



Facultad de Farmacia
Universidad de La Laguna

Trabajo Fin de Grado

**APROXIMACIÓN A LA UTILIZACIÓN DE LOS
ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS EN
UN HOSPITAL UNIVERSITARIO EN LA
PROVINCIA DE SANTA CRUZ DE TENERIFE**

Alejandra López Arozena
Curso 2020-2021
Tutor: Domingo A. Martín Herrera
Cotutora: Ariana Martín López
Departamento de Medicina Física y Farmacología

Índice

Abreviaturas	4
Resumen/Abstract	6
1. Introducción	8
1.1 Hemostasia	8
1.2 Fármacos anticoagulantes	9
1.3 Antecedentes y problemática de los anticoagulantes orales clásicos	10
1.4 Nuevos anticoagulantes de acción directa	11
1.4.1 Indicaciones y posología	13
1.4.2 Contraindicaciones e interacciones de los ACODs	17
1.4.3 Tratamiento con ACODs	18
1.4.4 Candidatos de financiación para anticoagulación con ACODs	19
2. Objetivo	21
3. Material y método	21
4. Resultados y discusión	23
5. Conclusiones	30
6. Referencias Bibliográficas	32
7. Anexos	37

Abreviaturas

ACODs: Anticoagulantes Orales de acción Directa

AAS: Ácido acetilsalicílico

AVK: Antagonistas de la vitamina K

BZD: Benzodiazepinas

CrCl: Aclaramiento de Creatinina

CYP: Citocromo P-450

DM: Diabetes Mellitus

EP: Embolismo Pulmonar

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Factor II: Protrombina

Factor V: Proacelerina

Factor IX: Factor de Christmas

Factor X: Factor de Stuart Power

Factor XI: Antecedente de tromboplastina plasmática

Factor XII: Factor de Hageman

FANV: Fibrilación Auricular No Valvular

GP-P: Glicoproteína-P

HTA: Hipertensión Arterial

HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular

HCL: Hipercolesterolemia

HNF: Heparinas No Fraccionadas

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IR: Insuficiencia Renal

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

IC: Insuficiencia Cardíaca

ISRN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Noradrenalina

IRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

SARI: Inhibidores de la recaptación de serotonina

TEV: Tromboembolismo Venoso

TVP: Trombosis Venosa Profunda

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

Resumen

La prescripción de los anticoagulantes orales de acción directa (ACODs) presenta actualmente gran importancia, dado el creciente impacto de las enfermedades tromboembólicas en la población geriátrica. Se trata de fármacos con ventajas destacables frente a los anticoagulantes clásicos, los cuales poseen notables limitaciones de seguridad. En este trabajo se lleva a cabo una revisión bibliográfica de las características de los ACODs y se analiza su uso a partir de un grupo de pacientes ingresados en un hospital universitario de la provincia de Santa Cruz de Tenerife. El estudio permite examinar variables como la edad, el sexo, la medicación concomitante, las comorbilidades, el servicio médico prescriptor responsable y el tipo de ACOD prescrito, de los pacientes seleccionados.

Los resultados manifiestan que la indicación principal de los ACODs es la prevención de ictus en los pacientes con fibrilación auricular no valvular tratándose fundamentalmente de pacientes pluripatológicos y, por tanto, polimedicados, en los que el ajuste de la posología, especialmente en caso de insuficiencia renal, es indispensable por el alto grado de eliminación renal de estos fármacos.

El estudio refleja que, a pesar de los beneficios que ofrecen los ACODs frente a las demás alternativas terapéuticas, la falta de experiencia clínica, las trabas administrativas, y las limitadas indicaciones en ficha técnica y sujetas a financiación condicionan en gran medida su prescripción.

Palabras clave: Anticoagulantes Orales de Acción Directa (ACODs), Fibrilación Auricular No Valvular (FANV), Antagonistas de la Vitamina K (AVK).

Abstract

Direct oral anticoagulants (DOACs) prescription has gained importance currently because of an increase of thromboembolic diseases in the geriatric population. These are drugs with remarkable advantages behavior in the face of classic anticoagulants which have important security limitations. This study conducts a bibliographic review of the characteristics of DOACs, and their use is analyzed from a group of patients admitted to a university hospital in the province of Santa Cruz de Tenerife. The analysis considers variables such as age, sex, concomitant medication, responsible prescriber medical service and direct oral anticoagulant type of chosen patients.

Results expound that main indication of direct oral anticoagulants in the prevention of ictus patients who suffer nonvalvular atrial fibrillation, therefore they are polymedicated elderly patients that need an adjustment of posology, especially if they suffer kidney failure because these anticoagulants are removed by kidney.

The study shows that despite of direct oral anticoagulants has more advantages behavior in the face of other treatments, limited clinical experience, administrative problems, few indications in the fact sheet and the finance, conditioned the prescription.

Keywords: Direct oral anticoagulants (DOACs), Nonvalvular atrial fibrillation (NVAF), Vitamin K Antagonist (VKA).

1. Introducción

1.1 Hemostasia

La hemostasia es un mecanismo fisiológico de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas producidas tras una lesión vascular. Es responsable del mantenimiento de la fluidez sanguínea, la reparación de lesiones vasculares, el control de la pérdida de sangre y la perfusión adecuada de los órganos vitales. Comprende tres etapas^{1,2,3}:

- Hemostasia primaria: Ante una lesión vascular, las plaquetas participan activamente a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para terminar formando un tapón hemostático plaquetario inicial.
- Hemostasia secundaria: En esta fase se activa la cascada de coagulación que finaliza con la formación de fibrina, reforzando el tapón plaquetario inicial y formándose un coágulo efectivo.
- Fibrinólisis: Una vez se repara la lesión vascular, se produce la digestión de la fibrina para eliminar el coágulo y evitar su extensión, de lo contrario crecería hasta obstruir la circulación sanguínea.

En un organismo sano debe existir un equilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes; la alteración de éste puede dar lugar a problemas graves como trombosis o hemorragia⁴.

En los estados de hipercoagulabilidad existe un predominio de los procesos prohemostáticos, por lo que se forman coágulos en los vasos sanguíneos con el grave riesgo de producirse ictus o infarto de miocardio⁵.

1.2 Fármacos anticoagulantes

La trombosis puede obstruir la irrigación tisular (trombosis arterial) o el retorno venoso (tromboembolismo venoso), lo que puede ocasionar graves problemas como infarto o ictus⁴.

Para prevenir estos estados patológicos se utilizan los anticoagulantes, fármacos que previenen la formación de coágulos indeseados en los vasos sanguíneos, disminuyendo el riesgo de episodios tromboembólicos¹. Existen diferentes tipos de anticoagulantes:

- Anticoagulantes inyectables: Heparinas no fraccionadas (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y derivados.
- Antagonistas de la vitamina K (AVK): Warfarina (Aldocumar®) y Acenocumarol (Sintrom®).
- Anticoagulantes orales de acción directa (ACODs): Apixabán (Eliquis®), Dabigatrán (Pradaxa®), Edoxabán (Lixiana®) o Rivaroxabán (Xarelto®).

Las HNF actúan potenciando la Antitrombina III (ATIII), anticoagulante natural, inhibidor fisiológico de la trombina (Factor IIa) y de otros factores de coagulación (IXa, Xa, XIa y XIIa). La unión heparina-ATIII acelera la formación del complejo ATIII-trombina 1000 veces, potenciando enormemente el efecto inhibitorio de la ATIII sobre la trombina. Sin heparina este complejo se forma lentamente. Por su parte, las HBPM actúan inhibiendo al factor Xa y en menor medida el IIa a partir de su unión a la ATIII.

Los AVK impiden la síntesis hepática de los factores de coagulación IIa, VIIa, IXa y Xa, a partir de la inhibición del proceso de gamma carboxilación de las proteínas precursoras de esos factores, que es dependiente de vitamina K¹.

Los ACODs se caracterizan por inhibir de manera selectiva y directa los factores de coagulación IIa o Xa, sin la mediación de la ATIII (Figura 1). Según el factor de la coagulación que inactiven se clasifican en dos grupos con diferente nomenclatura:

1. Inhibidores del FXa, sufijo -xabán: Apixabán, Rivaroxabán, Edoxabán
2. Inhibidores del FIIa, sufijo -gatrán: Dabigatrán

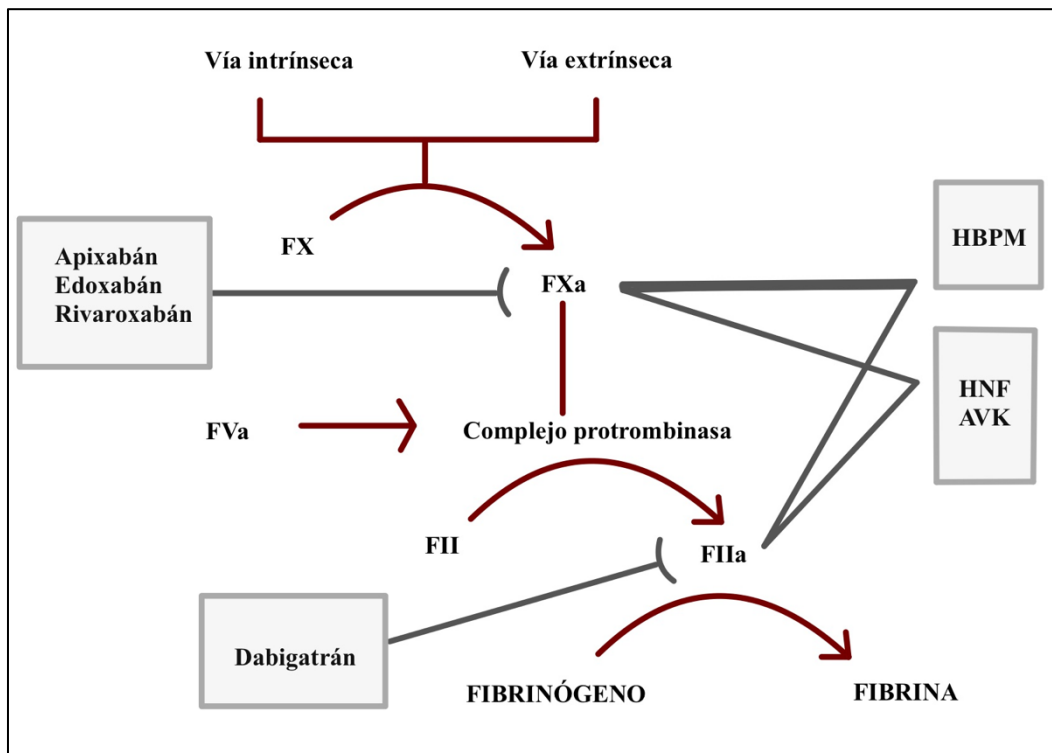


Figura 1. Lugar de acción de los anticoagulantes

1.3 Antecedentes y problemática de los anticoagulantes orales clásicos:

Los anticoagulantes orales clásicos o AVK durante más de 65 años han resultado ser fármacos de gran eficacia en el control de la hemostasia gracias a su capacidad para inhibir la vitamina K epóxido reductasa (VOKR), enzima que se encarga de transformar la vitamina K oxidada inactiva en reducida (activa), impidiendo que se formen factores de coagulación funcionales y protegiendo, en consecuencia, frente a eventos tromboembólicos^{1,6}. Además de su efectividad en la reducción de las complicaciones tromboembólicas, los AVK presentan un bajo costo económico, una buena absorción, disponen de antídoto y se tiene un amplio conocimiento clínico de los mismos.

Sin embargo, se trata de fármacos con relevantes limitaciones y efectos secundarios que llegan a suponer un problema de salud pública con significativo riesgo iatrogénico⁷. Estos derivados cumarínicos presentan un efecto anticoagulante que se demora entre 4 y 7 días una vez iniciado el tratamiento. Otra desventaja es su estrecho intervalo terapéutico, con el consiguiente riesgo de hemorragia intracraneal⁸. Igualmente, son importantes sus

numerosas interacciones con otros fármacos y alimentos, lo que se traduce en una alteración del efecto farmacológico de los AVK, ya sea por defecto o por exceso, con el consiguiente riesgo de producir eventos tromboembólicos o hemorrágicos, respectivamente. Estas circunstancias, obligan a una estricta vigilancia de las acciones anticoagulantes de estos agentes a través del International Normalized Ratio (INR)^{7,9}:

$$INR = \left[\frac{PT \text{ patient}}{PT \text{ reference plasma}} \right]^{ISI}$$

1.4 Nuevos anticoagulantes de acción directa

El creciente impacto de las enfermedades tromboembólicas entre la población geriátrica y las citadas limitaciones de seguridad de los anticoagulantes, propició el desarrollo de nuevos de agentes anticoagulantes, los ACODs, con mecanismos de acción más selectivos, tan eficaces o más que los AVK y con un mayor margen terapéutico y menos interacciones, en definitiva, más seguros.

Las ventajas de los ACODs respecto a los AVK son una farmacocinética más predecible, mayor rapidez de acción, mayor estabilidad, uso de dosis únicas, escasas interacciones con medicamentos y alimentos, y además presentan un amplio intervalo terapéutico, por lo que se puede prescindir de controles periódicos de monitorización, lo que aumentaría la adherencia al tratamiento (Tabla 1).

En España disponemos de cuatro ACODs comercializados, como alternativa terapéutica, para actuar estratégicamente sobre puntos clave de la coagulación: apixabán, edoxabán, rivaroxabán y dabigatrán¹⁰.

Tabla 1. Ventajas de los ACODs frente a los AVK⁶

1. Amplio intervalo terapéutico
2. Moderadas interacciones farmacológicas
3. No restricciones dietéticas
4. No precisan monitorización periódica del INR
5. Baja variabilidad intraindividual
6. Vida media corta
7. Dosis fijas, no variables
8. Rápido comienzo de acción
9. Reducción del riesgo de sangrado intracraneal entre un 28-50%

No obstante, los ACODs no han desbancado de manera general a los AVK, principalmente porque al ser fármacos recientes y sin suficiente experiencia clínica, los resultados de los estudios clínicos son asumidos con mucha cautela. Otros factores que influyen son su elevado costo respecto a los AVK, la escasa duración de su acción (60% respecto a los AVK) o la falta de antídotos hasta fechas recientes.

En determinadas situaciones clínicas de emergencia, en pacientes bajo tratamiento con ACODs, puede ser necesario revertir el efecto anticoagulante, especialmente en situaciones como sobredosis, sangrados masivos, postoperatorios, cirugías de emergencia...etc., por lo que la disponibilidad de antídotos para revertir el efecto anticoagulante resulta de gran relevancia.

Inicialmente se contaba con un único antídoto: el idarucizumab, fragmento de un anticuerpo monoclonal que se une con elevada afinidad al dabigatrán (FIIa), indicado en pacientes adultos que requieren una intervención quirúrgica de urgencia, o en caso de hemorragias potencialmente mortales o no controladas^{7,11,12}.

En los últimos años se ha autorizado un nuevo antídoto, el andexanet alfa, una porción de proteína modificada del factor Xa, obtenido por recombinación genética que no tiene actividad enzimática, pero conserva la capacidad de fijarse a los inhibidores del factor Xa (rivaroxabán o apixaban) y revertir sus efectos¹³. En la Tabla 2 se muestran las características farmacológicas más destacadas de los ACODs.

Tabla 2. Principales propiedades farmacológicas de los ACODs.

Parámetro	Dabigatrán	Apixabán	Edoxabán	Rivaroxabán
Diana	FIIa	FXa	FXa	FXa
Biodisponibilidad oral	6.5%	50%	62%	80-100%
Profármaco	Si	No	No	No
Dosis en prevención del ictus en FA	c/12h	c/12h	c/24h	c/24h
Unión a proteínas (%)	34-35%	87%	≈55%	92-95%
T máx (h)	2	1-3	1-2	2-4
Semivida (h)	12-14	9-14	6-10	7-11
Excreción renal (%)	85%	27%	50%	66'6%
Metabolismo CYP	No se metaboliza en el hígado	CYP3A4/5	CYP3A4/5	CYP3A4
Transporte de GP-P	Si	Si	Si	Si

1.4.1 Indicaciones y posología^{14,15,16,17}

En la Tabla 3 se muestran indicaciones autorizadas en España para los ACODs, junto con su posología que, será diferente, en función de su indicación:

- *Prevención del ictus y de la embolia sistémica* en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo: ictus, ataque isquémico transitorio, edad \geq 75 años, insuficiencia cardíaca, hipertensión y diabetes mellitus.
- *Tratamiento trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de recurrencias de la TVP y la EP* en adultos.
- *Prevención primaria del tromboembolismo venoso (TEV)*, a excepción del edoxabán, en adultos sometidos a cirugía de remplazo de cadera o rodilla.

Además de las indicaciones que se reflejan en la tabla 3, el rivaroxabán cuenta con otra adicional: administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes adultos tras síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados.

La posología de los ACODs no solo depende de la indicación prescrita, sino también de las características clínicas del paciente, la edad o el tratamiento concomitante con otros fármacos. En la Tabla 4 se indica el ajuste posológico que hay que realizar para cada caso.

En el ajuste resulta fundamental el estado de la función renal, pues los ACODs se eliminan por vía renal en proporción variable, lo que puede provocar acumulaciones y condicionar un incremento de riesgo hemorrágico en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, antes de su prescripción es necesario valorar la función renal, determinando el aclaramiento de creatinina. Particularmente, es crítico para el dabigatrán que, al eliminarse en un 80% por esta vía, está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$)^{14,18}. Apixabán, rivaroxabán y edoxabán pueden utilizarse en pacientes con CrCl entre 15-30ml/min. con previo ajuste de dosis^{15,16,17}

Tabla 3. Indicaciones y posología de los ACODs^{14,15,16,17}.

	Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica de remplazo completo de rodilla o cadera	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular (FANV), con uno o más factores de riesgo tales como ictus o ataque isquémico transitorio previos; edad \geq 75 años, IC, DM, HTA	Tratamiento y prevención de trombosis venosa profunda (TVP) y de embolia pulmonar (EP) en adultos
Dabigatrán 75,110 y 150mg	110 mg 1-4 horas tras intervención Dosis de mantenimiento el primer día tras intervención: 220 mg / 24h Dosis de mantenimiento: -Tras artroplasia de rodilla programada: 10 días -Tras artroplasia de cadera programada: 28-35 días	150mg/12h Para prevención del ictus en fibrilación auricular: Continuar con el tratamiento a largo plazo	150mg/12h tras tratamiento anticoagulante parenteral durante mínimo 5 días La duración del tratamiento (mínimo 3 meses) depende de los factores de riesgo transitorios y permanentes individuales
Apixabán 2,5 y 5mg	2'5mg/12h	5mg/12h	Tratamiento TVP y EP: 10mg/12h 7 días, seguida 5mg/12h (dosis máxima diaria de 10mg) Profilaxis TVP y EP: 2,5mg/12h tras 6 meses de tratamiento (dosis máxima diaria 5mg)
Edoxabán 15,30 y 60mg	No indicado	60mg/24h tratamiento a largo plazo	60 mg/24h tras anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días
Rivaroxabán 2,5, 10,15 y 20mg	10mg/24h pasadas 6-10 horas tras intervención Cirugía mayor de cadera: 5 semanas Cirugía mayor de rodilla: 2 semanas	20mg/24h	Días 1-21: 15mg/12h Día 22 en adelante: 20mg/24h Después de 6 meses: 10 o 20mg/24h

Tabla 4. Ajuste de posología de los ACODs.^{14,15,16,17}

Ajuste de dosis:			
	Profilaxis de tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica de remplazo completo de rodilla o cadera	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en fibrilación auricular no valvular (FANV)	Tratamiento y profilaxis de trombosis venosa profunda (TVP) y de embolia pulmonar (EP) en adultos
Dabigatrán 75,110,150mg	En insuficiencia renal (IR) moderada, tratamiento concomitante con amiodarona, verapamilo o quinidina o pacientes ≥ 75 años: 75 mg 1-4 horas tras intervención Dosis de mantenimiento: 150mg/ 24h	Reducción recomendada en pacientes ≥ 80 años, y que reciben verapamilo concomitante: 110mg/12h Se considera reducción de la dosis en pacientes con 75-80años, IR moderada, gastritis, esofagitis, reflujo gastroesofágico, otros pacientes con mayor riesgo de hemorragia: Dosis diaria 300mg o 220 según evaluación individual de riesgo tromboembólico y hemorrágico	
Edoxabán 15,30,60mg		IR moderada o grave, peso corporal ≤ 60 kg, uso concomitante inhibidores de la glucoproteína P (ketoconazol, ciclosporina, eritromicina...): 30mg/24h	
Apixabán 2,5, 5mg Comprimidos recubiertos con película		Reducción de dosis en pacientes con dos de estas características: edad ≥ 80 años, peso ≤ 60 kg, o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dL 2,5mg dos veces al día en FANV	
Rivaroxabán 2,5; 10,15,20mg Comprimidos recubiertos con película			IR moderada o grave 15mg dos veces al día 3 semanas Tratamiento de continuación: 20mg/24h

1.4.2 Contraindicaciones e interacciones de los ACODs^{11,14,15,16,17}

Las principales contraindicaciones de los ACODs se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 5. Contraindicaciones de los ACODs.^{14,15,16,17}

Hipersensibilidad al principio activo
Hemorragia activa significativa
Lesiones o patologías que incrementan el riesgo de sangrado: úlcera gastrointestinal, aneurisma vascular, daño cerebral reciente...
Trombosis asociada a síndrome antifosfolípido
Cirugía o procedimientos invasivos con riesgo moderado o alto de sangrado
Lactancia y embarazo
Insuficiencia renal aguda y/o grave, y/o terminal
Insuficiencia o alteración hepática grave

Las interacciones de los ACODs son pocas y más predecibles y manejables que las de los AVK. No obstante, estos agentes son sustratos de la glucoproteína P (Gp-P), por lo que no se recomienda su uso concomitante con inhibidores de la Gp-P, como son los antimicóticos azólicos (ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol), la ciclosporina o los inhibidores de la proteasa del VIH (ritonavir); y tampoco con inductores de la Gp-P (carbamazepina, fenitoína, rifampicina o hipérico).

Por otro lado, los inhibidores del factor Xa, son metabolizados en parte por el citocromo P450, por lo que se pueden producir interacciones cuando se toman juntamente con inductores (fenitoína, la carbamazepina o el fenobarbital) o inhibidores (ritonavir, ketoconazol, itraconazol, posaconazol o voriconazol) del citocromo, en concreto del CYP3A4.

Igualmente, cabe destacar que su uso conjunto con antitrombóticos, incrementa el riesgo de hemorragia. Es el caso de los antiagregantes plaquetarios (clopidrogel, abxicimab, ticlopidina, dipiridamol...) o de los trombolíticos (alteplasa, tenecteplasa) y que obliga a extremar la vigilancia, si está contraindicada su asociación con otros anticoagulantes (AVK o heparina). También debe tenerse cuidado si los pacientes reciben tratamiento con ISRS, IRSN o AINEs.

1.4.3 Tratamiento con ACODs

La fibrilación auricular no valvular (FANV) es la arritmia cardiaca más frecuente en la población y una de las causas más importantes de accidente cerebrovascular. La tasa anual de ictus isquémico en pacientes con FANV es del 5% y supera el 23% en mayores de 80 años^{9,19}. No obstante, no todos los pacientes con FANV son anticoagulados, pues se trata de una medida no exenta de riesgos. Por tanto, la decisión de iniciar o no un tratamiento antitrombótico se debe tomar de manera individualizada a partir de una predicción específica del riesgo trombótico y hemorrágico de cada paciente con ayuda de las escalas de estratificación. La escala CHA₂DS₂-Vasc fue propuesta en el 2009 e incorpora otros 8 factores de riesgo evaluables (Tabla 6)²⁰.

Tabla 6. Factores clínicos de riesgo de accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio y embolia sistémica en la escala de riesgo CHA₂DS₂-Vasc²⁰

Escala CHA₂DS₂-Vasc	
	Puntuación
C: Insuficiencia cardiaca	1
H: hipertensión arterial	1
A: Edad > 75 años	2
D: Diabetes mellitus	1
S: Ictus (antecedentes)	2
V: Enfermedad vascular	1
A: Edad 65-74 años	1
S: Sexo femenino	1

El computo de este riesgo permite determinar si el paciente requiere o no tratamiento con anticoagulante o antiagregante:

- Valor = 0: Riesgo bajo; tratamiento con antiagregantes plaquetarios
- Valor = 1: Riesgo moderado; tratamiento con antiagregantes o AVK
- Valor \geq 2: Riesgo moderado alto o muy alto; tratamiento con ACODs

Esta evaluación del riesgo tromboembólico resulta fundamental para la decisión de instaurar o no una terapia antitrombótica, pero también lo es la evaluación simultánea del

riesgo de hemorragia, cuantificada mediante la escala HAS-BLED²¹; de manera que, si la puntuación obtenida es igual o superior a 3, el riesgo de hemorragia es alto (Tabla 7).

Este hecho no supone la contraindicación del tratamiento anticoagulante, sino que informa de la necesidad de llevar un control preciso sobre los pacientes y estimar si es necesaria la sustitución del antagonista de la vitamina K por un fármaco más seguro tipo ACOD.

Tabla 7. Características clínicas del sistema de puntuación de sangrado HAS-BLED

Escala HAS-BLED	
	Puntuación
H: Hipertensión arterial	1
A: Alteración de la función hepática o renal	1 o 2
S: Ictus o accidente isquémico transitorio	1
B: Antecedentes de sangrado	1
L: INR lábil	1
E: Edad >65 años	1
D: Fármacos o alcohol	1 o 2

1.4.4 Candidatos de financiación para anticoagulación con ACODs

El hecho de que los ACODs presenten varias indicaciones terapéuticas, diferentes dosis, contraindicaciones e interacciones hacen que su aplicación en la práctica clínica sea compleja. Por este motivo, la AEMPS emitió un informe de posicionamiento en 2016, que continúa vigente, en el que recomiendan criterios de utilización comunes para todo el Sistema Nacional de Salud (SNS) basados en la evidencia científica y en el consenso del grupo multidisciplinar, para la utilización de estos fármacos en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular¹⁰.

Los pacientes que cumplan los criterios aprobados para la utilización de los ACODs (Tabla 8) podrán ser incluidos en la prestación del SNS, pero solo para la indicación de la profilaxis de los eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, y para el caso del rivaroxabán, además, en la prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes

adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla por un máximo de 30 días. Por su parte, el Servicio Canario de Salud establece, además, que la autorización de financiación del ACOD para estas indicaciones, estará sujeta, mediante visado, a reservas singulares y a las condiciones de prescripción y dispensación de los medicamentos^{22,23}, condicionando su aprobación a que la prescripción sea realizada por un médico especialista relacionado con las indicaciones autorizadas (Cardiólogo, neurólogo, internista, hematólogo, cirujano cardiovascular y traumatólogo)²⁴.

Tabla 8. Criterios para los pacientes candidatos a tratamiento con ACODs

1. Presencia de FANV con indicación de tratamiento anticoagulante
2. Ausencia de contraindicaciones generales para su uso
3. Presencia en los pacientes de al menos una de las situaciones clínicas siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica a los AVK - Antecedentes de hemorragia intracraneal excepto durante la fase aguda - Ictus isquémico con alto riesgo de hemorragia intracraneal - Tratamiento con AVK que sufren episodios tromboembólicos arteriales graves a pesar de un buen control de INR. - Imposibilidad de acceso al control INR convencional
4. Ausencia de contraindicación específica para los ACODs
5. Capacidad de entender el riesgo/beneficio de la anticoagulación y/o atención familiar que lo entienda
6. Historia de buen cumplimiento terapéutico previo que permita de forma razonable la buena adaptación a las instrucciones del nuevo tratamiento
7. Posibilidad fiable del seguimiento periódico de los controles que sean necesarios.

Ante estas restricciones de prescripción, que limitan el empleo de los ACODs, se ha generado una corriente de opinión entre los expertos sobre la importancia de actualizar el informe de posicionamiento terapéutico^{10,2}. La creciente evidencia científica que llega de la literatura internacional y las recomendaciones de distintas sociedades médicas internacionales^{19,25}, revelan ventajas de los ACODs frente a los AVK como fármacos de elección en pacientes con FANV que precisan anticoagulación oral. La mayoría de expertos abogan por una flexibilidad de prescripción bajo la batuta de las guías clínicas^{26,27} y por la supresión de los visados.

Los visados son, incluso, más restrictivos de lo que establece la ficha técnica de los medicamentos y lo recogido en las guías de práctica clínica de las sociedades científicas, puesto que exigen que se limite su uso a pacientes que ya han padecido uno o dos ictus²⁷. Se consideran una traba económico-administrativa, ya que, aunque los ACODs resultan mucho más caros que los AVK, recientes estudios de farmacoeconomía sugieren beneficios coste/eficacia para los ACODs en ciertas poblaciones de pacientes, como aquellos con mal control del INR en los que el uso de los AVK esté contraindicado¹⁹.

2. Objetivo

El objetivo de este trabajo ha sido evaluar el uso de los ACODs en pacientes hospitalizados.

3. Material y Método

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional descriptivo, en pacientes ingresados en el Hospital Universitario N.ª S.ª de la Candelaria de Santa Cruz de Tenerife que se encontraban bajo tratamiento con ACODs, durante los meses de febrero y marzo de 2021.

Se incluyeron todos los pacientes que estuvieran en tratamiento con alguno de los cuatro ACODs actualmente comercializados en nuestro país (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y dabigatrán) mediante el programa de prescripción electrónica del Servicio de Farmacia Hospitalaria Farmatools®. Se realizaron cuatro cortes con un intervalo de una semana: el día 15 de febrero, el día 22 de febrero, el día 1 de marzo y el día 8 de marzo de 2021. Se excluyeron las duplicidades de pacientes en alguno de los cortes realizados.

Se revisaron los datos de los 55 pacientes incluidos en este estudio, evaluando sus valores de aclaramiento renal (para poder valorar posibles ajustes de dosis) a través del programa Openlab®. A continuación, se analizaron sus historias clínicas mediante el programa Selene®, recopilando información relevante sobre distintas variables a estudiar.

A partir de la consulta de las historias clínicas de los pacientes seleccionados se analizaron las siguientes variables:

- Edad
- Sexo
- ACOD prescrito
- Servicio médico prescriptor
- Enfermedad base y Comorbilidades
- Medicación concomitante

Los datos obtenidos se registraron en una hoja de cálculo Excel (Anexo 1).

Finalmente, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre los ACODs, recopilando información sobre indicaciones, posología, interacciones, contraindicaciones, criterios de prescripción, recomendaciones de su uso en la práctica clínica y antídotos. Para ello se recurrió a bases de datos como PubMed, ScienceDirect, Elsevier o PQ, y también se extrajo información de páginas web de instituciones oficiales como la de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la de la Sociedad Española de Hemostasia y trombosis o la del Servicio Canario de Salud.

4. Resultados y discusión

Con respecto al sexo de los pacientes de este estudio (Figura 2), se aprecia que, de un total de 55 pacientes, 34 son mujeres y 21 son hombres, un 62 y 38%, respectivamente. Si analizamos cada ACOD individualmente, el tratamiento con dabigatrán es el único en el que el corte de hombres y mujeres es equivalente.

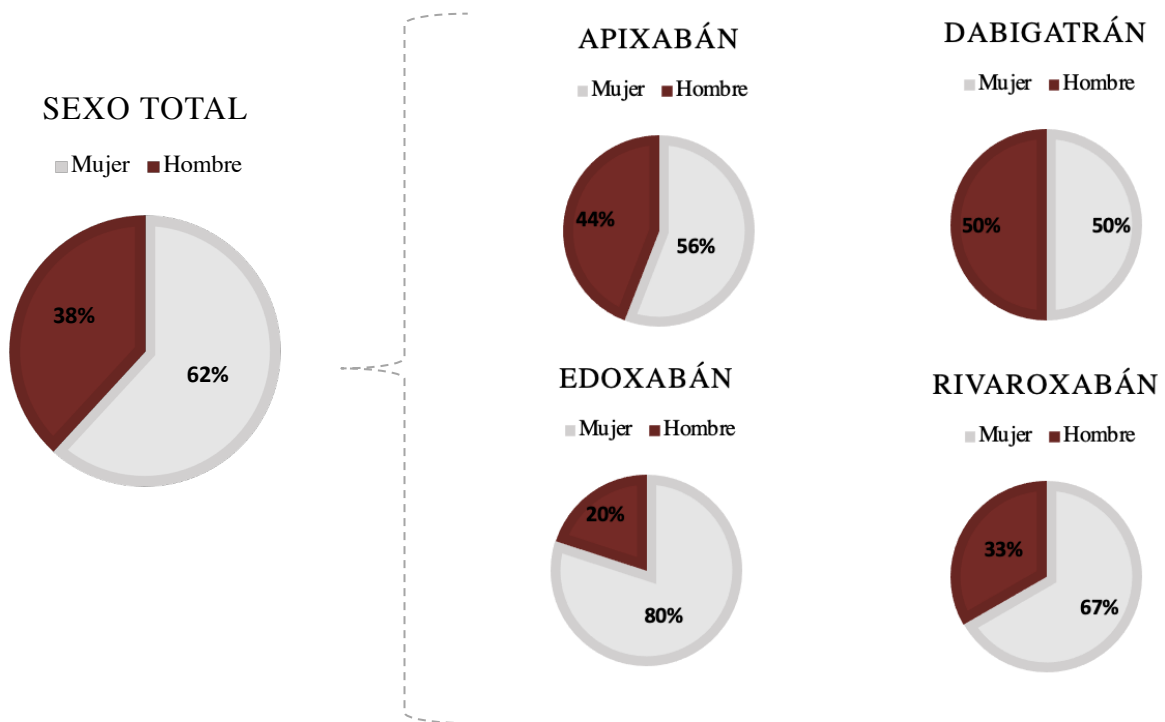


Figura 2. Sexo de los pacientes totales y por ACOD.

En lo concerniente a la edad de los pacientes, se observa en la Figura 3 que el 80 % son mayores de 75 años, lo cual es lógico ya que uno de los requisitos que deben reunir los pacientes para ser candidatos al tratamiento con ACODs en la prevención del ictus y de la embolia sistémica en la FANV es ser mayor de 75 años (Tabla 3)¹⁰.

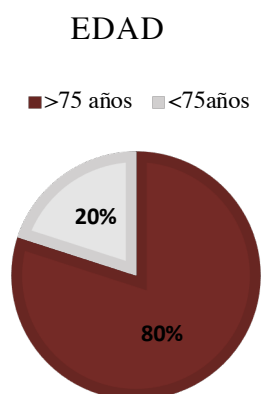


Figura 3. Edad de los pacientes.

En cuanto a la prescripción de los ACODs (Figura 4), el agente más prescrito ha sido con mucha diferencia el apixabán, con 34 pacientes de un total de 55, lo que supone un 62% del total de prescripciones, y el que menos, el edoxabán, con solo dos prescripciones (4%). Esta preferencia por el apixabán se debe probablemente a su perfil de seguridad más favorable, ya que es el ACOD con menor riesgo de hemorragia gastrointestinal²⁷ y con una menor eliminación por vía renal, un 27% (Tabla 2).

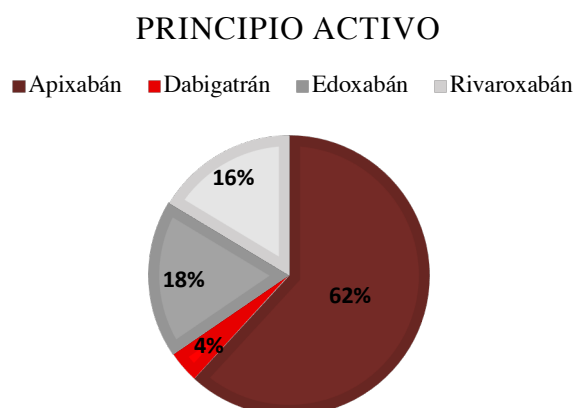


Figura 4. Principio activo prescrito.

Respecto al Servicio Médico Prescriptor (Figura 5), destacan, por encima del resto, Medicina Interna con 24 prescripciones (44%) y Cardiología con 19 (34%). Ambos servicios suponen un 78% del total de todas las prescripciones.

SERVICIO PRESCRIPTOR

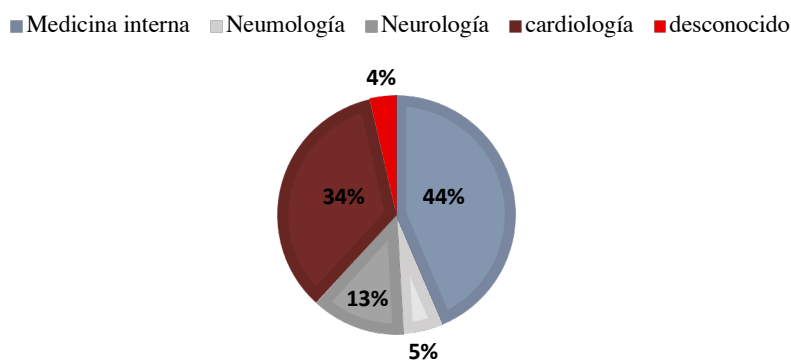


Figura 5. Servicio médico prescriptor del ACOD.

En la Figura 6, se presentan los resultados del aclaramiento de creatinina. Siendo < 60 ml/min en el 69% de los pacientes, lo que implica la presencia de cierto grado de insuficiencia renal (IR). La IR de esos pacientes resultó ser mayoritariamente leve-moderada (51-60 ml) en un 29% de los casos, moderada-grave (31-50 ml/min) en un 16% de los casos, y grave (<30 ml/min) en un 24% de los casos²⁶. El conocimiento de los valores de aclaramiento de creatinina es fundamental en caso de IR, ya que en muchos casos hay que realizar un ajuste posológico, lo cual es particularmente importante para el caso del dabigatrán, pues el 85% es excretado por vía renal¹⁴.

ACLARAMIENTO DE CREATININA

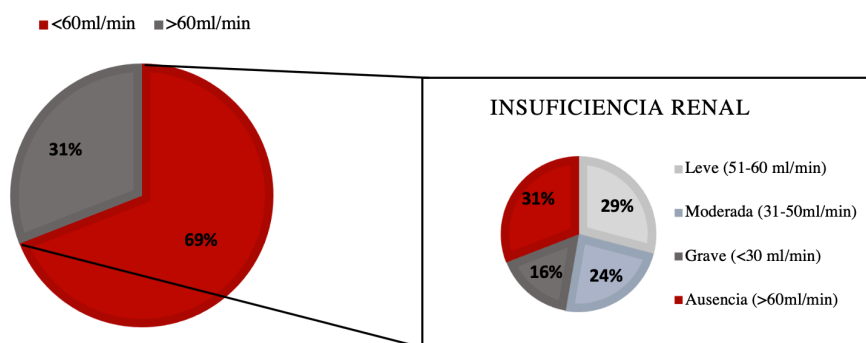


Figura 6. Aclaramiento de creatinina y análisis de presencia o ausencia de IR en los pacientes del estudio.

Se realizaron un total de 26 ajustes de dosis (47.3% del total de pacientes), de los cuales dieciséis pacientes corresponden al apixabán, 61.5% del total de ajustes, cuatro al edoxabán (15.4%), cuatro al rivaroxabán (15.4%) y dos al dabigatrán (7.7%) (Figura 7).

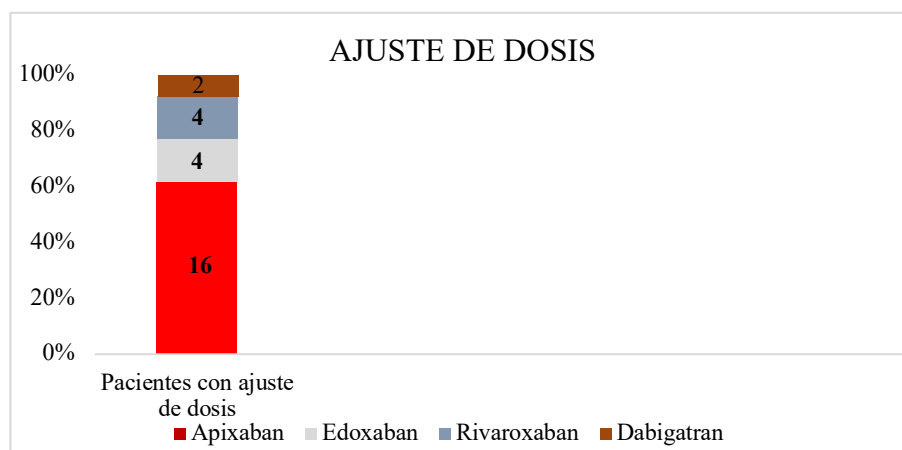


Figura 7. Ajuste de dosis de ACODs.

Los ajustes realizados en estas personas lo fueron en base a problemas de IR, a edad > 80 años (apixabán y dabigatrán) o bien a pesos < 60 kg (apixabán y edoxabán), tal como se especifica en la Tabla 4. La IR está frecuentemente asociada al incremento de edad y este grupo de pacientes son personas en su mayoría con una edad superior a los 75 años. Así, por ejemplo, los únicos dos pacientes con dabigatrán de este estudio, presentaban ajuste de dosis porque su edad era superior a los 80 años y además presentaban una IR moderada.

Respecto a la enfermedad base y las comorbilidades presentes en los pacientes de este estudio, se observa en la Figura 8 que el 93% de los pacientes presentan indicación en prevención de ictus en FANV, mientras que el restante (7%), cuatro pacientes (3 apixabán y 1 rivaroxabán) indicación de tratamiento en TVP y EP.

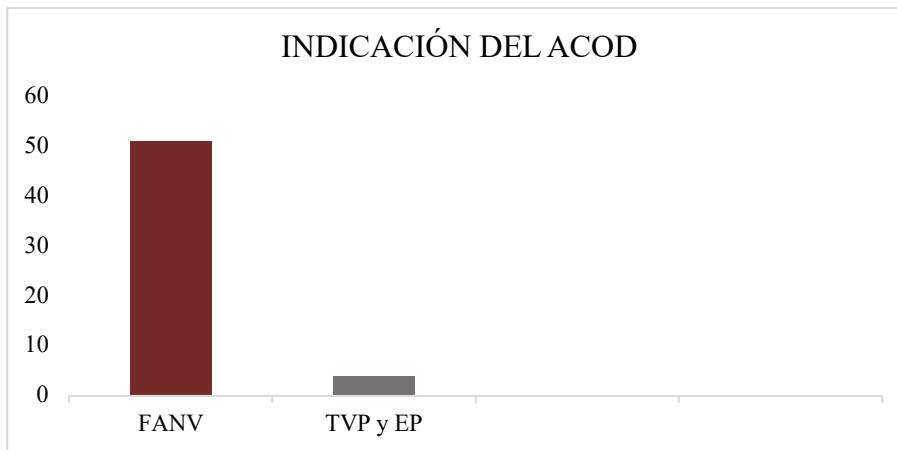
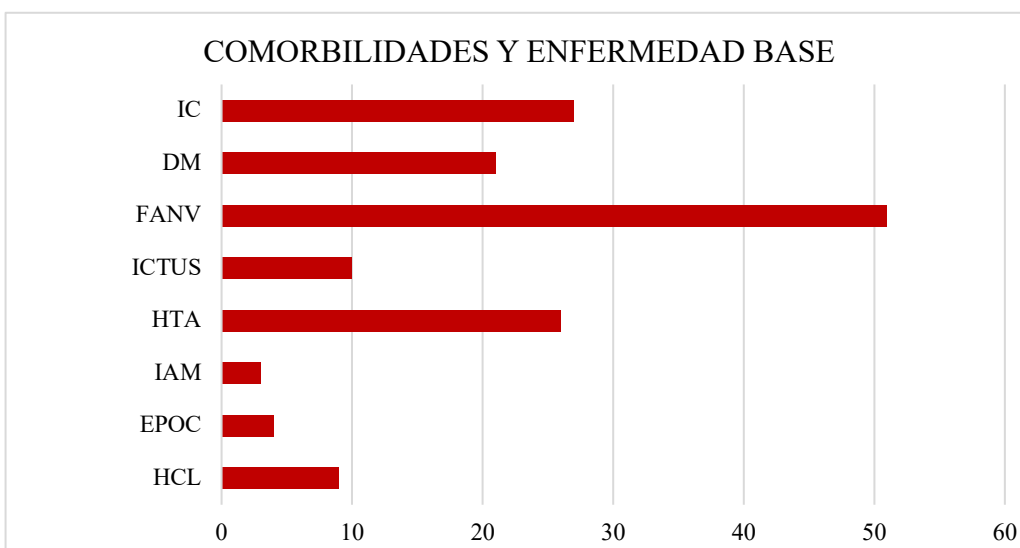


Figura 8. Indicación del ACOD en los pacientes del estudio.

Estos resultados obedecen probablemente a la mayor prevalencia de la FANV frente a las otras dos indicaciones de los ACODs y también posiblemente a que éstos solo están financiados por el SCS para la indicación de la FANV (con uno o más factores de riesgo de los siguientes: ictus o ataque isquémico, transitorio, edad mayor o igual a 75 años, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipertensión)¹⁰.

En la Figura 9 se exponen las comorbilidades de los pacientes de este estudio. Se trata de pacientes pluripatológicos, algo condicionado fundamentalmente por su elevada edad. Entre las múltiples comorbilidades destacan muy por encima del resto la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus con 27, 26 y 21 casos, respectivamente. Diez pacientes habían sufrido un ictus previo a su ingreso.

Figura 9. Comorbilidades y enfermedad base.



Finalmente, en la Figura 10 se muestra la medicación concomitante de los pacientes del estudio. Pese a tratarse de plurimedicados, no se registra ningún tratamiento con fármacos que supongan una contraindicación absoluta con los ACODs, como los antimicóticos azólicos (por ejem., ketoconazol, itraconazol...) o los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejem., rítonavir).

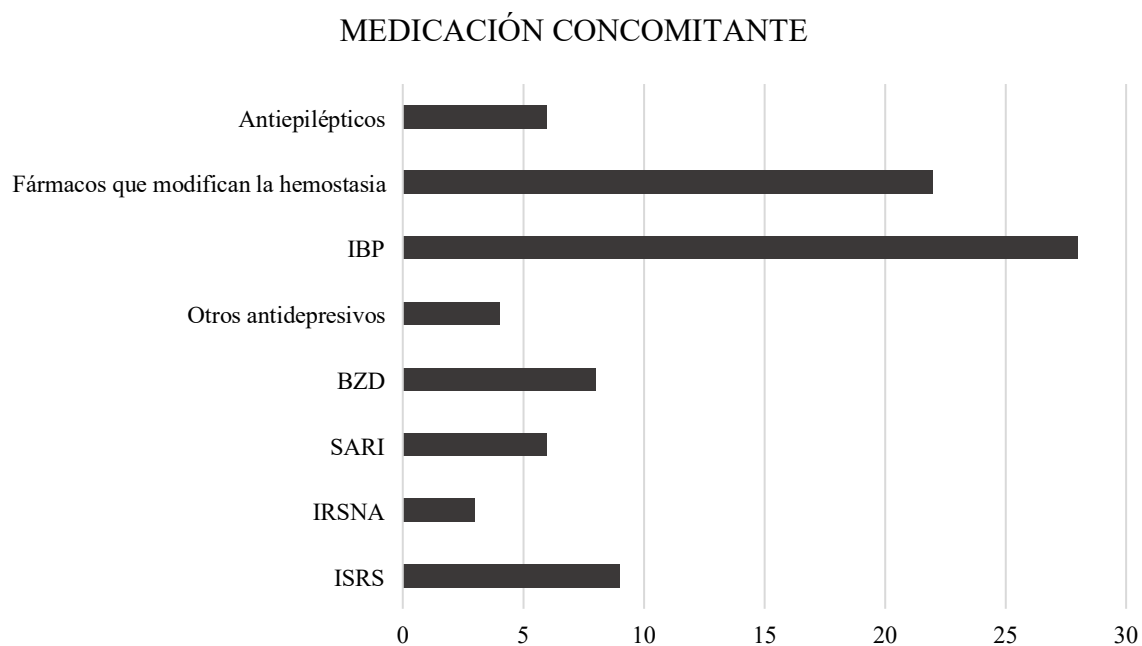


Figura 10. Medicación concomitante de los pacientes incluidos en el estudio.

El grupo de fármacos predominante es el de los IBP, consumidos en un total de 28 pacientes, algo quizás lógico ya que están indicados en pacientes con riesgo o antecedentes de sangrado gastrointestinal, edad avanzada y consumo de fármacos gastrolesivos. No obstante, los IBP no presentan interacciones significativas con los ACODs.

Otros fármacos cuantitativamente importantes son los que modifican la hemostasia, como el AAS, paracetamol o antiagregantes plaquetarios, como clopidrogel, con un total de 22 casos. En general, todos estos pacientes presentan una patología cardiovascular compleja que frecuentemente obliga al empleo de este tipo de agentes.

Por último, también destaca el uso de fármacos antidepresivos (ISRS, ISRNA, SARI y otros), benzodiacepinas y antiepilépticos, que en principio su asociación con los ACODs no genera interacciones importantes, pero, dada la situación pluripatológica y plurimedicada de estos pacientes, deben igualmente extremarse las precauciones.

5. Conclusiones

1. Los ACODs suponen una alternativa a los AVK al presentar una farmacocinética más predecible, mayor rapidez de acción, escasas interacciones con medicamentos y alimentos, así como un amplio intervalo terapéutico que permite una mayor seguridad y mejor control de la coagulación no deseada sin necesidad de monitorización de laboratorio.
2. Pese a las contrastadas ventajas de los ACODs frente a los AVK en la FANV, su implantación no ha alcanzado aun las previsiones iniciales por la prudencia que impone su todavía la insuficiente experiencia clínica.
3. El apixabán fue el agente más prescrito entre los ACODs, con un 62% del total de prescripciones, probablemente en base a su perfil de seguridad más favorable.
4. El 93% de los pacientes presentaban como enfermedad base la FANV, frente al 7% que tenía indicación para TVP y EP.
5. Los ACODs son ampliamente eliminados por el riñón por lo que es muy importante determinar la función renal de los pacientes antes de su prescripción y proceder, en caso necesario, al ajuste posológico para evitar así una acumulación muy peligrosa, algo que se acentúa en la FANV al tratarse de personas mayores y con más riesgo de presentar IR; de hecho, el 69% de los pacientes del estudio presentaban algún grado de IR. Del total de los 55 pacientes, en veintiséis se realizó ajuste de dosis.
6. Los pacientes predominantes son personas mayores de 75 años, pluripatologías y polimedicadas, destacando como comorbilidades la HTA, la IC y la DM, y como fármacos concomitantes los IBP, los modificadores de la hemostasia y los antidepresivos.
7. Por último, las nuevas evidencias científicas, la experiencia clínica acumulada y las recomendaciones de distintas sociedades médicas internacionales, abogan por una mayor flexibilidad en la prescripción de los ACODs como fármacos de elección en pacientes con FANV.

6. Referencias bibliográficas:

Referencias por orden de aparición según Vancouver:

1. Katzung, Bertram G. *Farmacología básica y clínica*, 14e [Monografía en línea]. México: McGraw; 2018 [consultado 29 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://accessmedicina-mhmedical-com.accedys2.bbtck.ull.es/book.aspx?bookid=2734>
2. Guerrero B, López M. Generalidades del sistema de la coagulación y pruebas para su estudio. *Invest. Clín [Revista en línea]* 2015 [Consultado 29 de febrero de 2021] 56(4): 432-454. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332015000400010&lng=es
3. Grimaldo FA. Fisiología de la hemostasia. *Rev Mex de Anestesiología [Revista en línea]* 2017 [Consultado 15 de marzo de 2021] 40(2): 398-400. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cmas172b.pdf>
4. Furie B. Mechanisms of Thrombus Formation. *New Engl J Med [Revista en línea]* 2008 [15 de marzo de 2021] 359 (9): 938-9. Doi:[10.1056/NEJMra0801082](https://doi.org/10.1056/NEJMra0801082)
5. Fernández J. Diagnóstico de hipercoagulabilidad. *Rev Clin Esp [Revista en línea]* 2001 [consultado 15 de marzo 2021] 201(1):30-2. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-diagnostico-hipercoagulabilidad-articulo-10022683>
6. Berkovits A, Mezzano D. Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol [Revista en línea]* 2017 [Consultado 21 marzo 2021] 36(3): 254-63. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v36n3/0718-8560-rchcardiol-36-03-00254.pdf>
7. Molina D, Campos M, Núñez A. Historia de los anticoagulantes y su uso clínico en el presente. *Rev Med Sinerg. [Revista en línea]* 2020 [Consultado 21 de marzo 2021] 5(2):e365. Doi: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i2.365>

8. Hunt BJ, Levi M. Engineering Reversal, Finding an Antidote for Direct Oral Anticoagulants. *New Engl J Med*. [Revista en línea] 2016 [Consultado 21 de marzo de 2021] 375(12):1185-1186. Doi: <https://doi.org/10.1056/nejme1610510>.
9. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. [Revista en línea] 1991 [Consultado 15 de abril 2021] 22:983-8. Doi: [10.1161/01.str.22.8.983](https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983)
10. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. [base de datos en línea] 2016 [Consultado 10 de abril 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/criterios-anticoagulantes-orales.pdf>
11. Mekaj YH, Mekaj AY, Duci SB, Miftari EI. New anticoagulants: their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Their Clin Risk Manag* [Revista en línea]2015 [Consultado 21 marzo de 2021] 11: 967-977. Doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
12. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idarucizumab (Praxbind®) como antídoto específico para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán en situaciones de urgencia. [base de datos en línea] 2016 [consultado el 14 de marzo 2021] Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idarucizumab-Praxbind-anticoagulantes-orales.pdf>
13. Connolly S, Milling T, Eikelboom J, Gibson C, Curnutte J, Gold A et al. Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *New Engl J Med*. [Revista en línea] 2016 [Consultado 15 de abril 2021] 375(12):1131-2. Doi: [10.1056/NEJMoa1607887](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607887).
14. CIMA [base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Pradaxa®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Consultado 2,4,5 y 6 abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/08442005/FT_0844_2005.html.pdf

15. CIMA [base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Lixiana®. Ficha técnica o resumen de las características del producto . [Consultado 2,4,5 y 6 abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/115993001/FT_11599_3001.pdf
16. CIMA [base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Xarelto®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Consultado 2,4,5 y 6 abril 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_es.pdf
17. CIMA [base de datos en línea]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Eliquis®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Consultado 2,4,5 y 6 abril 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11691002/FT_116910%2002.pdf
18. Páramo, J. Estado actual de la anticoagulación. Nuevas estrategias preventivas y terapéuticas. *Medicine* [Revista en línea] 2013 [Consultado 14 de mayo 2021]11(46): 2723-9. Doi: [10.1016/S0304-5412\(13\)70690-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70690-5)
19. Anguita, M., Dávalos, A, López de Sá, E., Mateo, J., Monreal, M., Oliva J., Polo J. Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular no valvular: cómo mejorar su uso en España. *Semergen* [Revista en línea] 2019[Consultado 15 de abril 2021] 45(2):109-116. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.008>
20. Pérez J, Esteve MA, Roldán V, Valdés M, Martín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol Supl*. [Revista en línea] 2016 [Consultado 15 de abril 2021] 16(A): p25-32. Disponible en: <https://www.revespcardiolo.org/es-escalas-evaluacion-del-riesgo-tromboembolico-articulo-S1131358716300115>
21. Sociedad Española de Medicina Interna [Sede Web] Barcelona: SEMI; 2012 [Consultado 15 de abril 2021]. Protocolos: Nuevos retos en fibrilación auricular; [capítulo 6]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/protocolos/protocolos-nuevos-retos-en-fibrilacion-auricular>

22. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al.
Actualización centrada en 2012 de las Guías de las ESC para el tratamiento de la fibrilación auricular. Eur. Heart. J [Revista en línea] 2012 [Consultado 14 de mayo 2021] 14:1385-413. Doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs253>
23. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. [Sede Web] Madrid: SETH; 2020 [Consultado 14 de mayo 2021]. Guías: Actualización de las Recomendaciones del Control del Tratamiento Anticoagulante Oral (TAO). Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/guias-recomendaciones>
24. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios. (Boletín Oficial del Estado, número 177, de 25 de julio de 2015).
Disponible en:
<https://www.boe.es/eli/es/rdlg/2015/07/24/1/con>
25. Gobierno de Canarias [Sede Web] Canarias: SCS; 2016 [Consultado 16 de mayo 2021]. Protocolo de coordinación del tratamiento anticoagulante. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=caeddddec-826b-11eb-9d70-f5b1fbc874b&idCarpeta=836a31bf-a72b-11dd-b574-dd4e320f085c>
26. Caro L, Teruel JL, Escribano MJ, Mateu LM. Protocolo local consensuado para un adecuado manejo de la enfermedad renal crónica en Atención Primaria. Semergen (Medicina de Familia) [Revista en línea] 2008 [Consultado 16 de mayo 2021]34 (2): 97-103. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1138-3593\(08\)71858-6](https://doi.org/10.1016/S1138-3593(08)71858-6)
27. Diego B. ACOD: los expertos coinciden en pedir eliminar los visados y revisar el IPT. Diariefarma [Internet]. 2020 [consultado 20 de mayo 2021] Disponible en: <https://www.diariefarma.com/2020/11/28/acod-los-expertos-coinciden-en-pedir-eliminar-los-visados-y-revisar-el-ipt>

7. Anexos

Anexo 1. Tabla de recogida de datos de los pacientes hospitalizados seleccionados

Anticoagulante Oral	Código paciente	Indicación	Servicio prescriptor	Sexo	Edad	Creatinina	Aclar. Creat.	Enfermedad base y comorbilidades	Tto concomitante
Apixaban 2,5 mg	A1	FANV	CARDIO	H	84	2,67	22	Fibrilación auricular permanente (FA), Insuficiencia cardiaca crónica (ICC), Hiperuricemia, Hipotiroidismo subclínico, Hipercolesterolemia, obesidad III.	Alopurinol, Calcifediol, Clortalidona, IBP, Paracetamol, Torasemida.
	A2	FANV	MIR	H	84	1,65	39	FA, ICC descompensada, Hipertensión (HTA), DM2, Dislipemia, portador de marcapasos, Apendicectomía, Enfermedad de Alzheimer.	Domperidona, Donepezilo, Duodart, Metformina, Paracetamol, Sertralina, Torasemida.
	A3	FANV	MIR	H	74	1,09	>60	FA, ICC, DM2, Cáncer de pulmón, Nefropatía crónica, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia.	Bisoprolol, Esclicarbazepina, IBP, Metformina, Motilium, Paracetamol, Rosuvastatina, inhaladores.
Apixabán 5 mg	A4	FANV	MIR	M	65	1,18	>60	FA, ICC, DM2.	Amlodipino, Atorvastatina, Azatioprina, Furosemida, IBP, Insulina, Prednisona, Paracetamol, Ramipril, Semaglutida, Sertralina, Tacrolimus, Tamsulosina, inhaladores.
	A5	TEP	MIR	M	72	0,49	>60	Tromboembolismo pulmonar (TEP), ICC, Hipercolesterolemia, DM2, HTA, Nódulo tiroideo.	Bisoprolol, Digoxina, IBP, Insulina, Levetiracetam Lorazepam, Paracetamol, Sintrom, Trazodona, Valsartán.
	A6	FANV	MIR	M	79	1	53	FA, ICC, Infarto Agudo de Miocardio (IAM), HTA, Obesidad mórbida, Bronquitis asmática, Hipercolesterolemia, Artrosis.	Ácido acetilsalicílico (AAS) , Atorvastatina, Clopidogrel, Duloxetina, Espironolactona, IBP, Paracetamol, Pregabalina, Tapentadol.

																				Bisoprolol, Dapagliflozina, Insulina, IBP, Paracetamol, Sertralina, Simvastatina, Torasemida, Trazodona.
A7	TEP		M	83	0,86	>60														TEP, ICC, HTA, DM2, portador de marcapasos, obesidad, IAM.
A8	FANV	MIR	M	76	1,03	53														Amlodipino, Candesartán, Metoprolol, Mirtazapina, IBP, Paracetamol.
A9	FANV	MIR	H	83	0,77	>60														Atorvastatina, Furosemina, IBP, Manidipino, Metformina, Paracetamol, Ramipril, Tamsulosina.
A10	FANV	MIR	M	66	1,11	52														Bisoprolol, Olmesartán.
A11	FANV	CARDIO	H	76	1,06	>60														Alprazolam, Betahistina, Clometiazol, Furosemina, IBP, inhaladores.
A12	FANV	MIR	M	82	1,01	52														Denosumab, Levotiroxina.
A13	FANV	MIR	M	72	2,51	18														Bisoprolol, Citalopram, Espironolactona, IBP, Levotiroxina, Paracetamol.
A14	FANV	MIR	H	81	1,62	40														Aldosterona, Bisoprolol, Eplerenona, Furosemina, Hierro, IBP, Paracetamol, Rampril, Tamsulosina, Velmetia.
A15	FANV	CARDIO	H	89	1,45	45														AAS, Bisoprolol, Mantinex.
A16	FANV	MIR	H	87	1,3	52														Alopurinol, Clortalidona, Duodart, Emconcor, Furosemina, Linagliptina, IBP, Patirómero, Quetiapina, Sertralina, Trazodona, Valsartán, Vortioxetina.
	Segundo corte (22/02)	Apixaban 2,5 mg																		

	A17	FANV	MIR	M	89	1,81	26	FA, ICC, DM2, HTA, portadora de marcapasos, Fibromialgia, cataratas.	Atorvastatina, Bisoprolol, IBP, Espironolactona, Fentanilo, Linagliptina, Metilprednisolona, Nilotil, Patexia, Paroxetina, Repaglinida, Torasemida, inhaladores.
		FANV	MIR	H	88	2,32	26	FA, ICC, DM2, Neo colon, insuficiencia respiratoria.	Alopinol, Amlodipino, Bisoprolol, Furosemida, IBP, Linagliptina, Ramipril.
	A19	FANV	CARDIO	H	73	1,21	58	Enfermedad vascular periférica (EAP), prótesis aórtica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI)-HTA.	Donepezilo, Emconcor, IBP, Levetiracetam, Sertralina, Simvastatina, Torasemida, Valproico, inhaladores.
		FANV	MIR	H	78	1,92	34	FA, ICC, HTA, DM2, Ictus en ACM derecha, Dislipemia, ERC, Cardiopatía isquémica crónica.	DESCONOCIDO.
	A21	FANV	NEURO	M	80	0,96	55	FA de novo, Gammapatía monoclonal, Dermatitis atópica.	Atorvastatina, Bisoprolol, Clometiazol, IBP, Levetiracetam.
	A22	FANV	MIR	M	84	1,01	52	FA, ICC, DM2, Osteoartritis, HTA, Hipercolesterolemia.	Atorvastatina, Bisoprolol, Clometiazol, Espironolactona, Febuxostat, Furosemida, Insulina, IBP, Linagliptina, Paracetamol.
	A23	FANV	MIR	H	50	0,95	>60	Hipercolesterolemia.	Atorvastatina, IBP, Paracetamol.
		FANV	MIR	M	96	0,89	58	FA, ICC, HTP, obesidad, insuficiencia respiratoria crónica.	Desvenlafaxina, Furosemida, Morfina, Paracetamol, Simvastatina, Tiamazol, inhaladores.
	A25	FANV	CARDIO	H	77	1,34	51	FA, degeneración macular, Hepatopatía alcohólica, Angina inestable, Miocardiopatía dilatada, insuficiencia renal (IR), Hiperplasia benigna de próstata (HBP).	Atorvastatina, Bisoprolol, Deltius, Digoxina, IBP, Paracetamol, Torasemida.
		FANV	CARDIO	M	82	1,36	37	FA, IC, Asma alérgica, Hernia hiato, HTA.	Atorvastatina, Amlodipino, Cinitaprida, Citalopram, IBP,

											Orfidal, Paracetamol, Trankimazin, inhaladores.
A27	FANV	NEURO	M	80	0,78	>60			FA, ICC, Ictus isquémico hemisférico izquierdo, Gammopatía monoclonal.	Atorvastatina, Bisoprolol, Clometizol, IBP, Levétracetam.	
A28	FANV	CARDIO	H	84	2,27	27			FA, ICC, Gota, obesidad.	Alopurinol, Clortalidona, IBP, Paracetamol, Torasemida.	
A29	FANV	MIR	M	91	0,63	>60			FA, DM2, HTA, obesidad, portadora de marcapasos, hernia hiatal.	Bisoprolol, Diltiazem, Furosemida, Insulina, IBP, Metformina, Niacardipino, Paracetamol, Quetiapina.	
A30	TEP	NEUMO	M	86	0,94	56			TEP Lobar inferior izquierdo, EPOC, fumador.	Citicolina, inhaladores.	
A31	FANV	CARDIO	M	91	1,06	48			FA, SCASEST, HTA, Flutter auricular, Asma obstructiva crónica.	Atorvastatina, Bisoprolol, Candesartán, Clopidogrel, Condroitina, Paracetamol, inhaladores.	
A32	FANV	CARDIO	M	74	1,09	49			FA, ICC, HTA, obesidad, miocardiopatía dilatada, HVI, ansiedad.	Bisoprolol, Desloratadina, Entresto, Furosemida, Metamizol.	
A33	FANV	NEURO	H	68	1,29	55			FA, Ictus, HTA, esquizofrenia, EPOC, DM2.	Atorvastatina, Bisoprolol, Bupropión, Candesartán, Citalopram, Lorazepam, Metformina, Olanzapina, Trazodona, Zolpidem.	
A34	FANV	CARDIO	M	80	1,02	52			FA, HTA, Cardiopatía isquémica, ITU, HVI, DM2, cáncer de colon.	AAS, Atorvastatina, Dapagliflozina, Furosemida, Insulina, Levotiroxina, Lormetazepam, Ranolazina, Sitagliptina, Valsartán.	

Apixaban 5 mg

	Anticoagulante Oral	Código paciente	Indicación	Servicio prescriptor	Sexo	Edad	Creatinina	Aclar. Creat.	Enfermedad de base y Comorbilidades	Tto concomitante
Primer corte (15/02)	Edoxaban 30 mg	E1	FANV	CARDIO	H	87	1,19	57	FA, ICC, insuficiencia venosa, Glaucoma, Hipercolesterolemia, dependiente para ABVD.	Bisoprolol, Clometiazol, Levodopa, Quetiapina, Trazodona.
		E2	FANV	CARDIO	M	80	0,69	>60	FA, ICC, Hipercolesterolemia, DM2, obesidad, HTA.	Bisoprolol, Fentanilo, Empagliflozina, Insulina, IBP, Metamizol, Repaglinida, Sitagliptina.
		E3	FANV	NEURO	H	75	1,37	50	FA, HBP, HTA, Ictus isquémico, reflujo gastroesofágico.	Atorvastatina, IBP, Ramipril, Ruscogenina.
		E4	FANV	NEURO	M	74	1,45	35	FA, HTA, Ictus isquémico agudo, dislipemia.	Bisoprolol, Enalapril, IBP.
		E5	FANV	CARDIO	M	78	0,5	>60	FA, HTA, DM2, Ictus.	Furosemida, IBP, Paracetamol, Zolpidem.
Cuarto corte (08/03)	Edoxaban 30 mg	E6	FANV	CARDIO	M	99	1,96	23	Taquicardia paroxística supraventricular por FA, Cardiopatía isquémica crónica.	Bisoprolol, Fentanilo, Furosemida, IBP.
		E7	FANV	CARDIO	M	92	0,76	>60	FA, EPOC, HTA, Fumadora.	IBP, Furosemida, Lorazepam, Simvastatina, inhaladores.
		E8	FANV	NEURO	M	90	0,5	>60	FA de novo, ictus isquémico agudo de circulación anterior derecha, Insuficiencia venosa crónica.	Atorvastatina, Bisoprolol, Enalapril, IBP, Paracetamol.

							M	83	1,17	43	FA, Accidente Isquémico Transitorio (AIT) en hemisferio izquierdo.	Amlodipino, Bisoprolol, Buprenorfina, Carvidopa/Levodopa, Donepezilo, Furosemida, Insulina, IBP, Metformina Paracetamol, Pravafenix.
								MIR	FANV			
							M	81	0,94	57	FA, DM.	Amlodipino, Atorvastatina, Bisoprolol, Empagliflozina, Paracetamol, Pridostigmina.

	Anticoagulante Oral	Código paciente	Indicación	Servicio prescriptor	Sexo	Edad	Creatinina	Aclar. Creat.	Enfermedad de base y Comorbilidades	Tto concomitante
Primer corte (15/02)	Rivaroxaban 15 mg	R1	FANV	CARDIO	M	89	1,58	30	FA, Miocardiopatía, HTA, insuficiencia venosa crónica.	Bisoprolol, Espironolactona, Furosemida, IBP, Lorazepam
		R2	FANV	MIR	H	78	1,3	53	FA, ictus isquémico crónico e ACP izquierda, EPOC, IC.	AAS, Alopurinol, Atorvastina, Bisoprolol, Furosemida, Valsartán.
		R3	FANV	NEURO	M	89	0,68	>60	FA, HTA, DM2, Hipercolesterolemia.	Citalopram, IBP, Metformina, Quetiapina.
Segundo corte (22/02)	Rivaroxaban 20 mg	R4	FANV	CARDIO	M	76	0,8	>60	FA, ICC, insuficiencia venosa, obesidad.	Amlodipino, Furosemida, IBP, Pregabalina, Tramador.
	Rivaroxaban 10 mg	R5	FANV	DESCONOCIDO	H	78	1,62	41	DESCONOCIDAS	Atorvastatina.
	Rivaroxaban 15 mg	R6	FANV	CARDIO	M	86	2,05	22	FA permanente.	Alopurinol, Amiodarona, Bisoprolol, Clortalidona, Digoxina, Furosemida, Ramipril, Rosuvastatina.

Tercer corte (1/03)	Rivaroxaban 15 mg	R7	FANV	MIR	M	95	1,94	22	FA, IC, Ictus isquémico, DM2, HTA.	Amlodipino, Clometiazol, Furosemida, IBP, Insulina, Linagliptina, Paracetamol.
										Amlodipino, Atorvastatina, Desvenlafaxina, Eprosartán, Furosemida, Levotiroxina, Lormetazepam, Metformina, Mir tazapina, Paracetamol, inhaladores.
	Rivaroxaban 20 mg	R8	FANV	NEUMO	M	77	0,7	>60	FA HTA, DM2, IC, EPOC.	
Cuarto corte (8/03)									TEP bilateral con signos de sobrecarga derecha.	
	Rivaroxaban 15 mg	R9	TEP	NEUMO	H	51	0,92	>60	Hipercolesterolemia.	Ebastel, Lormetazepam, inhalador.

	Anticoagulante Oral	Código paciente	Indicación	Servicio prescriptor	Sexo	Edad	Creatinina	Aclar. Creat.	Enfermedad de base y Comorbilidades	Tto concomitante
Tercer corte (1/03)	Dabigatran 110 mg	D1	FANV	MIR	M	90	1,51	32	FA, HTA, ERC, ICC, DM2, EAP.	Fentanilo, Furosemida, Insulina, IBP, Metamizol, Mir tazapina, Ramipril.
Cuarto corte (8/03)	Dabigatran 110 mg	D2	FANV	MIR	H	89	2,11	29	FA, ICC, DM2, HTA, Hiperuricemia, obesidad.	Atorvastatina, Bisoprolol, Furosemida, IBP, Levodopa, Lorazepam, Sertralina, Tamsulosina.