



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS  
DIFERENTES FAMILIAS DE FÁRMACOS  
ANTITROMBÓTICOS**

Autor: JAIME ALBIÑANA OBADIĆ

Tutor: PEDRO GUTIÉRREZ RÍOS

Convocatoria: FEBRERO 2020

## ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT .....	3
3	INTRODUCCIÓN.....	4
4	OBJETIVOS.....	4
5	MATERIALES Y MÉTODOS.....	5
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	5
6.1	ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS .....	5
6.1.1	CLÁSICOS .....	5
6.1.2	NUEVOS .....	8
6.2	ANTICOAGULANTES .....	10
6.2.1	CLÁSICOS .....	10
6.2.2	NUEVOS .....	13
7	CONCLUSIONES.....	15
8	BIBLIOGRAFÍA.....	18

## 1 RESUMEN

Los antitrombóticos son fármacos que reducen el riesgo de sufrir un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular y una obstrucción de las arterias y venas, ya que evitan que se formen coágulos de sangre (trombos) o que estos aumenten de tamaño [1]. Dificultan o impiden diferentes pasos de la cascada de coagulación dependiendo del mecanismo de acción de cada uno de ellos. Hay dos grandes familias de antitrombóticos: los anticoagulantes como la Heparina o Warfarina, que desaceleran el proceso de formación de coágulos en su cuerpo; y los fármacos antiagregantes plaquetarios, como el Ácido acetilsalicílico, que previenen la aglomeración de las plaquetas y evitan que se forme un coágulo [2].

Este estudio comparativo realizado documenta los diferentes mecanismos de acción, eficacia clínica y efectos adversos de los principales antitrombóticos disponibles. Se trata de enfatizar en las ventajas y desventajas de cada uno, usos más comunes, efectos adversos graves o que se den con una alta frecuencia y problemas de uso que se le puede presentar al paciente.

**Palabras clave:** antitrombóticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios.

## 2 ABSTRACT

Blood thinners reduce your risk for heart attack, stroke, and blockages in your arteries and veins by preventing clumps of blood (blood clots) from forming or growing. They hinder or block different steps of the coagulation cascade depending on the mechanism of action of each of them. There are two big families of blood thinners: anticoagulants such as Heparin or Warfarin, which slow down your body's process of making clots; and antiplatelet drugs, such as Aspirin, which prevent platelets from clumping together to form a clot.

This comparative study documents the mechanisms of action, clinical efficacy and adverse effects of the main antithrombotic agents available. This work emphasizes the advantages and disadvantages of each one, common uses, serious adverse effects or those that occur with a high frequency and problems of use that can be presented to the patient.

**Key words:** blood thinners, anticoagulants, antiplatelet.

### **3 INTRODUCCIÓN**

La hemostasia es un mecanismo fisiológico de defensa que protege al organismo de las pérdidas sanguíneas que se producen tras una lesión vascular. Se divide en hemostasia primaria, en la que participan fundamentalmente las plaquetas a través de los procesos de adhesión, reclutamiento, activación y agregación para formar el tapón hemostático plaquetario inicial; y la hemostasia secundaria, que se caracteriza por la activación del sistema de coagulación para formar fibrina. Por último, tenemos el sistema fibrinolítico, que actúa como regulador del sistema de la coagulación, eliminando la fibrina no necesaria para la hemostasia [3].

En individuos sanos, existe un equilibrio entre los factores que favorecen la coagulación sanguínea, los procoagulantes; y entre los que inhiben la coagulación, los anticoagulantes. En el torrente sanguíneo predominan generalmente los anticoagulantes, por lo que la sangre no se coagula mientras está en circulación en los vasos sanguíneos. Si se altera este balance hemostático, y los factores procoagulantes superan a los anticoagulantes, se aumenta el riesgo de trombosis. Por el contrario, si se produce daño vascular y los factores anticoagulantes superan continuamente a los procoagulantes, se impide la formación del tapón hemostático plaquetario produciéndose una hemorragia [4].

La Triada de Virchow valora el riesgo trombótico en función de la presencia: un estado hipercoagulable, una lesión endotelial y estasis sanguínea. Cuando el riesgo es elevado, la activación del mecanismo hemostático del plasma ha sobrepasado la capacidad anticoagulante fisiológica, existiendo un predominio de fuerzas protrombóticas, es decir, la formación de coágulos en los vasos sanguíneos [5].

Para disminuir el riesgo trombótico existen los fármacos antitrombóticos. Los fármacos antitrombóticos se dividen en antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Ambas familias tienen mecanismos diferentes e indicaciones diferentes.

Los fármacos antiagregantes plaquetarios inhiben la agregación y la activación plaquetaria, actuando durante la fase de hemostasia primaria. Se utilizan principalmente en las arteriopatías, como angina inestable o infarto de miocardio agudo.

Los fármacos anticoagulantes inhiben la generación de trombina y de fibrina, actuando durante la fase de hemostasia secundaria. Se usan principalmente en las venopatías, como ictus o embolia pulmonar [6][7].

### **4 OBJETIVOS**

Evaluar la eficacia clínica e identificar los efectos adversos más significativos de las diferentes familias de fármacos antitrombóticos.

## 5 MATERIALES Y MÉTODOS

Para alcanzar los objetivos propuestos se ha procedido a una revisión bibliográfica de distintos artículos científicos sobre fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. La búsqueda bibliográfica incluía tanto artículos científicos como guías de práctica clínica y revistas de divulgación, en castellano y en inglés. Se emplearon bases de datos como PubMed y el buscador Google Académico, sin restricción de antigüedad de las fuentes. La antigüedad no se tuvo en cuenta debido a la importancia como fuente bibliográfica de los ensayos clínicos realizados en los fármacos previa autorización comercial.

En primer lugar, se realizó una búsqueda de información básica utilizando textos introductorios de fármacos antitrombóticos. A continuación, una búsqueda especializada empleando los siguientes términos: 'blood thinners', 'anticoagulants', 'antiplatelet'. Se seleccionaron aquellas fuentes cuyo contenido era más acorde a los objetivos del trabajo. Posteriormente, se hizo una comparación entre los distintos estudios y artículos.

## 6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 6.1 ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La familia de antiagregantes plaquetarios inhibe los mecanismos de activación y agregación plaquetar. Su mecanismo de acción se centra en las plaquetas, que tienen un papel central en la fisiopatología de la trombosis.

#### 6.1.1 CLÁSICOS

- ❖ Salicilatos
  - Ácido acetilsalicílico (AAS) (Adiro®)

##### Mecanismo de acción

Pertenece a la familia de los inhibidores de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) a la que inhibe de forma irreversible. De esta forma disminuye la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub>, que es un potente inductor de la agregación plaquetaria y vasoconstrictor. Al igual que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el AAS puede inhibir la COX-2, produciendo un efecto antiinflamatorio directo [8].

##### Eficacia clínica

El uso clínico como agente antiplaquetario data de los años 70 siendo el primer fármaco antiplaquetario empleado en clínica. Ha demostrado un beneficio clínico en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o antiguo, angina inestable, infarto cerebral, ataques isquémicos transitorios cerebrales y en individuos con alto riesgo de sufrir episodios trombóticos arteriales [9]. Es el fármaco más ampliamente utilizado en prevención secundaria [10].

### Efectos adversos

Se asocia con un aumento de síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis, estreñimiento, epigastralgia y sangrado) dependiente de la dosis aunque el principal riesgo del tratamiento es el ictus hemorrágico. El riesgo relativo de ictus hemorrágico aumenta un 84% aunque el beneficio clínico neto es evidente debido a una reducción marcada de la mortalidad por infarto de miocardio e ictus isquémico [11].

- Triflusal (Disgren®)

Estructuralmente relacionado con el AAS, aunque no actúa de la misma forma. Además de una inhibición selectiva de la COX-1, el Triflusal inhibe la degradación del AMPc y del GMPc, limitando la movilización de calcio y la agregación plaquetaria calcio dependiente. Su uso está aprobado en la profilaxis de la trombosis coronaria y cerebral, aunque la consistencia de la experiencia acumulada con el AAS y la aparición de los nuevos antiagregantes han relegado su uso [12].

- ❖ Derivados de la tienopiridina
  - Ticlopidina (Tiklid®)

### Mecanismo de acción

Se trata de un profármaco cuyo metabolito activo antagoniza la agregación plaquetaria mediada por el adenosín difosfato (ADP). Bloquea de forma selectiva e irreversible al P2Y<sub>12</sub>, receptor de ADP en la superficie plaquetaria [13].

### Eficacia clínica

La Ticlopidina fue el primer agente antiplaquetario de la familia de las tienopiridinas que se usó. Dos ensayos clínicos demostraron la eficacia de la Ticlopidina en la reducción de eventos trombóticos en pacientes con enfermedad aterosclerótica. Sin embargo, debido a que presenta un comienzo tardío en su actividad antiplaquetaria, se ha limitado su uso en pacientes con síndrome coronario agudo [14] [15].

Este fármaco representa una alternativa eficaz al AAS en aquellos pacientes con resistencias a esta última.

### Efectos adversos

Su efecto adverso más importante es la neutropenia marcada, que generalmente desaparece una vez suspendido el medicamento. Además, con baja frecuencia, la Ticlopidina ha sido asociada a púrpura trombocitopénica, una complicación grave que puede comprometer la vida del paciente [16].

- Clopidogrel (Agrelan®)

### Mecanismo de acción

Tiene un mecanismo de acción similar a la Ticlopidina, inhibidor de la agregación plaquetaria mediante la inhibición del receptor de ADP en la superficie plaquetaria P2Y<sub>12</sub>.

### Eficacia clínica

Su eficacia se ha demostrado en distintos escenarios de protección cardiovascular, tanto en monoterapia como en combinación con AAS. Los estudios CAPRIE y CURE han consolidado su indicación en la prevención secundaria de eventos isquémicos en pacientes de alto riesgo cardiovascular y en pacientes con síndrome coronario agudo [17][18].

El Clopidogrel no obstante muestra dos limitaciones importantes:

- En casos de urgencia, el tiempo necesario para alcanzar una inhibición plaquetaria óptima es excesivo, aumentando el riesgo de trombosis aguda.
- Existe una gran variabilidad interindividual en su capacidad antiagregante.

### Efectos adversos

El principal efecto adverso al igual que con otros antiagregantes plaquetarios es el sangrado. La incidencia del mismo es similar a la obtenida con AAS [19].

#### ❖ Otros

- Dipyridamol (Persantin®)

### Mecanismo de acción

La activación y la agregación plaquetarias también pueden detenerse por elevación de la concentración de AMPc citoplasmático, lo cual se acompaña de una disminución del calcio intracelular, lo que causa inhibición de la función plaquetaria. El Dipyridamol inhibe la enzima fosfodiesterasa que inactiva al AMPc, aumentando así su concentración citoplasmática [20].

### Eficacia clínica

El Dipyridamol está indicado en un uso conjunto con anticoagulantes cumarínicos en la prevención postoperatoria de tromboembolismo después de un reemplazo de una válvula cardíaca [21].

Debido a su efecto dual antiagregante plaquetario y vasodilatador coronario, el Dipyridamol también se utiliza en medicina nuclear. Administrado vía intravenosa simultáneamente con cloruro de talio 201, permite obtener imágenes de la perfusión coronaria [22][23].

### Efectos adversos

El efecto adverso más común es la aparición de cefalea, sobre todo al inicio de la terapia, siendo esta transitoria. Sin embargo, es el único fármaco antitrombótico que no aumenta el riesgo de sangrado en pacientes.

Presenta la limitación de no poder usarse en pacientes con hipotensión debido a sus propiedades vasodilatadoras.

- Cilostazol (Ekistol®)

### Mecanismo de acción

Inhibidor específico de la fosfodiesterasa 3 (PDE 3) con efectos vasodilatadores y propiedades antiplaquetarias. Tiene el mismo mecanismo de acción que el Dipyridamol, aunque con una mayor especificidad.

#### Eficacia clínica

Se ha demostrado que el Cilostazol es beneficioso en el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, un estrechamiento de los vasos sanguíneos periféricos causado por la arterioesclerosis [24].

Se usa el Cilostazol en pacientes con «claudicación intermitente». La claudicación intermitente es el dolor en forma de calambres que se sufre en las piernas al caminar y que está causado por un suministro insuficiente de sangre a las piernas. El Cilostazol ayuda a aumentar la distancia caminada, ya que mejora la circulación sanguínea en las piernas [25].

#### Efectos adversos

Es de suma importancia que su uso esta contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca ya que puede producir un empeoramiento debido a su efecto inotrope positivo. Los efectos adversos más frecuentes son diarrea, heces anormales y cefalea [25].

### 6.1.2 NUEVOS

- ❖ Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Abciximab (Reopro®), Tirofibán (Agrastat®), Eptifibatida (Integrilin®)

#### Mecanismo de acción

La activación plaquetaria se produce en respuesta a diversos agonistas que actúan por vías metabólicas independientes, pero que convergen en un efector final común: la activación de la glicoproteína IIb/IIIa. El diseño de esta familia de fármacos, capaces de inhibir los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa, permite el bloqueo de la etapa final del proceso trombótico, independientemente del mecanismo o la sustancia que inicialmente lo activara.

Atendiendo a su mecanismo de acción, se puede considerar dos clases de fármacos antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa: los que bloquean de manera permanente los receptores plaquetarios, el Abciximab; y los que los inhiben de manera competitiva y reversible, la Eptifibatida y el Tirofibán [26].

Esta familia posee una potente acción antiagregante que es rápida desde el inicio, convirtiendo teóricamente en una opción ideal en tratamientos de síndromes coronarios agudos [27].

#### Eficacia clínica

-En síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST:

Los resultados entre los diferentes ensayos clínicos no son consistentes, incluso con un incremento de eventos comparados con placebo [28].

A pesar de un mecanismo de acción similar, existen diferencias significativas en la eficacia clínica entre los diferentes fármacos [29]. El efecto puede ser diferente según el sexo, en perjuicio de las mujeres, y la administración oral a largo plazo puede ser incluso perjudicial [30]. Por último, produce una mayor tasa de hemorragia sin un mayor beneficio clínico constatado [31].

Por todo ello, este grupo farmacológico no es la primera línea en la antiagregación de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. En consecuencia, la utilización de este tipo de fármacos en la práctica clínica habitual está restringida a escenarios clínicos muy concretos.

-En infarto agudo de miocardio agudo con elevación del segmento ST:

El fracaso en demostrar un beneficio clínico, junto con el beneficio teórico, han producido un consenso internacional recomendando que los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa en el contexto de infarto de miocardio con elevación del ST tengan un uso restringido [32].

Sistemáticamente, la utilización de este grupo farmacológico se asocia a un incremento en la tasa de hemorragia.

Efectos adversos

El efecto colateral esperado más frecuente es la hemorragia que puede aparecer en cualquier órgano durante su administración, pero que es más frecuente que sea gastrointestinal o en la zona de punción de pruebas invasivas.

Se pueden producir efectos adversos no hemorrágicos inespecíficos como cefalea, dolor lumbar, vómitos, etc; y específicos, como la trombocitopenia.

Un efecto exclusivo del Abciximab es la inmunogenicidad. Puede ocasionar la aparición de reacciones de hipersensibilidad en ocasiones graves, shock anafiláctico, en pacientes que han sido expuestos previamente al fármaco [33].

- ❖ Bloqueantes del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub>: Prasugrel (Efient®) y Ticagrelor (Brilique®)

Mecanismo de acción

Bloquea el receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> como el Clopidogrel, su fármaco de referencia.

El Prasugrel es un profármaco con una conversión a su metabolito activo menos rigurosa de enzimas del citocromo P-450, lo que reduce significativamente la variabilidad de la respuesta individual [34].

El Ticagrelor es el primer inhibidor del receptor P2Y<sub>12</sub> reversible. A diferencia del Clopidogrel y el Prasugrel, no es un profármaco, por lo que no requiere metabolización previa.

Eficacia clínica

Los nuevos fármacos antiagregantes, el Prasugrel y el Ticagrelor, no poseen, en contra de la opinión generalizada, una mayor potencia farmacológica que el Clopidogrel. A dosis equimolares de sus metabolitos activos, la capacidad antiagregante es similar [35].

La eficacia clínica de los dos nuevos fármacos antiagregantes se ha demostrado en ensayos clínicos en comparación con el Clopidogrel. Reducen la mortalidad, el infarto y el accidente cerebrovascular en pacientes con síndrome coronario agudo (tanto elevación como descenso del ST), patología para la cual están aprobados [36].

Existen multitud de debates sobre cuál debería ser el fármaco a elegir, pero no existen estudios comparativos entre el Prasugrel y el Ticagrelor que permitan dar una respuesta definitiva a esta pregunta.

Efectos adversos

Se incrementa el riesgo de hemorragia respecto al Clopidogrel.

Se pueden producir dos efectos colaterales característicos del Ticagrelor: una sensación de disnea no relacionada con patología pulmonar previa y pausas cardíacas mayores de 3 segundos [37].

## 6.2 ANTICOAGULANTES

Los fármacos anticoagulantes se utilizan como profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Impiden la coagulación de la sangre, evitando por tanto la formación de coágulos e impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución en caso de que ya se hayan formado.

Los anticoagulantes orales son idóneos para tratamientos crónicos por su comodidad, y en los últimos años se ha centrado la investigación en encontrar nuevos anticoagulantes que presenten más ventajas para los pacientes y las administraciones sanitarias. El anticoagulante ideal debería cumplir las siguientes características.

<b>Características del anticoagulante ideal</b>
Administración oral, una vez al día
Efectividad y eficacia en reducir los eventos tromboembólicos
Farmacocinética y farmacodinámica predecibles
Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos
No necesidad de monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas)
Amplia ventana terapéutica
Dosis fija, no necesidad de ajustes
Escasa interacción con la comida u otros fármacos
Efecto rápido
Efecto reversible inmediato. Existencia de antídoto
Bajo coste. Eficiencia

### 6.2.1 CLÁSICOS

- ❖ Antagonistas de la vitamina K (AVK)
  - Acenocumarol (Sintrom®) y Warfarina (Aldocumar®)

#### Mecanismo de acción

La enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR) reduce de la vitamina K, provocando una carboxilación de los llamados factores coagulantes vitamina K dependientes: IIa (trombina), VII, IX y X. Al carboxilarse, estos factores se pueden unir a la superficie plaquetaria y ejercer su acción procoagulante. Los fármacos antivitaminas K bloquean la VKOR inhibiendo, de esta manera, la carboxilación necesaria para que dichos factores actúen plenamente [38].

#### Eficacia clínica

Están indicados en el tratamiento y profilaxis de las afecciones tromboembólicas. En España predomina el uso del Acenocumarol frente a la Warfarina (esta tiene un mayor uso en países anglosajones) [39]. En la siguiente tabla se reflejan las principales diferencias farmacológicas entre ambos.

	<b>Acenocumarol</b>	<b>Warfarina</b>
Dosis de mantenimiento	1-8 mg/día	2-10 mg/días
Efecto	24-48 horas	36-72 horas
Duración	< 2 días	< 5 días
Riesgo de hemorragia	Menor	Mayor
Vida media	3-11 horas	31-51 horas

La respuesta a los AVK y la dosis necesaria para conseguir su efecto terapéutico es muy variable según el paciente. La gran variabilidad interindividual está determinada por:

- Las varias proteínas de la familia citocromo P450 implicadas en el metabolismo de los AVK.
- Las numerosas interacciones medicamentosas y con hierbas medicinales, bien porque inhiben a los AVK, o bien porque potencian su efecto. Interactúan con una gran diversidad de fármacos y plantas, muchas usadas en patologías crónicas. El paciente polipatológico que está anticoagulado con AVK ha de ser conciliado con especial atención y preguntado por el consumo de cualquier planta medicinal.
- Aporte exógeno de vitamina K. Alimentos como las espinas, brócoli, col o té verde contienen una gran porción de vitamina K. La modificación del hábito dietético hacia una dieta con mayor proporción de estos alimentos aporta más vitamina K y, por tanto, puede incrementar las dosis necesarias de AVK [40].

Los AVK tienen un estrecho margen terapéutico, deben alterar la coagulación para evitar el fenómeno tromboembólico sin inducir una hemorragia espontánea. Añadiendo que existe una elevada variabilidad interindividual, se hace necesaria una monitorización periódica del paciente anticoagulado. El método comúnmente usado para monitorizar el efecto es el Tiempo de Protrombina. Existe una relación importante entre INR y el riesgo de complicación. Para la mayor parte de las indicaciones, el punto inferior está en el 2, por debajo del cual el riesgo tromboembólico es elevado. El punto superior es 3, por encima del cual el riesgo hemorrágico aumenta [41].

Efectos adversos

El principal efecto adverso es el sangrado. Exacerban hemorragias preexistentes, aunque sean microscópicas, pero no las provocan de manera espontánea.

#### ❖ Heparinas

- Heparinas no fraccionadas (HNF)

Mecanismo de acción

Las HNF están formadas por secuencias específicas de cinco sacáridos que ejercen su acción biológica potenciando la inhibición que la antitrombina III realiza sobre la trombina y el factor X activado.

Se unen reversiblemente a la antitrombina III produciendo un cambio conformacional en la antitrombina con la consiguiente exposición de su centro activo. De esta manera, la antitrombina aumenta su eficacia como inhibidora de diferentes proteínas relacionadas con la coagulación [42].

Eficacia clínica

Las HNF se usan frente a la enfermedad tromboembólica venosa, aunque su uso se ha visto desplazado por las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En pacientes con alto riesgo de sangrado, sí son de elección las HNF frente a las HBPM, dado que permiten una mayor rapidez en la reversión de la anticoagulación [43].

Efectos adversos

El principal efecto adverso de la heparina, como el de cualquier tratamiento anticoagulante, es la hemorragia, por lo que se deberá tener especial precaución si se usa en pacientes con elevado riesgo hemorrágico. De todos modos, su corta vida media y la posibilidad de revertir su efecto mediante el sulfato de protamina, hacen que este fármaco pueda ser de elección en

ciertas situaciones específicas, como por ejemplo en pacientes inestables que puedan requerir una intervención quirúrgica urgente.

Otro efecto adverso a tener en cuenta es la trombocitopenia inducida por heparina. La heparina es capaz de unirse al factor plaquetar 4 (PF4) de la plaqueta y formar un complejo. Este complejo puede ser reconocido por un anticuerpo. Las plaquetas marcadas con el anticuerpo son secuestradas por los macrófagos, con lo que aparece una plaquetopenia [44]. Un último efecto adverso frecuente es la osteoporosis. Se trata de un efecto asociado a tratamientos prolongados, contexto en que actualmente se han dejado de usar de forma crónica.

- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

#### Mecanismo de acción

Como hemos visto en el apartado anterior, las HNF actúan potenciando la antitrombina, consiguiendo así una inhibición de los factores Xa y trombina. Las HBPM tienen un mecanismo similar, pero al ser de menor tamaño, tienen una capacidad reducida para unirse simultáneamente a la antitrombina y la trombina. Su efecto de inhibición de la trombina es menor, son más selectivas para potenciar la inhibición del factor Xa [45].

#### Eficacia clínica

Las HBPM se usan principalmente en los siguientes contextos:

- En inicios o reinicios de tratamiento anticoagulante, ante cualquier situación con riesgo trombótico hasta alcanzar el INR deseado.
- Ante la aplicación de protocolos quirúrgicos para mantener la profilaxis antitrombótica
- Ante la certeza de embarazo en una paciente anticoagulada con anticoagulantes, ya que no atraviesan la barrera placentaria (a diferencia de los AVK) [46].
- Pacientes con alto riesgo trombótico cuando se detectan niveles de INR por debajo del mínimo deseado.
- Tras un infarto agudo de miocardio, ya que se requiere una acción anticoagulante rápida [47].

Al tener un tamaño menor que las HNF, tienen menor afinidad por proteínas plasmáticas, macrófagos, células endoteliales y plaquetas. Debido a esto, presentan una menor variabilidad individual y los pacientes no requieren generalmente de un control analítico [7].

Las diferentes HBPM no se consideran intercambiables entre sí. Al tener diferente peso molecular, sus propiedades son ligeramente distintas, variando su afinidad a la trombina y antitrombina.

#### Efectos adversos

El principal efecto adverso es la hemorragia. También en estas heparinas se puede usar el sulfato de protamina para revertir rápidamente sus efectos.

La incidencia de trombopenia inducida por HBPM es tres veces menor que en las HNF, debido a que la interacción de la heparina con el receptor PF4 plaquetar depende del tamaño de la cadena [48].

Producen una activación menor de los osteoclastos que las HNF por lo que su efecto osteopéxico es menos marcado.

## 6.2.2 NUEVOS

- ❖ Inhibidores directos de la trombina
  - Dabigatrán etexilato (Pradaxa®)

### Mecanismo de acción

La trombina es la enzima que media el último paso en la formación del trombo, a través de la conversión del fibrinógeno en fibrina [49].

El Dabigatrán etexilato se une al sitio activo de la molécula de trombina, pudiendo actuar no solo sobre la trombina libre, sino también sobre la que ya se ha unido a la fibrina. De esta manera, el Dabigatrán etexilato actúa: en primer lugar inhibiendo la conversión de fibrinógeno a fibrina y en segundo, al unirse a la trombina ya unida a fibrina, evitando la expansión del trombo desencadenada por esta [50].

### Eficacia clínica

El uso de Dabigatrán etexilato está autorizado para tres indicaciones terapéuticas distintas:

- Evitar la formación de coágulos de sangre en las venas tras cirugías de reemplazo total de cadera o de rodilla.
- Prevención del ictus y embolia sistémica. Gracias al estudio RE-LY se demostró su eficacia en estas patologías estudiando los resultados de Dabigatrán etexilato vs Warfarina en dos poblaciones distintas [51].
- Tratar los coágulos de sangre en las venas de sus piernas y pulmones y prevenir que estos coágulos de sangre vuelvan a aparecer [52].

### Efectos adversos

Durante las fases iniciales del desarrollo del fármaco, preocupaba mucho una posible toxicidad hepática. El Ximelagatrán fue el primer inhibidor directo de la trombina oral que se diseñó, pero no pudo llegar a comercializarse debido a su toxicidad hepática. Posteriormente se diseñó el Dabigatrán etexilato, cuyos ensayos clínicos arrojaban una incidencia del 0% de alteraciones hepáticas [53].

Existe un mayor riesgo de sufrir un infarto agudo de miocardio durante el tratamiento y esto ha de tenerse en cuenta a la hora de valorar riesgo-beneficio de su uso [54].

- ❖ Inhibidores directos del factor Xa
  - Rivaroxabán (Xarelto®)

### Mecanismo de acción

Su acción anticoagulante se lleva a cabo a través de la inhibición directa, reversible y selectiva del factor Xa, tanto en su forma libre como en la unida al coágulo [55].

### Eficacia clínica

Indicado para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes que presenten factores de riesgo. Los factores de riesgo son: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, diabetes mellitus e ictus. También se usa en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar [56].

#### Efectos adversos

El efecto adverso más común del Rivaroxabán es la hemorragia. Destacar que las hemorragias que pueden ocasionar, en más de un 90% fueron hemorragias menores, no suponiendo un riesgo para el paciente [57]. Comparado con la Warfarina, tiene un menor riesgo de hemorragia y estas son menos graves [58].

- Apixabán (Eliquis®)

#### Mecanismo de acción

Inhibidor del lugar activo del factor Xa de la cascada de la coagulación. Es selectivo y reversible que inhibe tanto el factor Xa libre como el unido al coágulo.

#### Eficacia clínica

Similar al Rivaroxabán. Los diversos estudios comparativos realizados entre los tres inhibidores del factor Xa, el Rivaroxabán, el Apixabán y el Edoxabán, no mostraron una diferencia de eficacia clínica entre ellos relevante [59].

#### Efectos adversos

El efecto adverso más común también es la hemorragia. En los estudios realizados comparando la frecuencia de sangrado entre el Rivaroxabán y el Apixabán hay resultados contrapuestos; unos afirman una menor tasa de sangrado del Apixabán y otros no obtienen ninguna diferencia significativa [60].

- Edoxabán (Lixiana®)

#### Mecanismo de acción

Anticoagulante oral que inhibe de forma selectiva el factor Xa de una forma dependiente de su concentración.

#### Eficacia clínica

El ensayo ENGAGE AF-TIMI 48 demostró una mejor eficacia clínica del Edoxabán comparado con la Warfarina. Presentó una mayor reducción del riesgo de ictus hemorrágico y embolismo sistémico, de mortalidad cardiovascular, de hemorragia mayor y de hemorragia intracraneal [61].

El ensayo Hokusai-VTE llevó a la aprobación del Edoxabán en trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. El Edoxabán mostró una eficacia similar a la Warfarina además de un menor riesgo de hemorragia [62].

#### Efectos adversos

Existe un mayor riesgo de hemorragia a nivel de mucosas y anemia en pacientes con Edoxabán que en pacientes con Acenocumarol o Warfarina [63].

## 7 CONCLUSIONES

La eficacia clínica de los antiagregantes plaquetarios, más allá de indicaciones de enfermedades o situaciones concretas, se evaluará en cuanto a prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares más comunes.

La prevención primaria se realiza en los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa. El beneficio del tratamiento con AAS no es concluyente que reduzca la mortalidad cardiovascular en pacientes sanos. Solamente se ha demostrado la reducción del riesgo de ictus isquémico en mujeres y en hombres de infarto de miocardio.

<b>Recomendaciones sobre AAS en prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares</b>					
	<b>Hombres 45-72 años</b>	<b>Mujeres 56-79 años</b>	<b>Hombres &lt; 45 años</b>	<b>Mujeres &lt; 55 años</b>	<b>Hombres y mujeres ≥ 80 años</b>
<b>Recomendación</b>	Fomentar el uso de AAS cuando el beneficio potencial sobre la prevención de IAM supere el riesgo de HGI	Fomentar el uso de AAS cuando el beneficio potencial sobre la prevención de ictus supere el riesgo de HGI	No fomentar el uso de AAS en prevención de IAM	No fomentar el uso de AAS en prevención de ictus	Sin recomendación

La prevención secundaria es la realizada en los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular, y su objetivo es evitar la recurrencia y la mortalidad por dicha enfermedad. La prevención secundaria con antiagregantes plaquetarios se refleja en la siguiente tabla.

<b>Recomendaciones de antiagregación plaquetaria en prevención secundaria</b>				
<b>Indicación</b>		<b>Recomendación</b>	<b>Observaciones</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Angina estable		1- AAS		Indefinido
		2-Clopidogrel	Como alternativa	Indefinido
SCASEST	Con ACTP	-AAS -Clopidogrel + AAS	Más efectiva que AAS sola	Indefinido Durante los primeros meses (máximo 1 año)
	Sin ACTP	-AAS -Clopidogrel + AAS	Más efectiva que AAS sola	Indefinido Beneficio en los 3 primeros meses
SCACEST	Con ACTP	-AAS		Indefinido
IAM previo		1-AAS		Indefinido
		2-Clopidogrel	Como alternativa	Indefinido
AVC isquémico agudo		-AAS		Indefinido
AVC previo		1-AAS		
		2-Clopidogrel	Como alternativa	Indefinido

En la siguiente tabla se recogen los efectos adversos más comunes y graves de los fármacos que componen la familia de antiagregantes plaquetarios.

	<b>Nombre del fármaco</b>	<b>Efecto adverso más común</b>	<b>Efecto adverso más grave</b>
<b>CLÁSICOS</b>	-Ácido acetilsalicílico	Síntomas gastrointestinales	Ictus hemorrágico
	-Triflusal	Pesadez de estómago	Hemorragia cerebral
	-Ticlopidina	Neutropenia	Púrpura trombocitopénica
	-Clopidogrel	Hemorragia	Disnea
	-Dipiridamol	Cefalea	Angina de pecho
	-Cilostazol	Cefalea	Infarto de miocardio
<b>NUEVOS</b>	-Abciximab	Hemorragia menor o mayor	Shock anafiláctico
	-Tirofiban	Hemorragia menor o mayor	Sangrado intracraneal
	-Eptifibatida	Anemia	Sangrado con desenlace fatal
	-Prasugrel	Hemorragia menor	Hemorragia fatal
	-Ticagrelor	Hiperuricemia	Gota

La indicación principal de los anticoagulantes es la enfermedad tromboembólica venosa. Esta enfermedad produce en los países desarrollados una mortalidad mayor que las neoplasias y producen secuelas e invalideces que provocan un gran consumo de recursos sociosanitarios. El tratamiento de esta patología con anticoagulantes puede tener una larga duración.

<b><i>Duración del tratamiento anticoagulante en pacientes con E. Tromboembólica venosa</i></b>	
<b>Situación</b>	<b>Duración del tratamiento</b>
Primer episodio de TEV	
-Factores de riesgo transitorios	3 meses (o hasta desaparición del riesgo)
-Factores de riesgo continuos	Permanente
-Trombofilia	6-12 meses (permanente en algunos casos)
-Trombosis idiopática	6-12 meses
Episodios recurrentes de TEV	Permanente

La primera elección de tratamiento hasta el momento eran los antagonistas de la vitamina K, el Acenocumarol y Warfarina. Pero estos dos fármacos presentan una serie de limitaciones importantes a pesar de que su uso se encuentra muy extendido.

<b>Limitaciones de los antagonistas de la vitamina K: Acenocumarol y Warfarina</b>	
<b>Limitación</b>	<b>Consecuencia</b>
Lento inicio de acción	Necesidad de solapamiento con heparina en inicio o reinicio de tratamientos
Cinética dinámica no predecible	
-Variaciones genéticas	Dosis variables
-Interacciones (fármacos y dietas)	Frecuentes controles (INR)
Estrecho rango terapéutico	Frecuentes controles (INR)
Múltiples controles (INR)	Costes
Teratogenicidad	Contraindicado en el embarazo
Interacciones con alimentos	No ingerir alimentos ricos en vitamina K

Las heparinas al ser de administración parenteral y producir trombopenia tampoco pueden desplazar a los AVK en el tratamiento crónico de la ETV. No obstante, tienen otros usos destacados en la actualidad:

- En los inicios o reinicios del tratamiento de anticoagulantes, ante cualquier situación con riesgo trombotico como coadyuvante hasta alcanzar el INR deseado.
- Ante la aplicación de protocolos quirúrgicos para mantener la profilaxis antitrombótica
- Ante la certeza de embarazo en una paciente anticoagulada con anticoagulantes orales
- Tras un infarto agudo de miocardio, ya que se requiere una acción anticoagulante rápida
- En determinados casos supone una ventaja frente a los ACO en la prevención de la enfermedad TEV, como por ejemplo, cuando el paciente tiene una enfermedad aguda y tiene que afrontar un período de movilidad reducida o un paciente que no tolera la vía oral.

Las investigaciones en búsqueda de nuevos anticoagulantes orales, con efecto predecible, que no requieran de controles múltiples y no tengan interacciones dio lugar a la aparición de los nuevos anticoagulantes.

<b>Comparación de nuevos anticoagulantes con Warfarina</b>		
<b>Características</b>	<b>Warfarina</b>	<b>Nuevos ACO</b>
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fijo
Interacción con alimentos	Sí	No
Interacción con fármacos	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta
Coste fármaco	Muy bajo	Muy elevado

Como se observa en la tabla, los nuevos anticoagulantes presentan todas ventajas frente a los AVK, excepto una: el coste del fármaco. Si no han desplazado en la actualidad el uso del Acenocumarol y la Warfarina es únicamente porque el costo de los medicamentos de nuevos anticoagulantes comercializados es muy elevado. Teniendo en cuenta el gasto sociosanitario indirecto que se producen en los tratamientos con los AVK y los nuevos anticoagulantes, la brecha de gasto entre ambos no es tan grande. Por tanto, es cuestión de tiempo que el gasto entre ambas familias se siga estrechando y termine de imponerse un uso mayoritario de los nuevos anticoagulantes frente a los AVK. Y finalmente, y lo más importante, el menor riesgo para la salud y el mayor beneficio clínico que suponen estos nuevos anticoagulantes.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Texas Heart Institute. (2019). [Internet] *Antitrombóticos* | Texas Heart Institute. [Consultado 19 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.texasheart.org/heart-health/heart-information-center/topics/antitromboticos/>
2. Medlineplus (2019). [Internet] *Anticoagulantes y antiplaquetarios* [Consultado 20 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/bloodthinners.html>
3. Furie B, Furie B. Mechanisms of Thrombus Formation. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359(9):938-9.
4. Elsevier (2019). [Internet] *Coagulación sanguínea: proceso y factores más importantes*. [Consultado 24 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/coagulacion-sanguinea-proceso-y-factores-mas-importantes>
5. Lovesio C. Medicina Intensiva. 7th ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2001; MÓDULO 3.
6. Anticoagulado (2012). [Internet] *¿Qué diferencias existen entre los antiplaquetarios y anticoagulantes?* [Consultado el 31 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://anticoagulado.info/2012/05/08/que-diferencias-existen-entre-los-antiplaquetarios-y-anticoagulantes/>
7. Polo García J, Rodilla Rodilla E. Terapia con antiagregantes y anticoagulantes. Madrid: IMC; 19-80.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England Journal of Medicine* 199; 336 (14): 973-979.
9. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324(7329): 71-86
10. AEMPS (2018). [Internet] *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de uso humano - Utilización de medicamentos antiagregantes y anticoagulantes en España durante el periodo 2010-2017*. [Consultado 21 de Noviembre de 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/eu/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes-publicados/informes-antiagregantes-anticoagulantes-espana-2010-2017.htm>
11. He J, Whelton PK, Vu B, et al: Aspirin and risk for hemorrhagic stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280: 1930-1935
12. Hidalgo, R. and Iglesias, I. (2019). [Internet] *Fármacos antitrombóticos*. Cátedra trombosis [Consultado 10 de Diciembre de 2019]. Disponible en: <http://catedratrombosis.com/wp-content/uploads/2017/02/cursoTROMBOcap5.pdf>
13. Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismos de acción de los fármacos antitrombóticos. *Revista Española de Cardiología Supl*. 2006; 6(H): 2-10
14. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989; 1 (8649): 1215-1220.
15. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr., Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in highrisk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *New England Journal of Medicine* 1989; 321 (8): 501-507.

16. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Plateletactive drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 234S- 264S.
17. CAPRIE. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39
18. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. *Lancet* 2001; 358: 527-33
19. Palomo, I., Constanza, I., Torres, U., et al. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso, *Revista Vitae* 16(1), 138.
20. FitzGerald GA. Dipyridamole. *New England Journal of Medicine* 1987;316:1247-57.
21. Drugs.com (2019). [Internet] *Dipyridamole - FDA prescribing information, side effects and uses* [Consultado el 4 de Diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.drugs.com/pro/dipyridamole.html>
22. AEMPS (2012). [Internet] *Prospecto Cloruro de Talio (201 TI) CIS BIO Internacional 37 MBq/mL Solución Inyectable* [Consultado el 5 Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/76201/Prospecto\\_76201.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/76201/Prospecto_76201.html)
23. ICU-VITA (2019). [Internet] *Dipiridamol ICU-VITA inyectable* [Consultado el 5 de Diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.icuvita.com.uy/esp/vademecum/80/dipiridamol-icu-vita-inyectable>
24. Okuda K, Kotera J, et al. Cilostazol. *Cardiovascular Drug Rev* 1993;11:451-465
25. AEMPS (2016). [Internet] *Prospecto Cilostazol Trombicor 100 mg Comprimidos EFG*. [Consultado el 3 de Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/81267/P\\_81267.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/81267/P_81267.html)
26. N.S. Kleiman. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glycoprotein IIb-IIIa inhibitors. *American Heart Journal* 138 (1999), pp. 263-275
27. S.D. Kristensen, M. Wurtz, E.L. Grove, R. De Caterina, K. Huber, D.J. Moliterno, et al. Contemporary use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Thromb Haemost*, 107 (2012), pp. 215-224
28. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001;357:1915- 24.
29. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM et al. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002;360:355-60.
30. Quinn MJ, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recognition of a two-edged sword? *Circulation* 2002;106:379-85.
31. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW et al. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/ IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591-602
32. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:1759-65.
33. AEMPS (2018). [Internet ] *FICHA TÉCNICA ReoPro 2 mg/ml solución inyectable y para perfusión*. [Consultado el 6 Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60660/60660\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/60660/60660_ft.pdf)
34. C. Barrera-Ramírez, L. Pineda-Pompa, C. Guzmán-Rodríguez. Sobre el metabolismo de prasugrel. *Revista Española de Cardiología* 64 (2011), pp. 629

35. Sugidachi A, Ogawa T, Kurihara A et al. The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite. *J Thromb Haemost* 2007; 5:1545-51.
36. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2011; 32:2999-3054.
37. AEMPS (2015). [Internet] *FICHA TÉCNICA Brilique 60mg Comprimidos recubiertos con película*. [Consultado el 8 de Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655009/FT\\_110655009.html#4-8-reacciones-adversas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/110655009/FT_110655009.html#4-8-reacciones-adversas)
38. Elsevier (2013). [Internet] Moya Rodríguez R, Montero Balosa M. *Anticoagulantes clásicos* [Consultado el 10 Diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmaceuticos-atencion-primaria-317-articulo-anticoagulantes-clasicos-X2172376112656193>
39. Prácticas seguras para el uso de anticoagulantes orales. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.
40. AEMPS (2019). [Internet] *FICHA TÉCNICA Sintrom 1mg Comprimidos Sintrom 4mg Comprimidos*. [Consultado el 11 de Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT\\_58994.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/58994/FT_58994.pdf)
41. Medlineplus (2019). [Internet] Tiempo de protrombina (TP) [Consultado el 14 de Diciembre de 2019]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003652.htm>
42. Trejo I. C. Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuadernos de cirugía* 2004; 18:83-90.
43. Servicio Farmacia Mancha Centro (2007). [Internet] *PROTOCOLO DE USO DE HEPARINAS NO FRACCIONADAS, HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM) Y FONDAPARINUX*. [Consultado el 17 de Diciembre de 2019]. Disponible en: <https://serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/cirurgia/hbmp.pdf>
44. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl):e495S-530S.
45. Caravedo J. Heparinas de bajo peso molecular. Presentación presentada el 2007; *Sociedad Peruana de Hematología*.
46. AEMPS (2007). [Internet] *FICHA TÉCNICA FRAGMIN 10.000 UI/ml solución inyectable en ampollas*; [Consultado el 19 de Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61523/P\\_61523.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61523/P_61523.html)
47. AEMPS (2018). [Internet] *FICHA TÉCNICA CLEXANE 2.000 UI (20 mg)/0,2 ml solución inyectable en jeringa precargada* [Consultado el 21 de Diciembre de 2019]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT\\_62472.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62472/FT_62472.pdf)
48. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, Horsewood P, Roberts RS, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *New England Journal of Medicine* 1995;332(20):1330-5.
49. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position

- Paper of the ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013; 109(4):569–79.
50. Ordavás Baines J, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farmacía hospitalaria* 2009; 33(3):125-133.
  51. Ezekowitz MD, Connolly S, Parekh A, Reilly PA, Varrone J, Wang S, et al. Rationale and design of RE-LY: randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy, warfarin, compared with dabigatran. *American Heart Journal* 2009; 57(5):805-10.
  52. AEMPS (2018). [Internet] PROSPECTO PRADAXA 110 mg CAPSULAS DURAS. [Consultado el 3 de Enero de 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/08442005/P\\_08442005.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/08442005/P_08442005.html)
  53. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine* 2009; 361(12):1139-51.
  54. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal American Heart Association* 2014; 3(3):e000515.
  55. Samama M. The mechanism of action of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor – compared with other anticoagulants. *Thrombosis Research*. 2011; 127(6):497-504.
  56. Anticoagulación-oral (2016). [Internet] FICHA TÉCNICA XARELTO® 15-20mg (Rivaroxabán). [Consultado el 3 de Enero de 2020]. Disponible en: <https://www.anticoagulation-oral.es/html/downloads/FichaTecnica.pdf>
  57. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxabán bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124(6):955-62.
  58. Brown DG, Wilkerson EC, Love WE (Marzo 2015). "A review of traditional and novel oral anticoagulant and antiplatelet therapy for dermatologists and dermatologic surgeons". *Journal of the American Academy of Dermatology*. 72 (3): 524–34
  59. TCTMD (2017). [Internet] Beckman J. Apixaban May Be Better Choice Than Rivaroxaban for DVT Patients [Consultado el 4 de Enero de 2020]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/apixaban-may-be-better-choice-rivaroxaban-dvt-patients>
  60. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematology* 2019; 6:e20-28.
  61. Giugliano R, Ruff C, Braunwald E, Murphy S, Wiviott S, Halperin J et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2013 ;369:2093-2104.
  62. Büller H, Décousus H, Grosso M, Mercuri M, Middeldorp S, Prins M et al. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013; 369(15):1406-1415.
  63. Páramo J. Avances en el tratamiento antitrombótico. Nuevos anticoagulantes orales para reemplazar a acenocumarol (Sintrom®). *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2012; 11(23):1421-1427.