



Facultad de ciencias exactas y naturales

'Análisis del Tratamiento del Tromboembolismo Venoso Causado
por Trombofilia Hereditaria o Adquirida'

Tutora: Silvia Boni

Alumna: Catalina Zoppi Negri

Director de carrera: Nicolás Spegazzini

Matrícula: 2667

Carrera: Farmacia (1404)

Agradecimientos

A mis padres, Andrea y Mariano por apoyarme y por su aliento durante toda la carrera.

A mis abuelos, por su incentivo constante.

A Silvia Boni, por acompañarme y guiarme en el proceso.

A mis amigas de la facultad, que me acompañaron durante todos estos años.

A mis amigas de siempre que estuvieron presentes en cada paso que daba.

Y a IQVIA, por su excelente predisposición para brindarme información.

Índice

Resumen	4
Palabras clave.....	5
Abstract	6
Introducción	7
Origen de la TVP	7
Homeostasia: proceso regular de la sangre en el organismo ante la lesión vascular ..	7
La cascada de coagulación	8
Clasificación de la trombofilia según su origen	10
Trombofilia hereditaria	10
Trombofilia adquirida	11
Clasificación de las trombofilias según el riesgo	12
Causas de la trombosis venosa profunda	12
Síntomas	14
Confirmación del trombo	14
Pasos a seguir para la detección de un trombo.....	17
Tratamiento.....	17
Fármacos utilizados en el tratamiento	18
Heparinas.....	18
Antagonistas de la vitamina K.....	20
Anticoagulantes orales directos	21
Objetivo	28
Materiales y métodos	29
Resultados	30
Discusión.....	43
Conclusión	46
Anexo.....	48
Bibliografía	68

Resumen

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es causada por la formación de un coágulo sanguíneo, que no permite la correcta circulación de la sangre por las venas y arterias, generando que una de cada cuatro personas en el mundo muera a causa de este tipo de enfermedades¹

La investigación desarrollada se basó en estudiar a nivel farmacológico y económico las distintas drogas utilizadas para el tratamiento para la TVP.

Para esto, existen dos tratamientos posibles a comparar. El convencional que se utiliza hace más de 25 años, el cual aplica las heparinas y los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol. Y por otro lado, nuevos anticoagulantes orales (NOACs), apixabán, dabigatrán y rivaroxabán, que se encuentran en el mercado farmacéutico argentino a partir del 2008, y buscan simplificar y mejorar el tratamiento.

¹ *World Thrombosis Day* <https://www.worldthrombosisday.org/issue/thrombosis/>

Palabras clave

Medicamentos, coagulación, trombo, heparina, antagonistas de la vitamina K, dabigatrán, apixabán y rivaroxabán

Abstract

Deep vein thrombosis is caused by the formation of a blood clot, which does not allow the correct circulation of blood through the veins and arteries, causing one in four people in the world to die from diseases caused by Deep Venous Thrombosis. (TVP).

The research is based on comparing the different drugs used for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) at a pharmacological and economic level.

For this, the conventional treatment used for more than 25 years, in which heparins and vitamin K antagonists, such as warfarin and acenocoumarol are used, were compared; vs the new oral anticoagulants (NOACs), apixaban, dabigatran and rivaroxaban, which are in the Argentine pharmaceutical market as of 2008, and seek to simplify and improve treatment.

Introducción

La Trombosis Venosa Profunda tiene una incidencia de una cada mil personas en el mundo y es la causante de muerte de una cada cuatro personas a nivel mundial.²

En la Argentina, la tromboembolia pulmonar, causada por la TVP, tiene una incidencia anual de 70 casos cada 100.000 habitantes. Además, representa la tercera causa de muerte cardiovascular, después del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, considerándose entre las principales causas de muerte intrahospitalaria.³

Origen de la TVP

Una de las causas por la que se desarrolla la Trombosis Venosa es la trombofilia. Ésta es un trastorno en la coagulación, que se caracteriza por la formación de coágulos en la circulación de la sangre provocando una obstrucción en el flujo sanguíneo.

Se denomina TVP cuando el coágulo se produce en las venas profundas de las extremidades, principalmente en las piernas, y ocasionalmente en las venas de los brazos o algunos órganos internos.

Todas las alteraciones antes mencionadas, pueden darse por cambios en el mecanismo de coagulación de forma adquirida o hereditaria.

Homeostasia: proceso regular de la sangre en el organismo ante la lesión vascular

La homeostasia es el proceso de defensa que posee el organismo para regular la pérdida de sangre ante la lesión vascular. Esto lo logra a través de la formación de coágulos, en el que intervienen las plaquetas, los factores de coagulación y el endotelio.

En condiciones fisiológicas normales, la superficie celular contribuye al flujo sanguíneo, mediante la liberación de vasodilatadores como el óxido nítrico y prostaciclina, y vasoconstrictores como la endotelina y enzima convertidora de Angiotensina II.

Cuando se produce la rotura del endotelio, éste comienza a secretar sustancias como el factor de von Willebrand (vWF) implicado en el proceso de adhesión plaquetarias, que activará

² *Thrombosis adviser*. (s.f.). Recuperado el 18 de 06 de 2019, de Incidencia y Prevalencia de Trombosis Venosa : <https://www.thrombosisadviser.com/trombosis-venosa/introduccion/>

³ Ubaldini, D. J., & Bilbao, D. J. (2016). Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* , 74-91.

las plaquetas mediante la unión a la Glicoproteína Ib. Esta glicoproteína va a secretar gránulos α que contienen fibrinógeno, factor V y vWF, que son proteínas implicadas en la coagulación, formando así el tapón plaquetario que evita el sangrado.

Sumado a eso, el factor tisular, un activador fibrinolítico, se unirá al factor V desencadenando la cascada de coagulación formando la trombina, aumentando la activación de las plaquetas.

La cascada de coagulación

La cascada de coagulación consiste en una serie de reacciones enzimáticas que llevarán a la producción de un coágulo de fibrina insoluble. Ésta cascada puede generarse de dos formas, por la vía intrínseca o vía extrínseca:

- Vía intrínseca: denominada así porque todos los componentes se encuentran en la sangre, es decir la lesión se produce en el vaso sanguíneo. Requiere una fuente de carga negativa, como cuentas de vidrio, que activarán al factor XII, polipéptido que se encuentra inactivo. Una vez activado, éste se va a encargar de activar al factor XI, quien activará al factor IX. El factor IXa va a activar al factor X, que es el encargado de activar a la protrombina y formar la trombina.
- Vía extrínseca: se denomina así porque la lesión se produce en el tejido. Requiere de un componente externo a la sangre como el factor tisular, que con la presencia de Calcio, se va a unir al factor VII (un polipéptido que se encuentra inactivo) y lo va a activar. Éste activará al factor IX inactivo y va a transformarlo en factor IX activado. El factor IX está implicado en la activación del factor X inactivo. El factor X activado unido al factor V, va a activar a la protrombina formando la trombina.

Los factores II, VII, IX y X y las proteínas C y S requieren de la vitamina K para poder cumplir su función. Esto se debe a que dichos factores y proteínas se sintetizan en el hígado y se encuentran inactivas. Para poder activarse y unirse al Calcio (Ca^{2+}), deben sufrir una carboxilación enzimática, que es mediada por la Vitamina K que actúa como cofactor.

Una vez que se generó la trombina, también denominada factor IIa, en conjunto con calcio van a transformar el fibrinógeno en monómeros de fibrina, que son los encargados de producir el trombo.

Cascada de coagulación sanguínea

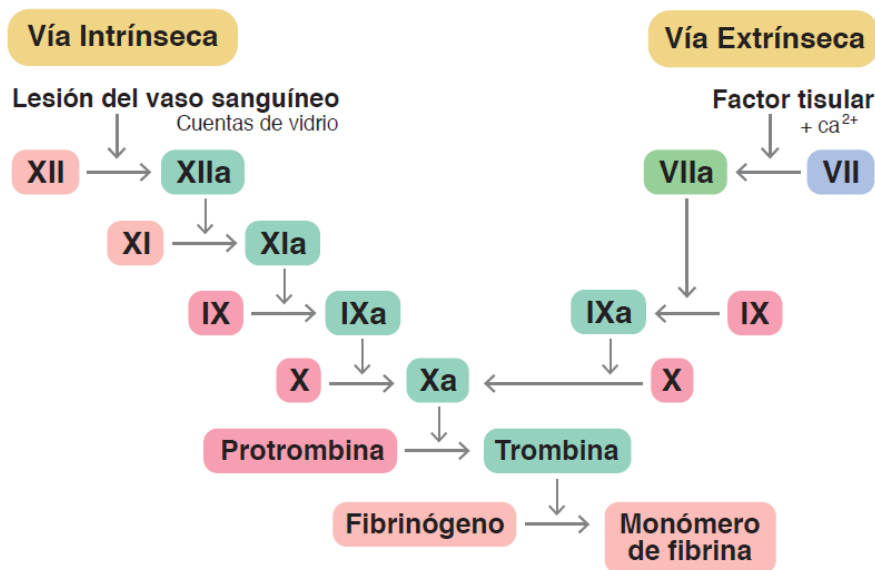


Gráfico1. Elaboración propia.

La trombina activará a las plaquetas a través de la unión al receptor acoplado a la proteína G (PAR), generando tromboxano A₂ que es un potente inductor de la agregación plaquetaria. A su vez, también activará el fibrinógeno en fibrina insoluble formando el tapón homeostático definitivo.

La enzima plasmina es la encargada de disminuir el tamaño del trombo o disolverlo. La plasmina se activará por el catabolismo enzimático del plasminógeno y va a degradar la fibrina, fibrinógenos, factores V y VIII y otros sustratos. A su vez, esta degradación está controlada por una proteína del plasma humano denominada α_2 -antiplasmina

Las células endoteliales, producidas por el endotelio, expresan factores que inhiben las funciones procoagulantes de las plaquetas y factores de coagulación. Esta acción potencia la fibrinólisis, encargada de disolver el coágulo.

Otra proteína que actúa degradando irreversiblemente los factores procoagulantes es la antitrombina, que actúa sobre los factores IX, X, XI y XII activados.

El endotelio es utilizado como barrera para impedir el contacto del factor vWF y el colágeno con las plaquetas. Además, libera factores como la prostaciclina, óxido nítrico y adenosina difosfatasa que se encarga de degradar el adenosin difosfato (ADP) que es un potente agregador plaquetario.

Sumado a lo anterior, el endotelio también actúa como barrera entre los factores de coagulación y el factor tisular mediante la liberación de factores como la trombomodulina, receptores de proteína C endotelial que se unen a la trombina y a la proteína C

respectivamente. En el primer complejo la trombina pierde la capacidad de activar los factores de coagulación y plaquetas, actuando en su lugar la proteína C, dependiente de la vitamina K y del cofactor proteína S. Este complejo proteína C activada/proteína S va a ser un inhibidor de los factores de coagulación Va y VIIIa, que los inactivará.

Finalmente, el endotelio al presentar características procoagulantes y anticoagulantes permite lograr el equilibrio hemostático una vez que desaparece el estímulo procoagulante o hemorrágico.

Clasificación de la trombofilia según su origen

Trombofilia hereditaria

La trombofilia hereditaria se genera cuando se producen alteraciones genéticas, que causan anomalías estructurales o cuantitativas de uno o más factores implicados en la homeostasia. Los factores alterados que pueden causar trombofilia son:

- I. FVL (Factor V Laiden): es una variante modificada genéticamente del factor V, generando resistencia a la proteína C, que al no dejarla cumplir su función antifibrinolíticas, genera un estado de hipercoagulabilidad. Esta variante, se debe a una sustitución del nucleótido guanina por adenina en la posición 1691 del gen del Factor V. Esta sustitución de nucleótidos hará que se genere un cambio de aminoácidos, es decir que pasa de tener el aminoácido arginina a tener glutamina, modificando el funcionamiento del factor V. Hay dos variantes, la forma heterocigota y la homocigota.
- II. Mutación del gen protrombina (factor II) G20210A: la mutación se debe a un cambio de guanina por adenina en la posición 20210 del gen de la protrombina. El patrón homocigoto produce un aumento del nivel de protrombina, y como consecuencia se genera un estado de hipercoagulabilidad.
- III. Mutación de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) C677T: La enzima Metilentetrahidrofolato es la encargada del metabolismo de la homocisteína. Esta enzima tiene una variante termolábil que se produce por mutación puntual en los nucleótidos. Esta mutación se produce por el intercambio del nucleótido citosina por timina en la posición 677 del gen de la proteína, denominándose a la nueva enzima MTHFR667T. Esta modificación genera un estado de hiperhomocisteinemia, causando aumento de la producción de tromboxano, favoreciendo la agregación plaquetaria, antagonizando la acción de óxido nítrico, inhibiendo la acción de la proteína C y trombomodulina y activando el factor XII.
- IV. Deficiencia de antitrombina (AT): Hay dos tipos, en el tipo I, se ve disminuida tanto la concentración antigénica como la actividad funcional generando un defecto en la síntesis o secreción de proteínas. Y el tipo II produce un déficit funcional que puede ser

de tres tipos, involucrado al sitio reactivo (RS), al sitio de unión de la heparina (HBS) o Pleiotropic effect (PE). El primero se da por una modificación molecular en el sitio activo de la antitrombina, el segundo afecta al sitio de unión de la heparina, mientras que el PE es un defecto funcional pleiotrópico, es decir, es responsable de caracteres distintos y no relacionados. La mayor de las deficiencias hereditarias son de tipo I homocigota que pueden generar hasta un 70% de los episodios tromboembólicos durante el embarazo.

- V. Deficiencia de proteína C (PC): la deficiencia de la proteína C puede ser de dos tipos: Tipo I (cuantitativo) caracterizado por una disminución de la síntesis de la molécula generando bajos niveles de la misma o de su función; o de tipo II caracterizado por la presencia de la proteína anómala, es decir una proteína con una mutación en el gen PROC, pero tiene niveles cuantitativos normales (cualitativo). Existe tanto la forma homocigota como heterocigota. La primera es la que mayor riesgo presenta pudiendo ser incompatible con la vida del recién nacido.
- VI. Deficiencia de la proteína S (PS): el tipo I se da debido a que hay una disminución de la síntesis que genera una disminución de la proteína S total; el tipo II es una baja actividad de la proteína S y el tipo III es un bajo nivel de proteína S libre debido a que hay una disminución de síntesis y funcionamiento, con niveles normales de la PS total.

Trombofilia adquirida

Es una patología autoinmune generada por la presencia de anticuerpos procoagulantes que se puede desarrollar a lo largo de toda la vida sin tener antecedentes familiares.

Como consecuencia de esta condición puede darse la siguiente triada: trombosis venosa y arterial, complicaciones obstétricas y alteraciones hematológicas, causadas por elevadas concentraciones de anticuerpos antifosfolípidicos (AFL), anticoagulantes tipo Lupus (AL) y anticuerpo Anticardiolipinas (aCL), por lo que también la trombofilia adquirida es denominada Síndrome Antifosfolípido (SAF)

La cantidad de anticuerpos puede fluctuar a lo largo de la vida del paciente. Cuando hay alta concentración de anticuerpos hay mayor probabilidad de que ocurran efectos trombóticos.

Cuando se trata de trombofilia adquirida es difícil detectarla, ya que depende de la proporción de anticuerpos presentes en el momento del estudio. Cuando la TVP ocurre, los anticuerpos están altos y por ende se puede detectar su presencia a nivel laboratorio. Por el contrario, una vez ocurrida, los niveles de anticuerpo disminuyen, y por ende no se podrán detectar a nivel laboratorio.

Clasificación de las trombofilias según el riesgo

Alto riesgo	Bajo riesgo
<i>Síndrome antifosfolípídico</i>	<i>Factor V Leiden (FVL) heterocigota</i>
<i>Deficiencia de antitrombina</i>	<i>Protrombina (PT) 20210 heterocigota</i>
<i>Deficiencia de proteína C</i>	<i>Resistencia a la proteína C activada</i>
<i>Deficiencia de proteína S</i>	<i>Hiperhomocisteinemia</i>
<i>Factor V Leiden (FVL) homocigota</i>	
<i>Protrombina (PT) 20210 homocigota</i>	
<i>Doble heterocigota como FVL/PT20210 y otras trombofilias combinadas</i>	

Tabla 1. Clasificación de trombofilias ⁴

Causas de la trombosis venosa profunda

La TVP se genera a partir de trombos que pueden formarse en las cavidades cardíacas, en los vasos, y en la microcirculación que pueden provocar complicaciones graves como la obstrucción del flujo o provocar émbolos en la circulación pulmonar.

La proveniencia de la TVP puede ser de dos tipos:

- Trombosis venosa profunda ‘provocada’ es la que ocurre cuando el paciente posee otra patología que puede ser la causante de trombo que se genera, como por ejemplo cáncer, infecciones por VIH, inmovilidad, embarazo, inmovilidad durante viajes, consumo de pastillas anticonceptivas.
- Trombosis venosa ‘no provocada’ es aquella que se debe a una causa intrínseca desconocida, donde normalmente hay una tendencia a que el paciente tenga trombofilia hereditaria y desconozca tal condición. Para saber si se debe a que el paciente posee trombofilia hereditaria se desarrollan los siguientes ensayos biológicos.⁵

⁴ Tabla obtenida de: Altuna, D., Seresetto, J., Fassi, D., Ferro, H., Fondevila, C., Giumelli, C., Maneyro, A. and Viñuales, S. (2019). *Trombofilias*.

Test de trombofilia para Tromboembolismo Venoso no provocado			
Causas	Métodos de prueba	Interferencias	Inconvenientes en las pruebas
<i>Trombofilias hereditarias</i>			
Deficiencia de proteína C	Actividad de la proteína C (cromogénica), antígeno de la proteína C (inmunoensayo)	No tiene interferencias significativas	Disminuye con la terapia con VKA – puede llevar a un diagnóstico erróneo de la deficiencia.
Deficiencia de la proteína S	Antígeno libre de la proteína S (inmunoensayo), actividad de la proteína S (basado en coagulación)	No hay interferencias para inmunoensayos. DOACs pueden interferir con el resultado del ensayo en niveles artificialmente altos	Disminuye con la terapia con VKA, puede llevar a un diagnóstico erróneo de deficiencia; puede que disminuya fisiológicamente en embarazadas
Deficiencia de antitrombina	Actividad de antitrombina (cromogénica), antígeno de antitrombina (inmunoensayo)	Inhibidores directos de trombina pueden interferir con la actividad del ensayo teniendo como resultado niveles artificialmente altos.	Puede disminuir en trombosis agudas, particularmente con terapia con heparina.
Factor V Leiden	Ensayo funcional (resistencia de la proteína C activada) prueba de ADN para la mutación F5 R506Q	Inhibidores directos de trombina pueden intervenir con el funcionamiento del ensayo	Las pruebas de ADN pueden ser incorrectas con las células madres o trasplante de hígado
Mutación del G20210A de protrombina	Prueba de ADN para el polimorfismo de F2 G20210A	Ninguno	La prueba de ADN puede ser incorrecta con células madres o trasplante de hígado
<i>Trombofilia adquirida</i>			
Síndrome antifosfolipídico	Anticoagulante de lupo (prueba de veneno de víbora Russell, prueba de inhibición de fosfolípidos en fase hexagonal); prueba Elisa para anticardiolipina y anti β 2 glicoproteína I	Inhibidores directos del factor Xa e inhibidores directos de trombina pueden interferir con la prueba de anticoagulante de lupo	Las pruebas de Elisa y anticoagulante de lupo pueden no ser positivos para paciente

Tabla 2. Ensayos para la determinación de Trombofilias. Tabla obtenida: Parakh, R. S., & Sabath, D. E. (2019). Tromboembolismo venoso: Rol del laboratorio clínico en el diagnóstico y tratamiento. *American Association for Clinical Chemistry*.

Síntomas⁶

La Trombosis venosa profunda puede ser o no sintomática. En el caso de que sea sintomática, los principales síntomas son:

- Dolor y molestias en la parte del cuerpo afectada
- Hinchazón de la zona afectada
- Enrojecimiento de la zona afectada
- Calor en la zona afectada
- Cansancio

En el caso de que la trombosis conlleve a una embolia pulmonar, se van a generar síntomas como:

- Disnea
- Respiración rápida
- Dolor torácico
- Aumento de la frecuencia cardíaca
- Mareos

Confirmación del trombo

Cuando se sospecha de una trombosis venosa, se deben realizar una serie de análisis bioquímicos y por imágenes, que permiten confirmar la presencia del trombo. Para ello se obtiene la probabilidad de trombosis mediante una puntuación, denominada 'Score de Wells', y a partir de ello realizar estudios como ecografía y venografía en la zona afectada. También se hace la prueba del dímero D que ayuda a confirmar dicha situación patológica. Se detallarán todos los estudios antes mencionadas a continuación.

- Score de Wells

Se trata de una tabla que posee una serie de criterios, asociados a un puntaje, que permiten clasificar a la trombosis venosa como probabilidad de ocurrencia alta, media o baja dependiendo de la cantidad de puntos que se suman.

Cuando el puntaje es de 3 puntos o más, se considera probabilidad alta de trombosis.

Cuando el puntaje es de 1 o 2, se considera probabilidad media de trombosis

Cuando el puntaje es 0 o menos, se considera probabilidad baja de trombosis.

⁶ Mayo Clinic. (s.f.). Recuperado el 16 de 11 de 2019, de <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/deep-vein-thrombosis/symptoms-causes/syc-20352557>

SÍNTOMAS/SITUACIONES PATOLÓGICAS	PUNTOS
Cáncer	1 punto
Parálisis o inmovilización de miembros superiores	1 punto
Cirugía mayor	1 punto
Inflamación localizada en el recorrido venoso	1 punto
Edema de todo el miembro	1 punto
Edema asimétrico con más de 3 cm en la pantorrilla	1 punto
Circulación colateral superficial	1 punto
Diagnóstico alternativo posible	-2 puntos

Tabla 3. Score de Wells. Datos obtenidos: Philip S Wells, D. R. (1997). Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis. The lancet.

- Ultrasonido/ecografía
Es un examen que permite visualizar el flujo sanguíneo y examinar la presencia de trombos en las venas y arterias. Es un método no invasivo, indoloro; es sencillo y seguro. El procedimiento lo lleva a cabo un ecografista que se encargará de colocar un gel sobre la zona a visualizar y luego pasará un transductor sobre el gel. El transductor permite transmitir la imagen a una pantalla donde se ve la sangre fluyendo por los vasos sanguíneos, y en caso de que haya trombosis venosa, la presencia del trombo.⁷
- Venografía
Es un examen más invasivo que la ecografía, ya que se utilizan rayos X y material radioactivo de contraste necesario para que se puedan ver las venas. Cumple una función similar a la ecografía, pero es aún más preciso y permite determinar con mayor exactitud la presencia de un trombo. El procedimiento consta en recostarse en una cama e introducirse dentro del equipo de rayos X. Una vez allí dentro se coloca el material radioactivo y se toman los rayos X.⁸
- Prueba del dímero D (DD)
El DD es un producto que se genera a partir de la degradación de la red de enlaces cruzados de monómeros de fibrina, por medio de la plasmina. Los monómeros cruzados de fibrina se encuentran en el trombo, entonces se puede decir que, si se encuentran cantidades de DD en sangre, hay presencia de fibrinólisis, por lo tanto, presencia de un trombo. Una desventaja que tiene este método, es que los niveles de DD pueden dar altos debido a otras situaciones como embarazo, edad avanzada, enfermedad renal, enfermedad hepática, traumatismos y quemaduras, infecciones, procesos inflamatorios, entre otros.

⁷ Jason Levy, M. N. (31 de 12 de 2017). *medline plus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003775.htm>

⁸ Deepak Sudheendra, M. F. (10 de 6 de 2018). *Medline Plus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003773.htm>

La prueba del dímero D se realiza mediante una extracción de sangre en el paciente y luego se realizan dos métodos distintos:

Método semicuantitativo: es un método no muy preciso para la detección de TVP, pero es económico y rápido de realizar. Se utiliza como marcador de formación de fibrina. Lo que se realiza es un ensayo de aglutinación en placas contra anticuerpos monoclonales contra epítopes específicos de DD no expuestos a productos de degradación del fibrinógeno.⁹

Métodos cuantitativos: son métodos mucho más precisos y rápidos. En este caso se utilizan métodos de enzimoimmunoensayo, inmunoquimioluminiscencia, inmunoturbidimetría e inmunofluorescencia que se realizan con anticuerpos monoclonales.

Hay dos métodos para medir la posibilidad de TVP: unidades de DD y unidades equivalentes de fibrinógeno. La primera se utiliza como calibrador de fragmentos purificados obtenidos del coágulo de fibrina digerida por plasmina. La segunda unidad se usa cuando el calibrador utiliza fragmentos obtenidos por digestión con plasmina controlada de fibrinógeno purificado coagulado en presencia de FXIIIa.

En la tabla 4 se describen los ensayos aprobados por la FDA para diagnóstico de TVP.

Ensayos cuantitativos para el diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda			
Nombre del ensayo	Tipo de ensayo	Valores de punto de corte	Aprobación de FDA para
Diazyme D Dimer Assay	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Menor a 0.5 µg/mL FEU	Apoyo en diagnóstico
Hemosil AcuStar D Dimer	Ensayo inmunoensayo con quimioluminiscencia	500 ng/mL FEU	Exclusión
Hemosil D Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	243 ng/mL DDU	Exclusión
Hemosil D Dimer HS	Inmunoturbidimetría cuantitativa	243 ng/mL DDU	Exclusión
Hemosil D Dimer 500 HS 500	Inmunoturbidimetría cuantitativa	500 ng/mL FEU	Exclusión
Innovance D Dimer	Inmunoturbidimetría cuantitativa	243 ng/mL FEU	Exclusión

⁹ Duboscq C, C. J. (2018). *Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso.*

STA liatest Dimer	D	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Menor a 0.5 µg/mL FEU	Exclusión
Tina quant Dimer BM	D	Inmunoturbidimetría cuantitativa	Menor a 0.5 µg/mL FEU	Exclusión
Vidas D Dimer		Elisa tipo sandwich en plasma clitrado	500 ng/mL FEU	Exclusión
Roche cardiac Dimer	D	Inmunocromatografía	500 ng/mL FEU	Apoyo en diagnóstico
Status CS acute Care D Dimer		Inmunoensayo fluorescente	450 ng/mL FEU	Exclusión

Tabla 4. Ensayos para el diagnóstico de trombosis venosa profunda¹⁰

Pasos a seguir para la detección de un trombo

La metodología utilizada para determinar la presencia de un trombo se basa en primero sacar la puntuación de Wells para conocer la probabilidad alta, media o baja de tener una trombosis venosa. Una vez que se obtienen dichos valores según la probabilidad de TVP, se establecen los pasos a seguir.

Si la probabilidad de trombosis es baja, se debe hacer la prueba de DD. Si esta da negativo, no hay riesgo de trombosis, aunque se aconseja realizar nuevamente la prueba de DD después de 7 días para reconfirmar la exclusión de TVP. Si la prueba de DD da positivo se debe hacer un estudio de ultra sonido. Si la prueba de ultra sonido da negativo, se elimina la probabilidad, y si da positivo se confirma la trombosis.

Cuando la probabilidad es media o alta debe realizarse directamente un estudio de ultrasonido. Si este da positivo, se confirma la presencia de TVP, pero si da negativo debe realizarse una venografía para confirmar la ausencia de TVP. A pesar de que sea un método invasivo, se recomienda volver a realizarlo, ya que, al haber probabilidad alta, no se puede pasar por alto la presencia del trombo, debido a las grandes consecuencias que este puede causar.¹¹

Tratamiento

Para el tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar se pueden utilizar heparinas, que son fármacos que se administran de manera subcutánea, y anticoagulantes

¹⁰ Tabla 4. Obtenida Duboscq C, C. J. (2018). Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso.

¹¹ Philip S Wells, D. R. (1997). Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis. *The lancet*.

orales, que pueden ser los antagonistas de la vitamina K (la warfarina y el acenocumarol) o los nuevos anticoagulantes orales (el dabigatrán, apixabán y rivaroxabán).

Fármacos utilizados en el tratamiento

Heparinas

Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada es un glucosaminoglucano formada por polímeros de sacáridos. Tiene un peso molecular que varía entre 5 y 30 kD. Puede haber entre 10 y 30 especies moleculares distintas. El mecanismo de acción está basado en la unión de ésta a la antitrombina generando un cambio conformacional que va a aumentar 1000 veces la capacidad de la antitrombina de inhibir varias enzimas de coagulación, como la trombina, factor IXa, Xa, XIa y XIIa.

Farmacocinética

La heparina no fraccionada no se absorbe por la mucosa gastrointestinal, por lo que se administra por vía intravenosa por infusión continua o por vía subcutánea. La administración por vía intravenosa tiene acción inmediata, mientras que vía subcutánea, la biodisponibilidad es del 22 – 40%, distribuida en el espacio intravascular principalmente. Se fija a las proteínas del plasma y células endoteliales lo que refleja una poca biodisponibilidad a bajas concentraciones generando diversas respuestas anticoagulantes cuando se administra a dosis fijas. El tiempo de vida media depende tanto de la dosis como del tiempo, es decir a mayores unidades administradas mayor es el tiempo de vida media.

La eliminación puede ser de dos formas dependiendo de la dosis, a dosis bajas la eliminación es por saturación, donde intervienen los mecanismos celulares como procesos de fijación e internación endoteliales; a dosis altas la eliminación va a ser por saturación y por eliminación renal y hepática.

Posología

‘El tratamiento de tromboembolia venosa se inicia con una inyección rápida de 5 000 U, seguida por 1 200 a 1 600 U/h, suministradas por medio de una bomba para administración. El tratamiento se vigila de manera sistemática mediante el tiempo de protrombina. Un tiempo de coagulación de 1.8 a 2.5 veces el valor medio normal de aPTT es terapéutico. ¹²

¹² Gilman, G. &. (2007). *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana.

Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

La HBPM es un preparado homogéneo de polímeros de bajo peso molecular que van de los 3 a los 9 kD y se obtiene por la degradación enzimática de la heparina no fraccionada (HNF). El mecanismo de acción es igual al de la HNF, con la diferencia que las HBPM inactivan principalmente al factor Xa, debido a su menor tamaño.

Además, al tener menor longitud de cadenas de sacáridos, tiene menor carga negativa, haciendo que disminuya la unión a proteínas plasmáticas, células endoteliales y plaquetas.

La enoxaparina, dalteparina, tinzaparina, ardeparina, nadroparina y reviparina son heparinas de bajo peso molecular que se encuentran disponibles para su administración, que difieren principalmente en su composición y no se puede suponer que tienen la misma equivalencia antitrombótica. Actualmente en Argentina solo se encuentra disponible la enoxaparina, para su utilización.

Farmacocinética

Este tipo de heparinas tienen una amplia biodisponibilidad por vía subcutánea, alcanzan altas concentraciones plasmáticas dentro de las 2hs-4hs. Tienen baja capacidad de unión a las proteínas plasmáticas, permitiendo llegar a los tejidos donde se va a unir a las proteínas que se encuentran allí aumentando el volumen de distribución. La semivida depende del tipo de HBPM, variando de 2hs a 6,5hs.

Las heparinas de bajo peso molecular, pueden eliminarse por metabolismo hepático y por eliminación renal a través de la orina. Al tener eliminación renal, es necesario controlar durante el embarazo la insuficiencia renal, ya que puede modificar la vida media llegando a duplicarla.

Uno de los beneficios de las HBPM es que, al tener una farmacocinética predecible, se puede administrar a dosis fijas o ajustarlas al peso, una o dos veces al día vía subcutánea.

Posología

Tratamiento de la trombosis venosa profunda, con o sin embolia pulmonar puede administrarse subcutáneamente como inyección única de 1.5 mg/kg o como inyección de 1 mg/kg dos veces por día. En pacientes con complicaciones tromboembólicas, se recomienda la dosis de 1 mg/kg administrada dos veces por día. El tratamiento debe durar al menos 5 días, hasta que el

paciente logre un efecto anticoagulante terapéutico (Coeficiente Internacional de Normalización – RIN -2 a 3)¹³

Antagonistas de la vitamina K

Warfarina

Es un derivado sintético de la cumarina, conformado por una mezcla racémica de los enantiómeros anticoagulantes S y R. El enantiómero S es el que tiene mayor actividad anticoagulante. El mecanismo de acción se basa en inhibir la acción del complejo enzimático epóxido reductasa con lo que inactiva la vitamina K, y evita la carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X dejándolos inactivos.

Farmacocinética

La absorción de la Warfarina es casi total cuando se administra tanto por vía oral, intravenosa, intramuscular o rectal. Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, como a la albúmina. Las concentraciones plasmáticas fetales son equivalentes a las maternas, pero no pasa a la leche materna.

El enantiómero S es inactivado mediante el citocromo P 450 (CYP) 2C9 y el *enantiómero R* es inactivado por el CYP 1A2, CYP 2C19 y CYP 3A4. Estos metabolitos inactivos son eliminados mediante la orina y las heces.

La vida media varía de 25 a 60 horas y la acción dura de dos a cinco días.

Posología

*'La dosis habitual de warfarina es de 5 mg/día durante dos a cuatro días, seguidos por 2 a 10 mg/día según esté indicado por las mediciones de la razón normalizada internacional (international normalized ratio, RIN), un valor derivado a partir del PT del paciente.'*¹⁴

La dosis individual y el intervalo deben ajustarse según la respuesta del paciente

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

¹³ Gómez-Hernández, L. M.-V. (2014). Tratamiento farmacológico actual del tromboembolismo. *Neumol Cir Torax*.

¹⁴ Gilman, G. &. (2007). *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana.

Acenocumarol

El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X, de esta forma no se activan dichos factores ya que no se pueden unir a los fosfolípidos por medio de los iones de Ca^{2+} , por lo que no ocurre la coagulación.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente mediante vía oral, logrando una biodisponibilidad de un 60%. La concentración plasmática máxima se alcanza entre la primera y tercera hora posterior a la administración.

Tiene alta unión a proteínas, entre un 90 y 100%, principalmente a la albumina. Es capaz de atravesar a la leche materna y la placenta, por lo que no puede ser administrado durante el embarazo. Es metabolizado por el CYP 2C9, 2C19 y 1A2 y los metabolitos son eliminados en la orina y las heces.

Posología

*El acenocumarol se administra en dosis de entre 2-4 mg en una sola dosis los primeros 2 días y después, de acuerdo con el RIN obtenido, se modificará la dosis hasta alcanzar el rango deseado de forma estable*¹⁵

La dosis de mantenimiento depende del paciente y varía entre 1 y 8 mg por día. Se debe comprobar individualmente que es adecuada la dosis en función de los valores de tiempo de protrombina (TP) y Razón Internacional Normalizada (RIN). Esta evaluación de debe realizar al menos una vez por mes.

Para la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa profunda con embolia pulmonar, el RIN recomendado es de 2,0 a 3,0.

Anticoagulantes orales directos

Dabigatrán etexilato

El Dabigatrán etexilato, es la prodroga del Dabigatrán, cuya activación se genera en el hígado. El dabigatrán es un fármaco que actúa sobre el sitio activo de la trombina de manera selectiva, competitiva y reversible, su función es bloquear a la trombina libre, lugar donde se encuentra unido el coágulo e interfiere también en la activación plaquetaria y de los factores de coagulación. Unos de los beneficios de la droga es que, al ser reversible, permite que quede trombina disponible para continuar con los mecanismos de coagulación.

¹⁵ Florez, J. (2014). *Farmacología Humana*. España: Elsevier.

Farmacocinética

Es una prodroga, que al ser administrada vía oral y absorbida gastrointestinalmente, en el hígado, se transforma en droga activa, donde solo se conjuga aproximadamente el 20% del dabigatrán y el resto es eliminado por las vías biliares. Su biodisponibilidad es de un 6,5%, la concentración plasmática máxima se alcanza luego de las 2 horas y la vida media va de 12 a 17 horas

Tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente un 35%. En cuanto a la eliminación, el 80% se elimina vía oral y el resto por la bilis. En este caso no son metabolizados por ningún CYP.

Es capaz de atravesar la placenta y a la leche materna, por lo que no debe ser administrado a mujeres embarazadas.

Posología

La duración del tratamiento debe individualizarse después de una evaluación cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia. La duración corta del tratamiento (como mínimo de 3 meses) debe basarse en factores de riesgo transitorios (p. ej., cirugía reciente, traumatismo, inmovilización) y las duraciones más largas deben basarse en factores de riesgo permanentes o TVP idiopática o embolia pulmonar (EP).¹⁶

Dosificación con dabigatrán para pacientes con TVP

	Posología Recomendada
Tratamiento (TVP) y (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos (TVP/EP)	300 mg de Pradaxa administrados en una cápsula de 150 mg dos veces al día después del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante al menos 5 días. Se recomienda administrar una dosis diaria reducida de 220 mg (110 mg dos veces al día) en: Pacientes de 80 años de edad o más y pacientes en tratamiento concomitante con verapamilo.

Tabla 5. Elaboración propia.

¹⁶ Ingelheim, B. (2016). *Guía de prescripción de Pradaxa (Dabigatrán Exilato)*. España.

Rivaroxabán

Es un inhibidor del factor X, derivado de la oxazolidinona, que se une de manera selectiva, competitiva y reversible al sitio catalítico de éste. También tiene capacidad de unirse al factor X cuando este se encuentra unido al coágulo, es decir, se puede unir cuando el factor se encuentra libre o unido al complejo protrombinasa. A diferencia del dabigatrán no interfiere en la activación plaquetaria ni a la trombina.

Farmacocinética

Tras su administración vía oral tiene una absorción rápida, cuya biodisponibilidad se encuentra entre un 60 y 80%. La concentración máxima se alcanza dentro de las 3 horas y su tiempo de vida media varía entre 7 y 11 horas desde su administración.

Tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, 90%. Es metabolizado en el hígado por el CYP 3A4 principalmente, CYP 212 y es eliminado por vía renal y biliar.

Posología

Para el tratamiento de la TVP, EP, y prevención de las recurrencias de las mismas, se debe iniciar con una dosis de 15 mg dos por días, durante 21 días y luego se debe continuar el tratamiento con una dosis de 20 mg por día.¹⁷ El tratamiento debe durar al menos 3 meses y debe ser administrados con alimentos.

Dosificación con rivaroxabán para el tratamiento de TEV.			
	Período	Programa de dosificación	Dosis Total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 – 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg

Tabla 6. Elaboración propia.

Apixabán

Es un fármaco que se une al sitio activo del factor X de manera selectiva, potente y reversible. También es capaz de unirse al factor X unido al coágulo y al complejo protrombinasa. Es capaz de inhibir la agregación plaquetaria, no por acción directa, sino porque la acción indirecta ejercida por la trombina.

¹⁷ Berkovits, A., & Mezzano, D. (2017). Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol*, 254 - 263.

Farmacocinética

El apixabán se administra vía oral, se absorbe a través del tracto gastrointestinal y su concentración máxima se alcanza dentro de las 3 horas. Tiene una biodisponibilidad que supera el 60% y la vida media de la droga varía de 9 a 14 horas.

El apixabán tiene una alta unión a proteínas plasmáticas, mayor a un 80% y se metaboliza a través de CYP 3A4 que se encuentra en el hígado, mayoritariamente. Su eliminación es principalmente por la bilis, y también se elimina vía renal.

Posología

Para el tratamiento con apixabán se requiere dos dosis de 10 mg por día, durante la primera semana de tratamiento, y luego se debe continuar con 5 mg dos veces al día. El tratamiento debe durar al menos 3 meses.¹⁸

Dosificación con apixabán para el tratamiento de la TVP		
	Pautas del tratamiento	Dosis máxima diaria
Tratamiento de la TVP o EP	10 mg dos veces al día durante los primeros 7 días	20 mg
	Seguida de 5 mg dos veces por día	10 mg

Tabla 7. Elaboración propia.

¹⁸ Berkovits, A., & Mezzano, D. (2017). Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol*, 254 - 263.

Resumen de dosis de los diferentes fármacos para el tratamiento de la TVP sin otra enfermedad previa.

Fármaco	Dosis Inicial	Dosis de Mantenimiento
Heparina no fraccionada	5 000 Unidades (U), seguida por 1 200 a 1 600 U/h	1 200 a 1 600 U/h
Heparina de bajo peso molecular	Inyección única de 1.5 mg/kg o como inyección de 1 mg/kg dos veces	Inyección única de 1.5 mg/kg o como inyección de 1 mg/kg dos veces
Warfarina	5 mg/día	2 a 10 mg/día
Acenocumarol	2-4 mg/día	1-8 mg/día
Dabigatrán	300mg/día	150 mg dos veces por día
Rivaroxabán	30 mg/día	20 mg/día
Apixabán	20 mg/día	10 mg/día

Tabla 8. Elaboración propia.

Inicio y duración del tratamiento

El tratamiento para la TVP debe comenzar con la administración de anticoagulantes de rápida acción, como la heparina no fraccionada o las heparinas de bajo peso molecular ya que se administran vía parenteral y producen su efecto rápidamente. Estas deben ser administradas en conjunto con un anticoagulante oral, ya sean antagonistas de vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol.

Una vez que los anticoagulantes orales comienzan a realizar sus efectos, se deja de administrar la heparina y se continúa con los anticoagulantes orales. El tratamiento con los nuevos anticoagulantes orales se comienza a una dosis fija por día. Dependiendo del fármaco pueden implicar una o dos tomas por día

Cuando se trata de una TVP 'no provocada' el tratamiento debe durar al menos tres meses. Pasado los tres meses, teniendo en cuenta los factores de riesgo de recurrencia y que el riesgo hemorrágico sea bajo, medio o alto (tabla 8), se evalúa la posibilidad de continuar con el tratamiento. Teniendo en cuenta estos factores se define el riesgo como riesgo bajo: 0 factores de riesgo; riesgo moderado: un factor de riesgo; riesgo alto: ≥ 2 factores de riesgo.

Para evaluar el riesgo de recurrencia se utiliza la escala DASH (tabla 9). Esta escala utiliza cuatro parámetros a los cuales se les asigna un puntaje y en base a eso se determina la probabilidad de recurrencia de la trombosis venosa profunda. Este método se realiza bajo la suspensión de la medicación luego de los tres primeros meses de tratamiento. Si el puntaje es

menor o igual a 1 el riesgo de recurrencia es bajo (incidencia 3%) y si el puntaje es mayor a 1 el riesgo de recurrencia se coincidiría alto (incidencia 9%).

Escala ACCP (American College of Chest Physicians) de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados más de 3 meses por enfermedad tromboembólica venosa

Abuso de alcohol
Edad > 65 años
Edad > 75 años
Hemorragia previa
Cáncer
Cáncer con metástasis
Insuficiencia renal
Trombocitopenia
Ictus previo
Diabetes
Anemia
Antiagregantes
Control deficiente de la anticoagulación
Comorbilidad y capacidad funcional reducida
Cirugía reciente
Caídas frecuentes
Abuso de alcohol

Tabla 9. Riesgo hemorrágico en pacientes con trombosis venosa profunda con más de tres meses de enfermedad¹⁹.

Escala de DASH

Variable de DASH	Puntuación
Dímero D elevado al finalizar la anticoagulación (medido alrededor de un mes después)	+2
Edad ≤ 50 años	+1
Sexo masculino	+1
Hormonoterapia coincidiendo con la trombosis inicial	-2

Tabla 10. Escala de DASH²⁰

¹⁹ Dr. José Luis Navarro Estrada. (2017). Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares. *Revista Argentina de Cardiología*.

El tratamiento luego de los tres meses, permite controlar el riesgo de recurrencia en un gran porcentaje mientras se administran los fármacos, pero esto no asegura que luego de finalizado el tratamiento, no haya riesgo de recurrencia de una trombosis venosa profunda o un tromboembolismo pulmonar.

²⁰ Fernández, J. A., Calatayud, J. C., & Vera, P. M. (2013). Manual práctico de Escalas y Algoritmos en Hemostasia y Trombosis. *Grupo Acción Médica*.

Objetivo

1. Objetivo General

Este trabajo tiene por objetivo principal analizar el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda mediante una comparación entre los nuevos anticoagulantes orales, que se encuentran en el mercado farmacéutico hace 10 años, y los anticoagulantes orales que están insertados en el mercado hacer más de 3 décadas.

2. Objetivos Específicos

2.1. Realizar una comparación en cuanto a la evolución en el tiempo en el mercado farmacéutico entre los nuevos anticoagulantes orales vs. la warfarina y el acenocumarol, analizando la inserción de los nuevos medicamentos en el mercado, y cómo influyó en la llega de estos fármacos en las elecciones de los pacientes, teniendo en cuenta las preferencias de los mismos.

2.2 Comparar el costo del tratamiento semanal teniendo en cuenta la oferta de las distintas marcas que se encuentran en el mercado argentino y las dosis recomendadas por los especialistas para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda.

2.3. Hacer una revisión de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de los ingredientes farmacológicos activos (IFAs) utilizados para el tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda, y así establecer ventajas y desventajas entre ellos.

2.4. Analizar el mercado farmacéutico argentino comparando las unidades dispensadas y la distribución del mercado en costos (pesos argentinos) de los diferentes fármacos en los años 2017,2018 y 2019.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica virtual en la 'Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Instituciones Nacionales de Salud' (PubMed), '*Scientific Electronic Library Online*' SciELO y Sociedad Argentina de Hematología (SAH) para obtener información sobre los diversos tratamientos para la Trombosis Venosa Profunda

Así mismo se realizó una revisión en los libros farmacológicos, 'Farmacología Humana' de Jesús Florez y 'Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica' de Alfred Gilman y Louis S Goodman., analizando la farmacocinética y farmacodinámica de los anticoagulantes analizados.

Se realizó la búsqueda de la oferta de medicamentos en el Vademécum Nacional de Medicamento: en <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>. La búsqueda se realizó al partir del nombre genérico de las drogas usadas, volcando los datos en la planilla de Resultados.

Para el análisis de las ventas de los últimos tres años, se utilizaron datos proporcionados por la consultora IQVIA. A partir de ellos se realizó una investigación de la distribución de mercado en los años 2017,2018 y 2019, tanto en ventas en unidades como en Pesos Argentinos.

Resultados

Conforme a los datos expuestos en la sección 'Anexos', obtenidos del Vademecum Nacional de Medicamentos (VNM), base de datos donde se encuentran los registrados los medicamentos que se pueden dispensar en Argentina, se pudieron obtener los años en los cuales se empezó a comercializar cada IFA y las distintas marcas que se insertaron en el mercado posteriormente. En base a eso, se diseñó la siguiente línea de tiempo, demostrando la evolución en el mercado de dichos medicamentos a partir del año 1992

Evolución en el mercado de anticoagulantes

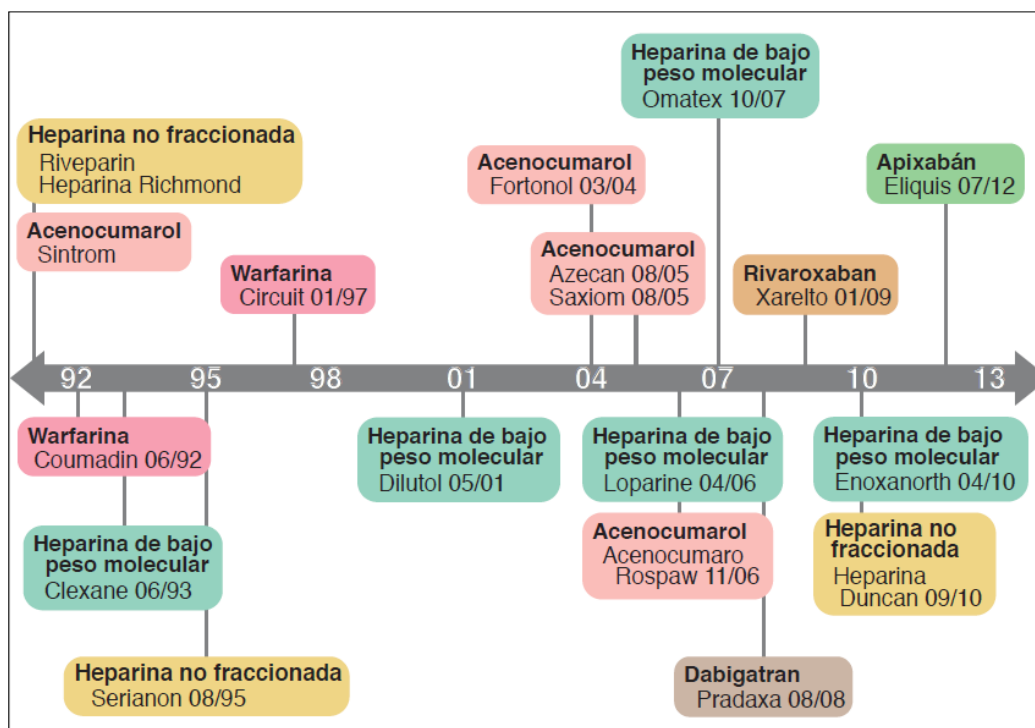


Gráfico 2. Elaboración propia.

Además, en las tablas que se encuentran en 'Anexos', también se compara el precio de cada comprimido, obtenido a partir del costo de la caja y su presentación. A partir de ello, se analizó el costo semanal del tratamiento en base a la dosis para el tratamiento de todos los medicamentos disponibles. Se tuvo en cuenta la dosis más alta de los antagonistas de la vitamina K, ya que no existe una dosis fija, y para los nuevos anticoagulantes orales, la dosis específica de cada uno. El análisis se basó en la utilización de la marca más costosa de cada IFA.

Costo del tratamiento semanal para un paciente

Droga	Dosis de tratamiento de la primer semana	Dosis más alta de tratamiento	Costo del tratamiento semanal	% de diferencia
Warfarina	5 mg/día	5 mg/día	\$101,57	-
Acenocumarol	2-4 mg/día	4 mg/día	\$281,96	+177,60
Rivaroxaban	15 mg dos veces por día	30 mg/día	\$2.968,00	+2.817,20
Apixaban	10 mg dos veces por día	20 mg/día	\$847,56	+734,46
Dabigatrán	300 mg/día	300 mg/día	\$1983,66	+1.853,00

Tabla 11. Elaboración propia.

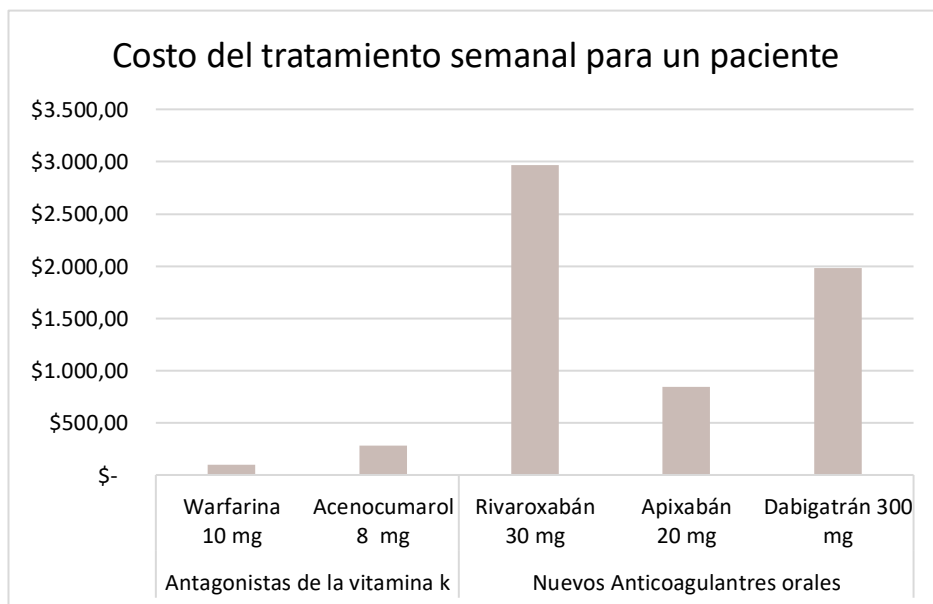


Gráfico 3. Datos Vademécum Nacional de Medicamentos (ANMAT).
Elaboración propia.

A través de estos gráficos se puede deducir que el costo del tratamiento semanal con la warfarina y el acenocumarol es mucho menor que con el rivaroxabán, apixabán y el dabigatrán, llegando a una diferencia porcentual de 2.817,20% siendo la warfarina el más barato y el Rivaroxabán más caro.

Comparación de ventas en los años 2017,2018 y 2019

Se realizó un estudio de las ventas de Acenocumarol, Warfarina, Dabigatrán, Rivaroxabán y Apixabán, a lo largo de los años 2017, 2018 y 2019.

Evolución de las ventas por IFA

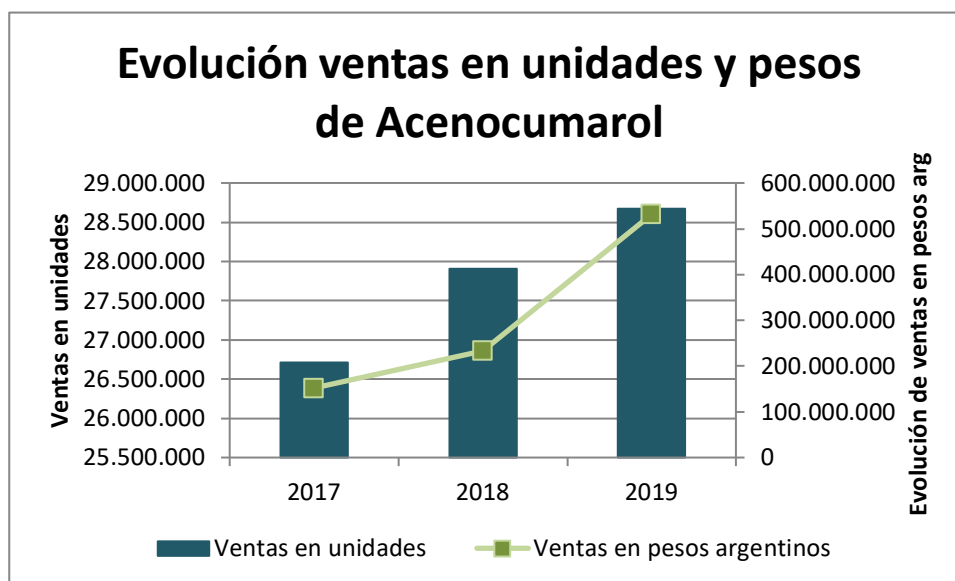


Gráfico 4. Elaboración propia. Datos IQVIA.

En el gráfico 4 se demuestran las ventas representadas en unidades y en pesos en el período de estudio. En el año 2017 se dispensaron 26.713.260 unidades, equivalente a \$151.642.214; en el 2018 27.904.590 unidades igual a \$233.291.342 pesos. Y en el 2019 se vendieron 28.675.430 unidades, igual a \$532.471.188.

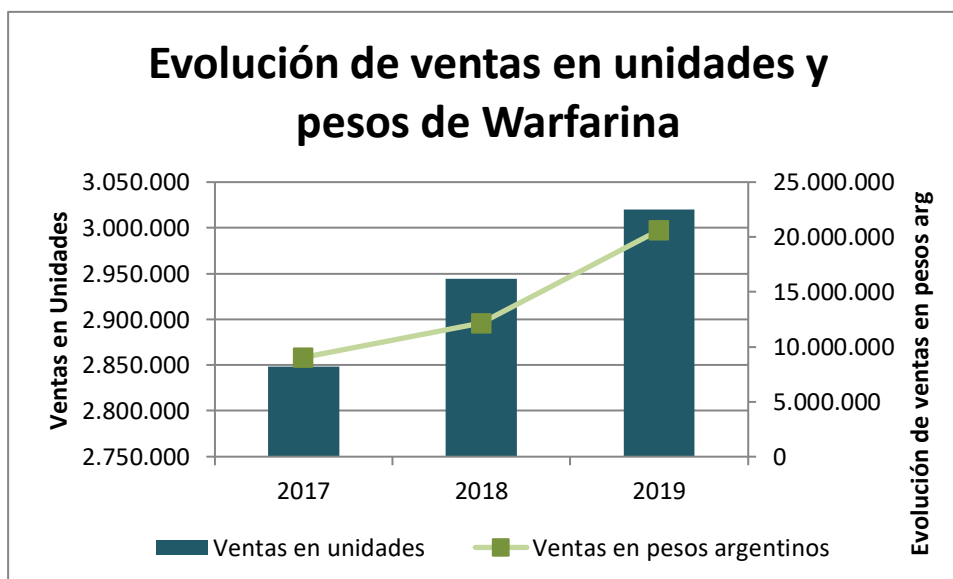


Gráfico 5. Elaboración propia. Datos IQVIA.

En el gráfico 5 Se puede ver la evolución de las ventas de la Warfarina, tanto en unidades como en pesos. En 2017 se dispensaron 2.848.370 unidades, equivalente a \$9.014.641. En 2018 y 2019 se vendieron 2.944.320 y 3.020.130 respectivamente, que representan \$12.177.482 y \$20.651.982.

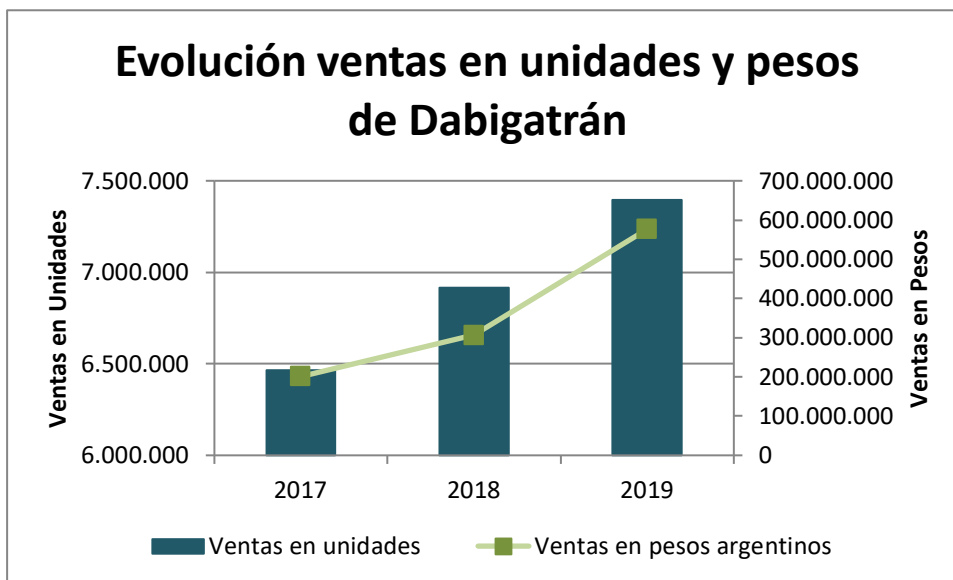


Gráfico 6. Elaboración propia. Datos IQVIA

En el gráfico 6, se observan las dispensas de Dabigatrán. El año 2017 sumó 6.466.300 ventas en unidades, igual a \$201.433.172. En 2018, 6.917.940 unidades, equivalente a \$306.995.858 y en 2019 se vendieron 7.394.750 unidades, representadas en \$577.222.508.

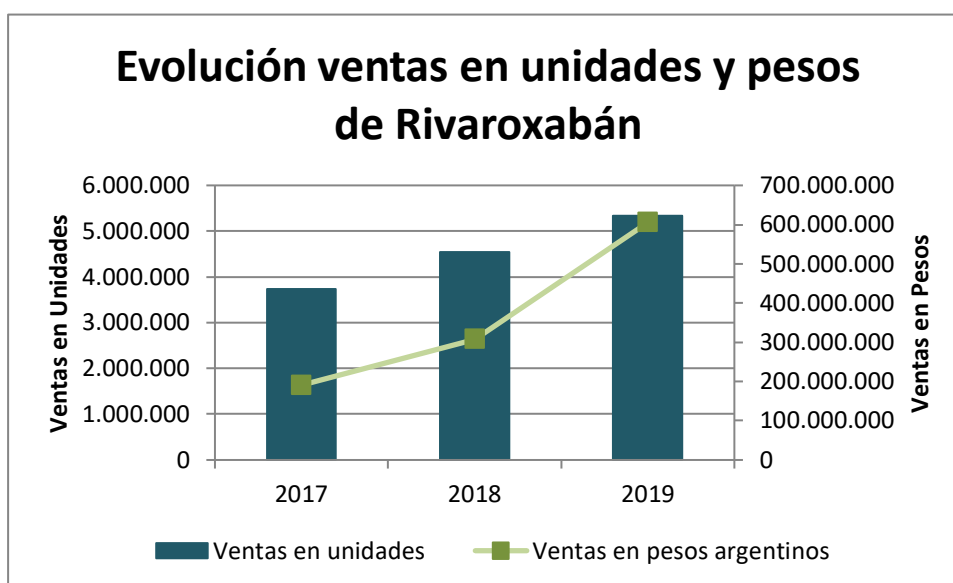


Gráfico 7. Elaboración propia. Datos IQVIA

En el año 2017 se dispensaron 3.740.980 unidades de Rivaroxabán (Gráfico 7) equivalente a \$191.052.538. En 2018 y 2019, se vendieron 4.549.556 y 5.340.942 unidades respectivamente, lo que representaría \$307.375.626 y \$605.914.073 respectivamente también.

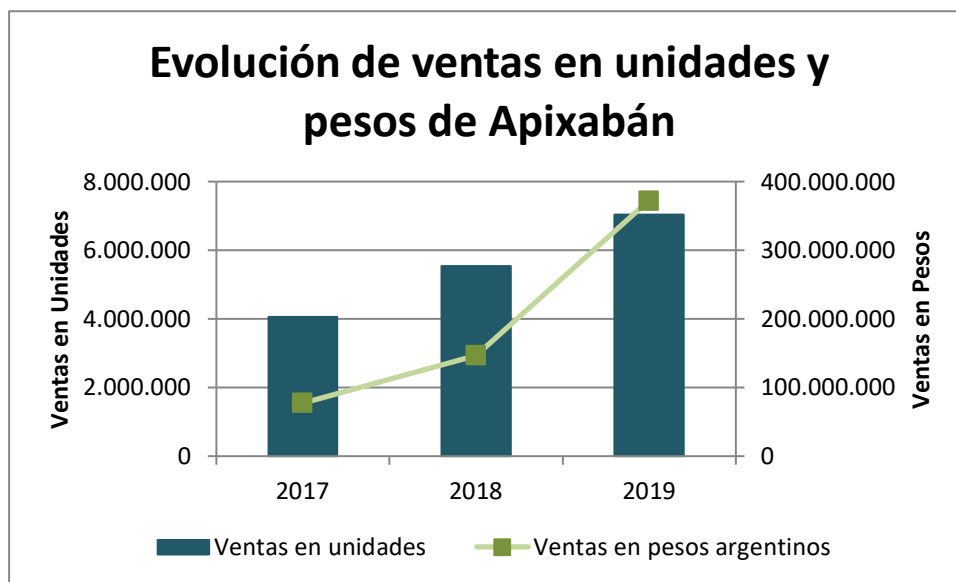


Gráfico 8. Elaboración propia. Datos IQVIA.

De apixabán en el año 2017, se dispensaron 4.057.260 unidades, representadas por \$77.482.908 (Gráfico 8). En el año 2018 se dispensaron 5.538.060 y en las 2019 7.038.840 unidades, igual a \$146.937.573 y \$372.906.886 respectivamente.

Distribución en el mercado argentino en los años 2017, 2018 y 2019 en Pesos Argentinos y en unidades vendidas

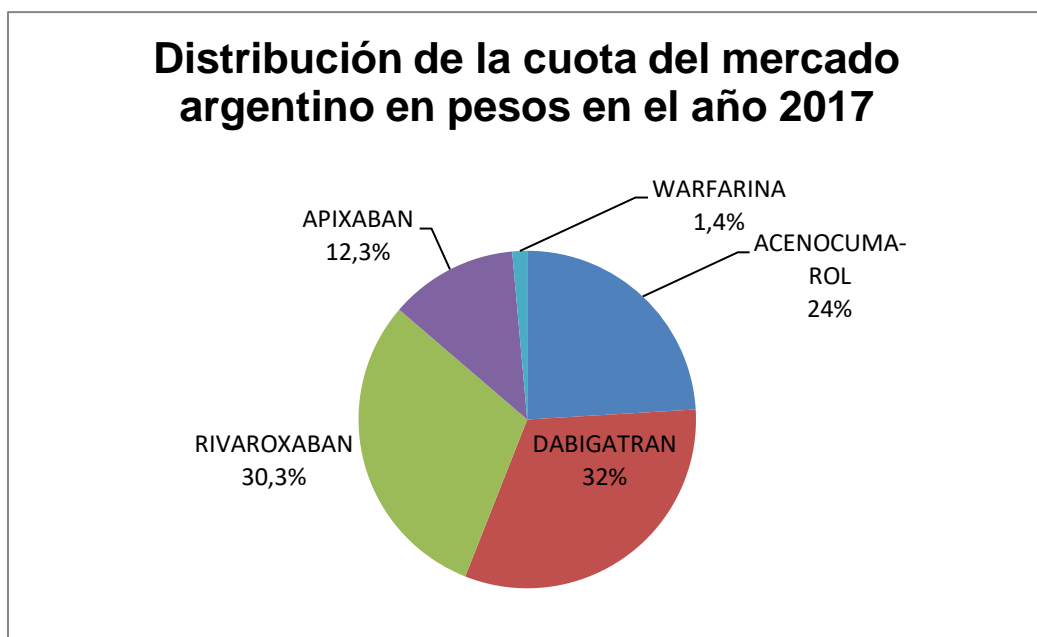


Gráfico 9. Elaboración propia. Datos IQVIA.

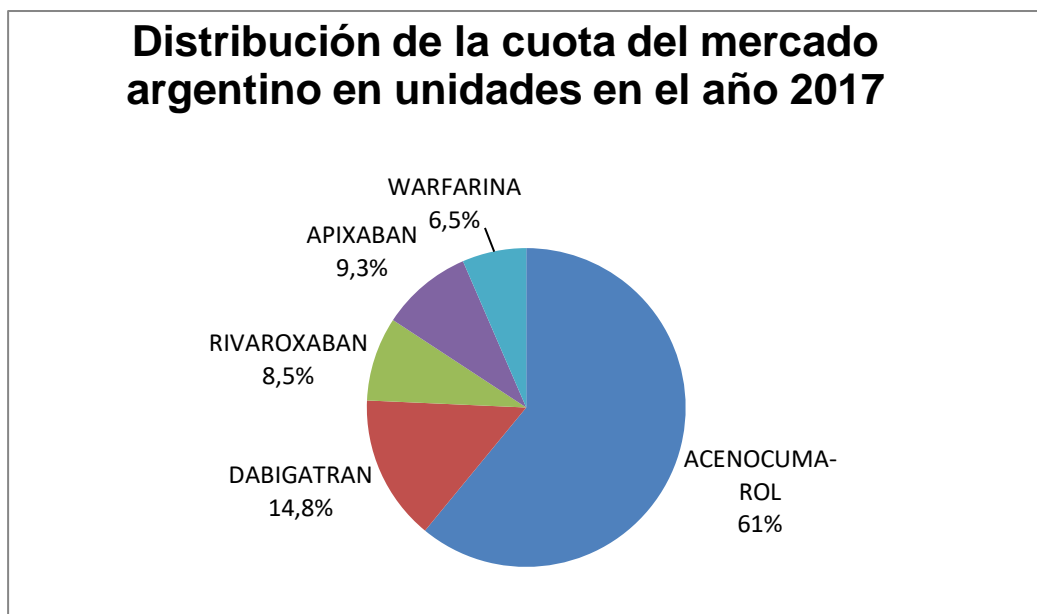


Gráfico 10. Elaboración propia. Datos IQVIA.

En los gráficos 9 y 10 se demuestra la distribución de los anticoagulantes orales en el mercado argentino. Analizando los costos en pesos argentinos, los nuevos anticoagulantes orales representan más del 75%,

Observando respecto unidades vendidas los antagonistas de la vitamina K, el acenocumarol y la warfarina, son los que ocupan más del 75% del mercado.

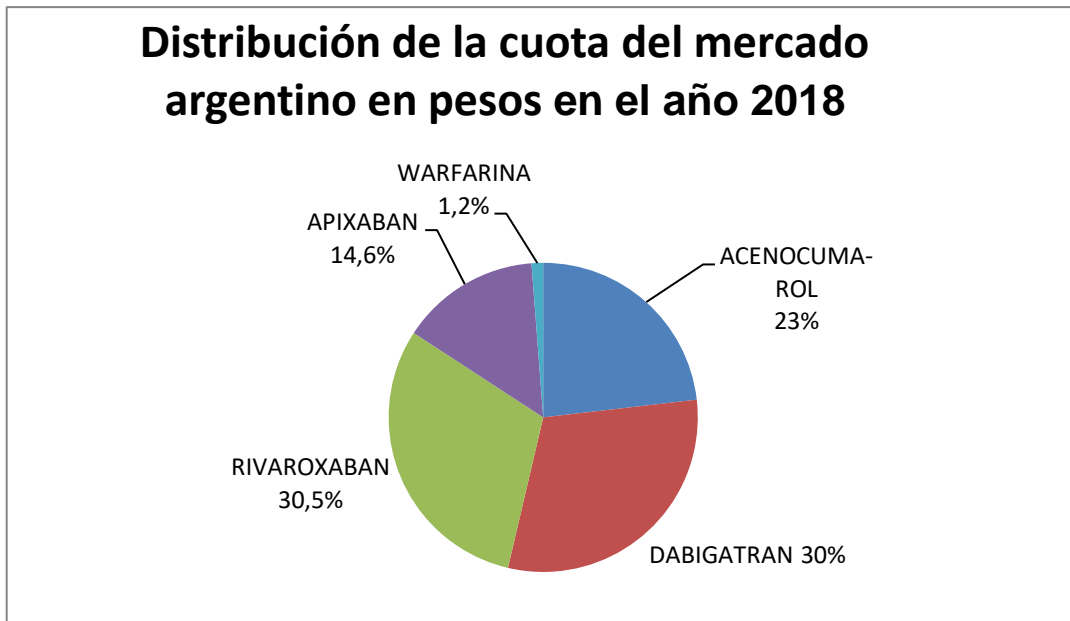


Gráfico 11. Elaboración propia. Datos IQVIA.

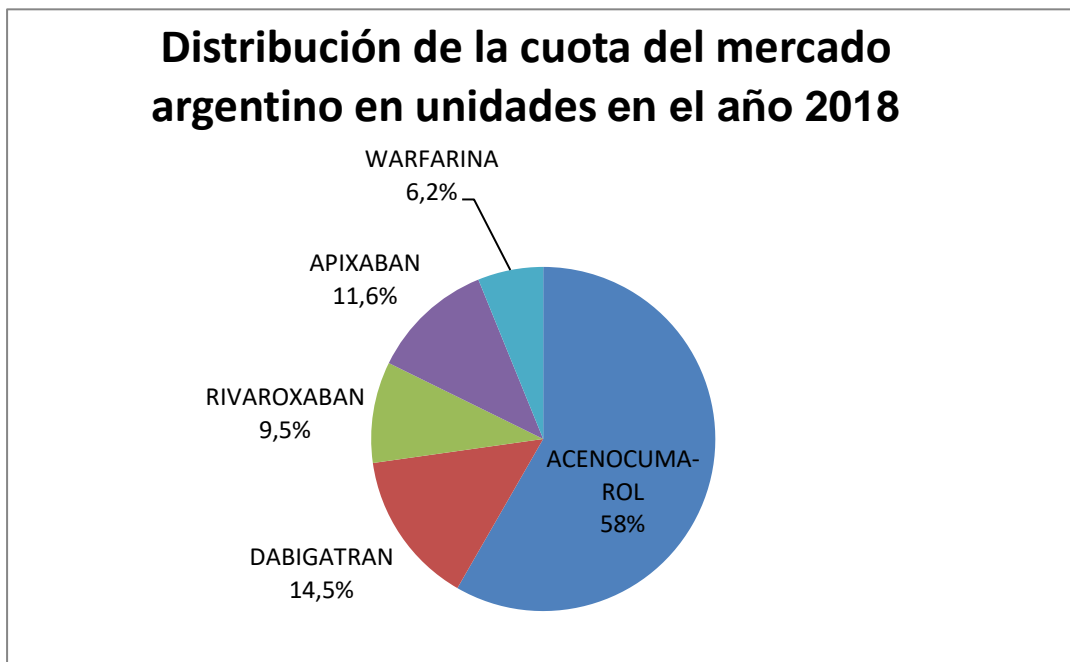


Gráfico 12. Elaboración propia. Datos IQVIA

Durante el año 2018, a los nuevos anticoagulantes orales, representaron el 75.1% de las ventas en pesos argentinos, En el caso de las ventas en unidades, el acenocumarol y la warfarina sumaron el 64,2% de las ventas.

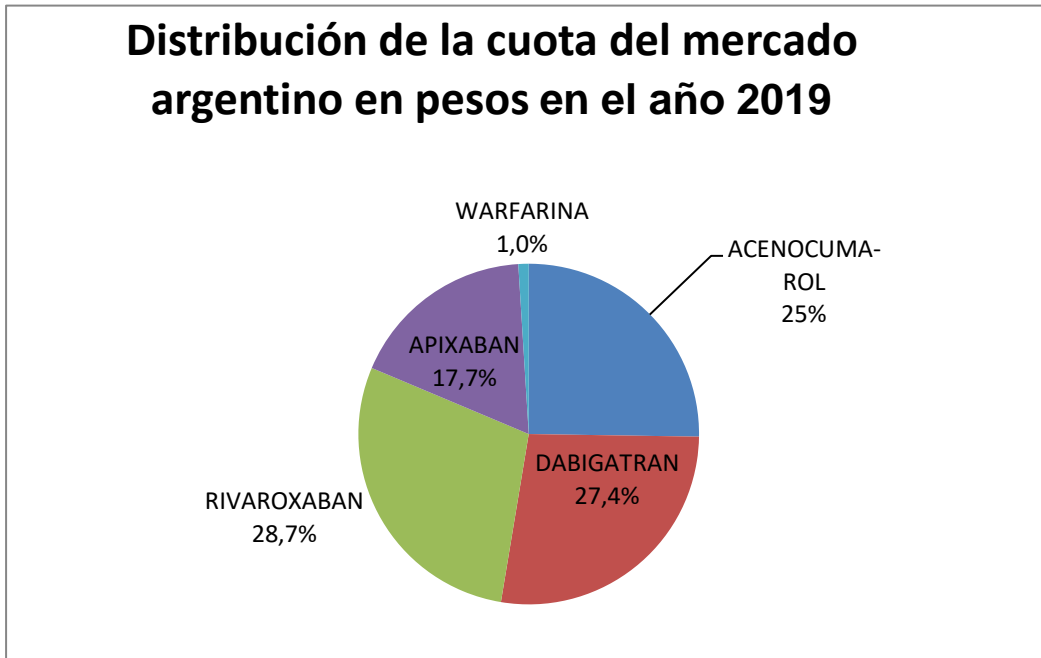


Gráfico 13. Elaboración propia. Datos IQVIA

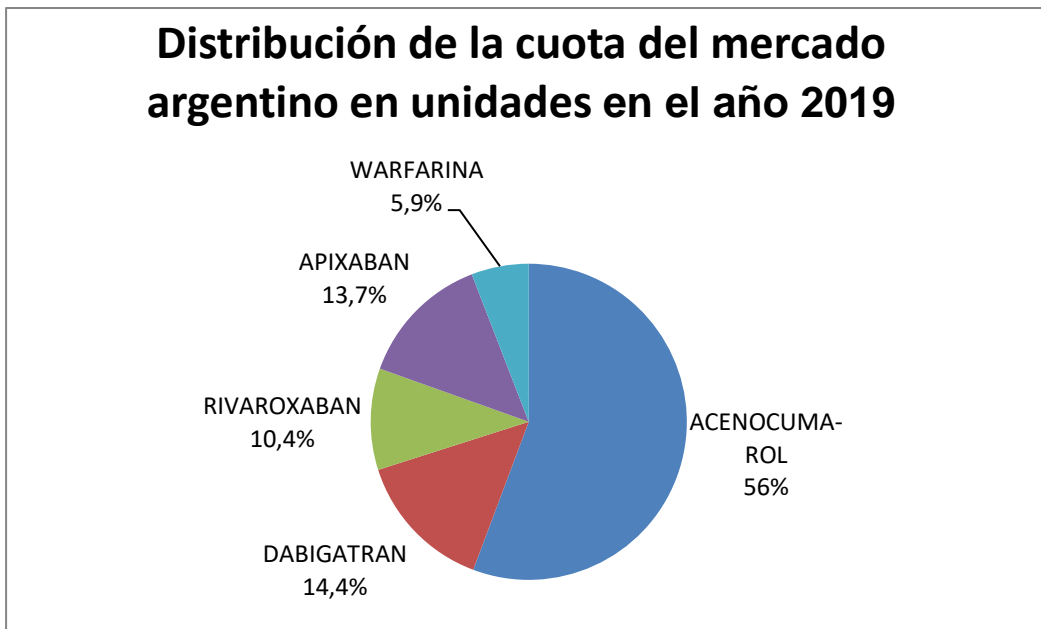


Gráfico 14. Elaboración propia. Datos IQVIA

En el gráfico 13 y 14, se reiteran los valores de la distribución en el mercado en pesos y en unidades vendidas.

Distribución porcentual del mercado en pesos argentinos en los años 2017, 2018 y 2019

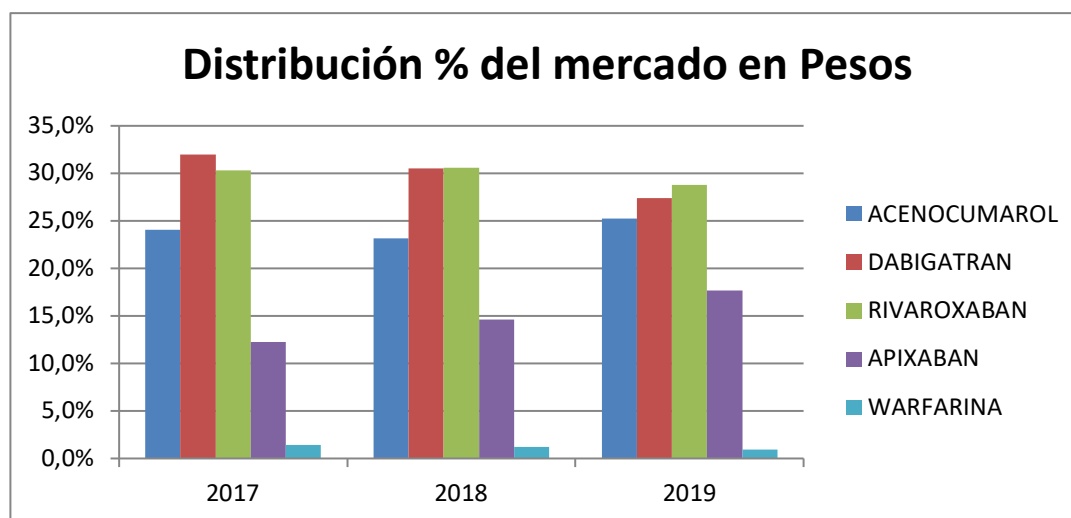


Gráfico15. Elaboración propia. Datos IQVIA

En el gráfico 15, se observa que hubo una leve variación en las ventas en pesos en todos los medicamentos, siendo el apixabán el que más incrementó las ventas en pesos. El dabigatrán y el rivaroxabán, obtuvieron una leve disminución. En el caso de los antagonistas de la vitamina K se mantuvieron estables.

Distribución porcentual del mercado en Unidades vendidas en los años 2017, 2018 y 2019

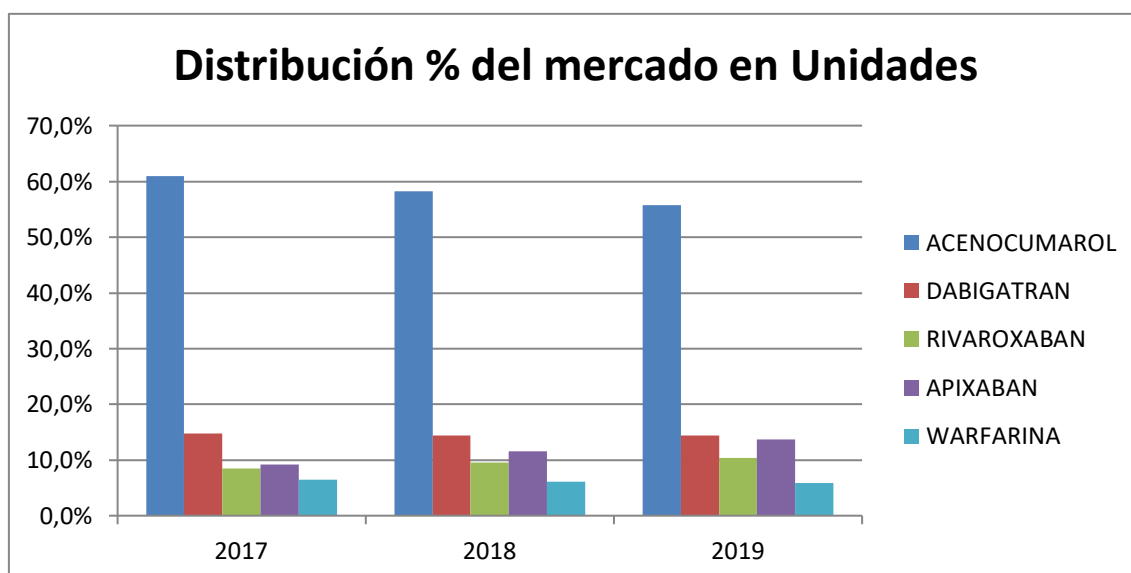


Gráfico 16. Elaboración propia. Datos IQVIA

En el gráfico 16, se observa que el acenocumarol es quien tiene el mayor porcentaje del mercado, durante los últimos tres años fue disminuyendo sus ventas. La warfarina se mantuvo estable, y los nuevos anticoagulantes orales comenzaron a aumentar su participación en el mercado.

Análisis de ventajas y desventajas entre los anticoagulantes

A continuación, se expone un cuadro comparativo entre la heparina, los antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales. Los parámetros de comparación se basan en: la vía de administración, el efecto anticoagulante, el control de laboratorio, si tienen o no antídoto, cuál es su interacción con otros medicamentos y con alimentos, cuáles las contraindicaciones y efectos adversos, las variabilidades interindividuales y de dosificación y, por último, si tienen o no efecto teratogénico.

	Heparinas	Antagonistas de la Vitamina K	Nuevos Anticoagulantes orales
Vía de administración	Parenteral	Oral	Oral
Efecto anticoagulante	Impredecible	Impredecible	Predecible
Control de Laboratorio	Tiempo de protrombina (TP)	International Normalized Ratio (RIN/INR)	No tiene
Interacciones medicamentosas	Antiinflamatorios no esteroides, anticoagulantes y antiplaquetarios		
	Antiplaquetarios, salicilatos, y glucocorticoides	Antibióticos, Antiretrovirales, anticonvulsivantes, hierba de san juan	
		Diuréticos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, hormonas tiroideas, corticoides, esteroides y estrógenos, opioides, anti arrítmicos y antidepresivos.	
Interacciones con alimentos	No tienen	Alimentos que contienen vitamina K	No tienen
Contraindicaciones	Hemorragias, prótesis valvulares, deterioro renal (excepto Warfarina)		
	Peso corporal bajo, trombocitopenias	Úlceras gastrointestinales: cirugías relacionadas con el SNC, ojo o traumáticas; función renal y hepáticas reducida (excepto warfarina);	
		Embarazo, amenaza de parto, eclampsia y preclampsia, punción	Presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de

		lumbar, infección o inflamación cardíaca.	sangrado, daño cerebral, tratamiento con otros anticoagulantes, embarazadas (rivaroxabán)
Reacciones adversas frecuentes	Hemorragias,		
	Trombocitopenia, reacción alérgica, aumento de niveles de enzimas en el hígado, sensibilidad en el punto de inyección	Trastornos dérmico y trastornos gastrointestinales (Dabigatrán) Sangrado de nariz, encimas, orina, hematoma o hinchazón y sangrado en el estómago o intestino. Calcifilaxis, trastornos hepato biliares.	Hinchazón y dolor en las extremidades y fiebre. Reducción de glóbulos rojos (no apixabán)
Variabilidad interindividual	No tiene variabilidad interindividual	Si, tantos factores fisiológicos, patológicos o medicamentosos pueden aumentar o disminuir la actividad de la warfarina y acenocumarol.	No tiene variabilidad interindividual
Variabilidad de dosificación	Si tiene variabilidad de dosificación	Si tiene variabilidad de dosificación	No tiene variabilidad de dosificación
Efecto teratogénico	No tiene	Si tiene	Se encuentra en estudio

Tabla 14. Elaboración propia.

Según los parámetros analizados, la heparina tiene vía de administración parenteral, mientras que los antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales se administran vía oral. Los últimos mencionados no tienen ni antídoto ni control de laboratorio, pero su efecto anticoagulante es predecible, a diferencia de las heparinas y los antagonistas de la vitamina K. La heparina sí tiene control de laboratorio: el Tiempo de Protrombina, y la Protrombina como antídoto; mientras que los antagonistas de la vitamina K son controlados por el RIN y tienen la vitamina K como antídoto.

Por un lado, en cuanto a la interacción con otros medicamentos se puede observar que todos tienen interacciones, pero los nuevos anticoagulantes orales tienen menos cantidad de interacciones que los antagonistas de la vitamina K y que las heparinas, que también poseen pocas interacciones con los medicamentos. Por otro lado, las heparinas y los nuevos anticoagulantes no interaccionan con alimentos, pero sí la warfarina y el acenocumarol si

tienen interacciones con alimentos, principalmente aquellos alimentos que contienen vitamina K.

Se puede observar que la Warfarina, a diferencia de los otros medicamentos no tiene contraindicaciones frente a enfermedades hepáticas y renales, y que todas las drogas están contraindicadas para hemorragias en cualquier parte del organismo. Si bien todas las drogas poseen gran cantidad de interacciones, la mayoría coinciden en que no se deben utilizar durante cirugías, exceptuando las heparinas.

Sobre el apixabán y la heparina no se tiene información acerca de la utilización de ellos durante embarazo y lactancia.

En cuanto a los eventos adversos, todos poseen gran cantidad de efectos adversos.

Por otro lado, la heparina y los nuevos anticoagulantes no poseen variabilidad interindividual y se utiliza una única dosis, mientras que los antagonistas de la vitamina K, no tienen una única dosis ya que depende de los factores fisiológicos, patológicos y otras interacciones medicamentosas y alimentarias que pueda tener el paciente, para la elección de la dosis.

En la actualidad se desconoce si los nuevos anticoagulantes orales se pueden utilizar durante el embarazo y la lactancia. Lo que se conoce es que las heparinas si pueden ser utilizadas durante el embarazo y la lactancia y que los antagonistas de la vitamina K están contraindicados en estos casos.

Preferencias de los pacientes

Durante el año 2014, la empresa Bayer realizó una encuesta para conocer la preferencia de los pacientes a la hora de elegir que tratamiento realizar frente a la trombosis venosa profunda. En esta encuesta se evaluó la responsabilidad de los pacientes ante la toma del medicamento todos los días, las bases de la elección de cada fármaco, sentimientos de paciente, desventajas de los medicamentos y preferencias sobre los diversos tratamientos.

‘A pesar de los inconvenientes que pueden generar los anticoagulantes orales con antivitaminas K, la mayoría de los pacientes que sigue este tratamiento lo hace correctamente, según una encuesta realizada por Bayer. El 91% sabe por qué toma estos fármacos, el 83% conoce qué es el RIN (índice internacional normalizado) y el 66% no olvida nunca su dosis diaria. Sin embargo, un 78% de los pacientes encuestados valoraría la posibilidad de cambiar su tratamiento por la nueva generación de fármacos.

El estudio también evalúa las emociones que genera el tratamiento clásico entre los afectados. Para el 44% no supone ningún problema, pero para un 24% es una fuente de

nerviosismo. Su principal preocupación es mantener los niveles de RIN dentro los parámetros aceptados.

Independientemente de los sofocos que produzca seguir el tratamiento, el miedo a un ictus (infarto cerebral) o a sufrir una hemorragia debido a un golpe o un corte, los principales efectos secundarios de los anticoagulantes clásicos, son las preocupaciones básicas de la mayoría de los usuarios.

Además, un 39% de los pacientes destaca que desde que toma estos fármacos ha dejado de realizar algunas actividades, para un 31% el tratamiento tradicional limita su autonomía y para un 30% ha disminuido su calidad de vida.²¹

²¹ Trombo. (18 de Noviembre de 2014). Recuperado el 2020, de Los pacientes prefieren tratarse con los nuevos anticoagulantes orales: <https://trombo.info/los-pacientes-prefieren-tratarse-con-los-nuevos-anticoagulantes-orales/>

Discusión

La presente investigación busca realizar una comparación entre los viejos y nuevos anticoagulantes orales que han aparecido en el mercado en los últimos diez años. Los viejos anticoagulantes, los llamados antagonistas de la vitamina K, ya se encuentran insertados en el mercado hace más de veinticinco años por lo que se tiene un conocimiento mayor de ellos acerca de su utilización para el tratamiento de la trombosis venosa profunda.

Los nuevos anticoagulantes orales son una triada de drogas que se encuentran en el mercado hace aproximadamente 10 años, con el objetivo de mejorar el tratamiento de TVP y otras enfermedades como la fibrilación auricular. A través de la línea del tiempo vemos que desde el año 1992 se insertaron en el mercado los antagonistas de la vitamina K y las heparinas, utilizadas en terapia conjunta. Luego a partir del año 2008 se insertaron en el mercado los nuevos anticoagulantes orales, siendo primero el Dabigatrán, siguiendo en el año 2009 el Rivaroxabán y en el 2012 el Apixabán.

Actualmente el tratamiento para la TVP tiene una duración de al menos tres meses para estabilizar la coagulación sanguínea y evitar recurrencias. Aunque, hay situaciones donde los pacientes deben tomar la medicación más de los tres meses recomendados, o de forma crónica en los mayores de edad, para evitar el riesgo de recurrencia de TVP.

Teniendo en cuenta los datos analizados, tanto costos como ventajas y desventajas, podemos decir que el acenocumarol y la warfarina son fármacos mucho más accesibles que los nuevos anticoagulantes orales, y dado que utilizan hace varios años, son fármacos sobre los cuales se posee un amplio conocimiento; a comparación de los nuevos anticoagulantes orales, que son mucho más costos y que están recientemente introducidos en el mundo farmacéutico.

A partir de los datos analizados sobre la distribución en el mercado de los IFAs, se puede ver que el acenocumarol es el más elegido por los médicos y los pacientes, ocupando más del 50% de las ventas en unidades, y que la warfarina es el menos utilizado, representando el 6% de las ventas en unidades en los últimos tres años. Por ser drogas que se encuentran en el mercado hace más de 30 años, su consumo se mantiene relativamente estable, aunque con leves disminuciones lo largo de los últimos 3 años.

En cuanto a los nuevos anticoagulantes orales se puede observar que a medida que pasan los años cada vez ocupan una mayor distribución en el mercado tanto en unidades. El que mayor incremento tuvo en el plazo 2017-2019 fue el apixabán aumentó alrededor de un 5%, luego el rivaroxabán un 1,8% aunque el dabigatrán disminuyó un 0,4%.

En cambio, en la distribución en el mercado de ventas en pesos, se observa que el acenocumarol aumenta su participación y la warfarina disminuye, y en el caso de los nuevos anticoagulantes orales, el único que aumenta sus ventas en pesos es el apixabán mientras que el dabigatrán y el rivaroxabán disminuyen. Con estos datos podemos decir que si bien en la distribución en el mercado en pesos, los nuevos anticoagulantes orales presentan disminuciones, en el mercado de ventas en unidades, se puede ver que a medida que pasan los años, van incrementando sus dispensas y ocupando cada vez una mayor posición frente al acenocumarol que es su principal 'competencia'.

Se observó también, que hubo un aumento gradual durante los años analizados de todos los fármacos. Esto se debe a que se suman los tratamientos de las personas que se encuentran en tratamiento post TVP, tratamiento crónico y a los nuevos casos. También al ser fármacos utilizados para la fibrilación auricular, patología que afecta de 1 a 2 personas cada 1000 habitantes argentinos²², se suman los casos nuevos y los pacientes que lo administran de forma crónica.

A su vez, los nuevos anticoagulantes orales, si bien son fármacos que se siguen estudiando, ya se conoce que tienen grandes ventajas con respecto a los viejos anticoagulantes, ya sea por su escasa interacción con otros medicamentos o alimentos, o por disminución de reacciones adversas.

Otro de los aspectos a favor que tienen los nuevos anticoagulantes orales es que evitan que los pacientes tengan que realizarse controles mensuales para controlar que el RIN o el TP sean los correctos y no produzcan hemorragias o complicaciones en el tratamiento, dándole la ventaja al paciente de evitar hemorragias y controles periódicos.

Por otro lado, exceptuando al dabigatrán, los nuevos anticoagulantes orales no requieren el uso de heparina para el inicio del tratamiento, evitando que el paciente tenga que inyectarse al menos 5 días hasta que se encuentre estable, y sumarle al tratamiento las contraindicaciones de las heparinas, o tener que exponerse a administrar el medicamento vía parenteral y depender de otra persona para poder inyectarlo, y sumarle el costo de las heparinas al tratamiento; mientras que con los nuevos anticoagulantes simplemente se administra la medicación vía oral.

²² Instituto Cardiológico de Buenos Aires. (s.f.). Recuperado el 15 de 10 de 2020, de <https://www.icba.com.ar/pacientes/educacion-para-pacientes/enciclopedia/fibrilacion-auricular>

Una desventaja que tienen los anticoagulantes orales, tanto como los antagonistas de la vitamina K y los nuevos anticoagulantes orales, es que no pueden ser utilizados en mujeres embarazadas y durante la lactancia, por lo que en ese caso deben utilizarse únicamente las heparinas, tanto como las heparinas no fraccionadas o las heparinas de bajo peso molecular.

A pesar de las grandes diferencias e incertidumbres, mediante el estudio realizado por Bayer, los pacientes prefieren la utilización de los nuevos anticoagulantes orales, a pesar de la diferencia económica, principalmente por la practicidad de evitar tener que hacerse pruebas de laboratorio mensualmente y por la disminución de interacciones entre los medicamentos y los alimentos.

Conclusión

La trombofilia es una condición de la sangre que normalmente es desconocida por parte del portador que fomenta la formación de coágulos en la sangre. La formación de dichos coágulos son los responsables de producir la trombosis venosa profunda.

La trombosis venosa profunda puede llegar a provocar una embolia pulmonar debido al movimiento del coágulo al pulmón, lo que se denomina tromboembolismo pulmonar (TEP), siendo ambas la tercera causa de muerte cardiovascular en nuestro país, luego del infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular.²³

La rápida detección del coágulo, mediante ultrasonido, score de Wells, venografía, prueba del dímero D, permite tratar con suma urgencia dicha situación, evitar generar mayores riesgos para el paciente y aplicar una terapia anticoagulante.

Actualmente se está debatiendo sobre el uso de los nuevos anticoagulantes orales frente a los antagonistas de la vitamina K, debido a su reciente utilización en pacientes con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Si bien todos los anticoagulantes son eficaces para el tratamiento, hay variables a tener en cuenta a la hora de elegir cuál de los dos grupos fármacos utilizar para el tratamiento de la TVP. La utilización de los nuevos anticoagulantes orales parece ser más sencilla, ya que no se deben realizar estudios de laboratorio mensualmente y se utiliza una única dosis, pero es mucho más costosa y no posee antídoto en comparación con los viejos anticoagulantes orales.

Los antagonistas de la vitamina K a su vez, tienen la ventaja de ser más conocidos debido a la gran cantidad de años de uso para el tratamiento, poseer un antídoto y que sean más accesibles para el paciente.

Actualmente podríamos decir que los nuevos anticoagulantes orales son una amenaza para los viejos anticoagulantes orales, ya que ofrecen a los pacientes un mejor tratamiento y más sencillo. Si bien en los últimos años la participación en el mercado en pesos argentinos de los nuevos anticoagulantes orales disminuyó, las dispensas aumentaron gradualmente a medida que pasaron los años llegando a generar un aumento entre los tres de un 6%, mientras que el acenocumarol y la warfarina fue a la inversa, lograron un aumento la distribución de mercado en pesos, pero disminuyeron un 6% en las dispensas en unidades en los últimos tres años.

²³ Ubaldini, D. J., & Bilbao, D. J. (2016). Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol*, 74-91.

Como conclusión final, podemos decir que, al pasar los años, los nuevos anticoagulantes orales van cada vez van ganando más mercado ya que son más elegidos por los pacientes y prescriptores, más allá de la diferencia de costos frente al tratamiento de los antagonistas de la vitamina K, probablemente por las ventajas y comodidades que ofrecen frente a la warfarina y el acenocumarol.

Anexo

Heparina no fraccionada							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Heparina sódica 5000 U/mL	Riveparin	39949	Previo al 1992	P.L Rivero y Compañía SA	1 frasco ampolla por 5mL	\$860,35	\$860,35
Heparina sódica 5000 U/mL	Heparina Duncan	55788	Septiembre 2010	Laboratorios Duncan SA	1 frasco ampolla por 5mL	\$921,80	\$921,80
Heparina sódica 5000 U/mL	Riveparin	39949	Previo al 1992	P.L Rivero y Compañía SA	1 frasco ampolla por 10mL	\$1.385,97	\$1,385,97
Heparina sódica 5000 UI/mL	Heparina Richmond	40477	Previo al 1992	Laboratorios Richmond SACIF	100 frasco ampolla por 5 mL	\$46.621,57	\$466,21
Heparina cálcica 25000 UI/mL	Serianon	43933	Agosto 1995	Laboratorio Internacional Argentino	25 frasco ampolla por 5000UI/ 0,2 ml	\$1.219,62	\$48,78

Heparina no fraccionada							
Nombre genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
heparina sódica 7500 U/mL	Serianon	43933	Agosto 1995	Laboratorio Internacional Argentino	25 frasco ampolla por 7500UI/0,3ml	\$1.463,22	\$58,53

Heparina de bajo peso molecular							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Enoxaparina sódica 2000UI/0,2 mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Química e Industrial	2 Jeringas Prellenadas por 0,2 mL	\$856,48	\$428,24
Enoxaparina sódica 20 mg	Enoxanorth	55517	Abril 2010	Laboratorio Internacional Argentino SA	10 Jeringa Prellenada por 20 mg/ 0,2mL	\$1.755,27	\$175,53
Enoxaparina sódica 20mg/0,2 mL	Omatex	54130	Octubre 2007	Laboratorio Elea Phoenix SA	10 Jeringa Prellenada por 20 mg/ 0,2mL	\$3.510,78	\$351,08
Enoxaparina sódica 20 mg	Loparine	52921	Abril 2006	P.L Rivero y compañía sociedad anonima	10 Jeringa Prellenada por 0,2 mL	\$3.735,72	\$373,57
Enoxaparina Sódica 2000UI/0,2 mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Química e Industrial	10 Jeringa Prellenada por 0,2 mL	\$4.091,67	\$409,17
Enoxaparina 20 MG/0,2 mL	Clexane	42358	Junio 1993	Sanofi - Aventis Argentina SA	10 Jeringa Prellenada por 0,2 mL	\$4,879,34	\$487,93

Heparina de bajo peso molecular							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio unitario
Enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL	Omatex	54130	Octubre 2007	Laboratorio Elea Pheonix SA	2 Jeringa Prellenada por 0,4 mL	\$1.304,15	\$652,08
Enoxaparina sódica 4000UI/0,4 mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Química e Industrial	2 Jeringa Prellenada por 0,2 mL	\$1.568,52	\$784,26
Enoxaparina sódica 40 mg	Clexane	42358	Junio 1993	Sanofi Aventis Argentina Sociedad Anonima	2 Jeringas Prellenada por 0,4 mL	\$1.899,78	\$949,89
Enoxaparina Sódica 40 mg	Loparine	52921	Abril 2006	PL Rivero y CIA SA	10 Jeringa Prellenada por 0,4 mL	\$4.162,68	\$416,27
Enoxaparina sódica 40mg/0,4 mL	Omatex	54130	Octubre 2007	Laboratorio Elea Pheonix SA	10 Jeringa Prellenada por 0,4 mL	\$6.781,33	\$678,81
Enoxaparina sódica 4000UI/0,4 mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Química e Industrial	10 Jeringa Prellenada por 0,2 mL	\$7.638,89	\$763,89
Enoxaparina 40 mg/0,4 mL	Clexane	42358	Junio 1993	Sanofi Aventis Argentina Sociedad Anonima	10 Jeringa Prellenada pr 0,4 mL	\$9.499,37	\$949,93

Heparina de bajo peso molecular							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio unitario
Enoxaparina sódica 60 mg	Loparine	55517	Abril 2006	Laboratorio Internacional Argentino SA	10 Jeringa Prellenada por 0,6 mL	\$4.589,64	\$458,96
Enoxaparina sódica 60 mg/0,6 mL	Omatex	54130	Octubre 2007	Laboratorio Elea Phoenix SA	10 Jeringa Prellenada por 0,6 mL	\$9.570,92	\$957,09
Enoxaparina Sódica 6000UI/0,6mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Quimica e Industrial	10 Jeringa Prellenada por 0,6 mL	\$11.166,67	\$1.116,67
Enoxaparina Sódica 60 mg/0,6 mL	Clexane	42358	Junio 1993	Sanofi - Aventis Argentina SA	10 Jeringa Prellenada por 0,6 mL	\$13.392,76	\$1.339,28

Heparina de bajo peso molecular							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio unitario
Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL	Omatex	54130	Octubre 2007	Laboratorio Elea Phoenix SA	10 Jeringa Prellenada por 0,8 mL	\$12.600,69	\$1.260,07
Enoxaparina sódica 8000 UI/0,8 mL	Dilutol	49665	Mayo 2001	Dr Lazar y CIA SA Química E Industrial	10 Jeringa Prellenada por 0,8 mL	\$15.092,59	\$1.509,26
Enoxaparina sódica 80 mg/0,8 mL	Clexane	42358	Julio 1993	Sanofi Aventis Argentina SA	10 Jeringa Prellenada por 0,8 mL	\$17.689,99	\$1.769

Heparina de bajo peso molecular							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Certificado	Fecha de Publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio unitario
Enoxaparina Sódica 100 mg/mL	Clexane	42358	Julio 1993	Sanofi - Aventis Argentina SA	10 Jeringa Prellenada por 1 mL	\$21.046,19	\$1.260,07

Warfarina							
Nombre Genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Warfarina Sódica 1 mg	Coumadin	40539	Junio 1992	Bristol Myers Squibb Argentina SRL	Blister por 30 unidades	\$258,94	\$8,63

Warfarina							
Nombre Genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Warfarina sódica 2 mg	Circuvit	45877	Enero 1997	Química Ariston SAICIF	Blister por 20 unidades	\$252,86	\$12,64
Warfarina Sódica 2 mg	Circuvit	45877	Enero 1997	Química Ariston SAICIF	Blister por 50 unidades	\$610,59	\$12,21

Warfarina							
Nombre genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Warfarina Sódica 5 mg	Circuvit	45877	Enero 1997	Química Ariston SAICIF	Blister por 20 unidades	\$290,21	\$14,51
Warfarina Sódica 5 mg	Coumadin	40539	Junio 1992	Bristol Myers Squibb Argentina SRL	Blister por 30 unidades	\$306,03	\$10,20
Warfarina Sódica 5 mg	Circuvit	45877	Enero 1997	Química Ariston SAICIF	Blister por 50 unidades	\$653,21	\$13,06

Acenocumarol							
Nombre genérico	Marca comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Acenocumarol 1 mg	Fortonol	51343	Marzo 2004	Microsules Argentina SA de servicios COM IND INMR	Blister por 20 unidades	\$61,79	\$3,09
Acenocumarol 1 mg	Sintrom 1 MG	21560	Previo al 1992	Nova Argentinia SA	Blister por 20 unidades	\$242,56	\$12,13

Acenocumarol							
Nombre genérico	Marca comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Acenocumarol 4 mg	Saxiom	52395	Agosto 2005	Laboratorios Duncan SA	Blister por 20 unidades	\$118,69	\$5,92
Acenocumarol 4 mg	Fortonol	51343	Marzo 2004	Microsules Argentina SA de servicios COM IND INMR Agropecuaria	Blister por 20 unidades	\$186,69	\$9,33
Acenocumarol 4 mg	Acenocumarol Rospaw	53401	Noviembre 2006	Rospaw SRL	Blister por 20 unidades	\$593,00	\$29,65
Acenocumarol 4 mg	Sintrom 4 mg	21560	Previo al 1992	Nova Argentina SA	Blister por 20 unidades	\$805,51	\$40,28
Acenocumarol 4 mg	Azecar	52277	Agosto 2005	Laboratorios Bago SA	Frasco por 30 unidades	\$1.064,40	\$35,48

Rivaroxabán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Rivaroxabán 15 mg	Xarelto 15 mg	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 14 comprimidos recubiertos	\$2.967,92	\$212,00
Rivaroxabán 15 mg	Xarelto 15 mg	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 28 comprimidos recubiertos	\$5.935,85	\$212,00

Rivaroxabán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Rivaroxabán 2,5 mg	Xarelto 2,5	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 56 comprimidos recubiertos	\$5.846,44	\$104,40

Rivaroxabán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Rivaroxabán 10 mg	Xarelto	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 10 comprimidos recubiertos	\$4.566,30	\$456,63

Rivaroxabán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Rivaroxabán 20 mg	Xarelto 20 mg	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 14 comprimidos recubiertos	\$3.133,30	\$223,81
Rivaroxabán 20 mg	Xarelto 20 mg	54896	Enero 2009	Bayer Sociedad Anónima	Blister por 28 comprimidos recubiertos	\$6238.14	\$222,80

Apixabán							
Nombre genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio por Unidad
Apixabán 2,5 mg	Eliquis	56786	Julio 2012	Pfizer SRL	Blister por 60 comprimidos recubiertos	\$1.763,40	\$29,42

Apixabán							
Nombre genérico	Nombre comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio por Unidad
Apixabán 5 mg	Eliquis	56786	Julio 2012.	Pfizer SRL	Blister por 60 comprimidos recubiertos	\$1.816,29	\$30,27

Dabigatrán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Dabigatrán Etexilato 75 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 10 unidades	\$2.977,93	\$297,80
Dabigatrán Etexilato 75 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 30 unidades	\$5.441,59	\$181,59

Dabigatrán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Dabigatrán Etexilato 110 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 10 unidades	\$2.977,93	\$297,80
Dabigatrán Etexilato 110 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 30 unidades	\$4.250,72	\$141,69
Dabigatrán Etexilato 110 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 60 unidades	\$8.076,40	\$134,61

Dabidatrán							
Nombre genérico	Marca Comercial	Certificado	Fecha de publicación	Laboratorio	Presentación	Precio	Precio Unitario
Dabigatrán Etexilato 150 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 30 unidades	\$4.250,72	\$141,69
Dabigatrán Etexilato 150 mg	Pradaxa	54700	Agosto 2008	Boehringer Ingelheim SA	Blister por 60 unidades	\$8.076,40	\$134,61

Dispensas en Unidades y en Pesos Argentinos

IFA	Ventas en unidades 2017	Ventas en unidades 2018	Ventas en unidades 2019
Acenocumarol	26.713.260	27.904.590	28.675.430
Warfarina	2848.370	2.944.320	3.020.130
Dabigatrán	6.466.300	6.917.940	7.394.750
Apixabán	4.057.260	5.538.060	7.038.840
Rivaroxabán	3.740.980	4.549.556	5.340.942

IFA	Ventas en Pesos Argentinos 2017	Ventas en Pesos Argentinos 2018	Ventas en Pesos Argentinos 2019
Acenocumarol	\$151.642.214	\$233.291.214	\$532.471.188
Warfarina	\$9.014.641	\$12.177.482	\$20.651.982
Dabigatrán	\$204.433.172	\$306.995.858	\$577.222.508
Apixabán	\$77.482.908	\$146.937.573	\$372.906.886
Rivaroxabán	\$191.052.538	\$307.375.626	\$605.914.073

Análisis farmacocinético y farmacodinámico

Heparinas

Heparinas	
Vía de administración	Parenteral
Efecto anticoagulante	Impredecible
Control de laboratorio	Tiempo de Protrombina
Antídoto	Protamina
Interacción con medicamentos	Salicilatos sistémicos, ácido acetil salicílico y AINEs Dextran 40, ticlopidina y clopidogrel Glucocorticoides sistémicos Trombolíticos y anticoagulantes Otros anticoagulantes antiplaquetarios
Interacción con alimentos	No tiene
Contraindicaciones	Hemorragias Prótesis valvulares cardíacas mecánicas Hemorragias en ancianos Deterioro renal Peso corporal bajo Trombocitopenia Hemorragias Prótesis valvulares cardíacas mecánicas Hemorragias en ancianos Deterioro renal Peso corporal bajo Trombocitopenia
Reacciones adversas	Muy frecuentes: hemorragia, trombocitosis, aumento de los niveles de enzimas del hígado en la sangre Frecuente: trombocitopenia, reacción alérgica, urticaria, priurito, eritema. En e punto de inyección pueden producirse dolores, moretones y otras reacciones como edemas, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, pequeños bultos y dolor Poco frecuente: hemorragia intracraneal y hemorragia intraperitoneal, dermatitis bullosa. En el punto de inyección puede producirse irritación y alteraciones serias de la piel que inician con manchas rojizas dolorosas Raras: Trombocitopenia inmunoalérgica, con trombosis que se puede complicar con falta de riego sanguíneo en un órgano o en alguna extremidad. Reacción anafiláctica, vasculitis cutánea e hiperpotasemia
Variabilidad interindividual	No tiene variabilidad interindividual
Variabilidad de dosificación	Si tiene variabilidad de dosificación
Efecto teratogénico	No tiene efecto teratogénico

Datos obtenidos del Vademecum Nacional de Medicamentos <https://ar.prvademecum.com/>

Antagonistas de la vitamina K

Antagonistas de la vitamina K	
Vía de administración	Oral
Efecto anticoagulante	Impredecible
Control de laboratorio	International Normalized Ratio (RIN)
Antídoto	Vitamina K
Interacción con medicamentos	<p><i>Warfarina:</i> Alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, cimetidina, diuréticos, hipoglucemiantes orales, drogas hipolipidemicas, Hormonas tiroideas, corticoides, esteroides, estrógenos, Anticoagulantes y coagulantes, AINES, antibióticos, antimicóticos.</p> <p><i>Acenocumarol:</i> Heparina, antibióticos, Ácido salicílico, difunisal, clopidogrel, AINES, alopurinol, esteroides, agentes antiarrítmicos, antidepresivos, cimetidina, clofibrato, corticoesteroides, disulfiram, ácido etacrínicos, glucagón, derivados de imidazoles, paracetamol, sulfonamidas, hormonas tiroideas, derivados sulfonureicos, estatinas, tamoxifeno, tramadol, inhibidores de la bomba de protones, activadores del plasminógeno, agentes procinéticos, antiácidos y viloxacina, antineoplásicos, fármacos para VIH, barbitúricos, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales y rifampicina</p> <p>Hierba de San Juan</p>
Interacción con alimentos	<p><i>Warfarina:</i> Jugo de pomelo, hojas verdes y alimentos con grandes cantidades vitamina K</p> <p><i>Acenocumarol:</i> Alcohol, hojas verdes y alimentos con grandes cantidades de vitamina K</p>
Contraindicaciones	<p><i>Warfarina:</i> Embarazo</p> <p>Pacientes con tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas</p> <p>Cirugía reciente o prevista del sistema nervioso central, ojo o cirugías traumáticas a grandes superficies abiertas.</p> <p>Tendencias hemorrágicas asociadas con ulceración activa o hemorrágica evidente del tracto gastrointestinal, genitourinario o respiratorio; hemorragia del SNC; aneurismas cerebrales, disección de aorta, Pericarditis y derrames pericárdicos, endocarditis bacterianas</p> <p>Amenaza de aborto, eclampsia y preclampsia</p> <p>Pacientes no supervisados con un potencial de incumplimiento</p> <p>Punción lumbar y otros procedimientos de diagnóstico o tratamiento que podrían causar hemorragia no controlable</p> <p>Hipersensibilidad</p> <p>Anestesia regional o de bloqueo lumbar</p> <p>Hipertensión maligna</p> <p><i>Acenocumarol:</i> Enfermedades hemorrágicas severas, cirugías oculares, dentales, cerebrales recientemente u alguna intervención importante</p> <p>Úlcera de estómago o hemorragia digestiva, intestinal, cerebral o pulmonar</p> <p>Infección o inflamación cardíaca Hipertensión arterial no controlada</p> <p>Enfermedad hepática o renal severa Embarazo.</p>
Reacciones adversas	<p><i>Warfarina:</i> Hemorragias</p> <p>Necrosis de piel y otros tejidos</p>

Calcifilaxis
 Ateroémbolos sistémicos y microémbolos de colesterol
 Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad
 Vasculitis
 Trastornos hepato biliares (hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas)
 Trastornos gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarrea, alteración del gusto, olor, flatulencia, hinchazón)
 Trastornos dérmicos (erupción cutánea, dermatitis)
 Trastornos respiratorios (calcificación de la tráquea o traqueobronqueal)

Acenocumarol: Frecuentes: hemorragias nasales, encías, de intensidad no habitual o excesiva en caso de cortes o heridas, hemorragia menstrual inesperada o excesivamente intensa, sangre en la orina, heces sanguinolentas o de color alquitrán, tos con emisión de sangre o vómitos sanguinolentos, dolor de cabeza repentino, grave o continuo

Raras: reacciones alérgicas, con erupción o picazón de la piel, pérdida de pelo no habitual, pérdida de apetito, vómitos y nauseas. Muy raras: hematomas con formación de ampollas en la piel, con escaras o sin ellas, generalmente en las zona de muslos, abdomen, mamas o a veces en los dedos de los piel, hematomas o hemorragias bajo la piel; color amarillento de los ojos o la piel

Frecuencia desconocida: calcifilaxis

Variabilidad Interindividual	Si, tantos factores fisiológicos, patológicos o medicamentosos pueden aumentar o disminuir la actividad de la warfarina y acenocumarol. En el caso de la warfarina existe la resistencia adquirida y hereditaria. La primera puede ser por aumento de consumo de la vitamina K de origen medicamentoso o por alimentos o por alteraciones en el metabolismo del anticoagulante como disminución de la absorción o aumento de la eliminación. La resistencia hereditaria es causada por la presencia de una enzima anormal o un receptor que tiene disminuida la afinidad por los dicumarínicos. Otra de las causas es la mayor sensibilidad que tienen ambos por el CYP269 cuando se poseen dos de las variantes alélicas del gen, los alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3, que implican una reducción de la dosis de cualquiera de ambos fármacos.
Variabilidad de dosificación	Si tiene variabilidad de dosificación
Efecto teratogénico	Si tiene efecto teratogénico

Datos obtenidos del Vademecum Nacional de Medicamentos <https://ar.prvademecum.com/>

Nuevos anticoagulantes orales

Nuevos Anticoagulantes Orales	
Vía de administración	Oral
Efecto anticoagulante	Predecible
Control de laboratorio	No tiene
Antídoto	No tiene
Interacción con medicamentos	<p><i>Apixaban:</i> Medicamentos antifúngicos, antiretrovirales, anticoagulantes, AINEs, antiepilépticos y anticonvulsivantes, antibióticos y hierba de San Juan.</p> <p><i>Rivaroxaban:</i> Medicamentos antifúngicos, antiretrovirales, anticoagulantes, AINEs, antiepilépticos y anticonvulsivantes, antibióticos y hierba de San Juan</p> <p><i>Dabigatran:</i> Medicamentos anticoagulantes, AINEs, antiarrítmicos, antidepresivos, rifampicina o claritromicina, antimicóticos, tacrolimus y ciclosporina, antiretrovirales, antiepilépticos y anticonvulsivantes, y hierba de san juan</p>
Interacción con alimentos	No tiene
Contraindicaciones	<p><i>Apixabán:</i> Hipersensibilidad al principio activo, sangrado activo de trascendencia clínica, enfermedad hepática asociada a coagulopatía y riesgo de sangrado de trascendencia clínica. Lesión o patología si se considera que supone riesgo de sangrado mayor: úlceras gastrointestinales. Presencia de neoplasmas malignos con alto riesgo de sangrado, daño cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica, hemorragia intracraneal reciente, sospecha o diagnóstico de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares, anomalías vasculares intraspinales o intracerebrales. Tratamiento concomitante con otros anticoagulante</p> <p><i>Rivaroxabán:</i> Enfermedad en el hígado Embarazo o período de lactancia Enfermedad renal Riesgo de hemorragia (Presión alta, úlcera en estomago o intestino, retinopatía, hemorragia intracraneal o intracerebral, problemas con vasos sanguíneos, bronquiectasia. Válvula cardíaca protésica</p> <p><i>Dabigatran:</i> Pacientes con función renal reducida Pacientes con hemorragias o sangrados Pacientes con enfermedades en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragias graves Paciente propensos a sangrar Si la función en su hígado está gravemente reducida o padece alguna enfermedad en el hígado potencialmente grave. Pacientes que estén utilizando antimicóticos</p>

	Pacientes sometidos a cirugías de reemplazo de válvula cardíaca y posee una válvula protésica.
Reacciones adversas	<p><i>Apixaban:</i></p> <p>Frecuentes: Sangrado de Nariz, encías, en la orina, hematoma e hinchazón, estomago, intestino o recto.</p> <p>Poco frecuentes: Sangrado en los ojos o hematomas en los ojos, en la boca o tos con sangre, sangre oscura en las heces, en el interior del útero o sangrado vaginal, hematoma e hinchazón de una herida o sitio de inyección</p> <p>Efectos Adversos raros: tendencia anormal al sangrado espontáneo, pérdida de glóbulos rojos; sangrado en el cerebro, abdomen, pulmones o la membrana alrededor del corazón</p> <p><i>Rivaroxaban:</i></p> <p>Frecuentes: hemorragia en el estómago o intestino, hemorrágico urogenital, nasal, en las encías, ojos; hematoma, moretón; hemorragia después de una operación, hinchazón en las extremidades, dolor en la extremidades; fiebre; reducción de recuento de glóbulos rojos; función alterada de los riñones, presión arterial baja, debilidad o cansancio, erupción cutánea, picor de la piel; aumento de enzimas hepáticas; sangrado de la piel o debajo de la misma; tos con sangre.</p> <p>Poco frecuente: hemorragia en el cerebro o dentro del cráneo Hemorragia en una articulación que cause dolor e hinchazón, oxidación de sangre o líquido de la herida quirúrgica, sensación de malestar; sequedad de la boca; reacciones alérgicas; urticaria; función alterada del hígado; aumento e bilirrubina y enzimas hepáticas o pancreáticas o número de plaquetas; aumento de la frecuencia cardíaca; desmayo</p> <p>Raras: hemorragia en un musculo; pseudoaneurisma; hinchazón localizada; ictericia;</p> <p>Desconocida: síndrome compartimental después de un sangrado; insuficiencia renal después de una hemorragia grave; angioedema y edema alérgico.</p> <p><i>Dabigatran:</i></p> <p>Disminución del número de glóbulos en la sangre, Formación de hematomas, sangrado de lesión, supuración de heridas, Sangrado y disminución de glóbulos rojos después de una operación Supuración de líquido de un incisión hecha para un procedimiento quirúrgico Presencia de sangre en la orina, en articulaciones, nariz, esófago, estómago o intestino Sangrado de hemorroides, recto, urogenital Sangrado debajo de la piel, supuración sanguinolenta del lugar del entrada de un catéter en una vena, sangrado en el lugar de entrada de un catéter de una vena, Sangre en heces Sangrado de una incisión quirúrgica, anomalías en las pruebas de función hepática. Hipersensibilidad, urticaria, rash, prurito y broncoespasmos. Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico, úlcera gastrointestinal</p>
Variabilidad interindividual	No tiene variabilidad interindividual

**Variabilidad de
dosificación**

No tiene variabilidad de dosificación

Efecto teratogénico

Se desconoce si tiene efecto teratogénico

Datos obtenidos del Vademecum Nacional de Medicamentos <https://ar.prvademecum.com/>

Bibliografía

- AG, B. (s.f.). *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO XARELTO*. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_es.pdf
- Altuna, D., Ceresetto, J., Fassi, D., Ferro, H., Fondevila, C., Giumelli, C., y otros. (2019). *Trombofilias*. Sociedad Argentina de Hematología.
- Berkovits, A., & Mezzano, D. (2017). Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol*, 254 - 263.
- Carla Miranda, Á. R.-M. (2011). Determinación del polimorfismo de CYP2C9*2 y su relación con la farmacocinética de acenocumarol en voluntarios sanos. *Revista Cardiológica de Chile*.
- Carlos Becker, J. V. (2006). *Guía para Diagnóstico, Tratamiento y Prevención del Tromboembolismo Venoso*. Federación de Cardiología Argentina.
- Castañeda, S. A., Cardona, W. D., & Cadavid, A. P. (2002). Trombofilias hereditarias y pérdida gestacional recurrente. *Iatreia*.
- Cruz, D. S., & Ortiz, D. J. (2019 de 10 de 18). Trombosis, una enfermedad poco conocida y con alta tasa de mortalidad.
- Deepak Sudheendra, M. F. (10 de 6 de 2018). *Medline Plus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003773.htm>
- Dr. José Luis Navarro Estrada. (2017). Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares. *Revista Argentina de Cardiología*.
- Duboscq C, C. J. (2018). *Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso*.
- Florez, J., Armijo, J. A., & Mediavilla, Á. (2014). *Farmacología humana*. España: El Sevier Masson.
- Goodman, L. S., & Gilman, A. (2007). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Colombia: McGraw-Hill Interamericana.
- Gómez-Hernández, L. M.-V. (2014). Tratamiento farmacológico actual del tromboembolismo. *Neumol Cir Torax*.
- Guerra, A. C., & Fidel, L. C. (2011). Viejos y nuevos anticoagulantes orales ¿Comienzo de una nueva era? *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*.
- Hurtado, D. (2016). *Información general sobre la trombosis*. Boston Scientific Corporation.

- Ingelheim, B. (2016). *Guía de prescripción de Pradaxa (Dabigatrán Exilato)*. España.
- International, B. I. (s.f.). *FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO - PRADAXA*. Obtenido de https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pradaxa-epar-product-information_es.pdf
- Jason Levy, M. N. (31 de 12 de 2017). *medline plus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003775.htm>
- MacCallum P, B. L. (18 de Agosto de 2014). Diagnóstico y tratamiento de las trombofilias hereditarias. *IntraMed*.
- Medline Plus*. (2018). Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003773.htm>
- Ministerio de Salud*. (s.f.). Obtenido de Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>
- Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, R. e. (s.f.). *ANMAT*. Obtenido de Disposición 5736: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Agosto_2014/Dispo_5736-14.pdf
- Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, R. e. (s.f.). *ANMAT*. Obtenido de Disposición 4609: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2013/Dispo_4609-13.pdf
- Ministerio de Salud Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos*. (s.f.). Obtenido de ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2012/Dispo_2859-12.pdf
- Parakh, R. S., & Sanath, D. E. (2019). Tromboembolismo Venoso: Rol del laboratorio clínico en el Diagnóstico y Mantenimiento. *American Association for Clinical Chemistry*.
- Philip S Wells, D. R. (1997). Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis. *The lancet*.
- Sánchez, A. B., & Zafrab, A. (2015). Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. *Science Direct*.
- Santos, J. E., Galiana, L. I., & Paredes, G. P. (s.f.). Síndrome antifosfolípido. *Anales de Medicina Interna*.
- Susana S. Meschengieser, A. S.-L. (s.f.). *Anticoagulantes anti-vitamina K: warfarina y acenocumarol*. Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombofilia.
- Trasca, L. F., Patrasu, N., Bruja, R., Munteanu, O., Mónica, C., & Vinereanu, D. (2019). Implicaciones Terapéuticas de la trombofilia hereditaria en el embarazo. *American Journals of Therapeutics*.
- Thrombosis adviser*. (s.f.). Recuperado el 18 de 06 de 2019, de Incidencia y Prevalencia de Trombosis Venosa : <https://www.thrombosisadviser.com/trombosis-venosa/introduccion/>

- Trombo*. (18 de Noviembre de 2014). Recuperado el 2020, de Los pacientes prefieren tratarse con los nuevos anticoagulantes orales: <https://trombo.info/los-pacientes-prefieren-tratarse-con-los-nuevos-anticoagulantes-orales/>
- Ubal dini, J. (2009). *Consenso de enfermedad tromboembólica*. Argentina: Revista Argentina de Cardiología.
- (s.f.). Recuperado el 12 de 05 de 2020, de <https://ar.prvademecum.com/principio-activo/dabigatr%C3%A1n-etexilato-6404/>
- Berkovits, A., & Mezzano, D. (2017). Nuevos anticoagulantes orales: actualización. *Rev Chil Cardiol*, 254 - 263.
- Cruz, D. S., & Ortiz, D. J. (2019 de 10 de 18). Trombosis, una enfermedad poco conocida y con alta tasa de mortalidad.
- Dr. José Luis Navarro Estrada. (2017). Consenso para la Prevención y Manejo del Sangrado en Enfermedades Cardiovasculares. *Revista Argentina de Cardiología*.
- Fernández, J. A., Calatayud, J. C., & Vera, P. M. (2013). Manual práctico de Escalas y Algoritmos en Hemostasia y Trombosis. Grupo Acción Médica.
- Florez, J. (2014). *Farmacología Humana*. España: Elsevier.
- Gilman, G. &. (2007). *Las bases Farmacológicas de la terapéutica*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana.
- Gómez-Hernández, L. M.-V. (2014). Tratamiento farmacológico actual del tromboembolismo. *Neumol Cir Torax*.
- Ingelheim, B. (2016). Guía de prescripción de Pradaxa (Dabigatrán Exilato). España.
- Sánchez, A. B., & Zafrab, A. (2015). Pérdida gestacional recurrente y trombofilia. *Science Direct*.
- Thrombosis adviser. (s.f.). Recuperado el 18 de 06 de 2019, de Incidencia y Prevalencia de Trombosis Venosa : <https://www.thrombosisadviser.com/trombosis-venosa/introduccion/>
- Ubal dini, D. J., & Bilbao, D. J. (2016). Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* , 74-91.
- Ubal dini, J. (2016). Consenso de Enfermedad Tromboembólica Aguda. *Rev Argent Cardiol* , 74-91.
- Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 05 de 08 de 2020, de <https://ar.prvademecum.com/principio-activo/warfarina-2225/>

Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 05 de 08 de 2020, de
<https://ar.prvademecum.com/principio-activo/acenocumarol-1791/>

Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 05 de 06 de 2020, de
<https://ar.prvademecum.com/principio-activo/rivaroxab%C3%A1n-6441/>

Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 13 de 5 de 2020, de
<https://ar.prvademecum.com/principio-activo/apixab%C3%A1n-6856/>

Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 12 de 05 de 2020, de
<https://ar.prvademecum.com/principio-activo/enoxaparina-s%C3%B3dica-3102/>

Vademecum PR. (s.f.). Recuperado el 16 de 05 de 2020, de
<https://ar.prvademecum.com/principio-activo/dabigatr%C3%A1n-etexilato-6404/>

Vázquez, F. J. (Junio 2011). Utilidad del dímero D en el algoritmo diagnóstico. *Revista Hospital Italiano Buenos Aires*.

World Thrombosis Day. (s.f.). Recuperado el 18 de 06 de 2020, de Trombosis:
<https://www.worldthrombosisday.org/issue/thrombosis/>