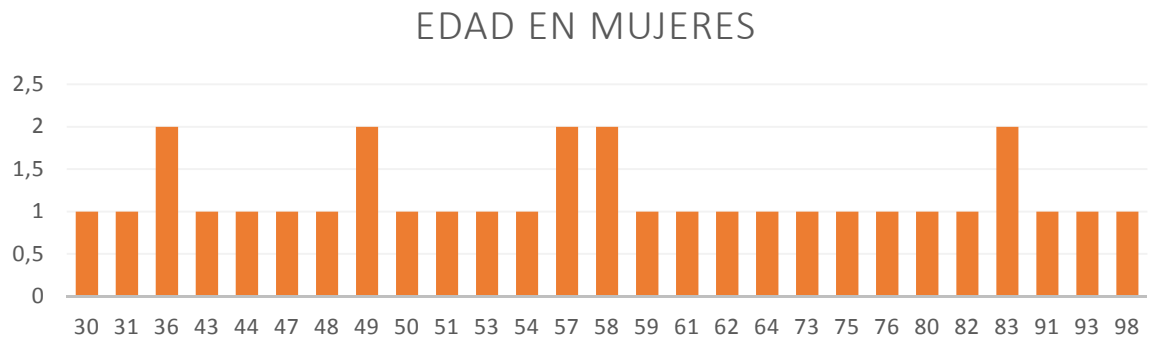


Grafico 4



Grafico 5



Grafico 6

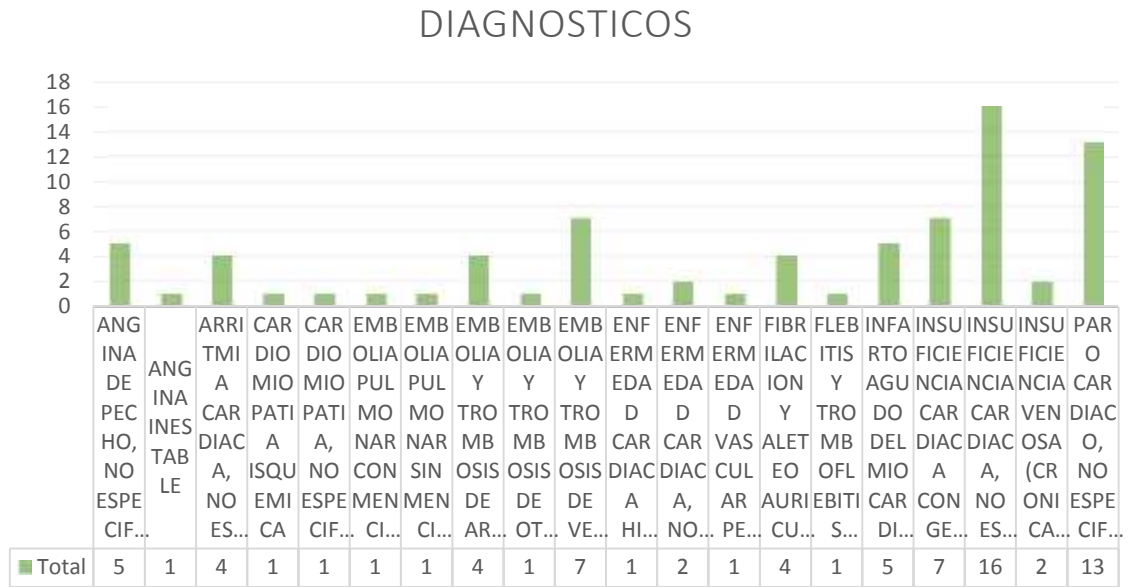


Grafico 7

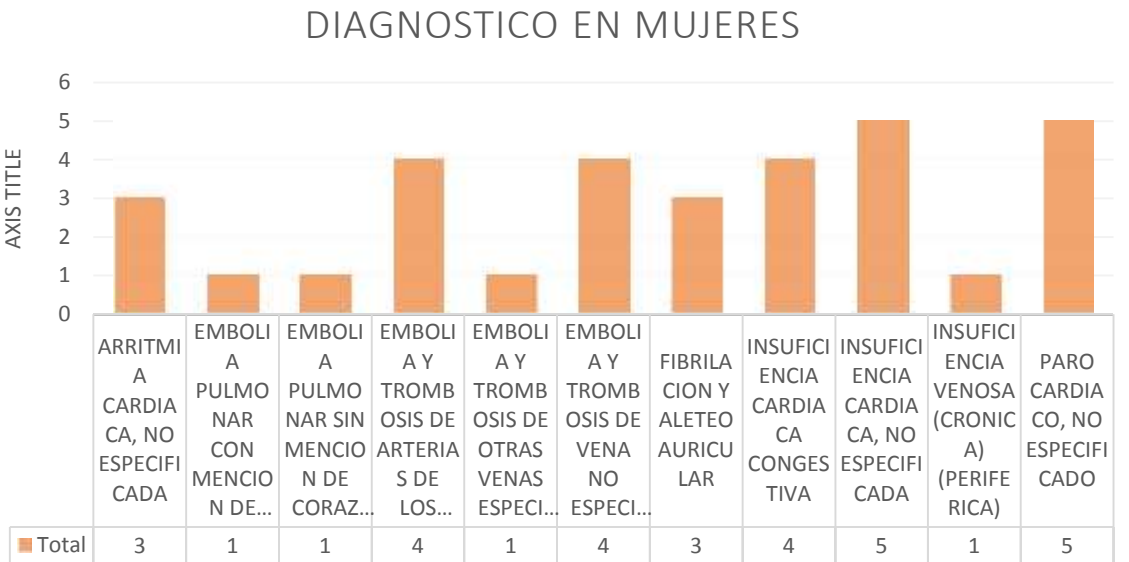


Grafico 8

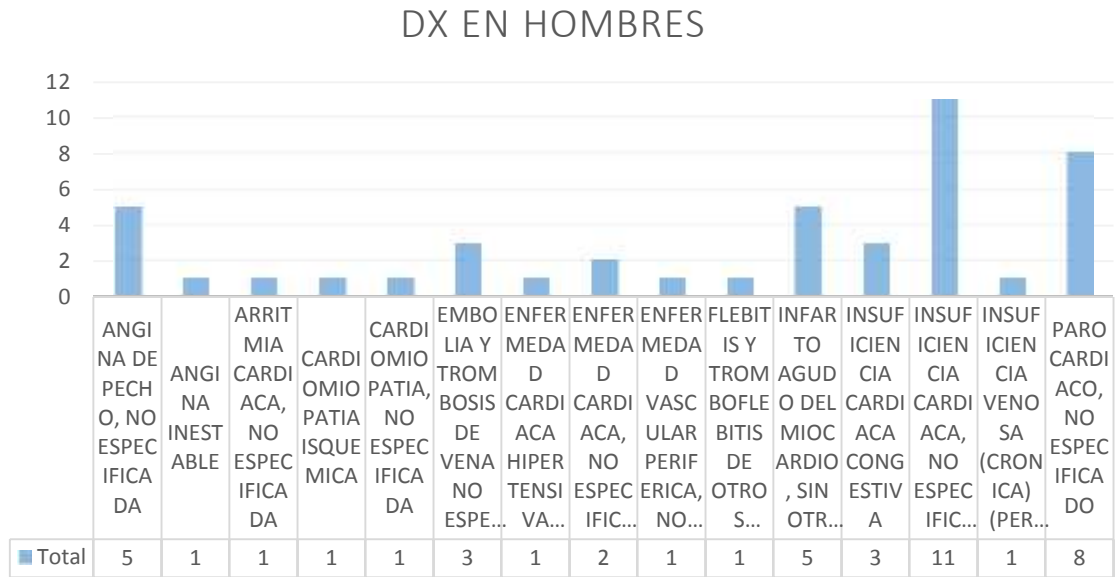


Grafico 9

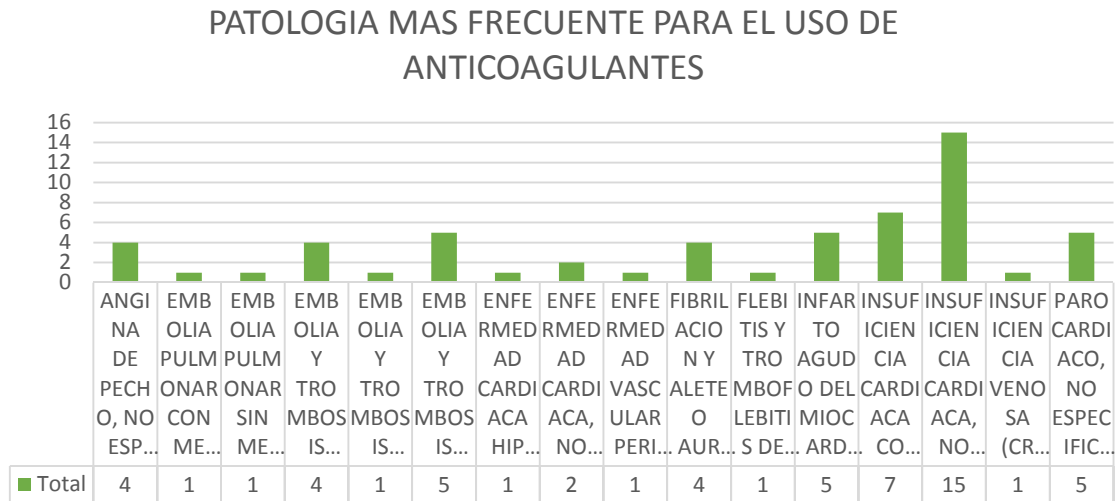


Grafico 10

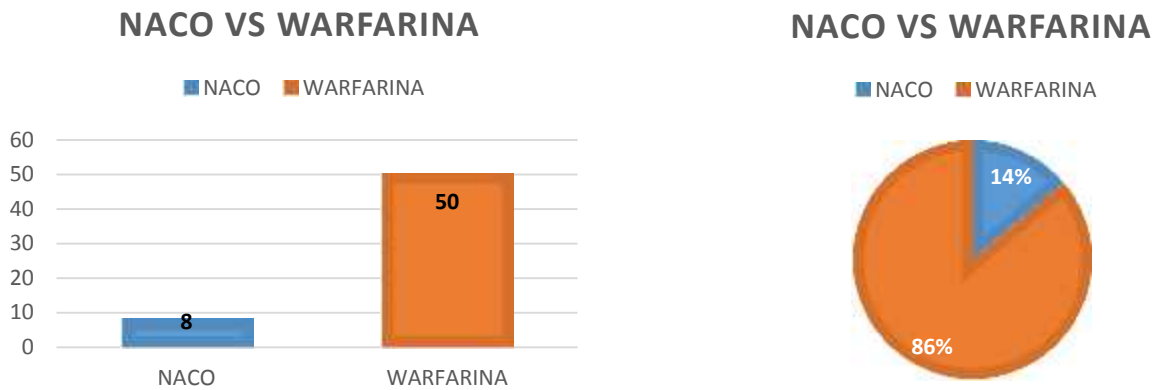


Grafico 11

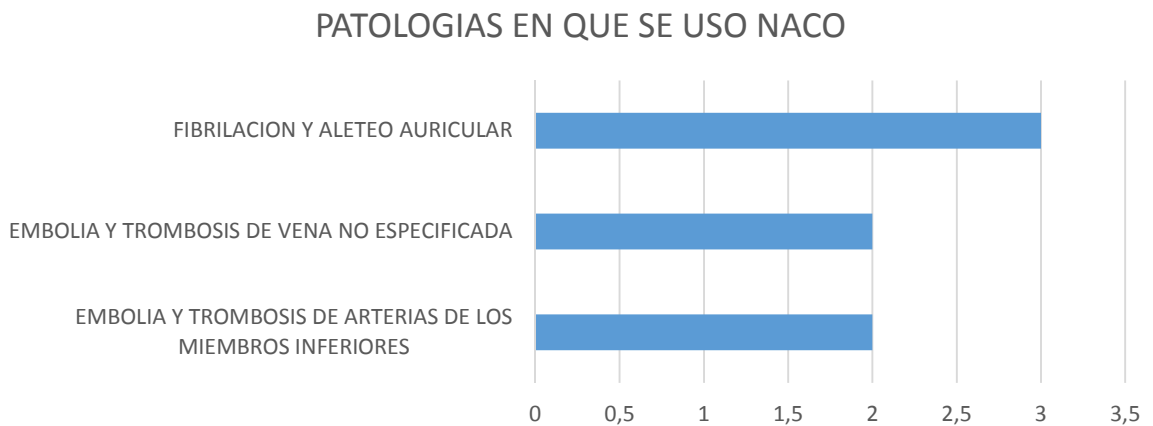
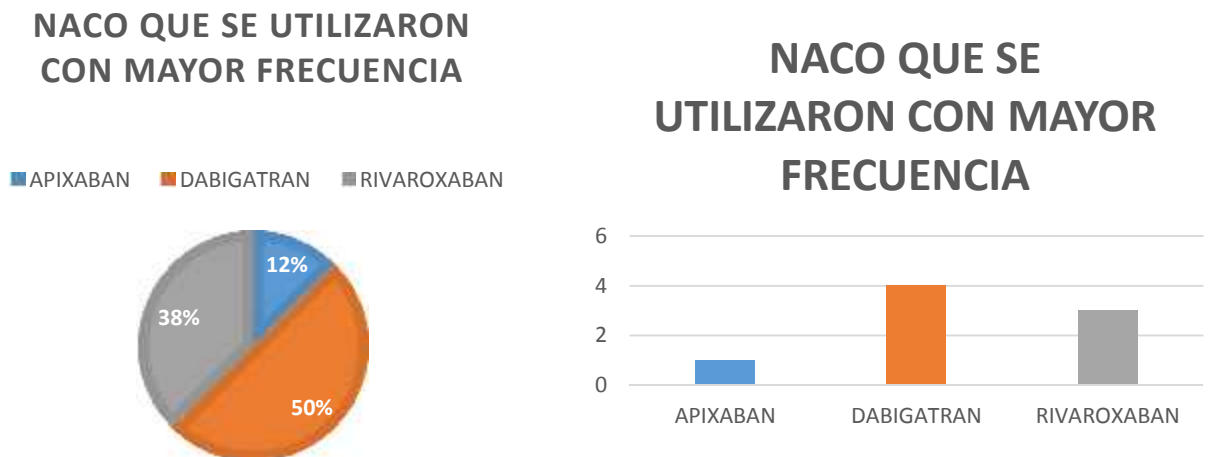


Grafico 12



10.2 INTERPRETACION Y ANALISIS DE GRAFICAS

Grafico 1

De la muestra escogida de historias clínicas, se halló que en cuanto a las personas que padecen patologías cardiacas y/o pulmonares en 58% pertenece al sexo masculino (que corresponde a 46 pacientes del sexo masculino de la muestra tomada) y el 41% al femenino (que corresponde a 32 pacientes del sexo femenino de la muestra tomada). Destacando que las patologías de origen cardiaco y/o pulmonar es más frecuente en el sexo masculino en relación al femenino.

Grafico 2

En cuanto a la edad de la muestra de pacientes escogidos por su historia clínica que padecen patologías cardiacas y/o pulmonares encontramos que a partir de los 50 años la frecuencia de aparición de estas patologías va en aumento siendo el punto máximo la edad de 67 años, tendiendo a disminuir su aparición entre los 80 años, al igual que hay menos frecuencia en los pacientes menores de 50 años. No exceptuando la aparición de estas.

Grafico 3

En relación más específica a la edad de aparición de patologías cardiacas y/o pulmonares en mujeres escogidas podemos observar que las edades con más frecuencia son de 36, 49, 57, 58 y 83 con 2 pacientes con cada una de las edades mencionadas, por lo que se analiza que la edad de aparición de las mujeres puede ser en cualquier momento de su vida aumentando la incidencia a partir de aquellas mayores a 30 años.

Grafico 4

En relación más específica a la edad de aparición de patologías cardiacas y/o pulmonares en hombres escogidos podemos observar que en la edad con mayor prevalencia es a los 67 años con un total de 5 pacientes, y vemos en este caso que la edad de aparición va aumentando a partir de aquellos mayores a los 60 años, por lo tanto, nos permite inferir que en el caso de los hombres es mucho más frecuente que la Aparición de patologías cardiacas y/o pulmonares es a partir de aquellos mayores de 60 años, no exceptuando que puede aparecer en otras edades.

Grafico 5

Agrupando en rango de edades tanto a pacientes de sexo femenino y masculinos observamos que el rango de edad con mayor frecuencia corresponde a aquellos que se encuentran entre 61-70 años siguiéndoles aquellos que están entre 51-60 años y siendo el rango de menores de 90 el que tiene menor incidencia de estas patologías con lo que se encuentran de igual forma en rangos entre 30-40 años. por lo tanto, al igual que en graficas anteriores podemos observar que estas patologías tienen mayor incidencia y prevalencia en pacientes mayores a 50 años por lo tanto debemos tener en cuenta la edad de los pacientes en relación con la aparición de estas patologías.

Grafico 6

Haciendo referencia a los resultados se puede concluir que los pacientes con la mayor frecuencia de diagnóstico total con 16 pacientes es la insuficiencia cardiaca no especificada mientras que los diagnósticos de angina inestable, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía no especificada embolia pulmonar con mención de corazón pulmonar agudo, embolia y trombosis de vena no especificadas, enfermedad vascular periférica no especificada y flebitis y tromboflebitis de otros vasos profundos de los miembros en un total de 8 patologías en las que está presente únicamente en un paciente siendo los diagnósticos totales de menor frecuencia.

Grafico 7

Haciendo referencia a los resultados se puede concluir que la mayor frecuencia de diagnóstico en mujeres con cinco pacientes son dos patologías tanto la insuficiencia cardiaca no especificada y el paro cardiaco no especificado mientras que cuatro patologías denominadas embolia pulmonar con mención de corazón pulmonar agudo, embolia pulmonar sin mención de corazón pulmonar agudo, embolia y trombosis de vena no especificadas e insuficiencia venosa las cuales estuvieron presente únicamente en un paciente en cada una considerándose los diagnósticos en mujeres de menor frecuencia.

Grafico 8

Haciendo referencia a los resultados se puede concluir que la mayor frecuencia de diagnóstico en hombres con una cantidad de once pacientes es la insuficiencia cardiaca no especificada mientras que ocho patologías denominadas angina inestable, arritmia cardiaca no especificada , cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía no especificada , enfermedad cardiaca hipertensiva con insuficiencia cardiaca , enfermedad vascular periférica, no especificada , flebitis y

tromboflebitis de otros vasos profundos de los MI e insuficiencia venosa las cuales estuvieron presente únicamente en un paciente en cada una considerándose los diagnósticos en mujeres de menor frecuencia.

Grafico 9

haciendo referencia a los resultados se puede concluir que la patología con mayor frecuencia para el uso de anticoagulantes con una cantidad de quince pacientes es la insuficiencia cardiaca no especificada mientras que siete patologías denominadas embolia pulmonar con mención de corazón pulmonar agudo, embolia pulmonar sin mención de corazón pulmonar agudo , embolia y trombosis de otras venas especificadas, enfermedad cardiaca hipertensiva con insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica no especificada, flebitis y tromboflebitis de otros vasos profundos de los mi e insuficiencia venosa son las que estuvieron presente únicamente en un paciente en cada una considerándose las patologías menos frecuentes para el uso de anticoagulantes.

Grafico 10

haciendo referencia a los resultados se puede concluir que el uso más frecuente entre NACO Y WARFARINA es el de la warfarina con un 86% mientras que los NACO presentan un porcentaje aproximado de solo el 14% en total demostrándose el poco uso de los NACO en la clínica Cartagena del mar durante el tiempo estimado y de esta manera demostrando mediante el presente estudio la poca alternativa utilizada para un tratamiento específico en las patologías nombradas específicamente cardiacas o pulmonares.

Grafico 11

Dentro de las patologías que se utilizó más los NACO encontremos que fue la fibrilación y aleteo auricular con un total de 3 pacientes siguiéndoles la embolia y trombosis de venas y de arterias de los miembros inferiores, notándose que su utilización fue justamente en aquellas patologías por las cuales se crearon estos fármacos.

Grafico 12

Dentro de los NACO que más se utilizaron en este grupo de pacientes fue el dabigatran continuándole el rivaroxaban y apixaban posteriormente.

10. CONCLUSIONES

Los nuevos anticoagulantes orales a pesar de que tiene excelentes beneficios ante aquellas patologías de origen cardiaco o pulmonar por los cuales fueron diseñadas aún no se utilizan de la forma más frecuente esto puede ser debido a las incógnitas que aún se tiene en cuanto a su utilización, la poca información que pueden tener los médicos tratantes o incluso el costo de los mismos fármacos.

Además, que el uso de warfarina aún es más frecuente por su mucha utilización ya se conocen los parámetros y como funciona esta, que los médicos tratantes prefieran estas por el conocimiento que se tiene acerca de estas e incluso su costo es mucho más accesible en comparación a los NACO, pero no nos damos cuenta que con la utilización de los NACO los efectos secundarios son mucho menores.

Sin embargo, se ha demostrado la gran eficacia que tiene estos fármacos como punto terapéutico de estas patologías siendo más utilizada en las fibrilaciones y la embolia y trombosis como tratamiento o como profilaxis ante estas.

Aun se tiene que seguir investigando más a fondo las características que tienen esto fármacos, para poder entender en su totalidad todo lo que nos ofrece.

11. PRESUPUESTO

Recursos	Cantidad	Valor Unitario	Valor total
Humanos) Viáticos	\$5.000	\$5.000	\$5.000
) Honorarios	\$20.000	\$20.000	\$20.000
Físicos) Fotocopias	100 unid	\$150	\$15.000
) Impresiones	200 unid	\$ 300	\$60.000
) Carpetas	2 unid	\$ 600	\$1.200
) Folletos	20 unid	\$700	\$14.000
) LLAMADAS TELEFÓNICAS	\$ 1.000	\$ 1.000	\$ 1.000
) POSTER	2 Unid	\$ 35.000	\$ 70.000
) ALIMENTACIÓN	\$ 5.000	\$ 5.000	\$ 5.000

12. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	AÑO 2016											
	MESES											
	SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FASE 1												
Búsqueda del tema o propuesta		■	■	■								
Planteamiento del problema			■	■								
Inicio de consulta del tema				■								
Planeación del anteproyecto					■	■	■	■				
Planteamiento del objetivo general				■	■	■	■	■				
Asesorías (Clases)			■	■	■	■	■	■				
FASE 2												
Planteamiento de metodología				■	■	■	■	■				
Verificación fuentes de consulta			■	■	■	■	■	■				
Estructura de anteproyecto					■	■	■	■	■	■	■	■
Construcción del documento									■	■	■	■
FASE 3												
corrección y verificación de temas					■	■	■	■	■	■	■	■
FASE 4												
Entrega de anteproyecto												■

ACTIVIDADES	AÑO 2017															
	MESES															
	AGOSTO				SEPTIEMBRE				OCTUBRE				NOVIEMBRE			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
FASE 5																
Asesorías (Clases)		■	■	■	■	■	■	■								
Elaboracion de instrumento de evaluacion			■	■	■	■	■	■								
Solicitud de autorizacion				■												
Aplicación de instrumento de evaluacion									■	■	■	■				
Recoleccion de datos											■	■				
Analisis de resultado											■	■				
Finalizacion de proyecto													■	■	■	■
Entrega de proyecto final																■

13. BIBLIOGRAFIA

1. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1226-32.
[Medline](#)
2. Maldonado RNE. Atención al paciente con anticoagulantes.
 - a. *Rev Mex Enf Card* 2001; 9(1-4): 44-49.
3. Chávez RI. *Cardiología.* México: Médica Panamericana;
 - a. 1993: 356.
4. Aguilera R. Control de la anticoagulación oral en asistencia primaria. *Med Gen* 2002;47:700-710.
5. Alonso Roca R, Puche López N, De la Fuente Arriarán M.D, Serrano Santos P, García Monterrubio
6. L. Control de la calidad terapéutica del seguimiento de la anticoagulación oral en
7. Atención Primaria: cuatro años de experiencia. *Aten Primaria* 1995; 15: 28-32.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-51.
9. Ingelmo C, Wazni O. Review of the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial: warfarin versus dabigatran. *Curr Cardiol Rep.* 2011;13(5):357-60.
10. Wartak SA, Bartholomew JR. Dabigatran: Will it change clinical practice? *Cleve Clin J Med.* 2011;78(10):657-64.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-91.
12. Battinelli EM. Reversal of new oral anticoagulants. *Circulation.* 2011;124(14):1508-10.
13. Spahn DR, Korte W. Novel Oral Anticoagulants: New Challenges for Anesthesiologists in Bleeding Patients. *Anesthesiology.* 2011. [Epub ahead of print]
14. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 616-24.
15. J. Graff, S. Harder
16. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment
17. *Clin Pharmacokinet.*, 52 (2013), pp. 243-254
<http://dx.doi.org/10.1007/s40262-013-0034-0>
 - a. [Medline](#)
18. W.J.M. Dewilde, T. Oirbans, F.W.A. Verheugt Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial *Lancet Lond Engl.*, 381 (2013), pp. 1107-1115
19. S.H. Hohnloser, J. Oldgren, S. Yang Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial *Circulation.*, 125 (2012), pp. 669-676
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970> [Medline](#)
20. S.J. Connolly, M.D. Ezekowitz, S. Yusuf Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial *N Engl J Med.*, 363

- (2010), pp. 1875-1876
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1007378> Medline
21. S. Pearson, R. Troughton, A.M. Richards. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation *N Engl J Med.*, 365 (2011), pp. 2334-2335
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1112233#SA4> Medline author reply 2335
 22. J.W. Eikelboom, L. Wallentin, S.J. Connolly. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial *Circulation.*, 123 (2011), pp. 2363-2372
<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.004747> Medline
 23. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2765-75.
 24. Eriksson BI, Dahl OE, Huo MH, et al. Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II*). A randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Thromb Haemost.* 2011;105(4):721-9.
 25. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9632):31-9.
 26. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86.
 27. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramírez LM. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2487-98
 28. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med.* 2008;358(26):2776-86

