



Archivos
de Cardiología
de México

www.elsevier.com.mx



Guías para Anticoagulación y Trombolisis del Tromboembolismo Venoso, Infarto con Elevación del ST, Cardioembolismo Cerebral y del Infarto Cerebral Agudo

Carlos Jerjes-Sánchez^{a*}, Carlos Cantú-Brito^b, Antonio Arauz^c, Carlos Martínez-Sánchez^d, Julio Sandoval-Zárate^{dd}, Alicia Ramírez-Rivera^y, Ernesto Anaya-Santacruz^e, Nayelli Argüelles-Morales^f, Alexandra Arias-Mendoza^g, Roberto Arriaga-Nava^h, José Luis Briseño-de la Cruzⁱ, Jorge Carrillo-Calvillo^j, Gabriela Cassagne^k, Jorge Chávez-Páez^l, Erwin Chiquete-Anaya^m, Guering Eid-Lidtⁿ, José Javier Elizalde-González^ñ, Juan Manuel Escamilla-Garza^o, Mario Alejandro Fabiani^p, Fernando Daniel Flores-Silva^q, Enrique Benito Gómez-y Álvarez^r, Luis Rodrigo González-Azuara^s, Pedro Gutiérrez-Fajardo^t, Francisco Javier León-Hernández^u, Juan Manuel Márquez-Romero^v, Luis Manuel Murillo-Bonilla^w, Tomás Pulido-Zamudio^x, Hermila Reyes-Méndez^z, Angélica Ernestina Ruiz-Franco^{aa}, José Luis Ruiz-Sandoval^{bb}, Héctor Eduardo Sánchez-Aparicio^{cc}, José Mario Seoane-García de León^{dd}, José Andrés Venegas-Torres^{ee}, Juan Pablo Venzor-Castellanos^{ff}, Jorge Villarreal-Careaga^{gg} y Nayeli Guadalupe Zayas-Hernández^{hh}.

^{a*} Investigación Clínica, Instituto Cardiología y Medicina Vascular, TEC Salud, Cátedra de Cardiología y Medicina Vascular. Centro de Investigación Biomédica, Hospital Zambrano Hellion, Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, Nuevo León.

^b Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

^c Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México.

^d Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", Ciudad de México.

^e Terapia Vascular y Endovascular de Médica Sur, Ciudad de México.

^f Neurología Clínica, Hospital Ángeles Acoxpa, Ciudad de México.

^g Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología "Dr. Ignacio Chávez", Ciudad de México.

- ^h División de Medicina Clínica y Urgencias, Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, Ciudad de México.
- ⁱ Departamento de Urgencias y Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad de México.
- ^j Curso de Posgrado en Cardiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, SLP.
- ^k Flebología y Linfología, Centro de Medicina Vascular, Instituto de Cardiología y Medicina Vascular, Hospital Zambrano Hellion, Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, NL.
- ^l Cardiología Intervencionista, Medicina Interna, Instituto Mexicano del Seguro Social Puerto Vallarta, Jalisco.
- ^m Departamento de Neurología y Psiquiatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, Ciudad de México.
- ⁿ Departamento de Hemodinámica, Academia Nacional Medicina, Ciudad de México; Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad de México.
- ^ñ Servicio de Neumología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, Ciudad de México, Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México.
- ^o Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México.
- ^p Sociedad de Cirujanos Endovasculares de Latino América (CELA), Instituto Cardiología y Medicina Vascular, Hospital Zambrano Hellion, Tecnológico de Monterrey, San Pedro Garza García, NL.
- ^q Clínica de Enfermedad Vascular Cerebral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Dr. Salvador Zubirán”, Ciudad de México.
- ^r Servicio de Cardiología del Centro Médico “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México.
- ^s Cuidados Coronarios y Urgencias Cardiovasculares, Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad de México.
- ^t Cardiotest. Laboratorio de Ecocardiografía del Hospital Bernardette, Guadalajara, Jalisco.
- ^u Servicio de Cardiología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Ciudad de México.
- ^v Investigación, Hospital General de Zona 1 Instituto Mexicano del Seguro Social, Aguascalientes, Aguascalientes.
- ^w Departamento de Neurología, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco.
- ^x Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad de México.
- ^y Departamento de Fisiología Pulmonar, Laboratorio del Sueño y Clínica de Hipertensión Pulmonar, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 34, Hospital de Cardiología Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León.
- ^z Urgencias Médico-Quirúrgicas, Hospital General Balbuena y Hospital General No. 28, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México.
- ^{aa} Servicio de Neurología del Hospital Juárez de México, Ciudad de México.
- ^{bb} Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco.
- ^{cc} Enseñanza e Investigación, Hospital General Balbuena, Ciudad de México.
- ^{dd} Capítulo de Circulación Pulmonar, Sociedad Mexicana de Cardiología, Ciudad de México.
- ^{ee} Servicio de Neurología, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Instituto Mexicano del Seguro Social, Torreón, Coahuila.
- ^{ff} Alta Especialidad Enfermedad Vascular Cerebral (EVC) UNAM, Ciudad de México.
- ^{ss} Departamento de Neurología, Hospital General de Culiacán, Culiacán, Sinaloa.
- ^{hh} Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”, Ciudad de México.

Avales

Asociación Mexicana de Enfermedad Vascular Cerebral A.C. (AMEVASC), Sociedad Mexicana de Cardiología, Academia Mexicana de Neurología, CELA (Cirujanos Vasculares de Latino América), Hendolat (Horizontes Endovasculares Latinoamericanos)

ABREVIATURAS

ACM Arteria cerebral media	rt-PA o alteplasa Activador del plasminógeno recombinante humano tisular
ACO Anticoagulantes orales	SAOS Síndrome de apnea obstructiva del sueño
ACTP Revascularización mecánica	SICACEST Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
AIT Ataque isquémico transitorio	SK Estreptoquinasa
AntVK Antagonistas de vitamina K	SPT Síndrome postrombótico
aRM Angio RM	TAC o TC Tomografía axial computarizada
COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios	TCE Tiempo de coagulación por ecarina
CPP Concentrados de complejo protrombínico	TEP Tromboembolia pulmonar
Da Daltons	TEV Tromboembolismo venoso
DVD Disfunción del ventrículo derecho	TIH Trompocitopenia inducida por heparina
DWI Imágenes de difusión	TNK Tenecteplasa
ECG Electrocardiograma	TOF Tiempo de vuelo
EPOC Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	TPT Tiempo parcial de tromboplastina
EVC Evento vascular cerebral	TRT Tiempo en rango terapéutico
FA Fibrilación auricular	TTPa Tromboplastina parcial activada
FANV Fibrilación auricular no valvular	TVP Trombosis venosa profunda
FDA Food Drug Administration	
FEIBA Complejo anti-inhibidor de coagulación	
HBPM Heparina de bajo peso molecular	
HIC Hemorragia intracraneal	
HICs Hemorragia intracraneal sintomática	
HNoF Heparina no fraccionada	
ICA Infarto cerebral agudo	
ICT Isquemia cerebral transitoria	
IM Infarto al miocardio	
IRM Imagen por resonancia magnética	
INR Índice normalizado internacional	
NOACs Anticoagulantes orales no agonistas de la vitamina K	
PCM Primer contacto médico	
PESI Gravedad de TEP	
PR Porción de riesgo	
PWI Perfusión	
RM Razón de momios	

Metodología

Con el objetivo de conformar las guías mexicanas para el tratamiento trombolítico y de anticoagulación en la enfermedad vascular, se convocó a un grupo representativo de especialistas en estos trastornos y enfermedades en nuestro país. Cuatro grandes temas fueron identificados para ser incluidos en estas guías: 1) tromboembolia pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP); 2) síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICACEST); 3) prevención del cardioembolismo cerebral y 4) enfermedad vascular cerebral aguda.

Cada una de estas cuatro grandes áreas de uso de trombolíticos y anticoagulantes tuvo un coordinador que determinó subtemas a incluirse y generó descriptores y palabras clave para construir un protocolo de búsqueda bibliográfica. Con estos protocolos, los coordinadores supervisaron búsquedas bibliográficas sistemáticas y se distribuyó el resultado entre los integrantes de los equipos de trabajo.

Se conformó un equipo encargado de pesar la evidencia y redactar recomendaciones preliminares que fueron distribuidas

a los integrantes de los equipos y evaluadas entre los expertos que asistieron a una reunión plenaria presencial. Los resultados se presentaron ante el pleno y se recogieron observaciones y sugerencias que los coordinadores plasmaron en el texto final de las guías.

Cuando cada coordinador lo juzgó necesario, se determinó el grado de recomendación y la fuerza de la evidencia para algunas de las recomendaciones. Para ello, se utilizó la escala GRADE. En este texto, las recomendaciones se inician con la letra “R”.

Estas guías no sólo contienen la evidencia disponible con mayor peso y actualidad, sino que pretenden representar nuestra realidad nacional y plantear recomendaciones acordes con los recursos disponibles.

Homogeneizar criterios y difundirlos en formato de guías nacionales ayudará a mejorar el nivel de atención, calidad de vida y evolución de pacientes mexicanos con trombosis vascular.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son el principal disparador de la carga económica causada por enfermedades no transmisibles. A nivel mundial, en el año 2010 se documentaron 52.8 millones de fallecimientos; de ellos, las enfermedades no transmisibles fueron responsables de 34.5 millones o dos de cada tres fallecimientos. A la cardiopatía isquémica se le atribuyen 7 millones de defunciones y al accidente vascular cerebral isquémico embólico 5.9 millones; ambos fueron responsables por lo menos de uno de cada 4 fallecimientos. En comparación con la década de los años noventa, las defunciones por cardiopatía isquémica y por accidente vascular cerebral incrementaron 35% y 25% respectivamente¹. El tromboembolismo venoso, que incluye trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar, es otra causa de carga económica en países de bajo, mediano y alto ingreso¹. En países desarrollados, la tromboembolia pulmonar es la primera y segunda causa de mortalidad en grupos especiales como embarazo y cáncer^{2,3}.

En el mundo, la cardiopatía isquémica, la enfermedad vascular cerebral isquémica y el tromboembolismo venoso son las enfermedades cardiovasculares más importantes. Su principal expresión clínica es un síndrome vascular agudo, conocido como infarto con elevación del ST, accidente vascular cerebral isquémico embólico y tromboembolia pulmonar; dentro de las enfermedades cardiovasculares, se consideran como la primera, segunda y tercera causa de mortalidad, respectivamente.

En términos de discapacidad y mala calidad de vida, el síndrome de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión reducida, daño neurológico secundario y la hipertensión pulmonar crónica tromboembólica se encuentran dentro de las primeras causas y pueden ser el resultado de la falta de un abordaje de reperfusión y/o de una anticoagulación adecuada. La trombosis venosa profunda, aunque no es mortal por necesidad, es la causa de una tromboembolia pulmonar de riesgo intermedio y alto o de muerte súbita. Además, es una enfermedad líder en discapacidad por la alta incidencia del síndrome posttrombótico secundario.

Los síndromes vasculares agudos se relacionan estrechamente por un principal mecanismo fisiopatogénico y un abordaje terapéutico similar. Todos, característicamente, cursan con la formación aguda de un trombo arterial o venoso oclusivo (100%) y un órgano con una zona isquémica en riesgo. Por el fenómeno de trombo-resistencia y para limitar al máximo la conversión de isquemia a necrosis, existe un consenso universal: tiempo es miocardio y cerebro viable.

En términos de abordaje terapéutico, un paciente bien seleccionado con infarto con elevación del ST, accidente vascular cerebral isquémico embólico y tromboembolia pulmonar⁴, debe llevarse a reperfusión mecánica, farmacológica o fármaco-invasiva en los primeros 30 o 90 minutos de su ingreso a un Departamento de Urgencias. Además, es prioritario el uso de anticoagulación óptima para reducir la incidencia de trombosis recurrente. En el caso de la trombosis venosa profunda, un abordaje similar reduce la hipertensión venosa y mejora la perfusión con lo que se reduce la posibilidad del síndrome posttrombótico. Si bien en los registros RENASICA II⁵ y III⁶, 8,000 pacientes con infarto y elevación del ST fueron llevados a reperfusión mecánica en 15% respectivamente,

queda claro que en nuestro medio la reperfusión farmacológica parece ser la opción más accesible. En el momento actual y hasta donde sabemos, en México no hay datos de registros de reperfusión farmacológica en pacientes con accidente vascular cerebral isquémico embólico y tromboembolia pulmonar.

Considerando el impacto en términos de morbilidad y mortalidad de los tres síndromes vasculares agudos, las presentes guías y recomendaciones para el uso de trombolisis y anticoagulación tienen como principal objetivo ofrecer a todos los médicos interesados recomendaciones apoyadas en los mejores y más actuales niveles de evidencia. Para tal fin, se integraron tres grupos multidisciplinarios, conformados por expertos en trombolisis y anticoagulación en infarto con elevación del ST, accidente vascular cerebral isquémico embólico y tromboembolismo venoso. Durante una intensa sesión de trabajo se sentaron directrices, niveles de evidencia y se establecieron recomendaciones apegadas a nuestra realidad, en términos de recursos y tecnología. Los capítulos referentes a la farmacología de los anticoagulantes orales y trombolíticos de primera, segunda y tercera generación permitirán a cualquier médico interesado conocer aspectos fundamentales de cada uno para elegir la mejor alternativa a la medida de su paciente. Confiamos en que estas recomendaciones, basadas en evidencia, ayuden a mejorar la calidad del cuidado médico en cualquier sistema de salud y nivel de atención.

Farmacología y uso de anticoagulantes

La anticoagulación por vía parenteral, subcutánea y oral constituye la piedra angular en el tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV). Un tratamiento efectivo requiere de una cuidadosa selección del agente anticoagulante, basado en el conocimiento de la farmacología, análisis del riesgo-beneficio respecto a la recurrencia y potenciales complicaciones hemorrágicas, programas de educación continua para el paciente y disponibilidad de un agente que revierta con efectividad y seguridad el efecto anticoagulante.

Existe una clasificación de los anticoagulantes parenterales y orales (Figura 1)⁷. Ambos se dividen en directos e indirectos. Los anticoagulantes parenterales indirectos disponibles en México son la heparina no fraccionada (HNoF), enoxaparina y fondaparinux. Por esta vía no disponemos de ningún inhibidor directo del factor IIa o Xa. Todos los anticoagulantes orales no-antagonistas de la vitamina K (NOACs), excepto edoxabán, se encuentran disponibles en nuestro país.

Anticoagulantes indirectos endovenosos o subcutáneos

Heparinas no fraccionadas

Son derivados glucosaminoglicanos naturales de tejidos de la mucosa de los pulmones de bovinos o del intestino de cerdos. Las formas comerciales se componen de un grupo

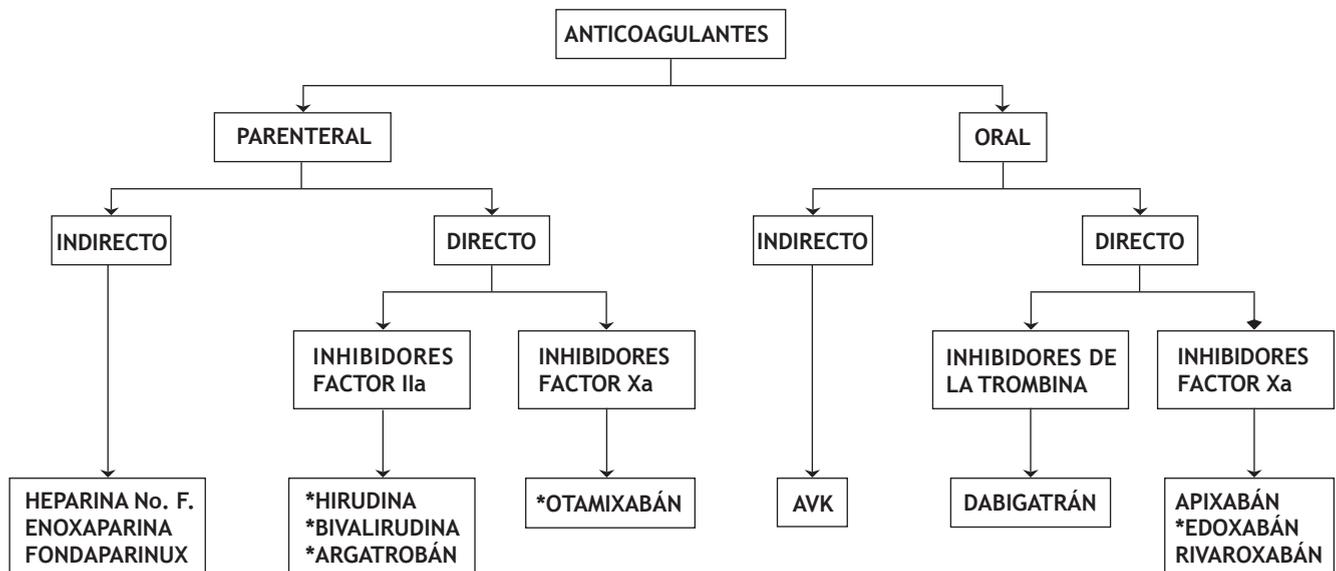
heterogéneo de cadenas de polisacáridos sulfatados con una alta variabilidad en el peso molecular, el cual puede variar de 3 000 a 30 000 Da (media, 15 000 Da) o 45 unidades sacáridos⁸⁻¹¹. Su mecanismo indirecto requiere de la presencia de antitrombina, una glucoproteína endógena derivada producida por el hígado. Aproximadamente un tercio de las cadenas de heparina contiene una secuencia de pentasacárido activo, capaz de unirse a la antitrombina y formar el complejo antitrombina-heparina que inhibe la trombina y los factores Xa, IXa, XIa y XIIa. Para inhibir la actividad de la trombina, una cadena de HNoF tiene que unirse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina para formar el complejo terciario trombina-antitrombina-HNoF. Para inhibir la actividad del factor Xa requiere formar un complejo binario al unirse a la antitrombina.

Para catalizar la inhibición de la trombina, las cadenas de HNoF deben tener más de 18 unidades de sacárido, pues cadenas más cortas pueden catalizar la inhibición del factor Xa. En ambas situaciones la unión a la antitrombina se realiza en el nivel de la secuencia activa del pentasacárido. Las HNoF tienen igual actividad inhibitoria contra el factor Xa, y la trombina se une a éste en una proporción 1:1.

Una vez que la HNoF se une y activa a la antitrombina, esta se disocia y une a la antitrombina, lo cual se traduce en un efecto anticoagulante sostenido. La HNoF no tiene actividad fibrinolítica; por lo tanto, no puede disolver un trombo, pero puede prevenir su propagación y crecimiento. También bloquea la activación inducida por la trombina de los factores V y VII, incrementa la liberación del inhibidor de la vía del factor tisular por las células endoteliales al reducir la actividad procoagulante del complejo factor tisular-factor VIIa, y en mayores concentraciones cataliza la inhibición de la trombina a través de cofactor heparina II⁸⁻¹¹. Los anticoagulantes endovenosos y subcutáneos disponibles en México presentan características farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes (Tabla 1)¹².

Las principales complicaciones de la HNoF son hemorragias mayores (0% a 5%), hemorragia fatal (0% a 3%), trombocitopenia inducida por heparina (TIH) (1% a 5%) y osteoporosis (2% a 3%). Aunque se han reportado reacciones como hipersensibilidad, alopecia e hipercalemia, son extremadamente raras. Las complicaciones hemorrágicas se relacionan con la intensidad y estabilidad de la anticoagulación, la vía de administración y el uso concomitante de antiplaquetarios y trombolíticos. Sin embargo, la HNoF es el tratamiento adjunto en pacientes elegidos para recibir trombolisis. La mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas se observa en las primeras 24 o 48 horas. Pese a que en el TEV no existe un puntaje de riesgo para complicaciones hemorrágicas, los principales factores relacionados con hemorragias mayores son edad, sexo, historia previa de hemorragia, mala función renal, peso < 60 kg, riesgo de traumatismo, cirugía reciente y excesivo consumo de alcohol¹³⁻¹⁵. Aproximadamente 12 millones de personas reciben alguna forma de heparina. La TIH es una complicación mediada por el sistema inmune que normalmente se observa en los primeros 5 a 14 días o dentro de las primeras 24 horas si el paciente ha tenido exposición previa. Esta complicación resulta cuando los complejos heparina se cargan negativamente con factor plaquetario 4 con cargas positivas, lo cual induce anticuerpos inmunoglobulina G. Esto causa consumo de plaquetas activadas y generación de micropartículas que genera una producción desordenada de trombina. El complejo heparina-factor plaquetario 4 interactúa con los monocitos e induce expresión del factor tisular y destrucción del endotelio. Característicamente, es posible identificar una reducción de 50% del conteo plaquetario o cifras sugestivas de trombocitopenia (150 000/uL), en comparación con el inicial o un nuevo episodio de trombosis. La incidencia de TIH con heparina de bajo peso molecular (HBPM) es de 1 a 10, en comparación con la HNoF¹⁶⁻¹⁸.

R. No debe utilizarse HBPM durante un episodio de TIH¹⁶⁻¹⁸. El tratamiento de esta complicación consiste en



* No disponibles en México

Modificado de Thromb Haemost 2013;109:569-79.

Figura 1 Clasificación de los anticoagulantes parenterales y orales

Tabla 1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de anticoagulantes endovenosos o subcutáneos

Característica	Heparina no fraccionada	Enoxaparina	Fondaparinux
Fuente	Biológico	Biológico	Sintético
Peso molecular (Da)	15 000	5 000	1 500
Objetivo	XIIa, IXa, XIa, Xa y IIa	Xa > IIa	Xa
Biodisponibilidad (%)	30	90	100
Vida media (h)	1	4	17
Prueba de seguimiento	aPTT, Anti-factor Xa	Anti-factor Xa	Anti-factor Xa
Eliminación renal	No	Sí	Sí
Agentes para revertir el efecto anticoagulante	Sulfato de protamina	Sulfato de protamina	No
Incidencia de TIH	< 5%	< 1%	< 1%

TIH: trombocitopenia inducida por heparina
Modificada de Nutescu 2016¹².

anticoagulantes endovenosos directos no disponibles en México (GRADE A1).

Una serie de casos sugiere que los NOACs podrían ser seguros y efectivos para el tratamiento de TIH, ya que no tiene acción sobre el factor plaquetario 4; sin embargo, aunque podrían utilizarse, desconocemos la dosis ideal y debemos esperar los resultados de los estudios aleatorizados controlados que se encuentran en curso¹⁹.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de las heparinas no fraccionadas

El sulfato de protamina es una proteína catiónica que se une a la HNoF y forma una sal estable, lo cual termina el efecto anticoagulante. La dosificación depende de la última dosis de HNoF.

R. Para revertir inmediatamente el efecto anticoagulante de las heparinas no fraccionadas, 30 minutos después de la última dosis, se debe administrar 1 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades de HNoF²⁰ (GRADE A1).

R. Un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) puede evaluar si se ha logrado revertir el efecto anticoagulante (GRADE A1).

R. Cuando se utiliza una infusión endovenosa continua, únicamente deben considerarse las unidades de HNoF infundidas en las 2 o 2.5 horas precedentes al cálculo (GRADE A1).

R. Si no se conoce la dosis, se puede utilizar la dosis máxima del sulfato de protamina, 50 mg por vía endovenosa en un lapso de 10 minutos seguido de un TTPa. El efecto de la HNoF se neutraliza en 5 minutos y el efecto del sulfato de protamina persiste por 2 horas (GRADE A1).

R. Si la complicación hemorrágica no se controla o existe actividad anticoagulante como efecto de rebote, se deben repetir las dosis de sulfato de protamina administradas²⁰ (GRADE A1).

Heparinas de bajo peso molecular

Son derivados químicos obtenidos por depolimerización de HNoF con extracción y aislamiento de fragmentos de bajo peso molecular. Este tipo de heparinas sólo previene la extensión y crecimiento de un trombo formado y no pueden lisar un trombo. En México, la HBPM disponible con mayor evidencia es la enoxaparina. Es un anticoagulante indirecto que ejerce su efecto al unirse a la antitrombina a través de un pentasacárido específico.

La principal diferencia en su actividad farmacológica es la relativa inhibición de la trombina o factor IIa y del factor Xa. Por la pequeña extensión de la cadena y un peso molecular de 4 500-5 000 Da, tiene una relativa mayor actividad contra el factor Xa e inhibe la trombina en menor grado. El rango de actividad del antifactor Xa a IIa para las HBPM es de 2:1 a 4:1²¹.

En comparación con las HNoF, tienen mejores propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas, respuesta anticoagulante más predecible y un mejor perfil de efectos secundarios (Tabla 1). En consecuencia, en la mayoría de los pacientes no es necesario monitorizar rutinariamente la actividad anticoagulante.

La biodisponibilidad posterior a una aplicación subcutánea es del 100% y la actividad pico del antifactor Xa se observa en las primeras 3 a 4 horas (Tabla 1). Enoxaparina se metaboliza en el hígado mediante desulfatación y/o depolimerización de los fragmentos de bajo peso molecular con reducida actividad biológica. Diez por ciento de la dosis activa se elimina por vía renal como fragmentos activos, por lo

que son más dependientes de la depuración renal. La vida media aproximada es de 3 a 4.5 horas después de una dosis única²¹ (Tabla 1).

R. En pacientes con obesidad mórbida (> 100 kg), la evidencia no es fuerte, por lo que se sugiere utilizar 100 mg por vía subcutánea cada 12 horas²² (GRADE B1).

R. Aunque en la mayoría de los pacientes no se recomienda monitorizar rutinariamente, en ciertas situaciones de riesgo (enfermedad crónica renal, obesidad mórbida, embarazo y niños), el efecto anticoagulante se puede medir utilizando los niveles del anti-factor Xa. Estos se deben tomar justo antes de la siguiente dosis y el nivel máximo del anti-factor Xa es de 0.5 UI/mL (GRADE A1).

La principal complicación del uso de HBPM es la hemorragia. La incidencia de hemorragias mayores es < 3%. Con frecuencia, se observan hemorragias clínicamente relevantes o menores en los sitios de la administración. La incidencia de TIH es baja por la menor interacción con proteínas de unión a heparina del factor plaquetario 4, lipasa y la glucoproteína rica en estadina.

Por la reacción cruzada *in vitro* con anticuerpos, la heparina no debe utilizarse como una alternativa en pacientes con diagnóstico o historia de TIH.

R. Se sugiere realizar conteo plaquetario cada 5 o 7 días durante las primeras dos semanas (GRADE C1).

Agente para revertir la actividad anticoagulante de las heparinas de bajo peso molecular

R. El sulfato de protamina revierte parcialmente el efecto y debe administrarse en presencia de una hemorragia mayor (GRADE A1).

Debido a su limitada unión con las cadenas de la enoxaparina, el sulfato de protamina únicamente neutraliza 60% de la actividad anticoagulante.

R. Se debe administrar dentro de las 8 horas posteriores a la última dosis. Se sugiere utilizar 1 mg de sulfato de protamina por 1 mg de enoxaparina²⁰ (GRADE A1).

R. Si no se logra controlar la hemorragia se recomiendan 0.5 mg de sulfato de protamina por cada 100 unidades anti-factor-Xa y utilizar dosis pequeñas si han pasado > 8 horas desde la última dosis (GRADE C2).

Fondaparinux

Es un análogo sintético de la secuencia pentasacárido que se encuentra dentro de las cadenas de heparina y es un inhibidor específico del factor Xa. Es también un inhibidor indirecto, y para actuar tiene primero que unirse a la antitrombina para ejercer su actividad anticoagulante. No tiene actividad fibrinolítica. Por su tamaño pequeño ejerce actividad inhibitoria (específicamente contra el factor Xa) y no tiene efecto sobre la trombina. Administrada por vía subcutánea tiene 100% de biodisponibilidad y el nivel pico se observa a las 2 o 3 horas de la administración^{23,24}. Se elimina por vía renal y en sujetos sanos tiene una vida media de 17 a 21 horas; por lo

tanto, su efecto persiste hasta 2 o 4 horas después de suspender la administración.

En pacientes con daño renal, la actividad anticoagulante puede durar mayor tiempo. La vida media también puede ser mayor en > 60 años de edad. La depuración es reducida, con una filtración glomerular < 80 mL/minuto y cerca de 55% en aquéllos con < 30 mL/minuto, al compararse con pacientes sin daño renal.

La farmacocinética no es significativamente diferente entre el sexo femenino y masculino, tampoco en asiáticos jóvenes, comparados con sujetos de raza blanca. En pacientes con peso < 50 kg, la depuración total se reduce hasta en 30%²⁴.

R. No se recomienda monitorizar la coagulación en forma rutinaria; sin embargo, puede medirse utilizando una prueba anti-Factor Xa, basada en técnica cromogénica que haya sido calibrada mediante fondaparinux (GRADE C2).

Cuando estas pruebas se calibran con HNoF o HBPM, el resultado no puede aplicarse a fondaparinux. Al no metabolizarse en el hígado tiene pocas interacciones con medicamentos, pero el uso concomitante con otros antitrombóticos incrementa el riesgo de hemorragia.

R. Fondaparinux no afecta la función plaquetaria y no reacciona con el factor plaquetario 4; de modo que, desde el punto de vista teórico, podría utilizarse en el tratamiento de la TIH y es el anticoagulante parenteral de elección en pacientes con historia de TIH²⁵ (GRADE A1).

El principal efecto colateral asociado con fondaparinux es la hemorragia. No hay estudios aleatorizados controlados multicéntricos en TEV. Los datos de un meta-análisis de prevención primaria en pacientes ortopédicos demostraron 2.7% de hemorragias mayores en 3 616 pacientes que recibieron fondaparinux, comparado con 1.7% en 3 621 pacientes que recibieron enoxaparina (p = 0.008). En el grupo enoxaparina hubo dos hemorragias mayores en órganos críticos, de los cuales una fue mortal, comparado con ninguna en el grupo fondaparinux. En el grupo que recibió fondaparinux 12 complicaciones hemorrágicas requirieron cirugía por 8 en el grupo enoxaparina²⁶.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de la fondaparinux

Actualmente, no existe un agente específico para revertir su actividad anticoagulante y su efecto no se revierte con sulfato de protamina.

R. En caso de una hemorragia mayor, el plasma fresco congelado y los concentrados de complejo de protrombina podrían ser de utilidad (GRADE A1).

Estos concentrados incluyen los factores de coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado con ayuda de la vitamina K. Al aumentar los niveles plasmáticos de estos factores de coagulación dependientes de la vitamina K es posible corregir la actividad de la coagulación. Sin embargo, durante un episodio agudo de trombosis o cercano a la complicación hemorrágica, estos concentrados podrían inducir un fenómeno de trombosis por lo que es importante utilizarlos a través de un cuidadoso juicio clínico^{12,25}.

Anticoagulantes orales indirectos Antagonistas de la vitamina K Warfarina

Es un antagonista de la vitamina K que interfiere con la síntesis hepática de la vitamina K procoagulante y depende de los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como de la síntesis de las proteínas anticoagulantes C, S y Z. Estos factores de coagulación son derivados de componentes precursores y empiezan a ser biológicamente activos a través de la carboxilación-gamma de los residuos del ácido glutámico en la región molecular NH₂ terminal.

La carboxilación-gamma requiere de la presencia de la vitamina KH₂, una forma reducida de vitamina K, la cual es oxidada a vitamina KO, una forma inactiva de la vitamina K. A través de esta vitamina K se recicla el proceso hepático; entonces, un suplemento continuo de la vitamina KH₂ se encuentra disponible para la síntesis de los factores de coagulación. Por la inhibición tanto de la reductasa epóxido de la vitamina K como de la vitamina K1, la warfarina causa una acumulación de la vitamina KO biológicamente inactiva. Este mecanismo efectivamente reduce la síntesis de la vitamina K dependiente de los factores de la coagulación, así como de las proteínas anticoagulantes C, S y Z¹².

La warfarina no tiene efecto sobre los factores circulantes de la coagulación previamente formados. En consecuencia, su efecto anticoagulante no aparece hasta que son depletados los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. El tiempo para esto se relaciona con la vida media de cada factor de la coagulación. Como resultado, la actividad anticoagulante completa no aparece por lo menos

hasta el tercer o séptimo día después de iniciar la administración por vía oral o al realizar algún cambio en la dosis.

Las proteínas anticoagulantes naturales (C, S, Z) son inhibidas más rápidamente y durante los primeros días una disminución en sus concentraciones antes de la depleción de los factores de coagulación puede inducir un estado de hipercoagulabilidad paroxístico. Por lo que los antagonistas de la vitamina K no deben utilizarse como monoterapia durante la fase aguda de un TEV.

R. Los pacientes con trombosis aguda deben recibir anticoagulantes endovenosos o subcutáneos (GRADE A1).

Cuando la warfarina se discontinúa, los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K regresan gradualmente a las concentraciones pretratamiento²⁷. Los anticoagulantes orales disponibles en México muestran diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas entre sí (Tabla 2).

Las variaciones en el genotipo de los pacientes afectan los requerimientos de las dosis de warfarina. Específicamente, los genotipos VKORC1 y CYP2C9 explican cerca de 45% de todas las variaciones observadas con warfarina. Los polimorfismos CYP2C9 Arg144Cys y el Ile359Leu reducen la depuración de warfarina, lo que podría incrementar el riesgo de hemorragia²⁸⁻³⁰. Los alelos CYP2C9 Asp360Glu, 10601delA, Arg150His y Arg335Trp se observan principalmente en afroamericanos y también reducen los requerimientos de la dosis³¹. La variante VKORC1-1639 aumenta la sensibilidad a la warfarina, por lo que los requerimientos son menores³².

En el intento de predecir y mantener los requerimientos, se han desarrollado varios algoritmos que incorporan los genotipos CYP2C9 y el halotipo VKORC1 asociado con características

Tabla 2 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los anticoagulantes orales

	Acenocumarina	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	*Edoxabán
Objetivo	IIa, VIIa, IXa, Xa	IIa, VIIa, IXa, Xa	IIa	Xa	Xa	Xa
Profármaco	No	No	Sí	No	No	No
Biodisponibilidad, %	60	80-100	6.5 (PH dependiente)	80	50	62
Volumen de distribución (L)	0.22-0.52	10	50-70	50	23	> 300
Efecto máximo	5 días	4-5 días	1.5-3 h	2-4 h	1-3 h	1-2 h
Vida media	10 h	40 h	12-17 h	5-9 h	9-14 h	10-14 h
Eliminación renal, %	Ninguna	Ninguna	80	33	25	35-50
Enlace covalente, %	99	>99	35	90	87	55
Dializable	No	No	Sí	No	No	Posible
Interacciones	Muchas	Muchas	P-gp	3A4, P-gp	3A4, P-gp	3A4, P-gp
Monitoreo	Sí	Sí	No	No	No	No
Agentes para revertir el efecto anticoagulante	Vitamina K, CCP Disponibles	Vitamina K, CCP No disponible	Idarucizumab Disponible	Andexanet No disponible	Andexanet No disponible	Andexanet No disponible
Laboratorio	INR	INR	TTPa, TT, ECT	PT, Anti-Xa	Anti-Xa	Anti-Xa

*No disponible en México CCP: concentrado complejo de protrombina Modificada de Nutescu 2016¹².

clínicas, con lo que se han obtenido dosis más estables, en comparación con los algoritmos clínicos³³. Sin embargo, un meta-análisis reciente sugiere que este abordaje tiene importantes implicaciones en términos de costo-efectividad³³.

R. Aunque podría ser recomendable utilizar la información de los genotipos (si se encuentra disponible para guiar la dosificación de la warfarina²⁸), es importante considerar el costo-beneficio³³ (GRADE C2).

La warfarina es altamente susceptible a interacciones con medicamentos, productos herbolarios y otros productos naturales³². Se han descrito interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas con 22 diferentes tipos de medicamentos, incluidos los antibióticos, que pueden aumentar o disminuir la síntesis de los factores de coagulación o bien incrementar o reducir su metabolismo¹².

El uso de agentes que alteren la absorción, distribución, metabolismo o excreción de la warfarina puede resultar en interacciones farmacocinéticas que pueden elevar o reducir el índice normalizado internacional (INR), aumentando respectivamente el riesgo de hemorragia o trombosis.

La principal complicación de la warfarina es la hemorragia. La frecuencia anual de hemorragia mayor es de 1% a 10% y el riesgo de hemorragia se asocia con la intensidad y estabilidad de la actividad anticoagulante. Un INR > 3.5 se asocia con mayor riesgo de hemorragia. En Estados Unidos de Norteamérica, la primera causa de ingreso a los servicios de urgencias de pacientes > 75 años son complicaciones hemorrágicas secundarias a warfarina. Un estudio de casos y controles demostró que un INR de 1.7 ajustado a la razón de momios tiene la posibilidad de un fenómeno embólico o trombótico dos veces mayor y con INR de 1.5 un riesgo 3.3 veces mayor³⁴.

R. Los pacientes con hipertensión arterial sistémica deben mantener cifras de tensión arterial sistólica entre 140 y 80 mmHg, con lo que se reduce la posibilidad de una hemorragia intracraneal (GRADE C1).

R. El INR debe mantenerse en rangos terapéuticos (> 60% del tiempo) y se debe tomar cada 30 días. En casos especiales con INR estables por lapsos prolongados (entre 2-3) es posible tomar un INR cada 2 o 3 meses^{12,27} (GRADE A1).

También se han reportado reacciones anafilácticas; aunque son raras la necrosis y el síndrome de la lengua púrpura inducidas por warfarina, sí son potencialmente graves. La necrosis de piel inducida por warfarina se observa como una lesión

dérmica de color berenjena o un eritema máculo papular que puede progresar a gangrena necrótica. Usualmente se manifiesta en áreas con tejido celular subcutáneo más abundante como abdomen, glúteos y glándulas mamarias. La incidencia es < 0.1% y principalmente se observa en la primera semana de tratamiento. Los factores de riesgo son deficiencia de proteína C o S y dosis de carga altas de warfarina.

El mecanismo se ha atribuido al desequilibrio entre las proteínas procoagulantes y anticoagulantes durante el curso temprano del tratamiento con warfarina. En el síndrome de lengua púrpura por warfarina, típicamente en las primeras semanas de tratamiento, se observa decoloración púrpura.

R. Si se sospecha cualquiera de las complicaciones anteriores, debe suspenderse warfarina y considerar un anticoagulante oral alternativo^{12,27} (GRADE C1).

Agentes para revertir la actividad anticoagulante de la warfarina

Niveles de INR > 3.5 tienen una estrecha relación con mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, mientras que un INR ≤ 1.7 con trombosis o embolismo. Existen recomendaciones de acuerdo con las cifras de INR y la presencia o no de complicaciones hemorrágicas (Tabla 3).

R. Ante cualquier medición de INR > 3.0 con hemorragia menor, mayor o clínicamente significativa debe suspenderse inmediatamente la warfarina, y el manejo y la reversión del efecto anticoagulante dependerá de la magnitud de la hemorragia y del estado clínico^{27,32} (GRADE A1).

La vitamina K aplicada lentamente por vía endovenosa en dosis de 5 a 10 mg se reserva para casos de sobredosis grave o cuando existe una hemorragia activa. La dosis oral recomendada es de 2 a 2.5 mg. El manejo de la inestabilidad clínica por una hemorragia está fuera del objetivo de estas recomendaciones.

R. En casos de pacientes con riesgo alto para hemorragia intracraneal (> 75 años frágiles, historia o descontrol de hipertensión arterial sistémica, antecedente de hemorragia, peso < 60 kg, función renal anormal) con INR > 3.0, se recomienda suspender inmediatamente la warfarina e iniciar la reversión de la actividad anticoagulante a la medida de las condiciones del paciente (GRADE A1).

Tabla 3 Recomendaciones para el manejo de warfarina de acuerdo con el INR

INR	Hemorragia	Recomendación
3.0 - 5.0	No	Reducción de dosis u omitir una o dos dosis y monitorizar con mayor frecuencia
> 5.0 pero < 9.0	No	Omitir dos a tres dosis, incrementar la monitorización y reiniciar con un INR < 3.0
> 9.0	No	Suspensión, iniciar con vitamina K por vía oral y monitorizar diariamente el INR hasta una cifra < 5.0
Cualquier cifra	Menor, mayor, clínicamente significativa o que ponga en riesgo la vida	Suspender la warfarina y administrar vitamina K por vía endovenosa, plasma fresco congelado, paquete globular o complejos concentrado de protrombina de acuerdo con INR y tipo de complicación hemorrágica.

Se dispone de lineamientos para el uso de las dosis aproximadas del concentrado complejo de protrombina en mL/kg de peso corporal para normalizar un INR en una hora (Tabla 4).

Tabla 4 Recomendaciones para el uso de concentrado complejo de protrombina

INR inicial	2-2.5	2.5-3	3-3.5	> 3.5
Dosis aproximada mL/kg	0.9-1.3	1.3-1.6	1.6-1.9	> 1.9

R. La dosis unitaria para el uso de concentrado de complejo de protrombina no debe exceder las 3000 UI (120 mL) (GRADE A1).

La corrección del antagonista de la vitamina K, que induce un deterioro de la homeostasia, persiste durante unas 6 a 8 horas. Sin embargo, los efectos de la vitamina K, si se administra al mismo tiempo, se consiguen habitualmente dentro de las siguientes 4 a 6 horas.

R. No es necesario repetir el tratamiento con concentrado complejo de protrombina cuando se ha administrado vitamina K. Considerando que la recuperación y la duración del efecto pueden variar, es obligatorio monitorizar el INR durante el tratamiento³⁵ (GRADE C1).

Acenocumarina

Este anticoagulante antagonista de la vitamina K, en la fase I de su metabolismo, se biotransforma de 6- y 7-hidroxi-acenocumarol, amino y acetamido acenocumarol y en dos alcoholes diastereoméricos El 8-hidroxi-acenocumarol se reporta como un metabolito de menor importancia cuantitativa.

Se ha identificado que la hidroxilación de acenocumarol es CYP-dependiente con una catálisis responsable de la reducción de acenocumarol a sus metabolitos amino y acetamido y sus formas alcohólicas. El amino acenocumarol se forma por la flora intestinal. La depuración intrínseca relativa de cada reacción de hidroxilación de acenocumarol se realiza en los microsomas del hígado humano³⁶. La fase II del metabolismo de la acenocumarina no se ha explorado esencialmente en humanos.

Aunque la acenocumarina y la warfarina tienen el mismo mecanismo de anticoagulación, poseen diferencias significativas en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (Tabla 2).

La actividad anticoagulante se logra por la inhibición de las enzimas relacionadas con la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y de las proteínas anticoagulantes naturales. La acenocumarina tiene un rápido inicio de acción, el efecto se sostiene por 15 a 20 horas y en la mayoría se obtiene una protrombina en nivel terapéutico a las 36 horas de la dosis inicial.

Las principales ventajas, en comparación con la warfarina, son inicio más rápido de la actividad anticoagulante, vida media más corta, mejor estabilidad del tiempo de protrombina, rápida reversión con dosis de vitamina K relativamente menores y menor dependencia de la enzima CYP2C9 para su metabolismo³⁷.

Las complicaciones hemorrágicas y los agentes para revertir su actividad anticoagulante son similares a lo descrito para warfarina.

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Los NOACs como dabigatrán, apixabán y rivaroxabán han sido aprobados por Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) y se encuentran comercialmente disponibles en México. Edoxabán es otra opción, pero sólo se encuentra disponible en Estados Unidos de Norteamérica, Japón y Europa.

Los NOACs tienen actividad anticoagulante intrínseca y no requieren unirse a la antitrombina u otros cofactores. Están conformados por pequeñas moléculas (400-600 Da) capaces de penetrar y unirse a la trombina circulante y a la ligada al trombo. Cada uno inhibe una proteasa serina única dentro de la vía común de la cascada de coagulación y durante el estadio final de la formación del trombo³⁸⁻⁴¹. Su especificidad permite una dosis respuesta lineal, un estrecho índice terapéutico, dosis fija y evita la necesidad de monitorizar rutinariamente su actividad anticoagulante. Al no tener actividad sobre el factor plaquetario 4, no induce TIH. Los NOACs muestran características farmacocinéticas y farmacodinámicas notablemente diferentes a los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (Tabla 2).

Inhibidores directos de trombina

Etexilato de dabigatrán

Se liga de manera específica e irreversible a la trombina circulante y a la unida al trombo, e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina. Es una molécula hidrofílica altamente polarizada que no se absorbe posterior a la administración por vía oral. Comercialmente, el producto se formula como una prodroga lipofílica, etexilato de dabigatrán, para promover la absorción gastrointestinal previo al metabolismo de la droga activa, dabigatrán^{12,38,42}.

El etexilato de dabigatrán tiene una biodisponibilidad media absoluta de 6.5%, independiente de la dosis o dieta. Al requerir de un ambiente ácido para su máxima disolución y absorción, los gránulos contienen un corazón de ácido tartárico cubierto con etexilato de dabigatrán, el cual se introduce en la cápsula para su administración oral⁴². La biodisponibilidad aumenta hasta en 75% cuando se toma sin la cápsula.

R. Las cápsulas de etexilato de dabigatrán no deben masticarse y tampoco se deben abrir para facilitar la administración, ya que esto llevaría a una excesiva exposición (GRADE A1).

Los medicamentos supresores del ácido gástrico pueden inducir una reducción menor en la exposición a dabigatrán, pero esta disminución no ha sido considerada clínicamente relevante⁴².

La prodroga etexilato de dabigatrán es un sustrato del complejo sistema de la glucoproteína P.

R. Debe evitarse su uso concomitante con cualquier inductor de esta glucoproteína, ya que es posible una

disminución en su concentración (vías más rápidas de absorción y eliminación)³⁷ (GRADE A1).

R. Se debe tener precaución con cualquier inhibidor de la glucoproteína P particularmente en presencia de disfunción renal moderada o grave debido a que las concentraciones de dabigatrán pueden acumularse³⁷ (GRADE A1).

Una vez que el etexilato de dabigatrán se absorbe, rápidamente se hidroliza en una estereasa catalizada y se metaboliza a su forma activa, dabigatrán. Este se une a las proteínas en 35% y tiene un moderado volumen de distribución (50-70 L). El pico de concentración plasmática se obtiene rápidamente (1.5 a 3 horas) (Tabla 2). Las concentraciones máximas se obtienen en los primeros 3 días sin acumulación significativa⁴².

Ochenta por ciento de su depuración total se lleva a cabo por vía renal. El resto se conjuga para formar glucurónidos acilo que son eliminados por vía hepática. En voluntarios sanos, el tiempo máximo de eliminación es de 12 a 17 horas. En pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min), el área bajo la curva incrementa 3.2 veces y el tiempo máximo de eliminación incrementa a las 18 horas, comparado con 14 horas en sujetos sanos.

En presencia de disfunción renal grave (depuración de creatinina 15-30 mL/min), el área bajo la curva incrementa 6.3 veces y el tiempo de eliminación puede ser de casi 28 horas⁴². Los estudios clínicos de dabigatrán no incluyeron sujetos con disfunción hepática grave. El sexo, edad, raza y peso < 50 kg o > 110 kg no tuvieron ningún efecto en la farmacología de dabigatrán⁴². El tiempo de tromboplastina parcial activada típicamente se encuentra prolongado. Sin embargo, un valor normal no excluye actividad anticoagulante relevante y uno prolongado puede subestimar niveles terapéuticos altos de dabigatrán.

Como con todos los anticoagulantes, el principal efecto adverso de dabigatrán son las complicaciones hemorrágicas mayores, menores y clínicamente relevantes. Al igual que todos los anticoagulantes, no tiene capacidad para inducir lisis de un trombo. Aunque tiene un sinergismo menor con diferentes clases de medicamentos, se debe evitar hasta donde sea posible el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios y trombolíticos. En el estudio RECOVER, en pacientes con TEP y/o TVP la incidencia de complicaciones hemorrágicas no mayores, clínicamente relevantes o mayores, fue de 5.6% para el grupo dabigatrán y de 8.8% para aquéllos con warfarina. En el RECOVER II esta incidencia fue de 5.0% para dabigatrán y 7.9% para warfarina⁴³.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de dabigatrán

Es el único NOAC con un agente que puede revertir específicamente la actividad anticoagulante, inducida por la inhibición directa de la trombina. Idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal diseñado para revertir el efecto de dabigatrán. Después de la administración endovenosa de 5 g, se adhiere específicamente a las moléculas de dabigatrán y en minutos neutraliza el efecto anticoagulante. No hay alteraciones demostradas en la cascada de coagulación⁴⁴.

Fue aprobado por la Food Drug Administration (FDA) en octubre de 2015 y se encuentra indicado para revertir la

actividad anticoagulante en pacientes con cirugía o procedimientos invasivos urgentes, así como en hemorragias mayores sin control o que ponen en peligro la vida.

La seguridad y efectividad se evaluó en pacientes con hemorragia considerable y en los que requerían un procedimiento invasivo urgente en minutos. El objetivo primario fue el máximo porcentaje de reversión del efecto anticoagulante determinado por el tiempo de trombina diluida o el tiempo de coagulación ecarina dentro de las 4 horas de la administración.

Los objetivos secundarios fueron evolución clínica que incluyó hemostasia, trombosis y otros efectos adversos. Se ingresaron 90 pacientes, 51 con hemorragia importante y 39 con procedimientos urgentes; 68 y 81 tuvieron el tiempo de trombina diluido y el tiempo de coagulación ecarina elevado respectivamente; 96% recibían dabigatrán por fibrilación auricular (FA) no valvular, con edad media de 76.5 años y la media de la depuración de creatinina fue de 58 mL/min con un rango de 11-187 mL/min. El tiempo medio de la última dosis de dabigatrán fue de 15.4 horas. En minutos se logró corrección de los tiempos de coagulación en 88% a 98% de los participantes, con un porcentaje de reversión máximo del 100% (95% IC, 100 a 100), lo cual correlacionó con la disminución de las concentraciones de dabigatrán no unido⁴⁵.

El tiempo medio para obtener una adecuada hemostasia en los pacientes con hemorragias serias fue de 11.4 horas. En el grupo de procedimientos invasivos urgentes, la hemostasia durante la intervención fue normal en 92% de los casos. De los 18 fallecimientos, 10 se relacionaron con patología vascular y 5 con hemorragia fatal. Se observaron 5 eventos de trombosis, unos 2 días después del tratamiento y los otros en un lapso de 7 a 26 días. Los resultados sugieren que, en la mayoría de los pacientes que recibían dabigatrán y que tuvieron hemorragias serias o requerían procedimientos urgentes dentro de minutos, idarucizumab fue un agente efectivo para revertir las alteraciones de la coagulación⁴⁵.

Inhibidores del factor Xa

Los mecanismos de acción de apixabán, rivaroxabán y edoxabán son similares. No son prodrogas y no requieren activación. Todos son potentes inhibidores directos, competitivos y selectivos del factor Xa, los cuales se unen de una manera irreversible al sitio activo tanto del factor Xa circulante como del que se encuentra dentro del complejo protrombinasa, lo que atenúa la generación de trombina.

Apixabán

Tiene una biodisponibilidad oral absoluta de 50%. Se absorbe rápidamente en estómago e intestino delgado y su concentración máxima se logra de 1 a 3 horas (Tabla 2). Tiene una alta unión con las proteínas (87%) y un pequeño volumen de distribución (21 a 23 L). La ingesta de alimentos no modifica su acción. No existen datos disponibles sobre la actividad anticoagulante de tabletas masticadas o disueltas en la boca. Debido a que es un sustrato tanto del sistema isoenzima hepático como del sistema transportador de la glucoproteína P, puede tener interacción con un número importante de medicamentos^{12,39,46}.

Aunque se sugiere una reducción empírica de 50% (2.5 mg cada 12 horas) de la dosis con el uso concomitante de inhibidores potentes de acción doble sobre CYP3A4/5 como antimicóticos, antibióticos macrólidos e inhibidores de proteasa^{12,39,46}, no hay una evidencia fuerte y actual para indicar esta dosificación.

En pacientes con dosis de 2.5 mg cada 12 horas se debe evitar la administración de inhibidores de la glucoproteína P y de CYP3A3/5. Con dosis estándar, el uso de fentoína, carmazepina y rifampicina puede reducir significativamente la actividad anticoagulante. Apixabán no tiene metabolitos circulantes activos y el componente original constituye el mayor componente relacionado con el medicamento en plasma, orina y heces⁴⁶. Tiene dos vías principales de eliminación: 27% se depura por vía renal y el resto a través de las heces. En sujetos con función renal normal, la eliminación final es de aproximadamente 8 a 14 horas (Tabla 2). No obstante que la función renal no tiene efecto sobre la actividad de apixabán, el área bajo la curva incrementa 16% en presencia de disfunción renal leve (depuración de creatinina de 51 a 80 mL/min), 29% en casos de disfunción moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) y 44% cuando es grave (depuración de creatinina 15 a 29 mL/min) en comparación con sujetos con función renal normal.

R. No se recomienda ajustar la dosis de apixabán para el tratamiento de TEV en casos de disfunción renal (GRADE A1).

Sujetos con peso < 50 kg tienen un incremento entre el 20% y 30% de exposición a apixabán, en comparación con sujetos de peso normal. En pacientes con peso > 120 kg se ha observado de 23% a 30% de exposición menor cuando se comparan con sujetos de peso normal⁴⁶. También en sujetos mayores se observa 32% de incremento del área bajo la curva, en relación con la población sana. No hay cambios significativos de la farmacocinética en pacientes con daño hepático leve o moderado.

R. No se ha estudiado apixabán en pacientes con daño hepático grave por lo que no se recomienda su uso (GRADE A2).

Tanto el sexo como la raza no parecen tener un efecto clínicamente relevante en la exposición a apixabán⁴⁷.

R. No se deben utilizar TTPa, tiempo de protrombina ni INR para evaluar la actividad anticoagulante de apixabán debido a su baja sensibilidad, a sus variaciones significativas entre reactivos y a la falta de estandarización entre laboratorios (GRADE A1).

Apixabán es un anticoagulante oral, así que su principal efecto adverso son las complicaciones hemorrágicas mayores, menores y clínicamente relevantes.

R. También se debe evitar, hasta donde sea posible, el uso concomitante de apixabán con antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios y trombolíticos (GRADE A1).

En el estudio AMPLIFY en pacientes con ETV, las complicaciones hemorrágicas mayores, menores y clínicamente significativas tuvieron una proporción de 0.6% para el grupo apixabán, comparado con 1.8% en los pacientes que recibieron warfarina⁴³.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de apixabán

Hasta el momento actual no existe ningún agente aprobado por agencias reguladoras que pueda revertir específicamente la actividad anticoagulante de apixabán. En 34 voluntarios sanos, andexanet alfa, una molécula modificada del factor recombinante humano que inactiva catalíticamente (pero retiene la habilidad para unirse directa e indirectamente con los inhibidores del factor Xa) corrigió el efecto anticoagulante de apixabán. Andexanet no se ha comercializado aún⁴³.

R. Los concentrados de complejo de protrombina podrían ser de utilidad para revertir la actividad anticoagulante de apixabán porque incluyen los factores de coagulación II, VII, IX y X y proteínas anticoagulantes (GRADE A1).

Rivaroxabán

Su biodisponibilidad es dosis dependiente. A dosis de 10 mg, la biodisponibilidad es de 80% a 100% y puede utilizarse sin alimentos. A dosis mayores, la biodisponibilidad es de aproximadamente 66% en ayuno, lo cual incrementa hasta 80% con alimentos.

R. Se recomienda utilizar dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxabán con la comida más importante del día (GRADE A1).

Rivaroxabán tiene una rápida absorción y alcanza su curva máxima en las primeras 2 a 4 horas posteriores a su administración (Tabla 2). En tabletas de 15 mg o 20 mg masticadas y deglutidas o disueltas en 50 mL de agua y administradas a través de una sonda nasogástrica se obtuvo la misma exposición de rivaroxabán que la obtenida mediante administración oral. Tiene una alta afinidad para unirse a proteínas (92 a 95%) y un moderado volumen de distribución de 50 L. Aproximadamente dos tercios de la dosis administrada se biotransforma en su metabolito inactivo, el cual es sujeto a degradación oxidativa vía CYP3A4/5 y en menor grado por el CYP2J2 y el hidrólisis mediada por el no CYP⁴¹.

La actividad anticoagulante de rivaroxabán puede resultar afectada por un número importante de medicamentos que son inhibidores o inductores de la vía enzimática CYP.

Rivaroxabán tiene un modo de eliminación doble en donde aproximadamente 36% se elimina sin cambios en orina y los dos tercios restantes en forma de un metabolito inactivo en proporción similar por la vía renal o hepatobiliar. Es un sustrato de la glucoproteína P y, como todos los medicamentos que son inhibidores de esta proteína, puede afectar su absorción o eliminación. En sujetos sanos tiene una eliminación final de 5 a 9 horas y en sujetos mayores incrementa de 11 a 13 horas, relacionada con la declinación de la función renal⁴¹.

Su farmacocinética y farmacodinamia no se modifica significativamente con la edad, raza, sexo y peso < 50 kg o > 120 kg. Aunque la concentración máxima no se afecta en presencia de disfunción renal moderada (depuración de creatinina 50 a 79 mL/min), el área bajo la curva incrementa 44%, con disfunción moderada (depuración de creatinina 30 a 49 mL/min) 52% y con disfunción importante (depuración de creatinina < 30 mL/min) 65%⁴¹.

En casos de daño hepático, la farmacodinamia y farmacocinética de rivaroxabán tuvo mínimas modificaciones, pero con daño moderado; la exposición presentó un aumento del área bajo la curva de 127%, al compararse con voluntarios sanos. No hay estudios en pacientes con daño hepático grave⁴¹.

R. Rivaroxabán no debe utilizarse con medicamentos inhibidores fuertes del CYP3A4 y de la glucoproteína P⁴¹ (GRADE A1).

El uso concomitante con naproxeno, aspirina y clopidogrel incrementa la incidencia de complicaciones hemorrágicas.

R. Un tiempo de protrombina normal no indica la actividad de rivaroxabán, por lo que el TTPa e INR no deben utilizarse para evaluar su actividad⁴¹ (GRADE A1).

Al igual que el resto de los anticoagulantes orales, los efectos secundarios más importantes son complicaciones hemorrágicas. Es fundamental evitar el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios y trombolíticos.

En el estudio EINSTEIN DVT, la proporción de hemorragias mayores, clínicamente relevantes y menores con rivaroxabán fue de 8.1% y con warfarina 8.1%. En el EINSTEIN PE, la incidencia de estas complicaciones fue de 10.3% para rivaroxabán y de 11.4% para warfarina⁴³.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de rivaroxabán

Aunque algunos agentes están en vías de desarrollo, por el momento no contamos con ningún agente específico aprobado para revertir su actividad anticoagulante. Los concentrados de complejo de protrombina podrían ser de utilidad. Estos incluyen factores de coagulación II, VII, IX y X y proteínas anticoagulantes. En voluntarios sanos mayores andexanet alfa revirtió la actividad anticoagulante minutos después de su administración, sin efectos colaterales. No está disponible para uso comercial⁴³.

Edoxabán

Este NOAC no se ha comercializado en México. La biodisponibilidad absoluta en sujetos sanos es de 62% y no resulta afectada por la dosis o ingesta de alimentos. Tiene una rápida absorción, curva de acción máxima de 1 o 2 horas (Tabla 2) y 55% se une a las proteínas. Se biotransforma en varios metabolitos. Las isoenzimas CYP450 no tienen un papel significativo en su metabolismo, ya que menos de 4% del compuesto original se transforma por esta vía⁴⁸. Setenta por ciento de la dosis se elimina como un fármaco inalterado. Tiene un modo doble de eliminación, un tercio por vía renal y dos tercios por las heces fecales. En sujetos sanos, el tiempo medio de eliminación es de 10 a 14 horas⁴⁸.

Es un sustrato del sistema transportador de la glucoproteína P, por lo que las concentraciones plasmáticas pueden ser alteradas por la inhibición o inducción de esta vía.

R. Estudios de farmacocinética en pacientes con enfermedad renal grave o con estadio final con o sin diálisis sugieren que una dosis ajustada de edoxabán de 15 mg cada 24 horas puede ofrecer un régimen viable^{49,50} (GRADE A1).

No existen datos disponibles de su efecto en relación con edad, sexo, raza o extremos de peso. El uso concomitante de inhibidores fuertes de la glucoproteína P (quinidina, verapamilo, dronedarona) incrementa la exposición a edoxabán 1.5 veces.

R. Hasta tener mayor evidencia se debe evitar el uso concomitante de edoxabán con estos inhibidores o inductores potentes (GRADE C2).

R. En el caso de administración concomitante de edoxabán con inductores o inhibidores débiles, se debe tener precaución y monitorizar estrechamente al paciente para identificar tempranamente eventos adversos (GRADE C2).

Su administración con aspirina en dosis bajas o altas y con naproxeno incrementa dos veces su valor el tiempo de sangrado^{51,52}.

Hay poca evidencia disponible que permita guiar la actividad anticoagulante de edoxabán. Al igual que el resto de los inhibidores directos del factor Xa, tiene como principal efecto secundario la presencia de complicaciones hemorrágicas. También se debe evitar, hasta donde sea posible, el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos, antiplaquetarios y trombolíticos. En el estudio HOKUSAI se observó una incidencia de complicaciones hemorrágicas mayores, clínicamente relevantes y menores de 8.5% en el grupo edoxabán y de 10.3% en el grupo warfarina⁴³.

Agente para revertir la actividad anticoagulante de edoxabán

No hay ningún agente aprobado, capaz de revertir su actividad anticoagulante. Andexanet alfa puede ser una opción a futuro. Los concentrados de complejo de protrombina podrían ser de utilidad. Estos concentrados incluyen los factores de coagulación II, VII, IX y X y proteínas anticoagulantes.

Farmacología y uso de los agentes trombolíticos

A nivel mundial, el TEV, que incluye a la tromboembolia pulmonar (TEP) y la trombosis venosa profunda (TVP), es una causa importante de mortalidad y discapacidad.

El principal mecanismo fisiopatogénico de un evento clínicamente significativo es la gran carga de trombo que puede inducir hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho (DVD) o bien hipertensión venosa con importante compromiso vascular.

El uso de tratamiento trombolítico en pacientes bien seleccionados con DVD derecho y carga importante de trombo en el territorio vascular afectado, puede disminuir la mortalidad, el síndrome posttrombótico y, posiblemente, la incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. También podría mejorar la calidad de vida.

Los agentes fibrinolíticos tienen acción directa sobre la fibrinólisis sistémica y convierten al plasminógeno en la enzima proteolítica, la cual al inducir lisis de la fibrina del trombo restablece la permeabilidad del vaso y preserva el órgano en riesgo⁵³.

La efectividad del tratamiento trombolítico ha sido probada en un número considerable de estudios clínicos en los que ha sido importante identificar la dosis óptima. Aunque en TEP se ha establecido como ventana terapéutica 14 días, los mejores resultados se obtienen en las primeras 48 horas del inicio del evento agudo. La posibilidad de complicaciones hemorrágicas o falla terapéutica incrementa si se administra una dosis incorrecta.

Dosis altas en infusiones prolongadas han sido excelentes modelos para complicaciones hemorrágicas en relación con dosis altas en infusiones cortas (1 o 2 horas) que en pacientes bien seleccionados han reducido mortalidad⁵³.

R. En el escenario del tratamiento trombolítico, no solo es crucial que el médico administre la dosis correcta, sino que también conozca en forma precisa y consistente la farmacodinamia y farmacocinética (GRADE C1).

Otro aspecto importante es la tromborresistencia a los agentes fibrinolíticos. No tenemos evidencia en trombos venosos; sin embargo, observaciones en el trombo coronario sugieren que en las fases iniciales la estructura de un trombo “nuevo” depende de una alta proporción de plaquetas, mientras que la proporción de fibras de fibrina (al igual que los niveles de trombina) incrementa con el tiempo. Ello da lugar a un trombo “antiguo”, rico en fibrina. La composición típica de un trombo “antiguo” se ha encontrado en pacientes con tiempos de isquemia > 3 horas y un trombo “nuevo” rico en plaquetas dentro de las primeras horas del inicio de los síntomas.

Estas observaciones sugieren que la resistencia al trombo depende específicamente de la calidad de la fibrina⁵⁴ y confirman observaciones experimentales que demuestran que la formación del trombo en estadios tempranos se compone principalmente de plaquetas activadas que rápidamente se estabilizan por fibras de fibrina con disminución proporcional de plaquetas en el tiempo.

Sistema fibrinolítico

La estructura del sistema se basa en la proenzima plasminógeno, que se convierte en la enzima activa plasmina por la acción de diferentes tipos de activadores del plasminógeno. La plasmina es una proteasa de serina que digiere la fibrina en productos de degradación solubles. La inhibición natural de este sistema ocurre simultáneamente a nivel del activador del plasminógeno y de la plasmina. El activador del plasminógeno es una glucoproteína de cadena única que contiene 790 aminoácidos, el cual se convierte en plasmina al unirse al péptido Arg560-Val561. Estas moléculas contienen estructuras en los sitios de unión de la lisina, la cual se une a la fibrina y acelera la interacción entre la plasmina y su inhibidor α_2 -antiplasmina. Esta estructura tiene una participación crucial en la regulación de la fibrinólisis. Los activadores del plasminógeno son proteasas serinas con alta especificidad al plasminógeno, el cual hidroliza el péptido ligado Arg560-Val561 y produce la enzima activa plasmina⁵³.

Estreptoquinasa

Fue el primer trombolítico desarrollado mediante material purificado de filtrados de cultivos de estreptococos aislados H46A (grupo C de Lancefield) y con fines terapéuticos. Todas las estreptoquinasas comercialmente disponibles son derivados de esta cepa. Es una proteína no enzimática con peso molecular de 47 000 Da producida por el estreptococo beta hemolítico que indirectamente activa el sistema fibrinolítico. Este agente fibrinolítico forma un complejo estoicométrico 1:1 con el plasminógeno, el cual activa un sitio en el resto del plasminógeno modificado mediante el cual el complejo se convierte en un potente activador del plasminógeno.

La principal diferencia con los agentes fibrinolíticos fibrino-específicos es que la estreptoquinasa induce un cambio conformacional indirecto en la molécula del plasminógeno, el cual entonces, actúa como plasmina. Al ser un producto bacteriano es inmunogénico, lo cual puede reducir su efectividad y/o causar reacciones de hipersensibilidad. La formación de anticuerpos puede comprometer futuros tratamientos o generar mayor hipersensibilidad. En Europa se ha logrado mantener la calidad de genéricos, pero ello podría ser diferente en los países en vías de desarrollo. En India, Corea del Sur y Europa Oriental se monitorizó su actividad, pureza y composición. Los resultados indicaron pobre calidad en productos utilizados para pacientes con infarto y elevación del ST. Se descartó el deterioro del producto durante el transporte⁵³.

Mecanismos de acción del activador recombinante del plasminógeno tipo tisular

Fue la primera forma altamente purificada de un activador del plasminógeno recombinante humano tipo tisular (rt-PA), obtenido de tejido uterino. Se demostró que el rt-PA y el activador del plasminógeno en sangre eran inmunológicamente idénticos, pero diferentes del activador uroquinasa-plasminógeno, por lo que el rt-PA encontrado en sangre representa el activador del plasminógeno tipo tisular, liberado principalmente por las células endoteliales⁵³.

Este fibrinolítico tiene afinidad específica por la fibrina y cuando está presente durante la formación de trombos de fibrina con densidad amplificada, la máxima unión se observa aproximadamente a 0.14 g por 1 (0.4 μ M). Dicho activador es una enzima pobre en ausencia de fibrina, pero al unirse estrechamente aumenta la activación del plasminógeno. Lo anterior se explica por el incremento en la afinidad de la fibrina unida al rt-PA (o alteplasa) por plasminógeno sin influir significativamente en la eficiencia catalítica de la enzima⁵³.

La fibrina esencialmente incrementa la concentración local del plasminógeno y crea una interacción adicional entre el rt-PA y su sustrato. En presencia de fibrina, la alta afinidad del rt-PA por el plasminógeno permite una actividad eficiente sobre la fibrina del trombo, aunque no exista una activación eficiente del plasminógeno a nivel plasmático⁵³.

El rt-PA está formado como una molécula de cadena única o por una molécula de dos cadenas proteolíticamente degradadas. En la molécula de rt-PA se han localizado dominios funcionales, responsables de su unión con la fibrina y por la actividad catalítica del activador⁵³.

En contraste con el sistema de enzima análogo, el rt-PA de cadena única no es un precursor inactivo, pero sí una enzima activa. Aunque la forma de cadena única es menos activa, dirige inhibidores y sustratos de bajo peso molecular. Las dos formas son casi igualmente activas con el plasminógeno⁵³. Se ha reducido parcialmente el rt-PA en dos cadenas A y B. La cadena purificada B activa el plasminógeno, siguiendo la cinética de Michaelis-Menten con constantes cinéticas similares a aquellas de rt-PA intacto. La cadena A purificada se liga a la fibrina con una afinidad similar a la del rt-PA intacto, pero sin activar el plasminógeno⁵³.

Mecanismos fibrino-específicos de trombolisis del activador recombinante humano del plasminógeno tipo tisular

La plasmina, enzima proteolítica del sistema fibrinolítico, es una proteasa serina con un sustrato específico relativamente bajo. Al circular libremente en la sangre, se degrada en varias proteínas plasmáticas que incluyen fibrinógeno y los factores de coagulación V y VIII. Sin embargo, el plasma contiene el inhibidor de plasmina de acción rápida α_2 -antiplasmina que reacciona extremadamente rápido con dicha enzima. La velocidad de esta reacción depende de la disponibilidad de estructuras en la molécula plasmina llamadas "sitios de unión de la lisina" y de la presencia de sitios activos en la enzima. La plasmina generada sobre la superficie de la fibrina tiene ambos sitios; por tanto, es inactivada lentamente por la α_2 -antiplasmina. La plasmina que se genera rápidamente es neutralizada por α_2 -antiplasmina, actividad de la plasmina libre y el sistema fibrinolítico, caracterizado por la degradación de fibrinógeno y los factores V y VIII. La trombolisis trombo-específica requiere de la activación del plasminógeno en o cercano a la fibrina del trombo⁵³.

El mejor abordaje para obtener una trombolisis específica es utilizar agentes fibrinolíticos activados por la presencia de fibrina. La plasmina formada es inmediatamente neutralizada por la α_2 -antiplasmina y una vez que el inhibidor se agota se degradan varias proteínas plasmáticas (fibrinógeno, factor V, VIII, etc.) provocando una tendencia a la hemorragia. La especificidad que el rt-PA ejerce en el plasma parece ocurrir por diferentes mecanismos, por ejemplo, el rt-PA es relativamente inactivo en ausencia de fibrina, pero la fibrina sorprendentemente aumenta la proporción de la activación del plasminógeno por el rt-PA. Esto se explica por un incremento en la afinidad de la fibrina unida al rt-PA por el plasminógeno en presencia de fibrina, lo que permite una eficiente activación sobre el trombo de fibrina sin una activación significativa del plasminógeno por el rt-PA a nivel plasmático⁵³.

Basado en las interacciones moleculares previas, el mejor abordaje para obtener una trombolisis específica sería utilizar agentes fibrino-específicos.

Mecanismos de acción del activador tisular del plasminógeno tenecteplasa

Investigación básica extensa propició cambios moleculares específicos para mejorar la actividad terapéutica de alteplasa. Al principio, la modificación se dirigió específicamente

al ácido amino único o a la eliminación del dominio de proteínas enteras. Estas mutaciones dieron lugar a la reducción del aclaramiento plasmático contra la actividad fibrinolítica alterada o fibrinoespecificidad⁵³.

En consecuencia, para reducir estas limitaciones se desarrolló la molécula tenecteplasa a través de un análisis funcional de alta resolución de la secuencia de proteínas de alteplasa. Este agente trombolítico de tercera generación es una glucoproteína de cadena única con 527 aminoácidos, 17 puentes disulfuro y 65 kDa de masa molecular y se produjo mediante tecnología recombinante de DNA en células de ovario de hámster chino⁵³.

En trombos plaquetarios, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno se encuentra en altas concentraciones y tiene un papel preponderante en el fracaso terapéutico de los agentes trombolíticos y en los eventos de recurrencia.

Tenecteplasa se modificó para reducir su interacción con este inhibidor y así obtener mayor eficacia fibrinolítica. Su fibrinoespecificidad, expresada como la proporción de su actividad catalítica en presencia de fibrina, comparado con el fibrinógeno fue 15 veces mayor que con alteplasa⁵³.

Este agente se diseñó para utilizarse en bolo, inicialmente en infarto con elevación del ST, que puede cursar con fluctuaciones en el gasto cardiaco y hepático, lo que podría incrementar su variabilidad farmacocinética de paciente en paciente. Por ello, se realizaron cuidadosos estudios de farmacocinética y farmacodinamia que incluyeron pruebas plasmáticas, eficacia preclínica, mediciones de selectividad del trombo, análisis de datos, distribución, biotransformación, eliminación y mecanismos de eliminación hepática. No se realizaron estudios de farmacocinética en voluntarios sanos considerando su mayor potencia fibrinolítica y una mayor larga vida. La farmacocinética clínica se estudió en 179 pacientes con infarto con elevación del ST. Además, se compararon datos con alteplasa obtenidos de 53 pacientes. Los principales estudios fueron el estudio de fase I TIMI-10A para rango de dosis y el TIMI-10B para datos angiográficos. En el estudio de seguridad fase II ASSENT-1 y fase III ASSENT-2 no se obtuvieron datos farmacocinéticos para evitar comprometer los objetivos clínicos en ambos estudios.

Posterior a su aprobación, se diseñó el ASSENT-3 con tenecteplasa y una HBPM, enoxaparina o un inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa, abciximab, y se obtuvieron datos farmacocinéticos⁵³.

En el TIMI 10A, pacientes con infarto y elevación del ST recibieron un bolo de tenecteplasa en 5 o 10 segundos en un rango de 5 mg a 50 mg. Se analizó el tiempo medio de la concentración plasmática inmunorreactiva, comparada con una curva de concentración plasmática de 100 mg de alteplasa en 90 minutos. El pico estimado de la concentración de tenecteplasa incrementó en una dosis modo-dependiente. Comparado con los datos de alteplasa, el aclaramiento plasmático de tenecteplasa fue aproximadamente cuatro veces más bajo, lo que sugiere un importante beneficio clínico⁵³.

En términos de eficacia y seguridad, se obtuvo un flujo TIMI-3 en 59% y en 64% de los pacientes que recibieron dosis de 30 mg y 50 mg, respectivamente. Al momento de su administración, los niveles de fibrinógeno disminuyeron 3% y

de plasminógeno 13%, lo cual sugiere mínima activación del sistema fibrinolítico. En relación con la seguridad, 6% tuvo hemorragia mayor, 5% en el acceso vascular. No se reportó ningún caso de hemorragia intracraneal. La mortalidad a 30 días del infarto fue de 4%. En un seguimiento a 30 días no se identificaron anticuerpos contra tenecteplasa. El aclaramiento de tenecteplasa no se afectó por uso concomitante de aspirina o heparina. Su menor aclaramiento hepático disminuyó la probabilidad del efecto por medicamentos que alteran el flujo hepático.

En el estudio de seguridad fase II TIMI-10B, 886 pacientes recibieron tenecteplasa 30 mg o 50 mg en bolo o alteplasa en 100 mg en 90 minutos. La dosis de 50 mg se cambió a 40 mg por complicaciones hemorrágicas. El flujo TIMI 3 a los 90 minutos fue igual para los dos trombolíticos (63%). Sólo se detectaron anticuerpos en 1 de 363 pacientes a los 30 días de su administración. Considerando los resultados de los dos estudios, tenecteplasa en esencia no tiene antigenicidad después de su administración y la formación de anticuerpos se puede excluir como fuente de variabilidad farmacodinámica o farmacocinética⁵³.

En el TIMI-10B, los pacientes con hemorragia intracraneal mostraron una actividad alta de los niveles del tiempo parcial de tromboplastina. Por esta observación, la dosis de heparina se disminuyó en pacientes con bajo peso corporal. En pacientes con peso > 67 kg se inició con un bolo de 5 000 UI de heparina no fraccionada, seguido de una infusión de 1 000 UI/h. En pacientes con un peso < 67 kg se inició con un bolo de 4 000 UI, seguido de una infusión de 800 UI/h. Después de esta modificación, la proporción de hemorragia en todos los

pacientes disminuyó significativamente con la misma proporción de permeabilidad a los 90 minutos. ASSENT-I y ASSENT-II fueron estudios de seguridad fase II y fase III, respectivamente. El porcentaje de hemorragia intracraneal fue de 0.62% con la dosis reducida de heparina combinada con 40 mg de tenecteplasa. Se examinó el flujo coronario TIMI, analizado en relación dosis/peso. Una dosis de peso ajustada de 0.50 a 0.55 mg/kg demostró reperfusión óptima y fue seleccionada para futuros estudios clínicos de fase III.

En términos de mortalidad, ambos agentes tuvieron el mismo porcentaje (6.2%) en un seguimiento a 30 días. La proporción de hemorragia intracraneal fue similar, aunque se observó una menor tendencia en pacientes mayores y del sexo femenino⁵³.

El agente tenecteplasa es un claro ejemplo del desarrollo de un medicamento aplicado a proteínas terapéuticas. A través de una alta resolución estructural del análisis de la molécula fisiológica t-PA y combinada con mutaciones específicas en tres sitios, se desarrolló un nuevo fibrinolítico con mejores propiedades biológicas. Se han descrito las principales características farmacocinéticas de los agentes de primera, segunda y tercera generación utilizados en pacientes con TEP (Tabla 5).

Comparado con estreptoquinasa y alteplasa, tenecteplasa es una molécula mejorada en términos de inmunogenicidad, vida media, fibrinoespecificidad, activación del fibrinógeno ligado al plasminógeno, actividad limitada del fibrinógeno y plasminógeno, así como resistencia al inhibidor 1 del activador del plasminógeno y un efecto pro coagulante sin depleción de α 2-antiplasmina⁵³.

Tabla 5 Principales características farmacocinéticas y farmacodinámicas y vía de administración de los trombolíticos utilizados en TEP

Características	Streptoquinasa	Alteplasa	Tenecteplasa
Origen	<i>Streptococcus</i> BH	DNA recombinante	DNA recombinante
Peso molecular, Da	47 000	70 000	70 000
Inmunogenicidad	Sí	No	No
Vida media plasmática, minutos	18	4-8	20-25
Fibrino-especificidad	No	++	+++
Activación plasminógeno	Indirecto	Directo	Directo
Activación Fbg ligado a Plg	No	++	+++
Actividad limitada Fbg y Plg	No	++	+++
Resistencia al IAP-1	No	No	Sí
Efecto paradójico procoagulante	+++	++	+
No depleción α 2-antiplasmina	+++	++	+
Bolo	No	10-20 mg	Bolo 5 o 10 segundos
Regimen	1 500 000 UI	90 a 80 mg	Ajustado al peso
Infusión endovenosa	2 h/60 minutos	2 horas/1 hora	No

Da = daltons; Fbg = fibrinógeno; IAP: inhibidor del activador del plasminógeno; Plg = plasminógeno
Modificado de Mendell 2013 y Jerjes-Sánchez 2015^{52,53}.

Recomendaciones para el uso de agentes fibrinolíticos y antitrombóticos en tromboembolismo venoso

Epidemiología y magnitud del problema

En las últimas dos décadas, se reconoce al TEV -incluidas la TVP y su más peligrosa complicación, la TEP- como una condición médica grave y un importante problema de salud⁵⁵.

Considerando que la TVP es una condición clínica que puede evitarse mediante efectiva prevención primaria, los sistemas de salud y las sociedades médicas, como en otros padecimientos (cáncer de mama o próstata, infarto del miocardio, síndrome de inmunodeficiencia adquirida)⁵⁶ deben promover iniciativas para que el público en general conozca la enfermedad y las medidas de prevención.

Las estadísticas, en términos de incidencia y mortalidad, son poco precisas. Aunado a ello, un número sustancial de casos relacionados con una estancia hospitalaria, por lo general son atendidos por un médico diferente o no regresan al mismo hospital. En el caso de la TEP, un número considerable se diagnostica como complicación de otras comorbilidades graves o se subdiagnostica. Cuando se realiza el diagnóstico y el paciente fallece, comúnmente se atribuye a la enfermedad subyacente.

La TEP es la tercera causa de mortalidad cardiovascular después del infarto del miocardio y del accidente vascular cerebral y es una de las causas de muerte súbita más fácil de prevenir^{2,3}. En los países desarrollados es la principal causa de mortalidad relacionada con el embarazo y segunda en pacientes con cáncer³. El TEV es tercera causa de discapacidad cardiovascular, afecta la calidad de vida y cursa con complicaciones a largo plazo, tales como recurrencia, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y síndrome postrombótico. La mayor incidencia de recurrencia parece observarse en casos de TEV no provocado.

La tasa anual de incidencia del TEV de acuerdo con estudios de Europa Occidental, Norteamérica, Australia y Sudamérica es de aproximadamente 75 a 269 casos por 100 000 personas. En sujetos ≥ 70 años la incidencia incrementa hasta 700 por 100 000⁵⁶. En población general, la incidencia estimada anual es de 1-2 por 1 000^{57,58}. Después de los 40 años, el riesgo se duplica por cada década de vida en ambos sexos, por lo que a nivel mundial en adultos mayores cabe esperar un incremento significativo^{56,58}. El TEV también puede afectar, aunque con menor frecuencia, a niños, adolescentes y adultos jóvenes.

En México, de 1981 a 1990, en el Hospital General del Centro Médico Nacional del IMSS se realizaron 1 685 autopsias en las que se encontraron 252 casos (15%) con TEP. La incidencia para ambos sexos fue similar, afectó a todos los grupos de edad (11 a 90 años) y el mayor número de casos se identificó entre los 50 y 80 años.

Los principales indicadores de riesgo fueron reposo prolongado, cirugía, edad avanzada y cáncer. La TEP fue causa directa de mortalidad en 28%, contribuyó a ella en 62% y fue incidental en 10%⁵⁹.

Entre 1985 y 1994 se realizaron 1 032 necropsias de 3 751 defunciones, en el Instituto Nacional de Cardiología "Dr.

Ignacio Chávez". El diagnóstico anatomopatológico de TEP se realizó en 231 casos, de éstos en 100 fue masiva (obstrucción > 2 arterias lobares). Clínicamente se sospechó en 18% y fue la tercera causa de mortalidad (10%), superada únicamente por condiciones clínicas asociadas a falla circulatoria irreversible. La mayor incidencia se observó en < 10 años y el mayor grado de dificultad para el diagnóstico se observó en el posoperatorio inmediato en los pacientes llevados a cirugía cardiovascular por cardiopatía congénita⁶⁰.

No obstante toda esta evidencia, es menester considerar que los estudios epidemiológicos se han realizado únicamente en algunos países, se han usado diferentes clasificaciones y criterios de diagnóstico (en muchos apoyados por certificados de defunción), lo cual puede inducir un alto margen de error⁶¹. Si se considera que las necropsias no se realizan en forma sistematizada y con sesgos en favor de casos con problemas de diagnóstico, no es posible determinar con exactitud el porcentaje de casos en los que el diagnóstico pasó inadvertido, ni su real prevalencia e incidencia.

R. Todo médico, independientemente de su especialidad, debe conocer la forma de abordar y tratar apropiadamente cualquiera de sus dos expresiones clínicas (TVP y TEP) (GRADE A1).

La mortalidad en la fase aguda, el conocimiento histórico y moderno de la fisiopatología ofrecen suficiente evidencia para identificar a la DVD como la expresión clínica más importante y establecer sobre este escenario un abordaje de estratificación y tratamiento que permita identificar pacientes de riesgo bajo, intermedio o alto que pudieran beneficiarse con sólo anticoagulación (prevención secundaria) o con trombolisis en cualquiera de sus variantes, sistémica, mecánica o fármaco-invasiva⁶¹.

R. El abordaje de estratificación y diagnóstico de TEP depende de la cultura hospitalaria, circunstancias clínicas, competencia, experiencia y tecnología disponible, por lo que cada área en particular debe crear un equipo interdisciplinario y un proceso de acuerdo con sus recursos y experiencia (GRADE A1).

R. Por el porcentaje tan alto de inestabilidad clínica y mortalidad en la primera hora, en TEP es necesario reconocer una "hora de oro" igual a la de la fase aguda del accidente cerebro vascular o del infarto con elevación del ST, donde la trombolisis en un paciente bien seleccionado puede mejorar la evolución y supervivencia⁶¹ (GRADE A1).

R. Independientemente del proceso de estratificación y diagnóstico de la TEP, el objetivo final debe ser identificar pacientes de riesgo intermedio o alto para iniciar un tratamiento rápido, a la medida de la obstrucción vascular, del grado de hipertensión pulmonar y DVD, en el intento de disminuir incidencia de eventos adversos, tratamiento escalado (uso de aminas, ventilación mecánica, TF y embolectomía) y mortalidad⁶¹ (GRADE A1).

Sobre estas bases, la TEP se puede clasificar como:

- riesgo bajo o común: estabilidad clínica, obstrucción vascular $< 25\%$, sin DVD por biomarcadores (troponina y péptido natriurético cerebral tipo B y/o ecocardiograma);
- riesgo intermedio: estabilidad clínica, obstrucción vascular $> 25\%$ y DVD;

- riesgo alto: inestabilidad clínica, obstrucción vascular > 25% y grave DVD.

Sospecha clínica alta

R. La TVP debe sospecharse en todo paciente con dolor e inflamación de una extremidad sin causa aparente, acompañado de calor o eritema (GRADE B1).

El dolor a menudo se describe como un calambre o dolor muy intenso en el muslo o en la pierna. En algunos casos puede no estar presente; sin embargo, en la mayoría hay sintomatología importante. La TEP se caracteriza por disnea súbita en reposo o ejercicio, independientemente del grado de obstrucción de la circulación pulmonar. Cuando esta es < 25% y distal puede ser transitoria. La presencia de dolor pleural se ha relacionado con obstrucción distal e infarto pulmonar. En casos de obstrucción proximal con una obstrucción vascular > 25% la disnea es persistente y puede acompañarse de dolor precordial opresivo, síncope o casi síncope y muerte súbita⁶¹.

R. Una sospecha clínica alta para TEV requiere de un juicio clínico apropiado para analizar un proceso clínico que incluye para TVP identificar y analizar: a) > 1 factor de riesgo, b) síntomas y signos clínicos y c) dímero D (GRADE A1).

R. En casos de sospecha de TEP debe considerarse: a) >1 factor de riesgo, b) síntomas y signos clínicos, c) hallazgos electrocardiográficos y radiográficos, d) expresión anormal biomarcadores (dímero D, troponina y péptido natriurético cerebral tipo B) y e) oximetría. Por el amplio espectro clínico de la TEP, la sospecha clínica alta no puede establecerse sobre la base de un síntoma o signo, ni en el análisis de un solo estudio o biomarcador (GRADE A1).

Factores de riesgo

El abordaje actual sugiere una interacción entre factores de riesgo relacionados con el paciente o el marco clínico (Tabla 6). Los primeros pueden ser permanentes y los segundos temporales. Estos incluyen edad, historia de TVP o TEP, traumatismo mayor, fractura de miembros inferiores, lesión de médula espinal, insuficiencia cardiaca, cáncer o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los cuales pueden interactuar condicionando hospitalización y, en consecuencia, TVP. Interesantemente, el valor predictivo de estos no es homogéneo y el TEV puede observarse en pacientes sin ningún factor de riesgo reconocido hasta en 30%, evento conocido como idiopático o no provocado.

En el sexo femenino, el uso de anticonceptivos orales, aún con dosis reducida de estrógeno, incrementa significativamente el riesgo. El embarazo y el periodo posparto se relacionan estrechamente con el TEV y es una importante causa materna de morbimortalidad. El riesgo es mayor en el último trimestre y a las seis semanas del parto⁶².

Las guías y recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología⁶³ para el manejo de la TEP clasifican los factores de riesgo en relación con la razón de momios (RM):

- Factores de riesgo fuertes (RM > 10), fractura de una extremidad en los tres meses previos, prótesis de cadera o rodilla, traumatismo mayor, infarto del miocardio en los últimos tres meses, TEV previo y lesión de medula espinal.

- Factores de riesgo moderado (RM 2-9): artroscopia de rodilla, enfermedades autoinmunes, transfusión, catéteres centrales, quimioterapia, insuficiencia cardiaca o respiratoria, agentes que estimulan la eritropoyesis, reemplazo hormonal, fertilización *in*

Tabla 6 Factores de riesgo para tromboembolismo venoso relacionados con el paciente y el escenario

	Hereditario	Temporal	Permanente
Resistencia a la proteína C activada sin factor V Leiden			+
Deficiencia de antitrombina			+
Disfibrinogenemia			+
Factor V Leiden			+
Deficiencia de proteína C			+
Deficiencia de proteína S			+
Mutación del gen de protrombina			+
Deficiencia de plasminógeno			+
Escenario			
Enfermedad médica aguda		+	
Edad avanzada			+
Cáncer		+	+
Catéter venoso central		+	
Quimioterapia		+	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica			+
Terapia de reemplazo hormonal		+	+
Inmovilizador o férula		+	
Infección		+	
Cirugía mayor		+	
Disfunción ventricular izquierda		+	+
Obesidad		+	+
Anticonceptivos orales		+	
Embarazo o puerperio		+	
Viaje prolongado (aéreo o terrestre)		+	
Movilidad reducida (prolongada)		+	+
Lesión de médula espinal		+	+
Tipo de trauma		+	

vitro, cáncer (mayor riesgo en enfermedad metastásica).

- Factores de riesgo débiles (RM < 2): reposo en cama > 3 días, diabetes, hipertensión, inmovilidad (viaje prolongado en coche o avión), envejecimiento, cirugía laparoscopia, obesidad, embarazo, insuficiencia venosa.

Cabe mencionar que estos factores se encuentran relacionados con inflamación y activación de las cascadas de coagulación y plaquetaria^{62,63}. Otra forma de analizar los

factores de riesgo es reclasificarlos sobre sus bases moleculares (Tabla 7).

La inflamación involucra en salud y enfermedad varias condiciones clínicas estrechamente relacionadas con TEV. Trombofilias secundarias en mayor o menor grado incluyen factores asociados con activación de las cascadas de coagulación y plaquetaria. Las trombofilias moleculares se dividen en adquiridas y hereditarias. Independientemente de los factores de riesgo, la inmovilidad o infecciones agudas pueden ser los disparadores de un evento agudo⁶⁴.

Tabla 7 Factores de riesgo sobre bases moleculares

Factor de riesgo	Expresión clínica
Inflamación	Tabaquismo, obesidad, disglucemia, diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipidemia, enfermedad cardíaca isquémica, síndromes coronarios agudos, accidente vascular cerebral, enfermedad arterial periférica, hipertensión sistémica, EPOC, insuficiencia cardíaca aguda o crónica, insuficiencia respiratoria, fibrilación auricular, enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc.), insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, enfermedad de Behcet.
Trombofilia secundaria	
Cascada de coagulación y activación plaquetaria	Fractura, reemplazo de cadera o de rodilla, cirugía mayor o menor, trauma mayor, lesión de la médula espinal, cirugía artroscópica de rodilla, policitemia secundaria, parto vaginal o cesárea
Mecanismos diversos	<p>Estado de hipercoagulabilidad fisiológico Edad > 40 años, envejecimiento, embarazo, posparto.</p> <p>Estado procoagulante Malignidad</p> <p>Acción terapéutica Quimioterapia, terapia de reemplazo hormonal y anticonceptivos orales, marcapasos o desfibriladores cardíacos implantables y catéteres intravenosos, trombocitopenia inducida por heparina.</p>
Trombofilia molecular	
Adquirido	Anticoagulante lúpico, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, hiperhomocisteinemia (menos comúnmente heredado, secundario a una mutación en la metilentetrahidrofolato reductasa), deficiencia de disfibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, como policitemia rubra vera, niveles elevados de lipoproteína (a).
Hereditario	Deficiencia de antitrombina III, proteína C o proteína S, mutación de factor V Leiden, mutación del gen de la protrombina, trombocitopenia primaria, síndromes de hipercoagulabilidad, deficiencia o anomalías del plasminógeno, displasminogenemia, hiperprotrombinemia, deficiencia del factor XII, aumento del factor VIII, deficiencia o anomalías del plasminógeno, incremento del activador del inhibidor tipo 1 del plasminógeno tisular, hemoglobinuria paroxística nocturna.
Disparadores	<p>Estasis Viaje prolongado en carro o avión, encamado, trabajos en computadora o inmovilidad relacionada con el hogar: convalecencia secundaria a insuficiencia cardíaca crónica, enfermedades pulmonares o neurológicas, cáncer, osteoartropatía degenerativa, y obesidad.</p> <p>Infecciones crónicas o agudas Periodontitis, vías respiratorias superiores o inferiores, gastrointestinales, urinarias, prostáticas, etc.</p>

Modificado de Campbell 1996¹⁴.

En pacientes con TEV se han validado varios puntajes como el de Wells (Tablas 8 y 9) y Ginebra (Tabla 10) para predecir la probabilidad clínica baja, moderada o alta y la evolución. Estos puntajes han sido ampliamente utilizados en diferentes situaciones clínicas y pueden ser de utilidad cuando no existe experiencia. También se sugiere otro puntaje para excluir TEP (Tabla 11).

El índice de gravedad de TEP (PESI) en su versión original y simplificada ha sido ampliamente validado. Su principal fortaleza es que un puntaje de 0 parece excluir la posibilidad de eventos adversos relacionados con un alto valor predictivo negativo (Tabla 12). Su principal debilidad es que la versión original incluye variables con diferente grado de evidencia, que es un instrumento originalmente diseñado para cálculos epidemiológicos, y que su sensibilidad y especificidad es

pobre. Se han descrito fallas de estratificación en pacientes con un PESI simplificado de 0 y DVD^{65,66}.

Hallazgos clínicos

En la mayoría de los pacientes con TVP existe en la extremidad afectada dolor, aumento de temperatura, inflamación y signo de Homans (presencia de dolor en la parte alta de la pierna a la dorsiflexión forzada del pie con la rodilla flexionada 30°). En algunos casos de TVP proximal o distal estos síntomas y signos pueden estar ausentes. En casos de trombosis de vena cava inferior puede existir dolor bajo abdominal o dorsal, inflamación de genitales. Igualmente, de acuerdo con la extensión o embolización el paciente, puede cursar con anuria o disnea. En aquéllos con TEP con

Tabla 8 Puntaje de Wells para trombosis venosa profunda

Características clínicas	Puntuación
Cáncer activo (paciente con tratamiento dentro de los últimos seis meses o con tratamiento paliativo)	1
Parálisis, paresia o inmovilización reciente con yeso de las extremidades inferiores	1
Reciente postración en cama durante > 3 días o cirugía mayor en las últimas 12 semanas con anestesia general o regional	1
Sensibilidad localizada a lo largo de la distribución del sistema venoso profundo	1
Inflamación de toda la pierna	1
Inflamación de pantorrilla \geq 3 cm que el lado asintomático (medido 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)	1
Edema con fovea limitado a la pierna sintomática	1
Venas superficiales colaterales (no varicosas)	1
TVP previamente documentada	1
Diagnóstico alterno tan probable como el de trombosis venosa profunda	-2

TVP = trombosis venosa profunda
 Puntuación de \leq 0 indica una probabilidad clínica baja de trombosis venosa profunda
 Puntuación de 1 o 2 puntos indica un riesgo moderado de TVP
 Puntuación de 3 o más indica un riesgo alto de trombosis venosa profunda

Tabla 9 Puntaje de Wells para tromboembolia pulmonar

Características clínicas	Puntuación
Cáncer activo (paciente que recibe tratamiento para cáncer dentro de los últimos 6 meses o con tratamiento paliativo)	1
Cirugía o postración en cama \geq 3 días durante las últimas 4 semanas	1.5
Antecedentes de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar	1.5
Hemoptisis	1
Frecuencia cardíaca > 100 latidos/min	1.5
Tromboembolia pulmonar considerada como diagnóstico más probable	3
Signos y síntomas clínicos compatibles con trombosis venosa profunda	3

Puntuación < 2 indica una probabilidad baja de embolia pulmonar. Puntuación de 2-6 indica una probabilidad intermedia de EP.
 Puntuación > 6 indica una probabilidad alta de embolia pulmonar.

obstrucción vascular > 25% e hipertensión pulmonar se identifica taquicardia y es posible auscultar un segundo ruido pulmonar aumentado de intensidad. El segundo ruido puede estar atenuado o “normal” en presencia de DVD grave por incremento del periodo preexpulsivo del ventrículo derecho. La presencia de un tercer ruido ventricular derecho sugiere DVD. Una tensión arterial normal o en límites inferiores no excluye la posibilidad de DVD. La presencia de plétora yugular y cianosis es poco frecuente. Se dispone de algoritmos validados para el abordaje del paciente con sospecha de TVP o TEP⁶⁷ (Figuras 2 y 3).

Los factores de riesgo para TVP y TEP son los mismos y forman parte importante de la sospecha clínica alta. En casos de un TEV no provocado, los factores de riesgo pueden

estar ausentes; no obstante, con frecuencia es posible identificar comorbilidades crónicas relacionadas con disfunción endotelial e inflamación (diabetes, envejecimiento, hipertensión, etc.).

Una sospecha clínica de TVP debe incluir dolor y datos de inflamación aguda en una extremidad. El grado de intensidad y el área afectada junto con el puntaje de Wells permite separar los casos con sospecha baja de aquéllos con sospecha moderada o alta. Un dímero D negativo tiene un alto valor predictivo para excluir el diagnóstico. Un valor anormal refuerza la sospecha y debe realizarse un ultrasonido (Figura 2). Si no existen datos que sugieran TEP, la anticoagulación puede iniciarse una vez que se confirma objetivamente el diagnóstico.

Tabla 10 Puntaje simplificado de Ginebra para tromboembolia pulmonar

Características clínicas	Puntuación
Tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda previa	1
Frecuencia cardiaca	
75-94 latidos/min	1
≥ 95 latidos/min	2
Cirugía o fractura en el último mes	1
Hemoptisis	1
Cancer activo	1
Dolor unilateral del miembro inferior	1
Dolor en miembro inferior a la palpación venosa profunda y edema unilateral	1
Edad > 65 años	1
Puntuación de < 2 indica probabilidad baja de tromboembolia pulmonar	
Puntuación de 2-4 indica una probabilidad intermedia.	
Puntuación de ≥ 5 indica una probabilidad alta.	

Tabla 11 Criterios de exclusión para tromboembolia pulmonar

Característica	Cumple con criterio	No Cumple con el criterio
Edad < 50 años	0	1
Frecuencia cardiaca inicial < 100 latidos/min	0	1
Saturación de oxígeno inicial > 94 % con aire ambiente	0	1
No hay inflamación en una sola pierna	0	1
Sin hemoptisis	0	1
Ninguna cirugía o trauma en las últimas 4 semanas	0	1
No hay antecedentes de tromboembolismo venoso	0	1
Sin el uso de estrógenos	0	1

Probabilidad Pretest con una puntuación de 0 es inferior a 1%.

Tabla 12 Índice de gravedad simplificado en tromboembolia pulmonar (sPESI)

Variable	Puntaje simplificado
Edad > 80 años	1
Historia de cáncer	1
Historia de enfermedad cardiopulmonar	1
Frecuencia cardiaca > 110 latidos/minuto	1
Tensión arterial sistólica < 100 mmHg	1
Saturación de oxígeno arterial < 90%	1

R. Recomendamos en todo paciente con TVP proximal importante un estudio de imagen pulmonar por la alta incidencia de TEP sin expresión clínica (> 40%)⁶¹ (GRADE A1).

Cabe destacar la importancia de los síntomas iniciales para aquéllos con sospecha de TEP⁶⁷ (Figura 3). La disnea de inicio súbito y transitoria o persistente, de reposo o ejercicio, generalmente forman parte del grupo de riesgo común. La sospecha clínica alta de TEP, además de los factores de riesgo, requiere evaluar la saturación de oxígeno arterial. En casos de obstrucción vascular distal < 25%, la saturación

puede ser normal. La presencia de una saturación < 90% sugiere obstrucción central > 25% y DVD⁶².

Al igual que en TVP, el alto valor predictivo negativo del dímero D permite descartar el diagnóstico con un alto rango de seguridad. Cuando la disnea es súbita y sostenida, asociada con dolor precordial sugestivo de isquemia, síncope o casi síncope, la posibilidad de una obstrucción > 50% de la circulación pulmonar es muy alta⁶¹.

R. En estos casos recomendamos iniciar inmediatamente anticoagulación (GRADE C1).

Un electrocardiograma normal permite continuar con el proceso de estratificación y diagnóstico. Si el ECG es inespecífico o se identifican datos de sobrecarga sistólica del ventrículo derecho, se recomienda solicitar biomarcadores de disfunción ventricular o de daño celular agudo y un ecocardiograma para estratificar y confirmar el grado de DVD.

R. Si la radiografía de tórax es diagnóstica o no, el siguiente paso es solicitar un estudio de imagen para evaluar la circulación o la perfusión pulmonar (GRADE A1).

R. En casos con radiografía de tórax normal, un gammagrama ventilatorio perfusorio es una alternativa importante (GRADE A1).

Si se establece el diagnóstico se debe continuar con la anticoagulación (GRADE A1).

R. En casos con una sospecha clínica alta, dímero D anormal y un gammagrama o angio-TAC negativa o no

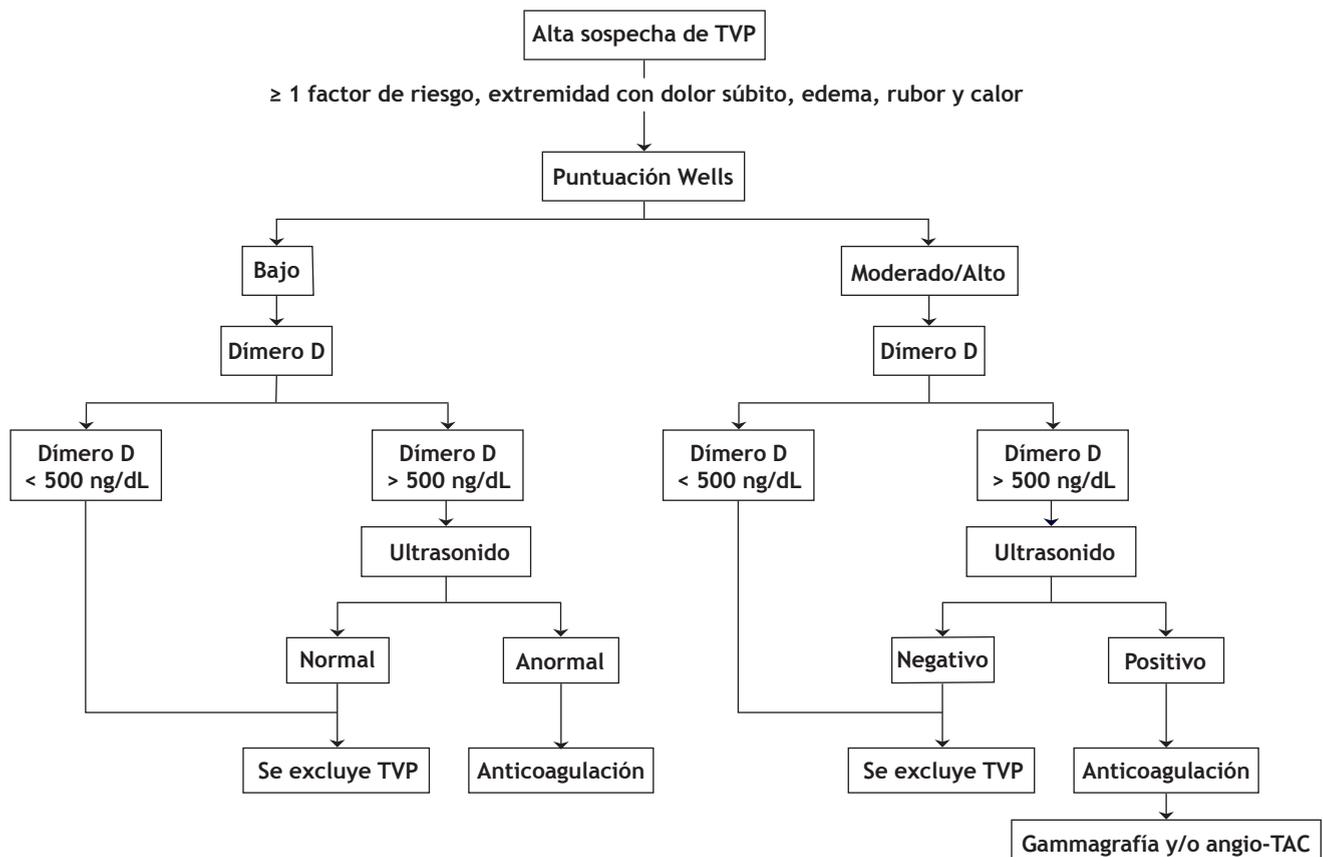
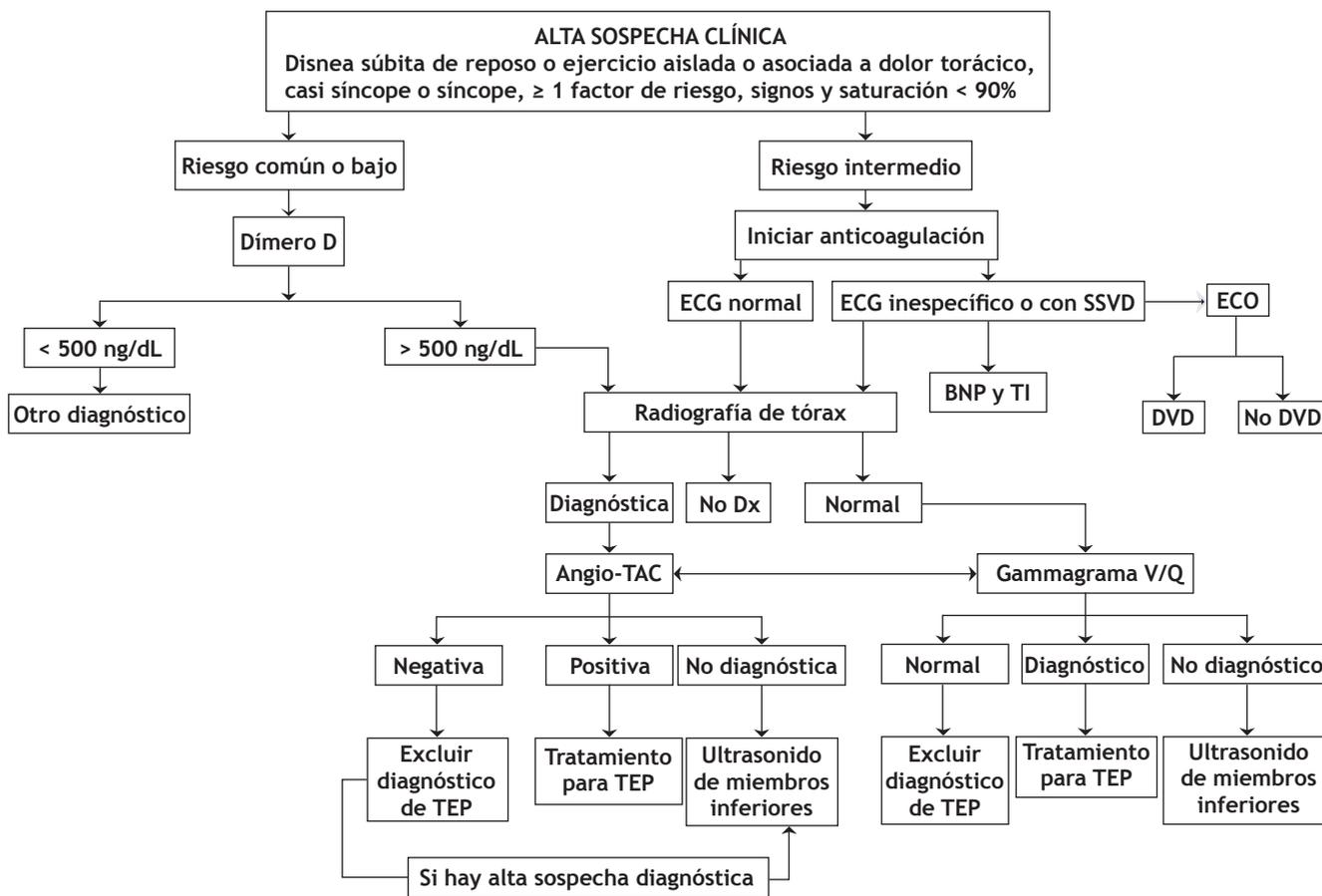


Figura 2 Abordaje en caso de sospecha de TVP



Modificado de Clin Appl Thromb Hemost 2013;19:402-9.

Figura 3 Abordaje en caso de sospecha de TEP

diagnóstica, un ultrasonido de miembros inferiores ofrece un apoyo importante en el proceso de diagnóstico (GRADE A1).

Electrocardiograma

En pacientes con TEP de riesgo intermedio o alto se puede identificar sobrecarga de presión por hipertensión pulmonar e isquemia del ventrículo derecho. La sensibilidad es > 90% para ambas condiciones, pero la especificidad es baja. La tradicional desviación del eje eléctrico a la derecha puede estar ausente, especialmente durante estadios tempranos, en los que presentan corazones horizontales o hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His⁶². Un eje eléctrico a -30° en presencia de hipertensión pulmonar grave se ha atribuido a un hemibloqueo de la rama derecha del haz de His. La elevación del ST en aVR se asocia con mala evolución hospitalaria. Este hallazgo indica isquemia del ventrículo derecho y se explica por un vector en el plano frontal de -150° dirigido a la pared del tracto de salida del ventrículo derecho y a través de la parte basal del septum interventricular por debajo de las válvulas aórtica y pulmonar⁶². La derivación aVR registra la porción interna del ápex y de la pared lateral a través de la cavidad ventricular izquierda y se encuentra en dirección opuesta a las derivaciones

estándar II y III y a las precordiales V5 y V6. El septum basal recibe aporte de sangre usualmente de las ramas septales de la descendente anterior⁶². En V1, el patrón qR con elevación del ST también se ha asociado con mala evolución hospitalaria; qR es la derivación intracavitaria de la aurícula derecha y sugiere dilatación aguda, cuando se asocia a una elevación del ST se ha relacionado con infarto tipo II del ventrículo derecho⁶².

Otros hallazgos son la presencia de ondas T negativas de V1 a V4, DIII y aVF. También se ha descrito el patrón S₁S₂S₃ o S₁Q₃T₃, especialmente en casos de TEP con hipertensión pulmonar grave. Cambios dinámicos del ST por desnivel o elevación del ST deben ser considerados como expresión de disfunción e isquemia del ventrículo derecho⁶². Otro hallazgo clásico es la presencia de taquicardia sinusal, pero también es posible observar bradicardia. Ello se ha atribuido a alteraciones primarias o secundarias del sistema de conducción como bloqueo AV completo, disfunción de marcapaso, uso de bloqueadores beta, enfermedad del nodo sinusal, etc. Es posible la presencia de fibrilación o flutter auricular en la fase aguda. Un electrocardiograma inespecífico con una determinación de un péptido natriurético cerebral tipo B > 100 pg/dL requiere evaluación urgente con un ecocardiograma para excluir o confirmar la DVD⁶². Es importante enfatizar que el electrocardiograma no es un método que permita establecer

el diagnóstico de TEP, pero por su accesibilidad y bajo costo permite identificar la posibilidad de DVD⁶².

Radiografía de tórax

Debe obtenerse en todo paciente con sospecha clínica alta. En casos de TEP menor puede ser normal. El signo de Westermarck se caracteriza por una o varias zonas avasculares que corresponden a la obstrucción vascular. El signo o joroba de Hampton clásicamente es un triángulo con base pleural y vértice hacia la arteria pulmonar. Con frecuencia, se acompaña de elevación del hemidiafragma y un pequeño derrame pleural; se asocia con infarto pulmonar. En presencia de una obstrucción vascular > 25%, se puede observar dilatación y amputación de la rama derecha y dilatación del tronco de la arteria pulmonar⁶².

Aunque la hipertensión pulmonar aguda puede condicionar dilatación de la aurícula y del ventrículo derecho, estos hallazgos no se observan con frecuencia. En pacientes graves por TEP masiva, la mayoría de las radiografías de tórax son portátiles, por lo que no es fácil identificar los signos radiográficos clásicos; no obstante, en estas circunstancias permiten excluir situaciones clínicas que pudieran imitar esta condición como edema agudo pulmonar, exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), tapotamiento cardíaco, neumotórax a tensión, etc.⁶².

Estratificación de riesgo

Diferentes grupos médicos y sociedades han enfatizado la importancia de identificar objetiva y tempranamente a los pacientes de riesgo mediante importantes predictores como:

- marcadores clínicos (especialmente la hipotensión arterial sistémica),
- biomarcadores y
- estudios de imagen no invasivos que identifiquen o descarten DVD^{61,63,68-70}.

La racionalidad para categorizar pacientes de riesgo es predecir una condición subsiguiente de empeoramiento clínico y mortalidad. En relación con otras enfermedades cardiovascular, la decisión terapéutica de la TEP se establece con base en la evaluación del riesgo de mortalidad temprana y de la presencia o no de DVD⁵⁷. Sobre esta premisa, pacientes con estabilidad clínica (tensión arterial sistólica \geq 100 mmHg) y sin DVD son candidatos sólo para anticoagulación. En el otro extremo del espectro clínico, pacientes con hipotensión y grave DVD deben ser considerados para trombolisis sistémica o dirigida por catéter si no tienen riesgo de complicaciones hemorrágicas.

En la parte media de este espectro se encuentran pacientes con estabilidad clínica y DVD. En este grupo es posible iniciar anticoagulación y monitorizar la tensión arterial o bien intentar reperfusión por vena periférica o dirigida por catéter.

R. Si se identifica deterioro clínico en TEP, se recomienda iniciar con trombolisis sistémica. Sin embargo, en pacientes clínicamente estables también existe evidencia que sugiere que el uso de trombolisis sistémica puede mejorar la supervivencia y la evolución hospitalaria, lo que evitaría realizar un procedimiento de rescate^{61,62} (GRADE A1).

R. Otra alternativa efectiva y segura es la trombectomía percutánea o un procedimiento fármaco-invasivo (trombolisis dirigida por catéter, fragmentación y aspiración)⁶² (GRADE C1).

Marcadores clínicos

R. Todo paciente con disnea súbita de reposo o ejercicio —asociada con dolor torácico isquémico y/o síncope o casi síncope con o sin inestabilidad clínica— debe considerarse como portador de una obstrucción vascular > 40% y se debe tratar de identificar objetivamente la presencia o no de DVD (GRADE A1).

Otras condiciones graves como paro cardiorrespiratorio, hipotensión arterial y/o choque cardiogénico también se encuentran relacionadas con obstrucción vascular grave.

Hipoxemia

Aunque los mecanismos son multifactoriales y la gravedad se determina por otros indicadores como enfermedad cardiopulmonar subyacente, grado de obstrucción vascular, foramen oval permeable, DVD, neumoconstricción e hiperventilación. Es importante enfatizar que:

- la hipoxemia no es hallazgo constante;
- una P (A-a) O₂ normal no excluye el diagnóstico o sugiere una TEP de riesgo bajo;
- la alcalosis respiratoria es hallazgo frecuente, aun en pacientes con neumoopatía obstructiva crónica e hipercapnia (se ha demostrado una PaCO₂ basal disminuida);
- en TEP masiva, la acidosis respiratoria se explica por aumento del espacio muerto fisiológico, asociado a fatiga de músculos respiratorios, y la acidosis metabólica es la expresión de bajo gasto, choque cardiogénico e hipoperfusión tisular;
- hipoxemia refractaria, aún en presencia de TA normal indica grave DVD;
- hasta el 21% de pacientes con TEP de bajo riesgo cursa con saturación normal⁶¹.

Biomarcadores

En presencia de una TEP de riesgo alto se espera identificar grave DVD, la cual se ha asociado con mal pronóstico⁷¹. Los mecanismos de DVD dependen de la sobrecarga de presión del ventrículo derecho con incremento en la tensión de la pared, mayor demanda de oxígeno, desequilibrio entre el aporte y la demanda y, finalmente, un infarto tipo II. La sobrecarga de presión dispara mecanismos para la síntesis y secreción del péptido natriurético cerebral tipo B como respuesta al estiramiento de los cardiomiocitos, cifras > 100 pg/dL sugieren DVD.

R. Considerando que la vida media del péptido natriurético cerebral tipo B es de 23 minutos, recomendamos tomar este biomarcador dos horas después del inicio de los síntomas de TEP para evitar un falso negativo⁷² (GRADE A1). Cifras > 600 pg/dL se asocian con mal pronóstico. La expresión de niveles anormales de troponina tienen una alta sensibilidad y especificidad para detectar daño

celular agudo y su expresión establece la presencia de un infarto del ventrículo derecho.

Estos biomarcadores identifican la presencia y gravedad de la DVD y separan el riesgo bajo del intermedio. Cifras séricas anormales de ambos biomarcadores se han relacionado con eventos cardiovasculares adversos y mortalidad⁷³⁻⁷⁶.

R. Pacientes con TEP y ambos biomarcadores negativos deben considerarse de riesgo bajo o común. En caso contrario, se debe evaluar la función del ventrículo derecho por el método más accesible (GRADE A1).

La presencia de un dímero D > 500 mg/mL refleja activación del sistema fibrinolítico y de la coagulación, así como la formación de un trombo de fibrina lisado por la activación del sistema fibrinolítico, el cual lo convierte en productos de degradación. En consecuencia, el dímero D es un fragmento derivado de la fibrina, liberado a la circulación cuando los filamentos de fibrina cruzada son rotos por el sistema fibrinolítico. El valor predictivo negativo del dímero D de 91% a 97% permite descartar TEP o TVP en pacientes de riesgo bajo o intermedio con un alto margen de seguridad.

Ecocardiograma

Este estudio, junto al paciente, tiene un alto valor para establecer o descartar la presencia de DVD. Rápidamente puede identificar condiciones que imitan una TEP con DVD como infarto agudo de miocardio, disección de aorta, taponamiento pericárdico, etc.

R. En casos con pobre ventana, el ecocardiograma transesofágico es una importante alternativa para valorar la función cardíaca en la TEP (GRADE B1).

Los principales hallazgos sugestivos de DVD se enlistan a continuación.

- En una proyección apical de 4-cámaras, datos cuantitativos de dilatación del ventrículo derecho, inversión de la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo 1:1 o > 2:1.
- En el eje largo paraesternal proporción de la dimensión diastólica-final ventrículo derecho/izquierdo > 0.6 o > 0.9.
- En el apical 4 cámaras, trastornos de movilidad de la pared libre del ventrículo derecho (hiperquinesia, hipokuinesia, aquinesia), hiperquinesia del ápex del ventrículo derecho conocido como signo de McConnell.

Los signos de sobrecarga de presión son movimiento paradójico del septum, aplanamiento del septum interventricular, dilatación de la aurícula derecha, foramen oval permeable, dilatación de la vena cava inferior con reducción del diámetro o ausencia durante el colapso inspiratorio, desviación del septum interauricular a la izquierda, insuficiencia tricuspídea, insuficiencia pulmonar, dilatación del tronco de la arteria pulmonar y presión sistólica pulmonar elevada.

En condiciones de normalidad, un ventrículo derecho soporta hasta 60 mmHg. Una presión sistólica de arteria pulmonar mayor sugiere hipertensión arterial pulmonar o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica⁷⁷⁻⁸⁰. Considerando que una TEP de riesgo bajo no cursa con hipertensión pulmonar, un ecocardiograma normal no excluye la alta sospecha clínica ni el diagnóstico.

Diagnóstico

Ultrasonido de miembros inferiores

En una sospecha clínica alta de TVP, el diagnóstico se establece o se excluye sobre la base del resultado de un ultrasonido Doppler venoso. La técnica de compresión utilizando la imagen modo B consiste en comprimir con el transductor a lo largo de todas las venas inferiores para demostrar la presencia de un trombo intraluminal, por visualización directa. Una vena permeable se demuestra al comprimir con el transductor una coaptación completa de la pared de la vena. El indicador para demostrar trombosis dentro de una vena es la pérdida de la compresibilidad de la pared y dilatación con un diámetro mayor a las de las venas adyacentes, así como presencia de ecos intraluminales. El Doppler flujo-color ayuda a evaluar el flujo residual dentro de un segmento venoso con trombosis y para confirmar la permeabilidad de los segmentos venosos que no son accesibles a las maniobras de compresión (venas ilioacas)⁸¹.

La forma de onda espectral del Doppler pulsado de un sistema venoso de miembros inferiores normal y permeable requiere la presencia de un flujo respirofásico espontáneo. Alteraciones de esta onda espectral, como un flujo monofásico, establecen la sospecha de obstrucción venosa proximal, por lo que es necesario obtener imágenes adicionales para establecer el diagnóstico definitivo.

R. Además de la evaluación respirofásica, deben realizarse maniobras de aumento de presión distal (compresión de la pantorrilla) durante la evaluación del Doppler espectral para demostrar permeabilidad de las venas y para conformar el diagnóstico de TVP. Mientras se lleva a cabo esta maniobra debe identificarse un “pico” agudo del flujo venoso anterógrado aumentado (GRADE A1).

Un flujo atenuado o ausente sugiere obstrucción venosa distal. Un flujo retrógrado en el sistema venoso posterior a una maniobra de aumento distal indica insuficiencia venosa valvular, lo cual puede ser manifestación de una TVP previa o de un síndrome postrombótico. Un estudio completo de las extremidades inferiores incluye evaluar el ligamento inguinal (ilíaca externa distal o vena femoral común). Ha sido bien establecida la acuciosidad del ultrasonido Doppler venoso, comparado con la venografía para el diagnóstico de TVP proximal o distal⁸¹.

En resumen, los principales hallazgos en una TVP aguda son:

- imagen de trombo unido a la pared de la vena, ecogenicidad del trombo hipoeoico o isoeoico,
- presencia de trombo en tránsito o adherido con movilidad, apariencia variable de la pared del vaso, diámetro de la vena aumentado,
- compresibilidad que demuestra un trombo con datos de remodelación (deformable, “esponjoso”),
- colaterales generalmente ausentes, función de las válvulas venosas competentes⁸¹.

Tomografía computarizada de tórax (TAC)

Debe realizarse en todo paciente con sospecha de TEP. Tiene un alto valor predictivo negativo, especialmente en equipos con multidetectores. En combinación con puntajes de diagnóstico, puede excluir con razonable seguridad el

diagnóstico. Aunque la angio-TAC ha incrementado el diagnóstico de TEP subsegmentarias e incidentales, su efectividad es menor que en una obstrucción vascular central. En la mayoría de los casos, el diagnóstico en presencia de trombos intravasculares o amputación de la arteria pulmonar es sencillo.

Con este estudio es posible analizar la relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo, la desviación del septum a la izquierda y el diámetro de la vena cava. Las limitaciones técnicas dependen de la presencia de pobre contraste en los vasos pulmonares, movimientos respiratorios del paciente, ritmo irregular, aumento del ruido de la imagen por obesidad.

El medio de contraste puede inducir insuficiencia renal en casos con pobre función renal. La nefropatía por contraste puede observarse aún con valores normales de creatinina en pacientes > 60 años y está relacionada con el volumen utilizado. El índice de radiaciones es un punto importante en jóvenes y niños⁸²⁻⁸⁵.

Gammagrama pulmonar ventilatorio perfusorio

En una TEP sin enfermedad cardiopulmonar previa se espera obtener una fase ventilatoria normal en los segmentos hipoperfundidos. El índice de radiación es significativamente bajo, en comparación con angio-TAC.

R. En casos de sospecha clínica alta y radiografía de tórax normal, el gammagrama ventilatorio/perfusorio es una excelente alternativa para diagnóstico de TEP, ya que ofrece una información morfológica y funcional de los pulmones (GRADE A1).

El gammagrama pulmonar ventilatorio/perfusorio debe considerarse diagnóstico (defectos subsegmentarios, segmentarios o mayores) o no diagnóstico. Una radiografía de tórax normal puede sustituir con seguridad la fase ventilatoria. Un gammagrama negativo tiene una sensibilidad del 100% para excluir el diagnóstico. Puede ser una buena alternativa en jóvenes, principalmente del sexo femenino, en el embarazo, historia de anafilaxia al medio de contraste o historia de alergia, daño renal, mieloma y paraproteïnemia⁸⁶.

R. Para conformar un diagnóstico de TEP con gammagrafía, en un análisis bidimensional de los 18 segmentos vasculares pulmonares deben obtenerse proyecciones en posición anterior, posterior, así como laterales y oblicuas anteriores y posteriores tanto derechas como izquierdas (GRADE A1).

La posición posterior y oblicua posterior son básicas porque identifican segmentos posteriores y laterales de los lóbulos inferiores que, por lo general, no pueden evaluarse en proyecciones anterior y laterales por el fenómeno “de deslumbramiento” que emite el pulmón opuesto⁶¹.

Tratamiento del TEV

Para estas guías y recomendaciones proponemos dividir el tratamiento en tres fases: *fase aguda*, *largo plazo* y *tratamiento extendido*. La *fase aguda* comprende los primeros 5 a 7 días a partir del evento índice. Esta fase corresponde al

tiempo en el que históricamente pacientes con TEP sin DVD reciben anticoagulación por vía endovenosa o subcutánea.

R. En casos con inestabilidad clínica y DVD para el tratamiento de TEP, debe iniciarse trombolisis por vena periférica (GRADE A1).

R. En caso de riesgo alto para complicaciones hemorrágicas, trombolisis dirigida por catéter y/o aspiración del trombo y/o fragmentación es una opción (GRADE B1).

R. Si hay contraindicación absoluta para anticoagulación un filtro de vena cava es la opción terapéutica (GRADE B1).

R. En casos de TVP y TEP sin una carga importante de trombo y sin DVD es posible iniciar con un inhibidor del factor Xa sin necesidad de utilizar heparina. Si no hay complicaciones en esta fase, se debe iniciar en las primeras 48 horas un antagonista de la vitamina K o un NOAC (GRADE B1).

La siguiente fase corresponde al tratamiento extendido que incluye anticoagulación por espacio de 3 a 6 meses, para lo que contamos con un número importante de anticoagulantes orales. La enoxaparina se utiliza en casos especiales (mujeres embarazadas y cáncer). Finalmente, el tratamiento a largo plazo por más de 6 meses depende de la experiencia del médico, el riesgo beneficio en términos de complicaciones hemorrágicas, persistencia de un dímero D elevado y el grado de trombosis residual.

R. Si se decide utilizar antagonistas de la vitamina K, se debe mantener un INR entre 2 y 3 y el tiempo en rango terapéutico por lo menos > 60% (GRADE A1).

En pacientes que no aceptan anticoagulación oral, un antiplaquetario es mejor que no recibir tratamiento (GRADE C1).

Se dispone de un algoritmo sobre este espectro terapéutico continuo (Figura 4).

Anticoagulación endovenosa o subcutánea Heparina no fraccionada ajustada al peso

Aunque los estudios con HNoF contra placebo fueron realizados en la década de los años sesenta sin estratificar el riesgo, el beneficio en términos de mortalidad hospitalaria fue irrefutable. Las HBPM han demostrado efectividad y seguridad y son una alternativa con un mejor perfil de anticoagulación. Se recomienda iniciar con HNoF ajustada al peso con un bolo no > 4 000 UI, seguido por infusión continua endovenosa, ajustada de acuerdo con el tiempo de TTPa para mantener una relación 1.5 a 2.5 veces su valor en relación al control. Aunque se recomienda el uso de nomogramas para regular la velocidad de la infusión, estos se han validado únicamente en poblaciones anglosajonas.

R. Se debe tomar un TTPa a las 4 horas de iniciada la infusión de heparina no fraccionada (GRADE A1).

R. Cuando existe resistencia para lograr efecto terapéutico se recomienda determinar anti-Xa (GRADE A1).

R. Se debe monitorizar el conteo plaquetario al inicio y al tercer día (GRADE A1).

R. Se recomienda en pacientes con riesgo alto de hemorragia por su vida media corta y por contar con un medicamento que revierte su efecto anticoagulante, así

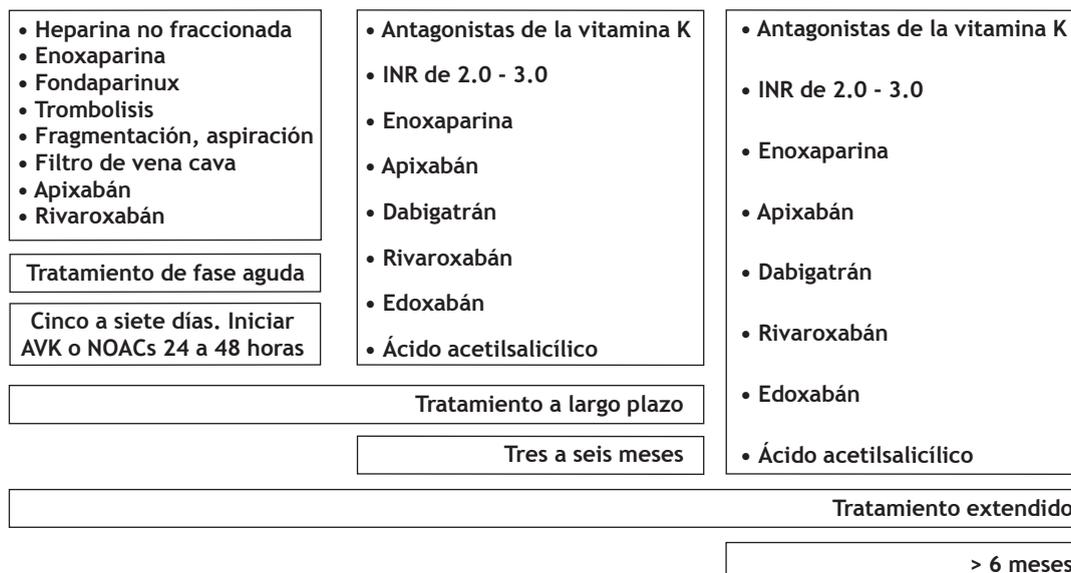


Figura 4 Tratamiento farmacológico del tromboembolismo venoso

como en casos con obesidad mórbida, mayores de edad frágiles (peso < 50 kg y depuración de creatinina 30 mL/min), historia de complicaciones hemorrágicas⁶¹ (GRADE A1).

La HNoF ajustada al peso es el tratamiento adjunto cuando se considera el uso de trombolisis en cualquier modalidad. El régimen de un bolo de 60 UI/kg (máximo 4 000 UI), seguido de una infusión calculada a 12 UI/kg/hora (máximo 1 000 UI/hora) para mantener un TTPa entre 50 a 70 segundos se utilizó como tratamiento adjunto en 40 pacientes con TEP de riesgo intermedio que recibieron 100 mg de alteplasa en 60 minutos durante 24 a 48 horas, comparado con un grupo control de 40 pacientes que sólo recibieron HNoF. En el grupo alteplasa se observó hemorragia mayor en 8%; 5% por hematoma inguinal y 3% por hematoma yugular. No hubo casos con hemorragia intracraneal⁸⁷ (GRADE B2).

Heparina de bajo peso molecular

R. Esta heparina puede substituir a la HNoF ajustada al peso en casos de TEP con estabilidad clínica y sin DVD, pero no se recomienda como tratamiento de una TEP de riesgo alto (GRADE A1).

R. En TEP con estabilidad clínica sin DVD su seguridad y efectividad se ha demostrado en estudios aleatorizados controlados. Gracias a su vía de administración acorta la estancia hospitalaria y se puede utilizar para tratamiento ambulatorio (GRADE A1).

R. En nuestro medio contamos con enoxaparina y se debe administrar 1 mg/kg cada 12 horas por vía subcutánea⁸⁸ (GRADE C1).

No recomendamos el uso de otra HBPM por la falta de evidencia en términos de seguridad (GRADE A2).

R. En casos con disfunción renal y en > 75 años se recomienda 0.75 mg/cada 12 horas. En pacientes con obesidad mórbida (> 100 kg de peso) la dosis recomendada es de 100 mg c/12 horas (GRADE B2).

Fondaparinux

La dosis es de 5 a 10 mg por vía subcutánea cada 24 horas en pacientes con peso de 50 kg, 5 mg; en casos de 50 a 100 kg, 7.5 mg y para aquéllos con > 100 kg, 10 mg.

R. Se recomienda no utilizar fondaparinux con depuración de creatinina < 30 mL/min y precaución cuando esta determinación se encuentra entre 30 y 50 mL/min (GRADE A1).

Se encuentra disponible en México desde principios de 2016 y su indicación actual son pacientes con cardiopatía isquémica llevados al laboratorio de hemodinamia.

R. Considerando que en TEV no hay estudios actuales sobre seguridad y efectividad, se debe tener precaución al utilizarla⁸⁹⁻⁹¹ (GRADE A1).

R. En casos de TVP proximal o distal, recomendamos el uso de enoxaparina para tratamiento de la fase aguda en pacientes hospitalizados o ambulatorios.

Fondaparinux es otra alternativa segura y efectiva, pero poco utilizada en nuestro medio.

R. Considerando que la estratificación de la TEP es un proceso dinámico, si existe DVD recomendamos iniciar con HNoF ajustada al peso, en caso de que por deterioro clínico se requiera trombolisis (GRADE A1).

R. La estratificación también debe ser considerada cuando se planeen procedimientos invasivos, cuando existe historia de hemorragia, disfunción renal grave y obesidad mórbida. Posterior al inicio de la HNoF después de 24 a 48 horas, puede cambiarse por enoxaparina e iniciar un anticoagulante oral. En los casos en donde se considere el uso de trombolisis, recomendamos utilizar HNoF ajustada al peso (GRADE A1).

R. En pacientes con cáncer activo, enoxaparina es el tratamiento de elección para la fase a largo plazo y de extensión. No recomendamos el uso de fondaparinux como tratamiento adjunto a cualquier agente trombolítico (GRADE B1).

Anticoagulantes orales

Antagonistas de la vitamina K

Toda la evidencia disponible demuestra que estos anticoagulantes orales en la fase de extensión y a largo plazo con seguimientos de 12 meses y hasta 4 años reducen significativamente la recurrencia.

R. Se recomienda iniciar con antagonistas de la vitamina K al primer o segundo día de haber iniciado heparina, con una dosis de warfarina de 5 mg cada 24 horas o acenocumarina 3 mg cada 24 horas (GRADE A1).

R. Se debe mantener el uso de heparina hasta obtener dos determinaciones consecutivas de INR y posteriormente cada 15 días; después INR por semana durante 15 días y si se encuentra en rangos terapéuticos (2-3) cada 30 días (GRADE A1).

R. En casos de pacientes muy estables es posible indicar medición de INR cada 2 o 3 meses. Aunque no existe evidencia, en pacientes de alto riesgo para complicaciones hemorrágicas sería recomendable determinar —junto con el INR (cada 30 días)— un examen general de orina y sangre oculta en heces para identificar complicaciones hemorrágicas gastrointestinales o de vías urinarias en estadios tempranos (GRADE A1).

La duración de la anticoagulación oral depende del tipo de evento y la coexistencia de factores de riesgo permanentes. La recurrencia es menor para pacientes con riesgo transitorio (trauma, hospitalización, cirugía, etc.) que en aquéllos con riesgo permanente como cáncer, TEV idiopático o segundo evento^{61,92}.

R. Proponemos los antagonistas de la vitamina K como alternativa efectiva y segura para el tratamiento de la fase de extensión y a largo plazo, siempre y cuando el INR se encuentre entre 2 y 3, y con tiempo en rango terapéutico > 60% (GRADE A1).

Los datos de estudios de largo plazo (4 años) demuestran que con antagonistas de la vitamina K con INR en rangos terapéuticos se logra mejor evolución, comparado con placebo, pero con incremento de complicaciones hemorrágicas, sin reducción de la mortalidad.

Anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K

Los NOACs son una opción atractiva para el tratamiento del TEV porque no requieren monitoreo de rutina y tienen mucho menor interacción con medicamentos y alimentos, en comparación a los antagonistas de la vitamina K. En estudios aleatorizados, multicéntricos, controlados fueron seguros y efectivos.

R. Los pacientes bajo tratamiento con dabigatrán y edoxabán recibieron heparina con una media de duración de 9 días y 7 días, respectivamente; por lo tanto, deben utilizarse después de un periodo de anticoagulación parenteral (GRADE A1).

Aunque los diseños de los estudios con apixabán y rivaroxabán no requerían anticoagulación parenteral, la gran mayoría de los pacientes recibió por lo menos una dosis de heparina⁹³.

Apixabán

El estudio AMPLYFY en TEV comparó apixabán con enoxaparina, seguido de warfarina en pacientes que ingresaron dentro a las primeras 36 horas del inicio de los síntomas sin anticoagulación parenteral inicial. Sin embargo > 80% recibió, por lo menos, una dosis de enoxaparina.

Apixabán se administró en una dosis inicial de 10 mg cada 12 horas por 7 días, seguido de 5 mg cada 12 horas por 6 meses. La duración de enoxaparina fue de 6.5 días y durante el estudio los pacientes en warfarina tuvieron un rango terapéutico de 61%. La recurrencia se observó en 2.3% para apixabán y 2.7% para warfarina (RR 0.84; IC 95%, 0.60-1.18). La hemorragia mayor fue para apixabán 0.6% y en el tratamiento estándar 1.8% (RR 0.31; IC 95%, 0.17-0.55). Hemorragia no mayor y clínicamente relevante también fue más baja en el grupo apixabán (4.3%), comparado con el grupo control (9.7%) (RR 0.44; IC 95%, 0.36-0.55). La mortalidad por todas las causas fue similar en los dos grupos (1.5% vs. 1.9%; RR 0.79; IC 95%, 0.53-1.19)^{93,94}. Proponemos que para el tratamiento del TEV apixabán es tan efectivo como las HBPM y los antagonistas de la vitamina K.

R. En pacientes bien seleccionados —en comparación con el tratamiento convencional— TEV apixabán es una alternativa (fase aguda, extensión y a largo plazo) segura, efectiva y no inferior (GRADE B1).

Para el tratamiento de la fase a largo plazo, el estudio de extensión demostró seguridad y efectividad, pero no se comparó contra warfarina. No incrementa la incidencia de síndrome coronario agudo o hemorragia gastrointestinal.

R. No se recomienda en casos de TEP con carga de trombo importante y DVD (Tabla 13). No hay ninguna recomendación para el uso de trombolisis en pacientes con NOACs (GRADE C1).

Dabigatrán

Este inhibidor directo de la trombina, en pacientes con TEV, se comparó con warfarina en fase extendida y con placebo y warfarina en el tratamiento a largo plazo. Los estudios RECOVER, REMEDY y RESONATE fueron controlados, multicéntricos y doble ciego. En el RECOVER se ingresaron pacientes con diagnóstico objetivo de TVP o TEP aguda sintomática; los pacientes fueron aleatorizados después de recibir en la fase aguda HNoF o enoxaparina a dabigatrán 150 mg cada 12 horas o warfarina (INR 2-3). El grupo warfarina tuvo un tiempo en el rango terapéutico de 60%. Se observó recurrencia en el grupo dabigatrán en 2.1% y 2.1% en aquéllos con warfarina (RR absoluto 0.4%; IC 95%, para no inferioridad de 0.8-1.5). La proporción de riesgo (PR) con dabigatrán fue de 1.0 (95% IC, 0.65-1.84). Con dabigatrán se observó hemorragia mayor en 1.6% y con warfarina en 1.9% (PR) con dabigatrán de 0.82, (95% IC, 0.42-1.48). No existió diferencia en términos de mortalidad, síndromes coronarios agudos o anomalías en las pruebas de función hepática⁹⁵⁻⁹⁷.

Estos resultados fueron confirmados en el RECOVER II, estudio aleatorizado, controlado, doble ciego, doble engaño que comparó dabigatrán 150 mg cada 12 horas con warfarina (INR 2-3) después de anticoagulación parenteral. Se confirmó

objetivamente recurrencia con dabigatrán en 2.3% y con warfarina 2.2% (PR HR 1.08; 95% IC, 0.64-1.80). Se registró hemorragia mayor con dabigatrán (1.2%) y con warfarina (1.7%) (PR 0.69; 95% IC, 0.36-1.32)^{95,97}.

Toda la evidencia obtenida de los estudios RECOVER y RECOVER II dio una proporción de riesgo (PR) para recurrencia de TEV de 1.09 (95% IC, 0.76-1.57), hemorragia mayor de 0.73 (95% IC, 0.48-1.11) y para cualquier hemorragia de 0.70 (95% IC, 0.61-0.79). Estos resultados demuestran que dabigatrán es tan efectivo como la warfarina en el tratamiento del TEV en la fase extendida. El riesgo de hemorragia gastrointestinal en pacientes con TEV fue similar al grupo warfarina en los estudios RECOVER (RR.79; 95% IC, 0.60-5.32) RECOVER II (RR 0.60; 95% IC, 0.22-1.66) y REMEDY (RR 0.62; 95% IC, 0.22-1.90)⁹⁵⁻⁹⁷.

Después de 5 a 10 días con anticoagulación parenteral, dabigatrán es tan efectivo como la warfarina para el tratamiento de la fase extendida del TEV. Fue el primer NOAC que en el tratamiento a largo plazo comparado con placebo y warfarina demostró de mayor efectividad y seguridad.

R. En esta fase de tratamiento recomendamos dabigatrán en TEV como una alternativa segura y efectiva a los antagonistas de la vitamina K (GRADE A1). R. En TEV no se ha observado incremento en los síndromes coronarios agudos, ni en la incidencia de hemorragia gastrointestinal. No se recomienda en pacientes con TEP extensa y DVD (Tabla 13). No hay ninguna recomendación para el uso de trombolisis en pacientes con NOACs.

Edoxabán

El estudio HOKUSAI aleatorizado, controlado, doble ciego y de no inferioridad ingresó pacientes con TEV agudo y comparó

edoxabán con warfarina. Después de una media de 7 días de tratamiento anticoagulante parenteral (HNoF o HBPM), los pacientes recibieron 60 mg de edoxabán cada 24 horas o 30 mg, con una depuración de creatinina de 30-50 mL/min, peso corporal ≤ 60 kg o con tratamiento concomitante con un inhibidor potente de la glucoproteína P. Un total de 743 pacientes en el grupo edoxabán y 778 en el de warfarina tuvieron una extensa carga de trombo, TVP de vena femoral común o vena iliaca o TEP con obstrucción > 25%. Se identificó DVD en 172 pacientes con edoxabán y 179 con warfarina.

Se observó recurrencia con edoxabán en 3.2% y 3.5% con warfarina (PR 0.89; 95% IC, 0.70-1.13). En pacientes con 30 mg, la recurrencia con edoxabán fue de 3.0% y con warfarina de 4.2% (PR 0.73; 95% CI, 0.42-1.26). La recurrencia en el grupo con TEP y DVD fue de 3.3% con enoxaparina y 6.3% con warfarina (PR 0.52; 95% IC, 0.28-0.98).

El objetivo primario de seguridad (hemorragia mayor, menor o clínicamente relevante) con edoxabán fue de 8.5% y con warfarina 10.3% (PR 0.81; 95% IC, 0.71-0.94); hemorragia mayor con edoxabán 1.4% y con warfarina 1.6% (PR 0.84; 95% IC, 0.59-1.21). Los resultados del estudio confirman que edoxabán es tan efectiva como warfarina para el tratamiento de la fase extendida del TEV⁹⁸. El estudio de largo plazo (12 meses) demostró que en pacientes con TEV edoxabán es efectivo y se asocia con menor incidencia de hemorragia mayor, comparado con warfarina⁹⁹.

Después de 5 a 10 días de tratamiento con HNoF o HBPM, edoxabán fue tan efectivo como el tratamiento convencional para la fase extendida del TEV, pero asociado con menos incidencia de hemorragia menor, mayor y clínicamente relevante.

R. Edoxabán cada 24 horas es una alternativa para el tratamiento a largo plazo (GRADE B1).

Tabla 13 Estudios de no inferioridad en TEV

Fármaco	Estudio	Diseño	Tratamiento	Duración	Pacientes con TEP	TEP: extensión del trombo y DVD
Apixabán	AMPLIFY	Doble ciego	Apixabán 10 mg c/12 horas por 7 días, después 5 mg c/12 horas Enoxaparina/Warfarina	6 meses	1 836	Extensión anatómica de PE
Dabigatrán	RECOVER I y RECOVER II	Doble ciego	Enoxaparina/Dabigatrán 150 mg c/12 horas Enoxaparina/Warfarina	6 meses	1 602	No reportado
Edoxabán	HOKUSAI	Doble ciego	Enoxaparina/Edoxabán 60 mg C 24 horas HNoF o Enoxaparina/Warfarina	< 12 meses	3 319	proPNC-NT 2 989 pacientes DVD en la TAC 1 002 pacientes
Rivaroxabán	EINSTEIN-PE	Abierto	Rivaroxabán 15 mg c 12 horas por 21 días, después 20 mg c 24 horas Enoxaparina/Warfarina	3, 6 o 12 meses	4 832	Extensión anatómica

Modificado de Agnelli 2015⁵⁷.

R: Cuando este NOAC se encuentre disponible en México en pacientes bien seleccionados puede ser una alternativa a los antagonistas de la vitamina K (GRADE C1).

R. Es el único estudiado en TEP y DVD, pero se sugiere tener precaución, considerando que el objetivo del estudio HOKUSAI no fue conocer la seguridad y efectividad de edoxabán en este grupo. No hay ninguna recomendación para el uso de trombolisis en pacientes con NOACs (GRADE C1).

Rivaroxabán

Este inhibidor directo del factor Xa se comparó con el tratamiento convencional en la fase aguda, extendida y a largo plazo en los estudios EINSTEIN DVT y PE y EINSTEIN Extension. Fueron aleatorizados, controlados, abiertos y dirigidos por eventos. Los pacientes se aleatorizaron dentro de las primeras 48 horas del evento. El índice a recibir fue enoxaparina, warfarina o acenocumarina (INR 2-3) o rivaroxabán 15 mg cada 12 horas por 3 semanas, seguido de 20 mg cada 24 horas. En el EINSTEIN DVT, la media de duración de enoxaparina fue de 8 días y, al terminar el estudio, 80% tuvo un INR \geq 2. El tiempo en rango terapéutico fue de 58% en el primer mes y 66% en el mes 10; TEV recurrente con rivaroxabán 2.1% y con enoxaparina/warfarina 3.0% (PR 0.68; 95% IC, 0.44-1.04); hemorragia mayor con rivaroxabán en 0.8% y con tratamiento convencional 1.2% (PR 0.65; 95% IC, 0.33-1.30). La presencia de hemorragia mayor, menor o clínicamente relevante fue similar entre los dos grupos, con rivaroxabán 8.1% y con enoxaparina/warfarina 8.1% (PR 0.97; 95% IC, 0.76-1.22). El tratamiento a largo plazo, comparado con placebo, fue seguro y efectivo¹⁰⁰.

El estudio EINSTEIN PE tuvo un diseño similar al EINSTEIN DVT. La media de duración de la enoxaparina fue de 8 días y 83% tuvo un INR en rangos terapéuticos al terminar el tratamiento de fase aguda. En el grupo warfarina, el tiempo en rango terapéutico durante el curso del estudio fue de 63% (58% en el primer mes y 73% en el mes 11). Se observó recurrencia con rivaroxabán en 2.1% y con enoxaparina/warfarina 1.8% (PR 1.12; 95% IC, 0.72-1.68). La presencia de hemorragia mayor, menor y clínicamente relevante se identificó con rivaroxabán en 10.3% y con tratamiento convencional en 11.4% (PR 0.90; 95% IC, 0.76-1.07). Hemorragia mayor en el grupo rivaroxabán 1.1% y enoxaparina/warfarina 2.2% (PR 0.49; 95% IC, 0.31-0.79). Estos estudios demuestran que rivaroxabán es tan seguro y efectivo en el TEV como el tratamiento convencional de la fase aguda, extendida y a largo plazo. La incidencia de hemorragia mayor fue similar o más baja que con enoxaparina/warfarina. Sin embargo, en pacientes > 75 años de edad parece incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. El tratamiento a largo plazo (12 meses) fue una alternativa segura y efectiva con una tendencia a mayores complicaciones hemorrágicas, comparado con placebo¹⁰¹.

En pacientes bien seleccionados esta molécula es tan efectiva como una HBPM y warfarina para el tratamiento de la fase aguda y de extensión. A largo plazo fue segura y efectiva, comparada con placebo. No incrementa la incidencia de síndromes coronarios agudos, pero en > 75 años, la incidencia de hemorragia gastrointestinal puede ser mayor.

R. Para el tratamiento de la fase aguda no se recomienda en pacientes con TEP con carga de trombo importante y DVD (Tabla 13).

R. No hay ninguna recomendación para el uso de trombolisis en pacientes que reciben tratamiento con NOACs (GRADE A2).

Grupos sin evidencia

En los estudios multicéntricos se excluyeron pacientes con pobre función renal y hepática, embarazadas, mujeres en lactancia, así como los pacientes con trombocitopenia, riesgo de hemorragia alto e interacciones medicamentosas potentes. Además, algunas poblaciones no estuvieron bien representadas como cáncer activo, síndromes de antifosfolípidos primarios, trombofilias moleculares y pacientes con TEP y DVD.

R. En estos grupos recomendamos no utilizar los NOACs hasta tener mayor evidencia. No hay ninguna recomendación para el uso de trombolisis en pacientes con NOACs (GRADE A2).

Remoción del trombo

En pacientes con TVP aguda, la intervención endovascular o quirúrgica no se realiza para evitar mortalidad. El objetivo a corto plazo es disminuir los síntomas y, a largo plazo, reducir el síndrome posttrombótico.

R. Considerando el riesgo-beneficio de complicaciones hemorrágicas, el paciente debe seleccionarse cuidadosamente. Son candidatos a trombolisis aquellos con TVP aguda iliofemoral, definida como la presencia de trombos en la vena iliaca o femoral común con inicio de los síntomas < 14 días¹⁰² (GRADE B1).

Este procedimiento puede reducir la carga del trombo, restaurar la permeabilidad venosa y disminuir la hipertensión venosa. También puede rescatar el miembro o el órgano afectado cuando existe grave compromiso circulatorio (*flegmasia cerúlea dolens*) o trombosis progresiva de la vena cava inferior con riesgo alto de TEP masiva o daño renal. Puede mejorar los síntomas clínicos cuando hay fracaso terapéutico (progresión o persistencia del trombo) a pesar de anticoagulación adecuada. Finalmente, podría prevenir la obstrucción venosa tardía y el reflujo valvular, factores determinantes para el síndrome posttrombótico¹⁰². Los procedimientos básicos incluyen: a) acceso con micro punción guiada por ultrasonido para reducir el riesgo de hemorragia, b) venografía con catéter para conocer la extensión del trombo, c) infusión del trombolítico dentro del trombo en infusión lenta a través de un catéter multiperforado o con un catéter de infusión con emisores de ultrasonido (también puede administrarse en bolo con dispersión a través de un dispositivo especial), d) reevaluación mediante venografía y trombectomía percutánea del trombo residual y e) tratamiento de la estenosis subyacente (síndrome de May-Thurner) con angioplastia con balón y malla endovascular¹⁰².

Trombolisis dirigida por catéter

Este procedimiento puede reducir 50% del trombo y restaurar la permeabilidad en 80% a 90% de los pacientes con < 14

días del inicio de los síntomas. En el estudio aleatorizado, controlado CAVENT, que incluyó TVP ilíaca y/o del sistema venoso femoral superior, se utilizó alteplasa en infusión de 0.01 mg/kg/hora hasta por 4 días asociado a anticoagulación con 26% de reducción a dos años del riesgo relativo de síndrome posttrombótico (41% vs. 57%, $p = 0.04$), comparado con anticoagulación. A 24 meses de seguimiento, la carga de trombo residual posttrombolisis correlacionó con la permeabilidad venosa a 6 y 24 meses, libre de síndrome posttrombótico ($p < 0.001$) y hemorragia mayor en 3.2%¹⁰³.

Tratamiento fármaco-invasivo

Estudios comparativos retrospectivos sugieren que la asociación de trombolisis, dirigida por catéter y trombectomía percutánea, tiene similar grado de seguridad y efectividad que sólo trombolisis dirigida por catéter. La incidencia de hemorragia mayor es de 3% a 5%, a pesar de una reducción de la dosis de 40% a 50%. Este procedimiento marcadamente reduce la estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En muchos países, incluido México, el abordaje fármaco-invasivo es una opción que se utiliza con frecuencia. Sin embargo, considerando el número tan importante de diferentes abordajes y la calidad de los estudios controlados¹⁰², se requiere mayor evidencia para conocer con precisión su efectividad y seguridad¹⁰⁴⁻¹¹¹.

La fisiopatología del síndrome posttrombótico (SPT) está relacionada directamente con la hipertensión venosa durante el ejercicio. A mayor presión venosa, mayor morbilidad del SPT¹¹². La trombosis venosa íleo-femoral genera más gradiente de presión entre el reposo y el ejercicio que la TVP en cualquier otra localización¹¹³.

En el caso de la flegmasia cerúlea dolens, en la que la viabilidad de la extremidad está en peligro, el nivel de evidencia para la remoción del trombo es A1¹¹⁴.

Procedimientos disponibles en México para la remoción del trombo

a. Trombectomía mecánica endovascular (tromboaspiración). Útil en la aspiración de trombos frescos, en los que el factor XIII aún no ha establecido enlaces cruzados.

Cuando se usa en forma aislada, la remoción completa de trombos alcanza 26%, pero asociada a trombolíticos llega a 82%¹¹⁵.

R. Salvo en situaciones especiales, no se aconseja la tromboaspiración sin trombolíticos asociados (GRADE C1).

b. Recientemente se ha comenzado a utilizar un sistema de aspiración continua que ha demostrado utilidad en la tromboaspiración para el tratamiento del accidente vascular cerebral isquémico embólico. Sus resultados iniciales parecen adecuados, pero no existe aún la suficiente evidencia para recomendar su uso.

Trombectomía rheolítica (AngioJet). Ha demostrado mejores resultados en cuanto a disminución de angiografías, menor tiempo de estancia hospitalaria y en Unidad de Cuidados Intensivos. Igualmente se ha registrado menor necesidad de transfusiones, comparada con trombolisis

dirigida por catéter¹⁰⁶. Se asocia con hemólisis y hemoglobinuria que puede afectar la función renal, especialmente asociada al uso de contraste yodado.

c. Trombolisis acelerada por ultrasonido (Ekos). Asociada con trombolisis dirigida por catéter el efecto de ultrasonido de alta frecuencia y bajo poder¹¹⁶. De acuerdo con estudios *in vitro* de la década de los noventa, el ultrasonido produce disrupción reversible de las cadenas no cruzadas de fibrina y aumenta la penetración del trombolítico en el trombo^{117,118}.

Dos estudios retrospectivos demostraron que la trombolisis dirigida por ultrasonido induce una mayor lisis de la carga del trombo, en menos tiempo y con menor dosis de trombolíticos, comparado con los resultados de registros históricos de la trombolisis dirigida por catéter^{119,120}. Un estudio retrospectivo de un solo centro¹²¹ y otro prospectivo de un solo centro no lograron demostrar en sus poblaciones las ventajas de la asociación entre ultrasonido y trombolíticos¹²².

Considerando todos estos datos, el uso de la trombolisis dirigida por ultrasonido requiere de mayor evidencia para conocer su real efectividad y seguridad.

Uso de filtros de vena cava durante la remoción de trombos. La incidencia de TEP durante la remoción de trombos como tratamiento de la TVP se ha reportado entre 1% y 4.5%^{123,124}. Sin embargo, el uso rutinario de filtros de vena cava inferior para prevenir un evento tromboembólico es debatible.

R. Se desaconseja el uso rutinario de filtros de vena cava inferior (GRADE C1) y se debe considerar selectivamente en pacientes con trombosis venosa ilíaca con extensión a vena cava y en aquellos con baja reserva cardio-pulmonar¹¹⁴ (GRADE C2).

Un estudio reciente demuestra la efectividad del uso de filtros de vena cava inferior temporales: en 22 de 70 pacientes, el trombo se fragmentó y en todos los casos, los fragmentos fueron atrapados por el filtro (demostrado por US o CT); no se detectó ningún caso de TEP¹²⁵.

R. En todos los casos de TVP y remoción de trombos, con cualquiera de las técnicas descritas, se recomienda continuar con anticoagulación (GRADE A1).

Elastocompresión

Pese a que durante mucho tiempo se sostuvo que el uso de medias de compresión graduada disminuía la incidencia de síndrome posttrombótico, así como la recurrencia de la TVP con un nivel de evidencia A1, estudios prospectivos aleatorizados recientes^{126,127} y dos meta-análisis no muestran beneficio en la disminución de la recurrencia de la TVP, disminución de la incidencia del síndrome posttrombótico, disminución del dolor ni disminución de la mortalidad^{128,129}.

R. Dado que los efectos adversos reportados son menores (incomodidad, prurito, eritema cutáneo) y su incidencia es baja, se aconseja el uso de elastocompresión, mientras no contemos con una evidencia más fuerte (GRADE C1).

R. Se debe seleccionar cuidadosamente al paciente.

R. Sugerimos trombolisis en TVP íleo-femoral para mejorar síntomas, prevenir el síndrome posttrombótico y mejorar la calidad de vida (GRADE C1).

En pacientes bien seleccionados puede prevenir una TEP grave y preserva el sistema venoso del miembro afectado.

R. Recomendamos el tratamiento fármaco-invasivo sobre la trombolisis, dirigida por catéter al reducir el tiempo de tratamiento y la dosis del trombolítico, pero no hay diferencia en términos de complicaciones hemorrágicas. Se recomienda utilizar alteplasa ajustada al peso, 0.01 mg/kg/hora sin exceder 1.0 mg/hora. Si hay acceso a trombectomía, la trombolisis dirigida con catéter parece ser una buena alternativa (GRADE A1).

Recomendaciones para el uso de agentes fibrinolíticos y antitrombóticos en tromboembolia pulmonar

Trombolisis por vena periférica

En pacientes bien seleccionados, reducir la carga de trombo y mejorar la perfusión pulmonar también disminuye la hipertensión pulmonar aguda y, en consecuencia, la DVD determinante de mortalidad.

R. Universalmente, existe el consenso de que todo paciente con TEP de riesgo alto debe recibir trombolisis por vena periférica (GRADE A1).

En pacientes con TEP de riesgo intermedio, resultados nacionales^{62,79,87,130-134} e internacionales¹³⁵⁻¹⁴⁵ sugieren beneficio en términos de mortalidad y menor tratamiento escalado, aunque con incremento de complicaciones hemorrágicas (GRADE A1).

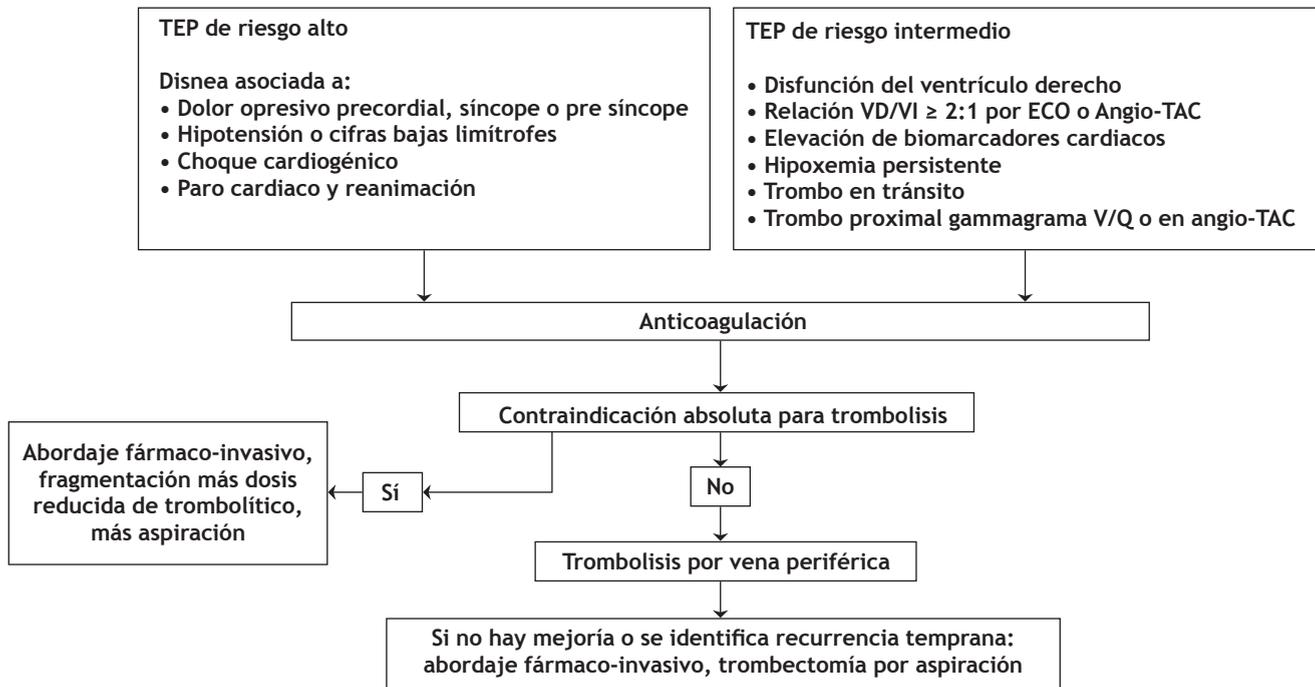
En TEP de riesgo intermedio también se recomienda sólo anticoagulación y monitorizar estrechamente al paciente.

Si aparece algún marcador de inestabilidad clínica debe recibir trombolisis (GRADE A1).

El estudio PEITHO aleatorizó 1 006 pacientes con TEP de riesgo intermedio alto a tenecteplasa ajustada al peso, comparado con placebo. Los resultados sugieren que tenecteplasa previene la inestabilidad clínica y la mortalidad, principalmente en < 75 años, pero incrementa el riesgo de hemorragia mayor (6.2% vs. 1.2%) e intracraneal (2% vs. 0.2%)¹⁴⁵.

Aunque la incidencia de complicaciones hemorrágicas fue aceptable en ambos grupos, es posible que el régimen estándar de HNoF haya tenido participación. También pudo contribuir el cruce de heparinas, ya que, al inicio, el grupo tenecteplasa recibió HBPM o fondaparinux (34%). En el estudio no hay información de este grupo, ni de las características de los pacientes que tuvieron complicaciones hemorrágicas¹⁴⁵. En 32 pacientes mexicanos con TEP de riesgo intermedio se administró tenecteplasa y HNoF ajustada al peso (bolo de 60 UI/kg (máximo 4 000 UI), seguido de una infusión calculada a 12 UI/kg/hora (máximo 1 000 UI/hora) y no se observó ningún caso de hemorragia intracraneal¹³⁴. Este régimen de HNoF tuvo el mismo perfil de seguridad con infusión de alteplasa en 1 hora⁸⁷. Se han descrito las características clínicas de los pacientes con TEP de riesgo alto o intermedio (Figura 5)¹⁴⁶.

La decisión para utilizar trombolisis en pacientes con riesgo intermedio se encuentra directamente relacionada con la experiencia en el uso de agentes trombolíticos. Las Sociedades de Cardiología y Neumología Europeas, Norteamericanas y Mexicanas han establecido las contraindicaciones absolutas y relativas más relevantes para hemorragias (Tabla 14).



Modificado de Am J Cardiol 2016;117:1014-20.

Figura 5 Características clínicas de los pacientes con TEP de riesgo alto o intermedio

Tabla 14 Contraindicaciones absolutas y relativas para trombolisis

	<i>American Heart Association, 2011</i>	<i>American College of Chest Physicians, 2012</i>	<i>European Society of Cardiology, 2014</i>
Contraindicaciones absolutas	Cualquier hemorragia intracraneal previa	Enfermedad intracraneal estructural	Accidente cerebrovascular hemorrágico o TIA de origen desconocido en cualquier momento
	Enfermedad cerebrovascular estructural	Hemorragia intracraneal previa	Accidente cerebrovascular isquémico en los 6 meses anteriores
	Neoplasia maligna intracraneal	Accidente cerebrovascular isquémico en los últimos 3 meses	Daño en el sistema nervioso central o neoplasias
	Accidente cerebrovascular isquémico en los últimos 3 meses	Hemorragia activa	Trauma mayor reciente/cirugía/lesión en la cabeza en las 3 semanas anteriores
	Sospecha de disección aórtica	Cirugía cerebral o de columna reciente	Hemorragia gastrointestinal en el último mes
	Hemorragia activa o diátesis hemorrágica	Traumatismo craneal reciente con fractura o lesión cerebral	Riesgo conocido de hemorragia
	Cirugía reciente significativa de cráneo o trauma facial con evidencia radiográfica de fractura o lesión cerebral	Diátesis hemorrágica	
	Edad > 75 años	PA sistólica >180 mmHg	Ataque isquémico transitorio en los 6 meses anteriores
	Uso actual de anticoagulantes	PA diastólica >110 mmHg	Tratamiento anticoagulante oral
	Embarazo	Hemorragia reciente (no intracraneal)	Embarazo o primera semana posparto
Contraindicaciones relativas	Punciones vasculares no compresibles	Cirugía reciente	Sitio punción no compresible
	Reanimación cardiopulmonar traumática o prolongada (> 10 minutos)	Procedimiento invasivo reciente	Reanimación traumática
	Hemorragia interna reciente (últimas 2-4 semanas)	Accidente cerebrovascular isquémico de más de 3 meses antes	Hipertensión refractaria (presión arterial sistólica > 180 mmHg)
	Hipertensión crónica, severa y mal controlada	Anticoagulación (por ejemplo, la terapia con AntVK)	Enfermedad hepática avanzada
	PA sistólica > 180 mmHg	Reanimación cardiopulmonar traumática	Endocarditis infecciosa
	PA diastólica > 110 mmHg	Pericarditis o líquido pericárdico	Úlcera péptica activa
	Demencia	Retinopatía diabética	
	Accidente cerebrovascular isquémico (> 3 meses)	Embarazo	
	Cirugía mayor dentro de las últimas 3 semanas	Edad > 75 años	
		Bajo peso corporal (< 60 kg)	
	Sexo femenino		
	Raza negra		

Todos los regímenes trombolíticos que han demostrado mayor efectividad y menor porcentaje de complicaciones hemorrágicas han utilizado infusiones de 1 o 2 horas. La evidencia actual demuestra que estreptoquinasa en 1¹³⁰⁻¹³⁴ o 2 horas¹³⁶, alteplasa en 1⁸⁷ o 2 horas¹⁴² y tenecteplasa en bolo de 5 o 10 segundos^{134,143-145} mejoran la hemodinámica cardiopulmonar y la remodelación del ventrículo derecho con menor índice de complicaciones hemorrágicas, en comparación a infusiones largas (12 a 72 horas). En seguimiento de pacientes mexicanos a 3¹³⁰, 7¹³² y 15¹³⁴ años, se observó alta incidencia de síndrome posttrombótico.

R. Es razonable utilizar trombolisis sistémica por vena periférica en pacientes bien seleccionados con TEP de riesgo alto y en casos con TEP de riesgo intermedio sin factores de riesgo para hemorragia intracraneal y algún indicador de inestabilidad (GRADE A1).

El beneficio en términos de proporción de riesgo es más favorable para aquéllos con TEP de riesgo alto.

R. En el grupo con riesgo intermedio, la decisión debe realizarse sobre bases individuales de cada paciente y experiencia del médico a cargo. Recomendamos un análisis cuidadoso de la edad del paciente, uso previo de anticoagulantes, grado de DVD por ecocardiograma o biomarcadores, signos vitales y riesgo de hemorragia. Sugerimos evitar punciones en venas importantes y la colocación de catéteres venosos. Para la infusión del trombolítico, se debe utilizar una vena periférica. Recomendamos como agentes trombolíticos alteplasa y tenecteplasa sobre estreptoquinasa. Si sólo se tiene acceso a estreptoquinasa, el régimen de 1 a 2 horas es una buena alternativa. Recomendamos estreptoquinasa 1 500 000 UI en 1 hora o dos horas por vena periférica; alteplasa, bolo inicial de 10 mg y 90 mg en 1 o 2 horas; tenecteplasa en bolo de 5 o 10 segundos, ajustado al peso (Tabla 15). Alteplasa 100 mg en dos horas es el único régimen aprobado por la FDA (GRADE A1).

Tabla 15 Dosis de tenecteplasa ajustada al peso

30 a 50 mg IV en bolo durante 5 segundos	
< 60 kg	30 mg
60 - 70 kg	35 mg
70 - 80 kg	40 mg
80 - 90 kg	45 mg
> 90 kg	50 mg

Trombolisis dirigida por catéter

En TEP de riesgo alto, se ha asociado con una eficacia de 87% al estabilizar la hemodinámica cardiopulmonar, la hipoxia y mejorar sobrevida hospitalaria, con menos de 2.5% de complicaciones. Otro elemento importante a considerar es la incidencia de hemorragia mayor (20%) y hemorragia intracraneal (2% a 5%) con trombolisis farmacológica. El uso de dosis reducida del agente trombolítico, potencialmente puede reducir la incidencia de complicaciones hemorrágicas¹⁴⁶.

R. Actualmente, debe considerarse para aquéllos con TEP de riesgo alto o intermedio con grave DVD y contraindicación absoluta para trombolisis, fracaso terapéutico e hipotensión arterial sostenida (TA sistólica < 90 mmHg),

inestabilidad clínica y en los casos con inestabilidad clínica en los que se considere que la trombolisis convencional puede fallar. No existe una dosis recomendada, pero la media de alteplasa utilizada es de 30 ± 10 mg (GRADE B1).

En un estudio de un solo centro con pocos pacientes se realizó trombolisis dirigida por catéter en la arteria pulmonar con una infusión de alteplasa de 0.5 mg a 1.0 mg por hora y se sostuvo hasta la resolución completa o parcial del trombo con disminución de la presión arterial pulmonar. La mejoría en la hemodinámica cardiopulmonar se logró en 95% de los casos con una dosis media de alteplasa de 57 ± 31 mg administrado en 89 ± 32 horas. Noventa y cinco por ciento de los pacientes sobrevivió y pudo egresarse con buena evolución¹⁴⁷. Es una alternativa razonable en centros con experiencia para pacientes con TEP de riesgo intermedio o alto con contraindicación absoluta para trombolisis. Aunque utilizar una dosis menor podría reducir las complicaciones hemorrágicas, no hay evidencia contundente.

R. No recomendamos utilizar tenecteplasa para este procedimiento (GRADE C2).

Tratamiento fármaco-invasivo

R. Este abordaje parece ser más efectivo que la trombolisis dirigida por catéter. También ha demostrado mejorar el grado de hipertensión pulmonar y la DVD. La indicación es la misma de la trombolisis dirigida por catéter. Se requiere un centro con experiencia y un médico endovascular experto y con conocimiento de la circulación pulmonar. El procedimiento idealmente incluye fragmentación del trombo, seguida de una infusión de 20 mg de alteplasa y aspiración manual o trombectomía percutánea con algún dispositivo. Las complicaciones hemorrágicas en el sitio de la punción tienen un rango variable que va de 0% a 20% (GRADE B2).

En nuestro medio, 69 pacientes (51 ± 4 años) con TEP y DVD fueron llevados a este procedimiento, de los cuales 18 tenían inestabilidad clínica. En todos se realizó fragmentación con un catéter cola de cochino, en 13 tromboaspiración manual y en 11 trombectomía percutánea con dispositivo Aspírex y se administró en arteria pulmonar 10 mg de alteplasa. Se observó una mejoría de la hemodinámica pulmonar estadísticamente significativa entre las mediciones iniciales y posteriores al procedimiento. Sin embargo, en 5 pacientes no se observó mejoría de la presión media de arteria pulmonar o el cambio no fue significativo¹⁴⁸.

El estudio controlado multicéntrico PERFECT incluyó 101 pacientes (60 años, rango de 22-81) con TEP riesgo alto (28 pacientes) y TEP de riesgo intermedio (73 pacientes). En todos se realizó trombectomía mecánica dirigida por catéter y/o fármaco-mecánica y/o trombolisis dirigida con catéter utilizando dosis reducidas de alteplasa o uroquinasa. Se consideró éxito a la estabilización clínica, mejoría de la hipertensión pulmonar, de la DVD y sobrevida hospitalaria. El objetivo de seguridad incluyó complicaciones relacionadas con el procedimiento y hemorrágicas. El porcentaje de alteplasa utilizado fue de 28 ± 11 mg (76 pacientes). En TEP masiva se obtuvo un éxito de 86% (95% IC, 67.3-96.0) y en TEP de riesgo intermedio 97% (95% IC, 90.5-99.7). Se observó mejoría significativa de la presión media de arteria pulmonar de 51.17 ± 14.06 a 37.23 ± 15.81 mmHg (p < 0.0001).

En el ecocardiograma se demostró regresión de la DVD en 89% (95% IC, 78.8-95.5, $p < 0.0001$). No hubo complicaciones hemorrágicas intracraneales ni atribuidas al procedimiento¹⁴⁹.

Este abordaje requiere de un grupo experto y es una alternativa razonablemente segura en pacientes con TEP de riesgo alto o intermedio con contraindicación absoluta para trombolisis o con signos premonitorios de inestabilidad clínica.

R. Recomendamos el abordaje fármaco-invasivo sobre la trombolisis dirigida por catéter (GRADE C1).

No recomendamos utilizar tenecteplasa para este procedimiento (GRADE A2).

Filtros de vena cava

No obstante, su amplio uso en la práctica médica contemporánea, ninguno de los estudios controlados con filtros de vena cava permanentes y temporales ha demostrado reducir mortalidad. Sin embargo, sí se observa mayor relación con TVP y síndrome postrombótico¹⁵⁰⁻¹⁵³.

R. Recomendamos utilizar filtros de vena cava temporales en casos de contraindicación absoluta para anticoagulación, o cuando exista recurrencia objetivamente confirmada, a pesar de anticoagulación óptima. Si la contraindicación para la anticoagulación termina, los filtros deben retirarse entre el día 24 y 54 después de su colocación (GRADE C1).

Recomendaciones para el uso de agentes fibrinolíticos, antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos en el síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICACEST)

Terapia de reperfusión en pacientes con SICACEST

R. La trombolisis se recomienda en pacientes con SICACEST (< 12 h) sin contraindicación, en los que la intervención coronaria percutánea primaria (ICP-P) no se puede realizar dentro de los primeros 120 minutos posteriores al primer contacto médico (PCM), en centros sin capacidad de ICP-P¹⁵⁴⁻¹⁶⁴ (GRADE A1).

R. Se sugiere trombolisis en pacientes con SICACEST (< 12 h), sin contraindicación, en los que la ICP-P primaria no puede realizar dentro de los primeros 90 minutos posteriores al PCM, en centros con capacidad de ICP-P¹⁵⁴⁻¹⁶⁴ (GRADE A1).

R. Se deberá realizar trombolisis en SICACEST y sin contraindicación, en pacientes que se presentan en fase temprana (< 3 h del inicio de los síntomas), si el tiempo del PCM-balón es mayor a 60 minutos y la unidad médica cuenta con agentes fibrinoespecíficos¹⁶⁵⁻¹⁷² (GRADE A1).

R. Se deberá realizar trombolisis cuando existe depresión del segmento ST y sospecha de infarto de localización posterior. (GRADE A1) (* “Infarto posterior se define por desnivel negativo de ST en V1 a V2 y/o elevación persistente del ST en V7, V8, V9 izquierdas”)^{154,173,174}.

R. Se deberá realizar trombolisis en presencia de bloqueo completo de rama izquierda y manifestaciones clínicas de isquemia miocárdica¹⁷⁵⁻¹⁷⁷ (GRADE A1).

R. Realizar trombolisis en persistencia de síntomas de isquemia entre 12-24 h de evolución, en presencia de inestabilidad hemodinámica, persistencia de dolor o gran extensión de tejido en riesgo y sin disponibilidad de traslado para ICP-P^{156,158} (GRADE B2).

Agentes trombolíticos en terapia de reperfusión farmacológica en los pacientes con SICACEST.

R. Se recomienda el uso de los agentes fibrino-específicos (tenecteplasa (TNK), rt-PA, sobre los agentes no específicos de fibrina (estreptoquinasa; SK)^{161,162,178} (GRADE A1).

R. Se recomienda el uso de TNK 0.5 mg/kg en bolo único, en 5 segundos. Si no está disponible, administre alteplasa a una dosis de 20 mg en bolo, seguido de 80 mg en infusión continua, durante una hora^{161,179,180} (GRADE A1).

R. En caso de no contar con agentes fibrino-específicos, se recomienda SK 1 500 000 UI para 60 min¹⁶¹ (GRADE A1).

R. En pacientes mayores de 75 años de edad, se recomienda el uso de TNK, a la mitad de la dosis esperada para el peso del paciente¹⁸¹ (GRADE B2).

R. En pacientes mayores de 75 años y en caso de no contar con TNK, se recomienda SK 1 500 000 UI para 60 min¹⁶¹ (GRADE B2A).

Contraindicaciones de la trombolisis como terapia de reperfusión farmacológica

R. No se recomienda el tratamiento fibrinolítico a pacientes con infarto agudo de miocardio y choque cardiogénico¹⁸²⁻¹⁸⁴ (GRADE C3).

R. El tratamiento fibrinolítico no está recomendado en pacientes clínicamente estables, sin síntomas de isquemia e infarto de más de 12 horas de evolución^{156,158,185} (GRADE C3).

Recomendaciones para el paciente reperfundido farmacológicamente

R. Electrocardiogramas seriados para valorar la reperfusión a los 30, 60, 90 y 120 minutos y evaluar la resolución de la elevación del segmento ST. Un descenso mayor a 50% a los 90 minutos posfibrinolisis, se considera el principal criterio de reperfusión^{186,187} (GRADE B1).

R. De ser posible, en los pacientes con resolución mayor de 50% del segmento ST (considerada reperfusión farmacológica exitosa) llevar a estudio de angiografía coronaria “estrategia farmacoinvasiva”, entre las 3 a 72 horas posfibrinolisis¹⁸⁸⁻¹⁹³ (GRADE A1).

R. Pacientes con resolución no mayor de 50% del segmento ST, se considera reperfusión farmacológica fallida y deberán ser llevados a angioplastia de rescate dentro de las siguientes 12 horas posfibrinolisis^{194,195} (GRADE A1).

Antiagregantes plaquetarios en la terapia de reperfusión farmacológica SICACEST

R. Administración de aspirina (162 mg - 325 mg de dosis de carga) a los pacientes que recibirán terapia de reperfusión farmacológica¹⁵⁷ (GRADE A1).

Inhibidor de 2PY12 aprobado para terapia de reperfusión farmacológica y dosis

R. Clopidogrel (300 mg dosis de carga para los pacientes < 75 años de edad, dosis de 75 mg de pacientes > 75 años de edad), deben ser administrados a pacientes que recibirán terapia de reperfusión farmacológica^{196,197} (GRADE A1).

Dosis de mantenimiento de aspirina en pacientes que recibieron terapia de reperfusión farmacológica

R. Aspirina a dosis de 80-100 mg como terapia de antiagregación plaquetaria, por tiempo indefinido, posterior a la terapia de reperfusión farmacológica¹⁹⁸⁻²⁰⁰ (GRADE B1).

Tiempo de administración de clopidogrel posterior a terapia de reperfusión farmacológica

R. Después de un infarto, todo paciente debe recibir clopidogrel al menos por un año²⁰¹ (GRADE B1).

Terapia anticoagulante adjunta en pacientes sometidos a terapia de reperfusión farmacológica

R. Los pacientes con SICACEST, sometidos a terapia de reperfusión farmacológica, deben recibir tratamiento antitrombótico durante un mínimo de 48 horas y, preferiblemente, durante la hospitalización (hasta 7 días) o hasta que se realice la revascularización mecánica (ACTP) (GRADE A1).

GUSTO-1 ASSENT-2 EXTRACT TIMI 25

Esquemas de anticoagulación en pacientes sometidos a terapia de reperfusión farmacológica

R. La HNoF se administra en bolo IV 60 U / kg (máximo 4 000 U), seguido por una infusión de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U) para mantener un tiempo de TTPa 1.5-2.0 (aproximadamente 50-70 s), durante 48 h o hasta que la revascularización (GRADE A1).

R. La enoxaparina se administra según la edad, peso y aclaramiento de creatinina. Bolo inicial de 30 mg IV, si la edad del paciente es < 75 años, seguido a los 15 min por una dosis subcutánea de 1 mg/kg (máximo 100 mg para las primeras 2 dosis). Si la edad de > 75 años no se aplica bolo IV y la dosis subcutánea será de 0.75 mg/kg cada 12 h (máximo 75 mg para las 2 primeras dosis). Sin importar

la edad, si la depuración es > Cr 30 mL/min la dosis se ajustará a 1 mg/kg por vía subcutánea cada 24 h. La dosis de mantenimiento se administrará durante hospitalización, hasta 8 días o hasta la revascularización²⁰²⁻²⁰⁵ (GRADE A1).

Recomendaciones para el uso de antiagregante plaquetario y agentes antitrombóticos en la terapia de reperfusión mecánica en el SICACEST

R. Se recomienda la administración de aspirina (162-325 mg de dosis de carga) a los pacientes, previo a la ACTP primaria²⁰⁶⁻²⁰⁸ (GRADE A1).

Inhibidores del receptor P2Y12 aprobados para terapia de reperfusión mecánica en pacientes con SICACEST

R. Se deberá iniciar con inhibidor del receptor 2PY12, tan pronto como sea posible, en pacientes que serán sometidos a ACTP primaria, con las siguientes dosis iniciales: clopidogrel 600 mg VO dosis única²⁰⁸⁻²¹⁰ (GRADE A1).

R. Prasugrel 60 mg VO dosis única²¹¹ (GRADE A1).

R. Ticagrelor 180 mg VO dosis única²¹² (GRADE A1).

Tiempo y dosis de aspirina y de inhibidores del receptor 2PY12, posterior a la ACTP primaria

R. Se recomienda aspirina a dosis de 75-100 mg como terapia de antiagregación plaquetaria, por tiempo indefinido, posterior a la ACTP primaria²⁰⁶⁻²⁰⁸.

R. La duración del tratamiento con inhibidores de los receptores 2PY12, posterior a la ACTP primaria y colocación de *stent* (metálico o liberador de fármaco), deberá extenderse por al menos 1 año bajos las siguientes dosis: clopidogrel 75 mg al día^{211,213}.

R. Prasugrel 10 mg al día^{211,213}.

R. Ticagrelor 90 mg 2 veces al día²¹².

Terapia anticoagulante adjunta en pacientes sometidos a ACTP primaria

R. La HNoF se administra en bolo IV 60 U/kg (máximo 4 000 U), seguido por una infusión de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U) para mantener un tiempo de TTPa 1.5-2.0 (aproximadamente 50-70 s), con bolos adicionales, administrados según sea necesario para mantener los niveles de tiempo de coagulación en rangos terapéuticos (GRADE C1).

R. Se prefiere el uso de enoxaparina (cuando está disponible) que el uso de HNoF, a una dosis de 0.5 mg/kg IV²¹⁴ (GRADE B2).

R. El uso de bivalirudina se considera de primera línea, en pacientes llevados a angioplastia primaria no asociada a inhibidor de GP IIB/IIIa, especialmente en pacientes de riesgo alto de sangrado (GRADE B1).

R. No se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes llevados a angioplastia primaria²¹⁵ (GRADE IIA).

Inhibidores IIb/IIIa en el paciente con SICACEST

R. El uso de inhibidores IIb/IIIa se justifica en sala de hemodinamia como terapia de rescate en pacientes sin reflujo o gran carga de trombo o complicaciones trombóticas (GRADE C2).

R. La angioplastia facilitada con inhibidores IIb/IIIa se recomienda en casos seleccionados de alto riesgo (infartos anteriores, TIMI riesgo mayor a 5 puntos, tiempo de evolución < 3 horas, diabéticos)²¹⁶⁻²²² (GRADE A2).

Indicaciones de terapia triple (terapia antiagregante dual + anticoagulante)

R. La triple terapia está indicada en pacientes con SICACEST, colocación de *stent* e indicación formal de anticoagulación por comorbilidades asociadas (fibrilación auricular, prótesis valvulares, trombo intracavitario, enfermedad tromboembólica venosa, trombofilia)²²³⁻²²⁶ (GRADE A1).

R. La terapia triple se basa en el uso de aspirina, clopidogrel y anticoagulación oral a base de antagonistas de vitamina K (AntVK)²²³⁻²²⁶ (GRADE B1).

R. La terapia triple se recomienda posterior a un SICACEST, al menos 6 meses con triple terapia (A+C+AntVK). Posteriormente, se recomienda continuar 6 meses con doble terapia (C+AntVK) y posterior a los 12 meses, continuar AntVK²²³⁻²²⁶ (GRADE B1).

R. La duración de la terapia antitrombótica triple debe ser minimizada en la medida de lo posible, para pacientes de riesgo alto de sangrado²²⁵⁻²²⁷ (GRADE B1).

R. En pacientes con riesgo alto de sangrado, se prefiere *stent* metálico y asociar triple terapia por un mes. Posteriormente, se debe continuar con C+AntVK hasta los 12 meses y después continuar AntVK de manera indefinida (GRADE B2).

R. En pacientes con riesgo alto de sangrado, se puede asociar un antiagregante plaquetario (se prefiere clopidogrel) a un AntVK²²³⁻²²⁶ (GRADE B2).

R. En pacientes con SICACEST y *stent* se recomienda el uso de NOACs a dosis baja (dabigatrán 110 mg cada 12hr, apixabán 2.5 mg cada 12 hr, rivaroxabán 15 mg cada 24 hr) asociado a clopidogrel²²⁸ (GRADE C1).

R. La asociación de anticoagulación oral más tratamiento antiagregante plaquetario aumenta el riesgo de sangrado en el paciente con SICACEST y *stent*²²⁸ (GRADE A1).

R. En pacientes en tratamiento con NOACs más antiagregantes plaquetarios y sangrado mayor, el uso de reversores, específicamente idarucizumab (pacientes tratados con dabigatrán), está indicado para revertir efecto anticoagulante⁴⁵ (GRADE A1).

R. El uso de inhibidores de bomba de protones en pacientes con NOACs y antiagregantes plaquetarios reduce el riesgo de sangrado gastrointestinal²²⁸ (GRADE A1).

R. El uso de triple terapia a base de NOACs está contraindicado en el paciente con SICACEST y *stent*²²⁸ (GRADE A1).

Uso racional de anticoagulantes orales en la prevención de cardioembolismo cerebral

Aspectos generales del cardioembolismo cerebral

Causas y epidemiología de cardioembolismo cerebral

Se considera que el infarto cerebral es de origen cardioembólico, cuando se asocia a una fuente de riesgo mayor de cardioembolismo (ver adelante) en ausencia de otra etiología.

R. Debe sospecharse que el infarto cerebral es cardioembólico cuando clínicamente el déficit neurológico es súbito y máximo desde el inicio del evento o se observa focalización neurológica cortical aislada (esto es, afasia, hemianopsia, etc.). Por estudios de neuroimagen (TC, IRM), debe sospecharse origen cardioembólico cuando existen infartos cerebrales en diferentes territorios arteriales, o cuando se observa transformación hemorrágica del infarto agudo cerebral.

*Incidencia y prevalencia de cardioembolismo cerebral*²²⁹⁻²³³

Los infartos cerebrales de origen cardioembólico representan del 20-25% de todos los casos de infarto cerebral agudo (ICA). La prevalencia de cardioembolismo cerebral es de 5-10 casos por cada 1 000 personas mayores de 65 años.

La incidencia anual de cardioembolismo cerebral es de 30 casos por cada 100 000 habitantes e incrementa con la edad porque el principal factor de riesgo (fibrilación auricular) aumenta con la edad, particularmente en mujeres.

Principales causas de cardioembolismo^{230,233,234}

Las causas de cardioembolismo se dividen en fuentes cardioembólicas mayores y fuentes cardioembólicas menores.

Fuentes cardioembólicas mayores

Fibrilación auricular valvular, *flutter* auricular, fibrilación auricular no valvular (sea permanente, persistente o paroxística), enfermedad del seno, estenosis mitral severa, endocarditis infecciosa, válvulas protésicas mecánicas, endocarditis trombótica no bacteriana, mixoma atrial, infarto agudo al miocardio reciente (menos de 30 días), trombo de cavidades izquierdas, acinesia de ventrículo izquierdo, aneurisma ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca grave.

Fuentes cardioembólicas menores

Foramen oval permeable, aneurisma septal atrial, defecto septal ventricular, prolapso de válvula mitral, estenosis aórtica calcificada, calcificación anular mitral.

*Pronóstico clínico a corto y largo plazo del paciente con infarto cerebral de origen cardioembólico*²³³⁻²³⁵

El pronóstico clínico del paciente con infarto cerebral de origen cardioembólico está asociado con mayor gravedad

clínica, así como con un peor pronóstico, en comparación con otros tipos etiológicos de infarto cerebral.

La mortalidad del infarto cerebral cardioembólico es de 25-50% a nivel internacional. En México, en el estudio PREMIER, la tasa de casos fue de 20% a los 30 días e incrementó a 40% a los 12 meses de seguimiento.

Fibrilación auricular no valvular como principal causa de cardioembolismo cerebral^{231,233,234,236}

La fibrilación auricular no valvular (FANV) representa 2% de la población general. La prevalencia aumenta con la edad, desde 0.5% a los 40-50 años, a 5-15% a los 80 años o más.

La incidencia estimada de fibrilación auricular es 77.5 casos por 100 000 habitantes en hombres, y de 59.5 por 100 000 para las mujeres. En personas ≥ 35 años, la incidencia es de 181 casos en hombres y de 140 en mujeres por cada 100 000 habitantes. La incidencia incrementa hasta 10 veces, después de los 80 años.

Los pacientes con FANV tienen un riesgo de presentar infarto cerebral cinco veces mayor que las personas sin fibrilación auricular. Este riesgo es similar, independientemente de que la FANV sea permanente o paroxística.

Factores de riesgo de FANV

La fibrilación auricular se presenta como parte de la evolución natural de diversas alteraciones cardiovasculares y por mucho tiempo representó una complicación común de pacientes con valvulopatía mitral reumática. Se considera que la fibrilación auricular es de origen valvular en presencia de estenosis mitral reumática, válvula cardiaca mecánica o bioprotésica o reparación de válvula mitral.

Hoy en día, la fibrilación auricular no valvular es más prevalente, ya que el principal factor para su desarrollo es la edad y se presenta en pacientes con hipertensión arterial, enfermedad coronaria o miocardiopatías de distinta etiología.

La FANV ocurre en un sustrato anatómico y funcional caracterizado por hipertrofia y/o dilatación del ventrículo izquierdo, asociado con dilatación de la aurícula izquierda.

Esta dilatación auricular se asocia con fibrosis y reemplazo de miocitos, lo cual promueve la presencia de corrientes de reentrada y ello propicia un remodelado eléctrico que apoya la perpetuación de esta arritmia.

Prevención del cardioembolismo cerebral asociado con fibrilación auricular no valvular

La anticoagulación oral (ACO), a largo plazo, es la principal estrategia de prevención primaria para reducir el riesgo de infarto cerebral cardioembólico asociado a la FANV. Sin embargo, el tratamiento anticoagulante no está exento de complicaciones, sobre todo hemorrágicas que pueden ser potencialmente catastróficas.

R. La indicación de terapia anticoagulante en pacientes con FANV se basa en un balance entre los beneficios y los riesgos de este tipo de tratamiento, para lo cual deben primero evaluarse los riesgos de embolia cerebral por no recibir anticoagulación oral versus los riesgos de desarrollar de complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Estratificación de riesgo de cardioembolismo cerebral asociado con FANV^{237,238}

La incidencia de fenómenos tromboembólicos no es igual para todos los pacientes con FANV. En cada individuo debe balancearse el riesgo de fenómenos tromboembólicos con el riesgo del uso de fármacos anticoagulantes (hemorragias) para decidir la indicación de terapia anticoagulante.

Para ello, se cuenta con escalas de predicción de eventos tromboembólicos, actualmente la escala más utilizada CHA₂DS₂-VASc (Tabla 16), derivada de la escala CHADS₂, que incluye factores de riesgo que permiten definir mejor a un subgrupo de pacientes con muy bajo riesgo tromboembólico. Se considera de alto riesgo para embolia cerebral cuando se encuentra un puntaje de ≥ 2 ; mientras que un puntaje = 0 (en hombres) y un puntaje = 1 (en mujeres) indica un riesgo tromboembólico realmente bajo.

Tabla 16 Escala CHA₂DS₂-VASc y abordaje preventivo del riesgo tromboembólico

C Congestive heart failure	Insuficiencia cardiaca congestiva	1
H Hypertension	Hipertensión arterial	1
A2 Age ≥ 75 years	Edad ≥ 75 años	2
D Diabetes	Diabetes mellitus	1
S2 Stroke	Antecedente infarto cerebral o ICT	2
V Vascular disease*	Enfermedad vascular	1
A Age 65-74 years	Edad 65-74 años	1
Sc Sex category (female gender)	Sexo femenino	1
Puntuación máxima		9
Abordaje del riesgo tromboembólico		
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 0 [Riesgo bajo]	No requiere uso de antitrombóticos	
CHA ₂ DS ₂ -VASc = 1 [Riesgo Debe individualizarse la necesidad de intermedio]	Anticoagulación oral	
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2 [Riesgo alto]	Anticoagulación oral	

ICT, Isquemia cerebral transitoria.

* Incluye coronariopatía, enfermedad vascular periférica

Estimación del riesgo de complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular no valvular^{238,239}

En la toma de decisión de iniciar el uso de anticoagulantes orales siempre debe estimarse el riesgo de hemorragias en cada paciente. Se han identificado diversas variables clínicas y de laboratorio asociadas con mayor riesgo de hemorragia en pacientes que utilizan anticoagulantes orales, incluida la edad avanzada, evento cerebrovascular previo, insuficiencia renal o hepática, hemorragia previa, hipertensión arterial no controlada, etc. Con base en éstas y otras variables se han desarrollado escalas de riesgo de hemorragia, entre las cuales se cuentan ATRIA, HEMORR2HAGES, HAS-BLED y ORBIT. La escala más ampliamente utilizada es la HAS-BLED (Tabla 17); el puntaje HAS-BLED ≥ 3 indica alto riesgo de complicaciones hemorrágicas. Es importante enfatizar que los puntajes HAS-BLED elevados corresponden a los pacientes con mayor riesgo de eventos tromboembólicos.

Anticoagulación oral en la prevención de cardioembolismo cerebral asociado a la fibrilación auricular no valvular²⁴⁰⁻²⁴⁹

R. La mayoría de los pacientes portadores de fibrilación auricular no valvular debe considerarse candidato a recibir anticoagulación oral a largo plazo para prevenir infartos cerebrales y otros eventos tromboembólicos. Lo anterior aplica independientemente si el patrón de la FANV es permanente, persistente o paroxística.

Datos de los primeros 17,184 pacientes con diagnóstico reciente de FANV, incluidos en el registro GARFIELD, indican que 86% tuvo puntaje $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, con alto riesgo de tromboembolismo. Por otra parte, en la misma cohorte, la mayoría de los pacientes (87%) tuvo puntajes de bajo riesgo de hemorragia por uso de anticoagulantes (HAS-BLED de 0-2).

R. Lo anterior confirma que en el balance riesgo-beneficio, la mayoría de los pacientes con FANV requiere manejo con anticoagulantes orales. En contraste, los pacientes con bajo riesgo de tromboembolia ($CHA_2DS_2-VASc = 0$ en hombres y $CHA_2DS_2-VASc = 1$ en mujeres) no requieren tratamiento anticoagulante ni con antiagregantes plaquetarios.

El principal tema a debatir es la decisión de iniciar anticoagulación oral en pacientes con riesgo intermedio por puntaje $CHA_2DS_2-VASc = 1$ en hombres y de 2 puntos en las mujeres.

R. En estos pacientes deben considerarse otros factores para tomar la decisión terapéutica, en particular la presencia de alteraciones ecocardiográficas. Es importante resaltar que en la toma de decisiones deben considerarse los valores y preferencias de los pacientes.

Desde que se demostró el alto riesgo de infarto cerebral asociado con la fibrilación auricular no valvular en la década de los ochenta, seis ensayos clínicos controlados demostraron la gran eficacia de la anticoagulación oral con los AntVK, esencialmente warfarina, acenocumarina. En el principal meta-análisis entorno a estos seis estudios se documentó que la reducción del riesgo relativo de eventos cerebrovasculares warfarina fue de 64% (IC 95%, 47-74), con reducción del riesgo absoluto de 2.7% en prevención primaria y de 8.4% en prevención secundaria, que requirió un número necesario a tratar para evitar un evento vascular cerebral (EVC) isquémico por año de 37 y 12, respectivamente. Para lograrlo, se requiere la medición rutinaria del tiempo de protrombina con INR para asegurar que se mantiene un rango terapéutico estable entre 2.0 y 3.0.

R. Debe mantenerse un tiempo en rango terapéutico (TRT) $\geq 70\%$ cuando se promedian los INR en un tiempo determinado. El INR debe determinarse al menos una vez a la semana al inicio del tratamiento anticoagulante hasta lograr el rango terapéutico. Posteriormente, se determina una vez al mes para verificar que se mantiene estable, ya que existe importante variabilidad interindividual en el efecto anticoagulante que requiere ajustes frecuentes en la dosificación.

Tabla 17 Escala HAS-BLED y riesgo de complicaciones hemorrágicas por uso de anticoagulantes orales

H	Hypertension	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	1
A	Abnormal kidney and/or liver function	Insuficiencia renal o creatinina sérica ≥ 2.3 mg/dL, o insuficiencia hepática (cirrosis hepática o datos bioquímicos de deterioro hepático)	1 o 2
S	Stroke	Historia de infarto cerebral	1
B	Bleeding	Historia de hemorragia, anemia o predisposición a hemorragia (p. ej., diátesis hemorrágica)	1
L	Labile INR	INR inestable (menos de 60% del tiempo dentro del rango terapéutico)	1
E	Elderly	Edad ≥ 65 años	1
D	Drugs and/or alcohol	Medicamentos que afectan la hemostasia (ej., ácido acetilsalicílico o clopidogrel) y/o de ingesta de ≥ 8 bebidas alcohólicas a la semana	1 o 2
Puntuación máxima			9
Alto riesgo de sangrado con ≥ 3 puntos			

A pesar de su notable eficacia, los AntVK tienen diversas limitaciones que ocasionan que los mismos sean subutilizados en la práctica clínica cotidiana. La principal limitante es su muy estrecho rango terapéutico y alto riesgo de complicaciones hemorrágicas que pueden ser catastróficas (en particular a nivel intracraneal) cuando se excede el INR más allá de 4.0.

Otras limitantes incluyen las interacciones de los AntVK con diversos medicamentos y alimentos, así como el requerimiento de muestras sanguíneas frecuentes para determinar el nivel de INR. Por consiguiente, el manejo de los AntVK resulta un desafío para el médico: los TRT usualmente son menores a 60% en la práctica médica. Para mejorar el TRT se pueden implementar sistemas de automonitoreo capilar (coágulo-check) con determinaciones semanales.

En los últimos años, se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales con perfil farmacológico más predecible, que no requieren monitoreo rutinario del nivel de anticoagulante, sin restricciones en alimentos y con menos interacciones medicamentosas. A diferencia de los AntVK que ejercen su efecto anticoagulante en forma indirecta al interferir con el metabolismo de la vitamina K y propician la disfunción simultánea de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X), los nuevos anticoagulantes tienen en común que inhiben la coagulación selectivamente en un solo factor, por lo que se les denomina anticoagulantes orales directos.

Se han desarrollado cuatro nuevos NOACs: dabigatrán (inhibidor competitivo directo de la trombina), rivaroxabán, apixabán y edoxabán que son inhibidores directos del factor Xa, los cuales han demostrado su eficacia y seguridad, comparados con warfarina, en la prevención de infarto cerebral con pacientes con FANV, en cuatro grandes ensayos clínicos controlados: RE-LY (con dabigatrán), ROCKET AF (con rivaroxabán), ARISTOTELES (con apixabán) y ENGAGE-AF (con edoxabán).

Meta-análisis de estos cuatro estudios han demostrado que son al menos igual de eficaces que la warfarina en la prevención de EVC isquémico y que poseen un mejor perfil de seguridad, en particular con reducción en el riesgo de hemorragias intracraneales. Se han descrito las características de los cuatro nuevos NOACs (Tabla 13).

En los cuatro estudios se alcanzó el objetivo de no inferioridad y en algunos de ellos, dependiendo de la población y la dosis, se demostró la superioridad de estos nuevos tratamientos (Tabla 13). Dados los beneficios que poseen estos fármacos, han comenzado a desplazar a los AntVK como anticoagulantes de elección en la prevención de EVC isquémico en pacientes con FANV.

R. Es importante enfatizar que el uso de los nuevos NOACs en pacientes con disfunción renal leve a moderada (depuración de creatinina entre 30 y 49 mL/min) requiere la reducción de dosis: para dabigatrán a 110 mg cada 12 horas, para apixabán de 2.5 mg cada 12 horas, y para rivaroxabán 15 mg cada 24 horas. Como en los estudios se excluyó a pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (depuración menor de 30 mL/min), no hay datos sobre el uso de los NOACs en estos pacientes. Estos pacientes deben recibir AntVK cuando la anticoagulación está indicada. También se recomienda reducir las dosis de

los nuevos NOACs, como se indicó anteriormente, en pacientes mayores de 80 años.

Uso de antiagregantes plaquetarios en la prevención de cardioembolismo cerebral asociado a la fibrilación auricular no valvular^{240,250-254}

Los agentes antiplaquetarios se han utilizado ampliamente como alternativa poco afortunada, en lugar de la anticoagulación oral, particularmente en pacientes en condiciones de fragilidad o con alto riesgo de sangrado. La aspirina resulta insuficiente para prevenir eventos cerebrovasculares en pacientes con FANV con riesgo alto de EVC. Además, la percepción de que producen menos sangrados graves es errónea; en el estudio AVERROES, la tasa de hemorragias mayores con aspirina fue similar a la observada con apixabán. Por otra parte, no hay evidencia que apoye su uso en pacientes de bajo riesgo.

R. La combinación de clopidogrel y aspirina también resulta insuficiente cuando se compara con AntVK, ya que la warfarina fue superior en el estudio ACTIVE-AF. En casos excepcionales, donde los pacientes no desean recibir anticoagulantes orales, la combinación clopidogrel + aspirina es superior a la aspirina sola, aunque existe mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas con la combinación. La única indicación clínica para el uso de antiagregantes en pacientes con FANV es la presencia concomitante de enfermedad coronaria (ya sea clopidogrel o aspirina, pero se debe evitar la combinación).

Recomendaciones y niveles de evidencia en la prevención de cardioembolismo cerebral asociado con fibrilación auricular no valvular

R. La estratificación de riesgo de cardioembolismo cerebral en pacientes con FANV debe basarse en la aplicación de la escala CHA₂DS₂-VASc. Se considera alto riesgo de cardioembolismo cerebral o sistémico con puntajes de CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 (GRADE B1).

R. Al momento de tomar la decisión de recomendar el uso de anticoagulantes orales, siempre debe estimarse el riesgo de complicaciones hemorrágicas mediante la escala HAS-BLED. Puntajes ≥ 3 se consideran de alto riesgo de hemorragia, en cuyo caso se requiere discutir los beneficios *versus* los riesgos del uso de anticoagulantes, por lo que la decisión debe ser individualizada. Debido a que los puntajes HAS-BLED elevados corresponden a su vez con los pacientes con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, un puntaje alto de HAS-BLED no contraindica la anticoagulación; sin embargo, una vez iniciada la anticoagulación oral en estos casos se requiere evaluación clínica regular con vigilancia más estrecha (i.e., control estricto de la presión arterial, evitar uso concomitante de aspirina, etc.) (GRADE C1).

R. Se recomienda la anticoagulación oral en pacientes con FANV (permanente, persistente o paroxística) que hayan presentado cardioembolismo cerebral o sistémico o alto riesgo de cardioembolismo cerebral o sistémico (CHA₂DS₂-VASc ≥ 2). La anticoagulación oral puede llevarse

a cabo con AntVK o los nuevos NOACs (dabigatrán, rivaroxabán o apixabán) (GRADE A1).

R. En pacientes tratados con AntVK, el INR debe ser determinado una vez a la semana desde el inicio de la terapia antitrombótica hasta alcanzar el rango terapéutico (INR de 2.0 a 3.0) y posteriormente una vez al mes para mantener efecto anticoagulante estable (TRT > 70%) (GRADE C1).

R. Para que los nuevos NOACs sean eficaces en prevención de embolismo por FANV, deben prescribirse en las siguientes dosis: para dabigatrán 150 mg cada 12 horas; para rivaroxabán 20 mg cada 24 horas y para apixabán 5 mg cada 12 horas (GRADE A1).

R. Para pacientes con fibrilación auricular no valvular, incapaces de mantener el INR en un rango terapéutico con AntVK, el uso de inhibidor directo de trombina (dabigatrán) o de inhibidores de factor Xa (rivaroxabán, apixabán) está recomendado (GRADE C1).

R. No se recomienda el uso de antitrombóticos en pacientes con FANV (permanente, persistente o paroxística) y bajo riesgo de cardioembolismo cerebral o sistémico ($CHA_2DS_2-VASc = 0$ en hombres y de 1 en mujeres) (GRADE A1).

R. En pacientes con riesgo intermedio de cardioembolismo cerebral o sistémico ($CHA_2DS_2-VASc = 1$ en hombres y de 2 en mujeres), la toma de decisión de anticoagulación oral genera controversia y debe ser individualizada con base en la presencia de factores de riesgo adicionales no representados en la CHA_2DS_2-VASc (SAOS [síndrome de apnea obstructiva del sueño], obesidad, tabaquismo, alteraciones ecocardiográficas asociadas a mayor riesgo de cardioembolismo) (GRADE C1).

R. Para pacientes con FANV, indicación de anticoagulación oral y que tienen insuficiencia renal terminal (filtrado glomerular < 15 mL/min) o se encuentran en hemodiálisis, se debe indicar AntVK (INR 2.0-3.0). No están indicados los nuevos NOACs (GRADE B1).

R. La función renal debe evaluarse antes del inicio de los nuevos NOACs y se debe reevaluar una vez al año o antes. Para pacientes con FANV con insuficiencia renal moderada a severa, el tratamiento con NOAC deben ajustarse: para dabigatrán a 110 mg cada 12 horas, para apixabán es de 2.5 mg cada horas, y para rivaroxabán 15 mg cada 24 horas (GRADE B1).

R. Para pacientes con FANV mayores de 80 años, el tratamiento con nuevos NOACs debe ajustarse: para dabigatrán a 110 mg cada 12 horas, para apixabán es de 2.5 mg cada horas, y para rivaroxabán 15 mg cada 24 horas (GRADE C1).

R. La combinación de aspirina + anticoagulantes orales no está recomendada para la prevención de embolismo por FANV sin comorbilidades asociadas (GRADE B1).

R. La combinación de anticoagulación oral (warfarina o nuevos anticoagulantes orales) con terapia antiplaquetaria es razonable en pacientes con enfermedad coronaria aguda, particularmente en pacientes con síndrome coronario agudo o colocación de *stent* (GRADE C1).

R. Se debe considerar la combinación de aspirina 75-100 mg con clopidogrel 75 mg al día para prevención de infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular no valvular con puntaje $CHA_2DS_2-VASc \geq 2$, que se rehúsan a

tomar anticoagulantes orales o existe una contraindicación para los mismos (GRADE C1).

Prevención del cardioembolismo cerebral asociado con fibrilación auricular valvular y otras fuentes cardioembólicas²⁵⁵⁻²⁶⁶

Aunque la fibrilación auricular no valvular contribuye con 50% de los casos de cardioembolia cerebral, la otra mitad es causada por diversas fuentes cardioembólicas, incluidas prótesis mecánicas, estenosis mitral, cardiomiopatías con insuficiencia cardíaca con FE menor de 40, infarto agudo al miocardio y endocarditis infecciosa. Algunas conllevan alto riesgo de embolismo, por lo que la mayoría requiere anticoagulación oral con AntVK a mediano o largo plazo. Debe enfatizarse que los nuevos NOACs están actualmente contraindicados en estas fuentes cardioembólicas.

Con frecuencia, los pacientes con fibrilación auricular presentan alteraciones valvulares menores, de modo que se manejan como FANV, descrito en la sección anterior. La FA valvular se refiere a la presencia de prótesis mecánica o estenosis mitral moderada a severa (usualmente de origen reumático), en los cuales está estrictamente contraindicado el uso de los nuevos NOACs.

Con relación al infarto agudo al miocardio complicado con trombo mural o acinesia ventricular izquierda, el riesgo de embolización en los primeros 3 meses oscila entre 10% y 20%.

También se ha demostrado mayor riesgo de cardioembolismo en pacientes con cardiomiopatía y evidencia de insuficiencia cardíaca; la incidencia de EVC inversamente proporcional a la disminución de fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se cuenta con cuatro ensayos clínicos controlados sobre la eficacia de la NOAC en pacientes con insuficiencia cardíaca, el principal estudio es el WARCEF (*Warfarin versus Aspirin in Reduce Cardiac Ejection Fraction*). Los resultados de este estudio y dos meta-análisis demuestran reducción del riesgo de EVC en más de 40%, pero con incremento en el riesgo de hemorragias mayores.

Recomendaciones y niveles de evidencia en la prevención de cardioembolismo cerebral asociado a FA valvular y otras fuentes cardioembólicas

R. En pacientes con prótesis valvular mecánica está indicada la ACO con AntVK y monitoreo regular del INR (GRADE A1).

R. La anticoagulación con AntVK en pacientes con prótesis valvular mecánica mitral debe alcanzar y mantener nivel de INR de 3.0 (GRADE B1).

R. La anticoagulación con AntVK en pacientes con prótesis valvular mecánica aórtica debe alcanzar y mantener nivel de INR de 2.5. Debe alcanzarse INR de 3.0 en pacientes con factores de riesgo adicionales (FA, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo previo) (GRADE B1).

R. Se recomienda el uso de aspirina adicional a la anticoagulación oral con AntVK en pacientes con prótesis valvular mecánica (GRADE B1).

R. En pacientes con reemplazo valvular bioprotésico está indicada la ACO con AntVK en los tres primeros meses después del reemplazo, seguido de aspirina. (GRADE C1)

R. En pacientes con estenosis mitral moderada a severa, fibrilación auricular (FA) y con antecedente de isquemia cerebral, se recomienda ACO con AntVK (GRADE A1).

R. En pacientes con estenosis mitral moderada a severa sin FA y con antecedente de isquemia cerebral, se recomienda ACO con AntVK (GRADE C1).

R. La terapia anticoagulante con los nuevos NOACs no debe usarse en pacientes con prótesis valvular mecánica (GRADE B1, sin beneficio).

R. En pacientes con infarto agudo al miocardio y evidencia de trombo mural o acinesia ventricular izquierda es razonable usar ACO con AntVK (GRADE C1).

R. En pacientes con cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección menor de 35%, el uso de ACO con AntVK es incierto y la decisión debe ser individualizada en cada caso por riesgo elevado de complicaciones hemorrágicas (GRADE B1).

Temas especiales relacionados con el uso de anticoagulantes orales en pacientes con cardioembolismo cerebral

*Manejo del infarto agudo cerebral en el paciente que está recibiendo anticoagulación oral*²⁶⁷⁻²⁶⁹

Hasta la fecha, la única terapia eficaz para el infarto agudo cerebral es la reperfusión del área de “penumbra” isquémica mediante trombolisis intravenosa con el rt-PA o a través de trombectomía mediante terapia endovascular. Para decidir la terapia con rt-PA intravenoso que debe administrarse en las primeras 4.5 horas de evolución, se requiere cumplir con el criterio de no tener alteraciones en la coagulación.

A pesar de los beneficios de los AntVK y nuevos NOACs en la reducción de EVC isquémico en pacientes con FA, aproximadamente 1 a 2% de los pacientes que reciben estos anticoagulantes desarrollan un infarto agudo cerebral cada año. El gran reto para los médicos—al momento de recibir a un paciente con IC agudo que está tomando ACO— es la alta posibilidad de que el paciente presente alteraciones en la cascada de coagulación debido al efecto anticoagulante de estos fármacos. El efecto terapéutico está bien determinado en los AntVK mediante el análisis del INR, pero en los nuevos NOACs, su efecto terapéutico no puede ser determinado de forma rutinaria. De esta forma, la reperfusión cerebral mediante la trombolisis endovenosa con t-PA se ve seriamente comprometida, por lo que restringe el beneficio de esta estrategia terapéutica.

En el caso de los AntVK, ya está bien determinado en los estudios de trombolisis endovenosa, que el INR < 1.7 no contraindica el uso de rt-PA, por lo cual se debe proceder a los procedimientos en este caso. Cuando el INR es > 1.7 la única opción es realizar reperfusión invasiva mediante terapia endovascular con trombectomía.

Con los anticoagulantes orales directos, las pruebas tradicionales no son útiles para determinar el efecto anticoagulante. Se podría proceder a la trombolisis intravenosa únicamente si existe la certeza que han pasado más de 48 horas de que el paciente tomó la última dosis del anticoagulante. Si bien para el dabigatrán existe una asociación con el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), esta asociación no es lineal. Por otro

lado, el tiempo de trombina (TT) y el tiempo de coagulación por ecarina (TCE) muestran una asociación lineal con dabigatrán, por lo cual, cuando el TT y TCE son normales es razonable asumir que las concentraciones de dabigatrán son mínimas y se puede proceder a la trombolisis intravenosa. Con relación a los inhibidores del factor X, las pruebas para determinar el efecto anticoagulante no están disponibles de rutina y su determinación puede durar horas.

R. En general, hasta la fecha no existe evidencia para hacer una recomendación en el caso de trombolisis intravenosa y el uso de los NOACs. Por consiguiente, la única opción sería el uso de trombectomía mecánica en pacientes con síntomas severos de la enfermedad, en donde el pronóstico se estime desfavorable.

Recientemente se aprobó el uso de idarucizumab, fragmento de anticuerpo monoclonal que se une a dabigatrán en una forma 350 veces más que dabigatrán a trombina, de tal manera que se liga a dabigatrán libre y unido a trombina, y así neutraliza su actividad en unos minutos. Se postula que podría ser factible usar idarucizumab para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, seguido de la aplicación del trombolítico intravenoso.

Manejo del ICA en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales

R. En pacientes con ICA que están en tratamiento con AntVK, se recomienda el uso de trombolisis IV con rt-PA dentro de las 4.5 horas de evolución cuando tienen un INR < 1.7, y a su vez cumplan criterios de trombolisis sistémica (GRADE B1).

R. En pacientes con ICA que están en tratamiento con nuevos anticoagulantes directos, puede procederse a la trombolisis IV con rt-PA cuando se tiene la certeza que han pasado más de 48 horas que el paciente recibió la última dosis del anticoagulante (GRADE C1).

R. Los dispositivos mecánicos para trombectomía (*stents* recuperadores de trombo) pueden ser una opción para rescate vascular dentro de las primeras 6 horas, debido a la contraindicación en el uso de trombolisis IV en pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes orales directos o con AntVK y con INR > 1.7 (GRADE C1).

Manejo de la hemorragia intracraneal asociada con el uso de anticoagulantes orales^{38,270-277}

La hemorragia intracraneal asociada con el uso de anticoagulantes es usualmente catastrófica y con pocas opciones de tratamiento. Existe escasa información científica sobre cómo tratar estas complicaciones hemorrágicas. Mientras que los sangrados extracraneales (tubo digestivo, hematuria, epistaxis) asociados con ACO por AntVK conducen a la muerte o discapacidad en menos de 3%, en las hemorragias intracraneales incrementa 76% (tasa de casos fatales 42%, discapacidad 34%). Aunque el riesgo de HIC es menor con los nuevos NOACs, el riesgo no se elimina y también se asocia con altas tasas de casos fatales (28%) y discapacidad (65%).

El tratamiento inmediato posterior a la HIC, asociado al uso de anticoagulantes, es la reversión del efecto anticoagulante

para prevenir la expansión de la hemorragia. En el caso de los antagonistas de vitamina K, las medidas iniciales para la normalización del INR incluyen la administración de vitamina K endovenosa y factores de coagulación a través de plasma fresco congelado y concentrados de complejo protrombínico (CPP). Para los anticoagulantes directos es de utilidad la administración de carbón activado, si se ingirió la última dosis hasta dos horas después. En el caso de los inhibidores del factor Xa, se puede optar por administración de CCP y de complejo antiinhibidor de coagulación (FEIBA) en caso de dabitratán.

Para el caso del dabitratán se puede optar por hemodiálisis. Ya ha sido aprobado un anticuerpo monoclonal que revierte su efecto en 5 minutos (idarucizumab). Están en desarrollo antidotos para los NOACs inhibidores del factor X.

Recomendaciones para el manejo de la hemorragia intracraneal asociada al uso de anticoagulantes orales

R. A los pacientes con hemorragia intracerebral e INR elevado por antagonista de vitamina K se les debe suspender el tratamiento y prescribir vitamina K endovenosa (10 mg), terapia de reposición de factores dependientes de vitamina K y corrección del INR idealmente en < 4 horas (GRADE A1).

R. El CPP puede tener menos complicaciones y corregir más rápido el INR que el plasma fresco congelado; por tanto, se debe considerar por encima de este (GRADE B1).

R. El factor VIIa no está recomendado para reversión de AntVK en hemorragia intracerebral (GRADE B1, sin beneficio).

R. Para pacientes con hemorragia intracerebral que estén tomando nuevos anticoagulantes orales (dabitratán, rivaroxabán o apixabán), se puede usar el tratamiento con FEIBA a dosis de 80 U/kg (GRADE C1).

R. En pacientes con hemorragia intracerebral, secundaria a nuevos anticoagulantes orales, el carbón activado puede ser considerado si la dosis más reciente de éstos fue menos de 2 horas (GRADE B1).

R. En pacientes con hemorragia intracerebral, secundaria a dabitratán, se debe considerar la administración de idarucizumab 5g (GRADE A1).

*Inicio (o reinicio) de la anticoagulación oral en el paciente que desarrolló infarto cerebral cardioembólico*²⁷⁸⁻²⁸⁵

El momento preciso en que debe iniciarse la prevención secundaria con anticoagulantes orales (o reiniciarse, en caso de usarse antes como prevención primaria) en pacientes que han sufrido recientemente un infarto cerebral, ha sido poco estudiado.

El paradigma de estudio de infarto cardioembólico ha sido clásicamente el que resulta de la fibrilación auricular, por lo que se cuenta con muy poca evidencia sobre otras formas de cardioembolismo.

El riesgo de infarto cerebral recurrente en pacientes con FA es mayor que entre pacientes sin FA, incluso mayor que

pacientes que tienen FA, pero que no han sufrido aún de un infarto cerebral. Aunque los datos precisos presentan una variación considerable, se ha estimado que el riesgo de recurrencia de infarto cerebral cardioembólico en los primeros 14 días oscila entre 0.1 y 1.3% por día.

El riesgo de recurrencia temprana ha sido una motivación para pensar que el inicio oportuno de la anticoagulación oral puede disminuir la discapacidad y el riesgo de muerte, como consecuencia de un nuevo infarto cerebral temprano. Este riesgo, real o percibido, debe contrastarse con el riesgo de hemorragia, derivada de la misma anticoagulación.

Así, debido a que la anticoagulación oral no tiene ninguna participación en el tratamiento de un infarto cerebral cardioembólico, excepto el de disminuir el riesgo de recurrencia, el momento en que se inicia la anticoagulación debe ser lo suficientemente rápida como para prevenir recurrencia temprana, pero no demasiado como para aumentar el riesgo de hemorragia en la forma de infarto cerebral con mayor riesgo de la misma (i.e., cardioembolismo) y en el periodo con mayor vulnerabilidad al daño por reperfusión.

Debido a la falta de información no es posible concluir con certeza acerca de cuál es ese momento exacto, el cual muy probablemente varíe de individuo a individuo. Evidencia indirecta derivada de ensayos clínicos con anticoagulantes orales (principalmente AntVK) ha mostrado que la mayoría de los pacientes tiene inicio (o reinicia) la anticoagulación oral entre 48 h y 14 días, después del infarto cerebral cardioembólico agudo. Nuevamente, es tan amplio este marco temporal y con evidencia científica indirecta, que es difícil establecer el momento oportuno entre esos 2-14 días posinfarto. Un meta-análisis publicado en 2007 evaluó la evidencia combinada en 4,624 pacientes incluidos en siete ensayos clínicos en los que se inició la terapia con anticoagulantes orales dentro de las primeras 48 h de ocurrido el evento agudo. No se observó beneficio alguno en la prevención de recurrencia temprana (a 7-14 días del evento), muerte o discapacidad, mientras que el riesgo de hemorragia intracraneal (sintomática o no) incrementó.

Otro importante hecho a considerar es el tamaño del infarto cerebral. Los infartos cardioembólicos más grandes son los más vulnerables a presentar transformación hemorrágica, sea espontánea o como consecuencia de la exposición a cualquier agente que afecte la hemostasia. De esta forma, variables como el mecanismo del infarto, tamaño, localización (territorio arterial), temporalidad y características basales de la hemostasia del paciente que ha sufrido un infarto cerebral son probablemente los determinantes para el inicio (o reinicio) de la terapia con anticoagulantes orales. En este sentido, no hay acuerdo unánime entre las distintas sociedades médicas mundiales.

Las siguientes recomendaciones acerca del inicio o reinicio de la anticoagulación oral en pacientes con ICA cardioembólico se basan en reglas clínicas establecidas con base en la experiencia y en reconocimiento de que la evidencia es insuficiente. Por ello, se requiere de estudios que, específicamente, evalúen este tópico con la finalidad de poder elaborar una recomendación con sustento científico. Más aún, no se ha establecido si el riesgo de transformación hemorrágica que sigue a un infarto cardioembólico agudo sea diferente con el uso de

AntVK o los inhibidores directos de trombina o del factor Xa. No obstante, el panel concluye en estas recomendaciones basados en la medida impuesta por el riesgo de hemorragia, toda vez que el paciente en cuestión cuente con parámetros bioquímicos y clínicos que aseguren una hemostasia normal (cuenta de plaquetas, pruebas de coagulación, ausencia de sangrado clínicamente evidente, etc.).

Recomendaciones y niveles de evidencia para el inicio o reinicio de la anticoagulación oral después de ICA cardioembólico en la prevención de recurrencia asociado a fuentes cardioembólicas

R. En pacientes con alto riesgo de cardioembolismo cerebral, se debe reiniciar la anticoagulación oral en sujetos que han sufrido recientemente un infarto cerebral cardioembólico (GRADE B1).

R. Se recomienda iniciar (o reiniciar) la anticoagulación oral dentro de las primeras 24 horas después de isquemia cerebral transitoria (ICT) de origen cardioembólico (GRADE C1).

R. El momento para el inicio (o reinicio) de la anticoagulación oral, después infarto cerebral cardioembólico, es incierto, pero no debe llevarse a cabo antes de 4 días por riesgo de transformación hemorrágica del infarto (GRADE B1).

R. Para la toma de decisión de inicio/reinicio de la anticoagulación oral en pacientes con infarto cerebral agudo cardioembólico, se recomienda realizar tomografía simple cerebral de control a las 72 horas del infarto cerebral para determinar que no hubo transformación hemorrágica del infarto (GRADE B1).

R. Si el tamaño del infarto es menor (p.ej., menor de 2 cm o $\leq 1/3$ del territorio de la arteria cerebral media [ACM]), sin transformación hemorrágica y clínicamente tiene escala NIH < 8 puntos, puede iniciarse la anticoagulación a partir del día 4 (GRADE C1).

R. Si el tamaño del infarto es moderado (p.ej., $1/3$ a $2/3$ del territorio de la ACM), sin transformación hemorrágica y clínicamente tiene escala NIH de 8-16 puntos, puede iniciarse la anticoagulación a partir del día 7.

R. Si el tamaño del infarto es extenso (p.ej., $> 2/3$ del territorio de la ACM), sin transformación hemorrágica y clínicamente tiene escala NIH > 16 puntos, puede iniciarse la anticoagulación después del día 7.

R. Si el infarto cerebral muestra transformación hemorrágica, puede iniciarse la anticoagulación después de la cuarta semana.

Reinicio de la anticoagulación oral en el paciente que desarrolló hemorragia intracerebral asociada al uso de anticoagulantes orales para prevención de cardioembolismo cerebral^[273,286-290]

A pesar del notable beneficio de la anticoagulación oral en la prevención de EVC isquémica en pacientes con fuentes

cardioembólicas mayores, al momento que ocurre una HIC asociada con la anticoagulación, resulta debatible decidir si debe y cuando reiniciar el manejo con anticoagulación oral. El porcentaje de reinicio de ACO, tras HIC es bajo de aproximadamente 20-26%.

No existen ensayos clínicos aleatorizados que permitan tomar una decisión precisa, pero se cuenta con algunos estudios que ofrecen evidencia observacional que muestran el beneficio de reiniciar el tratamiento anticoagulante oral, con reducción de recurrencia de EVC isquémica y sin incremento en la recurrencia de hemorragia.

No existen estudios respecto al reinicio de los nuevos anticoagulantes orales directos posterior a una HIC, aunque el beneficio teórico es posible dado la menor frecuencia de complicaciones hemorrágicas intracraneales respecto a warfarina en los estudios de prevención de embolismo por FANV.

Se desconoce el tiempo recomendado para pacientes en quienes se considere el reinicio de la anticoagulación oral. Los estudios observacionales han planteado el inicio desde las 72 horas hasta 30 semanas posterior a la HIC. No parece haber beneficio en el inicio de anticoagulación total antes de dos semanas, el beneficio neto de prevención de cardioembolismo y el riesgo de HIC parecen balancearse entre la cuarta y décima semana. El mejor perfil de beneficio es el de reinicio de ACO para las HIC profundas (no lobares) en pacientes con riesgo elevado de recurrencia de embolismo.

Recomendaciones y niveles de evidencia para el inicio o reinicio de la anticoagulación oral después de hemorragia intracerebral en la prevención de cardioembolismo cerebral cardioembólico

R. La decisión de reiniciar la terapia antitrombótica posterior a hemorragia intracerebral, relacionada con la misma, depende del riesgo de tromboembolismo arterial o venoso, el riesgo de recurrencia de hemorragia intracerebral y el estado general del paciente; por tanto, debe ser individualizada (GRADE B1).

R. Para pacientes con bajo riesgo de infarto cerebral cardioembólico y alto riesgo de recurrencia de hemorragia intracerebral (pacientes ancianos, con hemorragia lobar o presumible angiopatía amiloidea) o con gran afectación neurológica, se puede considerar la prevención de infarto cerebral con antiagregante plaquetario (GRADE C1).

R. Después de documentarse el cese de hemorragia, se recomienda utilizar HBPM o HNoF para prevención de tromboembolismo venoso con falta de movilidad después de 1-4 días del inicio (GRADE B1).

R. En pacientes que requieren inicio o reinicio de anticoagulación, después de hemorragia intracerebral, el tiempo óptimo es incierto. El tiempo recomendado de inicio es entre 4-10 semanas posterior a la hemorragia y no es recomendable reiniciar anticoagulación antes de 2 semanas (GRADE C1).

R. En pacientes con alto riesgo de isquemia cerebral por FANV que han desarrollado hemorragia intracerebral y en

quienes no es posible considerar el inicio/reinicio de anticoagulación oral por alto riesgo de recurrencia de hemorragia, se puede considerar el uso de oclusión de la aurícula izquierda (GRADE B1).

R. En pacientes que requieren reinicio de anticoagulación, después de hemorragia intracerebral no se recomienda la terapia puente con HNoF o HBPM (GRADE C1).

R. El uso de anticoagulantes directos puede considerarse para el reinicio de anticoagulación, después de hemorragia intracerebral en quienes se considere conveniente (GRADE C1).

Terapéutica de reperfusión en el ICA

El evento central en la fisiopatología de la isquemia cerebral focal aguda es la oclusión arterial cerebral, secundaria en la mayoría de los casos a un trombo que obstruye la luz del vaso. Ello condiciona un área de tejido cerebral hipoperfundido (penumbra isquémica) en riesgo de un infarto permanente. Dicha área de penumbra isquémica puede ser rescatada por medio de restauración, expedita y oportuna del flujo sanguíneo²⁹¹.

Cuando un paciente se encuentra en la posibilidad de recibir tratamiento para la isquemia cerebral focal aguda, se presenta ante los servicios de salud, portando ya una zona de tejido infartado irreversiblemente (*core*), adyacente y circundante, en la cual existe la mencionada penumbra isquémica²⁹¹.

Prevenir que la zona de penumbra evolucione a un infarto irreversible es la meta de las terapias de reperfusión aguda, así como minimizar la zona de tejido cerebral infartado. Bajo el modelo de penumbra isquémica se puede predecir que una reperfusión temprana puede mejorar el pronóstico. Durante los pocos minutos posteriores a la oclusión arterial, la penumbra isquémica progresa a una zona de muerte tisular (necrosis) y el potencial beneficio en restaurar el flujo sanguíneo cerebral se reduce con el tiempo. Está estimado que por cada minuto que la arteria cerebral media es ocluida, aproximadamente dos millones de neuronas mueren, de tal forma que tras 10 horas de isquemia existe una pérdida neuronal equiparable a la ocurrida con un envejecimiento fisiológico de 26 años.

Por lo anterior, la piedra angular de las estrategias terapéuticas es una rápida reperfusión del tejido cerebral en riesgo de un infarto. Dichas estrategias incluyen la administración intravenosa e intrarterial de medicamentos trombolíticos, así como la utilización de técnicas endovasculares que permiten realizar trombectomía bajo guía angiográfica y fluoroscópica²⁹¹.

R. Existen cinco datos clínicos (debilidad, dificultad para emanar el lenguaje, pérdida visual, vértigo y cefalea severa) que cuando aparecen súbitamente, sugieren fuertemente un ICA. Estos se han utilizado en campañas de educación pública que, en la última década, han evolucionado en escalas que se pueden utilizar para detectar a pacientes con un potencial ICA. Se recomienda al personal paramédico el uso de estas escalas como un instrumento simple de diagnóstico de ICA^{292,293} (GRADE B1).

La escala pre hospitalaria de Cincinnati evalúa la presencia o ausencia de parálisis facial, asimetría de la fuerza de los miembros torácicos y alteraciones del lenguaje (por medio de la repetición de una frase). Tiene una sensibilidad de 66% y una especificidad de 87% para el diagnóstico de ICA realizado por un médico^{285,293}.

La escala prehospitolaria de Los Ángeles contiene los cuatro apartados antes mencionados, en conjunto con la medición de glucosa capilar. Se ha informado sensibilidad de 91% y especificidad de 97%. Sin embargo, esta escala es más compleja y consume mayor tiempo que la escala de Cincinnati, por lo que es menos probable su aplicación para campañas de educación²⁹³.

La escala FAST (*face arm speech time*) se diferencia de las escalas anteriores en que el lenguaje se revisa por medio de la conversación con el paciente durante la entrevista^{285,293}. Demuestra que en 88% de los ICA y en 23% de los ataques isquémicos transitorios (AIT) existe alteración en uno o más de los puntos de la escala. Cuando se aplicó por personal paramédico en Estados Unidos mostró un valor predictivo positivo de 78% (IC 95% 72-84%) con sensibilidad de 79%^{292,293}.

R. Esta escala es más sencilla y se recomienda su uso no sólo para el personal paramédico, sino también para campañas de educación en salud dirigidas a la población general.

R. Se recomienda el uso de escalas prehospitolarias para la evaluación expedita de pacientes bajo sospecha de ICA, como la Escala de ICA de Cincinnati, o bien las escalas FAST o de Los Ángeles^{292,293} (GRADE B1).

R. Se han diseñado y validado diversas escalas de exploración clínica breve, que permiten conocer la severidad del déficit neurológico de manera consistente, en pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda^{285,293}.

Dichas escalas han demostrado ser reproducibles y de fácil aplicación por los distintos miembros del personal de salud.

La escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*) ha demostrado su utilidad en la valoración del ICA, pues es sensible, específica y reproducible^{285,293}. Diferentes estudios han mostrado que, con entrenamiento previo, la reproducibilidad de la escala es similar en personal paramédico, de enfermería, en neurólogos y no neurólogos. Esta escala es un instrumento que permite medir, de manera cuantitativa, la gravedad de la disfunción neurológica, secundaria a un evento vascular cerebral agudo. Examina dominios que incluyen funciones motoras, sensoriales, visuales y de lenguaje, que en su totalidad se pueden graduar desde 0 a 42 puntos, donde un puntaje más alto se traduce en mayor severidad^{285,293,294}. Esta escala se ha adoptado universalmente, dada su consistencia y rendimiento.

R. Se recomienda el uso de la escala NIHSS para evaluar la severidad del déficit neurológico secundario a un ICA²⁸⁵ (GRADE B1).

R. Los procedimientos de neuroimagen son esenciales en el ICA para excluir formas hemorrágicas y los padecimientos que puedan simularlo ("*stroke mimics*")^{285,293}, así como para la selección de pacientes candidatos a terapias de reperfusión, las cuales tienen un tiempo de ventana terapéutica limitado, por lo que su realización se deberá priorizar^{285,293}.

Tomografía de cráneo simple^{285,292,295}

La TAC simple es esencial para la valoración de los pacientes en urgencias. Es un estudio suficiente para seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a terapia de reperfusión. Permite descartar hemorragias intracraneales, tiene sensibilidad entre 90 y 95% para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y cercano a 100% para el diagnóstico de HIC. Asimismo, permite descartar causas no vasculares de déficit neurológico agudo²⁹⁵. La TAC permite identificar signos tempranos de ICA, tales como la pérdida de la interfaz sustancia gris-sustancia blanca, en la cinta cortical (particularmente a los márgenes laterales de la ínsula) o la desaparición del núcleo lenticular y de los surcos de la convexidad. Estos signos pueden ser detectados dentro de las 6 horas de inicio de los síntomas hasta en 82% de los pacientes con oclusiones de la circulación anterior²⁹⁵. Permite también identificar signos de oclusión arterial (hiperdensidad arterial). Estos signos están asociados con el pronóstico funcional final²⁹⁵.

El uso de una medición sistemática para la cuantificación de los cambios tempranos en la TAC ayuda en la toma de decisiones para la terapéutica y proporciona información valiosa para el pronóstico²⁹⁵. Una de estas herramientas de medición se conoce como ASPECTS²⁹⁶, en la cual se cuantifica del 0 al 10 la extensión del territorio afectado por isquemia. Las puntuaciones más bajas indican un mayor daño cerebral.

R. La TAC debe realizarse e interpretarse (ASPECTS) idealmente dentro de los primeros 25 minutos, a partir de la evaluación clínica inicial²⁹⁶. Este es el estándar mínimo aceptable; sin embargo, mientras más pronto se cuente con los resultados de la tomografía, más rápidamente podrán tomarse decisiones referentes al tratamiento (GRADE B1).

Otra opción es la IRM con abordaje multimodal (que incluye imágenes en secuencia de difusión (DWI), perfusión (PWI), eco-gradiente y FLAIR. Las secuencias estándares de IRM (T1, T2 y densidad de protones) son relativamente insensibles a los cambios producidos por isquemia aguda^{285,293,295}.

La secuencia DWI permite, con una alta sensibilidad (95 al 100%), la visualización de regiones isquémicas en minutos desde el inicio de los síntomas, así como la identificación temprana del tamaño y sitio de la lesión. Puede detectar pequeñas lesiones corticales y subcorticales, incluidas las del tallo y cerebelo. También provee información sobre el territorio vascular involucrado. Se ha demostrado que con el uso de la secuencia eco-gradiente se logra identificar hemorragia intracraneal con el mismo rendimiento que por TAC, en las primeras horas de evolución de un evento vascular cerebral^{285,293,295}.

R. En todo paciente con ICA es indispensable la imagen cerebral antes de decidir la terapia de reperfusión^{285,296} (GRADE A1).

R. En la mayoría de los casos, la TAC simple es suficiente para decidir si un paciente es candidato a terapia de reperfusión²⁹⁵ (GRADE A1).

R. La interpretación de la neuroimagen debe realizarse por médicos con experiencia en la lectura de TAC o IRM^{285,295} (GRADE C1).

R. La realización de modalidades de imagen distintas a la TAC simple no debe retrasar el inicio de la terapia de reperfusión²⁸⁵ (GRADE A2).

R. Alternativamente, se puede solicitar una IRM con la inclusión de las secuencias DWI y eco-gradiente²⁹⁵.

Imágenes que evalúan la viabilidad y perfusión del tejido

La perfu-TAC nos permite obtener un mapa completo del volumen sanguíneo cerebral e identificar zonas de hipotenuación, que en estos mapas representa el centro isquémico. Diversos estudios han demostrado que los volúmenes de las lesiones vistas en los mapas de perfu-TAC (CBV = *cerebral blood volume*; CBF = *cerebral blood flow*; MTT = *mean transit time*) correlacionan altamente con las obtenidas por IRM²⁹⁵.

La PWI usualmente se realiza con la administración de medio de contraste paramagnético y mediante ella se obtienen medidas sobre el estado hemodinámico cerebral. Se ha correlacionado el volumen isquémico con la severidad del déficit neurológico agudo.

La penumbra isquémica se puede observar en la IRM, como regiones con cambios de perfusión sin alteración en la difusión (*diffusion-perfusion mismatch*). En la actualidad se estudia la posibilidad de utilizar estas técnicas de detección penumbra isquémica, en individuos cuyo tiempo de evolución es mayor de la ventana terapéutica de 4.5 h²⁹⁵.

Imagen de arterias cervico-cerebrales

La angio-TAC nos permite visualizar, de manera rápida y no invasiva, los vasos extracraneales (vasos del cuello) e intracraneales. Estas imágenes proporcionan información sobre el sitio de oclusión o estenosis arterial. Esta técnica tiene la ventaja de poderse realizar con un equipo convencional de TAC. Entre sus desventajas se incluyen la aplicación de medio de contraste yodado y la exposición a radiación²⁹⁵.

La angio RM (aRM) utilizada para ICA incluye imagen no contrastada por tiempo de vuelo (TOF) y técnicas con infusión de material de contraste paramagnético, con una reconstrucción tridimensional²⁹⁵.

La angio-TAC tiene una muy alta sensibilidad (97% al 100%) y especificidad (98% al 100%) para la detección de oclusiones intracraneales proximales y estenosis, comparada con la angiografía de sustracción digital. Una de sus ventajas es que se puede realizar de una manera más rápida que la aRM; además de que se suma que la resolución espacial es dos veces mayor, que la encontrada en la aRM^{295,296}.

La angio-TAC también es útil en la valoración de la circulación colateral, lo cual es necesario cuando se contemplan técnicas endovasculares de reperfusión.

Tanto la angio-TAC como la aRM permiten conocer si existe estenosis u oclusión de arterias cervicales.

R. Se recomienda la realización de TAC multimodal y/o IRM, ya que aportan información adicional, útil en la toma de decisiones de terapia de reperfusión²⁸⁵ (GRADE A1).

R. La imagen vascular es necesaria, como un paso preliminar, para la administración intrarterial de agentes farmacológicos, procedimientos quirúrgicos o endovasculares (GRADE B2).

R. La imagen vascular no deberá retrasar el tratamiento trombolítico intravenoso en pacientes que se encuentran en ventana terapéutica (primeras 4.5 horas de evolución) para reperfusión intravenosa (GRADE B2).

R. El uso de neuroimagen multimodal podría ser útil en la selección de pacientes para terapia de reperfusión, cuando no se conoce el tiempo de inicio de los síntomas o en pacientes que tienen más de 4 horas y media de evolución (GRADE C2).

La disponibilidad de tratamientos específicos altamente eficaces, pero con un margen de riesgo/beneficio estrecho, requiere la adecuación de sistemas de organización asistencial, así como de la capacitación de los centros hospitalarios para atender pacientes con ICA^{297,298}.

R. La declaración de Helsinborg recomienda que todos los pacientes con ICA deben tener fácil acceso a las técnicas diagnósticas, además de contar con tratamientos de eficacia demostrada y, en concreto, a la atención por neurólogos y a los cuidados aplicables en unidades de ictus²⁹⁸ (GRADE A1).

En este sentido se ha mostrado útil la implantación del llamado “código Stroke” o “código ictus” que hace referencia a la actuación coordinada de los servicios de urgencias extra-hospitalarios, con los centros hospitalarios que atenderán al paciente; también las urgencias hospitalarias deben organizar la atención, para reducir las demoras al mínimo²⁹⁹⁻³⁰¹.

R. Actualmente, en la práctica clínica se recomienda un promedio de 25 minutos para la evaluación en el departamento de urgencias y aproximadamente 90 minutos, desde el inicio de los síntomas hasta la aplicación del activador del plasminógeno recombinante humano tisular (rt-PA)^{285,302} (GRADE B1).

Para lo anterior, se han llevado a cabo estrategias que, como mínimo, deberán contener la siguiente información²⁸⁵:

- Tiempo de inicio de los síntomas
- Arribo y atención expedita en el servicio de urgencias
- Evaluación por médico de primer contacto (uso de la escala NIHSS)
- Realización e interpretación de neuroimagen
- Administración de trombolisis IV a los pacientes elegibles o planteamiento de alguna otra estrategia de reperfusión

R. Atención urgente de todos los pacientes con ICA, en medio hospitalario (GRADE B2).

R. Reducir al mínimo la demora de la atención neurológica y establecer sistemas de coordinación de asistencia extra-intra hospitalaria específica, para reducción de tiempos de espera (GRADE B2).

R. Manejo preferentemente en unidades de ICTUS (GRADE A1).

R. Los sistemas de telemedicina que permitan la comunicación en directo, entre centros hospitalarios, sin disponibilidad continua de un neurólogo y hospitales de referencias de ICA, pueden ser útiles para acercar los recursos especializados, cuando existen barreras que dificulten o retrasen el acceso directo a los mismos. De esta manera, es posible incrementar el número de pacientes evaluados por neurólogos expertos y de tratamientos específicos aplicados, lo cual reduce la demora en la aplicación (GRADE A1).

El correcto manejo de las constantes vitales, de la hidratación y la prevención de complicaciones son medidas de gran importancia en pacientes con ICA. Ensayos clínicos controlados de trombolisis intravenosa han mostrado que los pacientes incluidos en estos protocolos —en los que se administró placebo, pero que fueron tratados en unidades de cuidados intensivos con controles estrictos y adecuados de la presión arterial, de la glucosa, con correcta hidratación y con prevención temprana de complicaciones— tuvieron un buen pronóstico funcional a tres meses. Ello fue superior al reportado por otros estudios.

Esto ilustra la importancia de las medidas generales en pacientes con ICA. El detalle y recomendaciones de tratamiento de cada una de estas variables superan el propósito de esta guía, pero se puntualiza en los aspectos de mayor importancia.

El término “medidas generales” se refiere a la observación de las siguientes variables²⁸⁵:

- Presión arterial
- Glucemia
- Temperatura corporal
- Estado de oxigenación del paciente
- Detección temprana de complicaciones

De ellas, quizá la más importante es el manejo de la presión arterial, que en la mayoría de los casos estará elevada como reflejo compensatorio, tratando de mantener una adecuada presión de perfusión cerebral.

R. Por lo tanto, no se recomienda utilizar fármacos antihipertensivos, sobre todo no se recomienda utilizar antihipertensivos con efecto inmediato y potente. La reducción de la presión arterial reduce también la presión de perfusión cerebral y, por lo tanto, se asocia con extensión del infarto cerebral. Se sugiere revisar las guías para el manejo de la presión arterial, en pacientes con ICA (GRADE B1).

R. El manejo adecuado de las medidas generales reduce significativamente la mortalidad y morbilidad a mediano plazo; por ello, se debe realizar monitoreo de los signos vitales y del estado neurológico del paciente durante las primeras 48 horas o mientras permanezca inestable. Se refieren recomendaciones relacionadas con el manejo de las medidas generales.

R. Mantenimiento de la vía aérea y asistencia ventilatoria en los pacientes con ICA con nivel alterado de alerta o en los cuales la disfunción bulbar puede causar compromiso ventilatorio (GRADE C1).

R. Los pacientes con hipoxemia deberán recibir oxígeno suplementario (GRADE C1).

R. Tratar las fuentes de origen de fiebre, así como brindar medicamentos antipiréticos y/o medios físicos para disminuir la temperatura en los pacientes febriles con ICA (GRADE B1).

R. Realizar monitoreo cardiaco para búsqueda de fibrilación auricular y otras arritmias potencialmente fatales, en donde fuera necesario intervenciones de urgencia. Se considera aceptable que la monitorización se realice durante las primeras 24 h del inicio de los síntomas (GRADE B1).

Por recomendación de diferentes guías, se acepta que en los pacientes con elevación importante de la presión arterial, se deberán realizar intervenciones para disminuirla.

R. Una meta razonable deberá ser disminuir la presión arterial en 15% durante las primeras 24 h del inicio del ICA. Las cifras de manejo ideales aún son tema de controversia, pero existe el consenso que sólo se deben utilizar medicamentos antihipertensivos potentes en caso de PAS mayor de 220 mmHg o diastólica mayor de 120 mmHg, en dos lecturas separadas (GRADE C2).

R. Las causas de hipotensión arterial en el escenario de un ICA deberán ser tratadas. La hipovolemia deberá ser corregida con solución salina 0.9% y las arritmias que provoquen bajo gasto deberán de ser revertidas (GRADE C1).

R. La hipoglucemia debe ser tratada en los pacientes con ICA. La meta es lograr la normoglucemia. La elevación marcada de glucosa deberá ser evitada (GRADE C2).

R. La evidencia indica que la persistencia de hiperglucemia (mayor 140 mg/dL), durante las primeras 24 h después de ICA, está asociada con un pobre pronóstico y, por eso, se deberá tratar (GRADE B1).

Indicaciones y contraindicaciones para trombolisis IV en pacientes con ICA

El rt-PA continúa siendo el único fármaco que puede modificar el pronóstico del ICA, cuando se administra en la fase aguda³⁰³. Desde que el estudio inicial de rt-PA fue publicado, múltiples estudios y registros hospitalarios han confirmado

su beneficio para disminuir las tasas de discapacidad después de sufrir un infarto cerebral^{294,302-306}; sin embargo, debido al riesgo asociado de hemorragia, se enfatiza la necesidad de utilizar los criterios de inclusión/exclusión (Tabla 18), utilizados en los diferentes ensayos clínicos. Algunos factores que han causado controversia se discuten a continuación²⁸⁵.

Edad

De acuerdo con la FDA, la trombolisis intravenosa con rt-PA está indicada dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas de un ICA en adultos, para mejorar la recuperación neurológica y reducir la discapacidad, después de excluir una hemorragia intracerebral.

La edad es uno de los factores que más influyen en el riesgo y pronóstico del infarto cerebral³⁰⁷. Su beneficio en pacientes ≥ 80 años de edad se ha estudiado en tres estudios aleatorizados y en 12 estudios observacionales. En todos se evidenció beneficio en los pacientes tratados con rt-PA, independientemente de su edad^{304,305}.

El estudio NINDS no mostró diferencia significativa en la mortalidad a tres meses, entre los pacientes tratados con rt-PA y sus controles del mismo rango de edad (para los pacientes < 80 años de edad: 21% para tratados con rt-PA vs. 26.9% de los controles; $p = 0.10$ y en ≥ 80 años: 52.5% en

Tabla 18 Criterios para la administración de rt-PA intravenoso, en pacientes con ICA, dentro de las tres horas de inicio de los síntomas

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de infarto cerebral agudo que causa un déficit neurológico medible
2. Inicio de los síntomas ≤ 3 horas
3. Edad ≥ 18 años

Criterios de exclusión

1. Trauma de cráneo grave o infarto cerebral en los tres meses previos
2. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea (cefalea pulsátil de gran intensidad-rigidez de nuca)
3. Punción arterial en un sitio no compresible en los 7 días previos
4. Antecedente de hemorragia intracerebral previa
5. Antecedente de neoplasia intracraneal, malformación arterial o aneurisma
6. Cirugía intracraneal o intraespinal reciente
7. Presión arterial sistólica > 185 mmHg o diastólica > 110 mmHg
8. Sangrado interno activo
9. Diátesis hemorrágica, incluida pero no limitada a:
 10. Plaquetas $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 11. Haber recibido heparina dentro de las 48 h previas con TPTa elevado
 12. Uso de anticoagulantes orales con INR > 1.7 o TP > 15 seg
 13. Uso de anticoagulantes directos (inhibidores directos de trombina o inhibidores del factor Xa), con elevación del TPTa, INR, tiempo de ecarina (TE), tiempo de trombina (TT), medición de la actividad del factor Xa o plaquetas bajas
 14. Glucosa sérica < 50 mg/dL
 15. Tomografía de cráneo que muestre un infarto multilobar (hipodensidad $>$ a un tercio del territorio de la arteria cerebral media)

Criterios de exclusión relativos

Deben considerarse riesgos y beneficios de la terapia trombolítica. La decisión debe individualizarse de acuerdo al caso

1. Infarto menor o que los síntomas mejoran rápidamente
2. Embarazo
3. Crisis epiléptica como debut de los síntomas de ICA
4. Cirugía mayor o trauma grave en los 14 días previos
5. Sangrado gastrointestinal o urinario en los 21 días previos
6. Infarto al miocardio en los tres meses previos

tratados con rt-PA vs. 48.3% en controles; $p = 0.73$)³⁰⁸. Resultados similares se observaron en los estudios EPITHET e IST-3³⁰⁸. Un meta-análisis posterior analizó el riesgo de hemorragia intracerebral sintomática en < 80 años y > de 80 años de edad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (OR, 1.31; 95% IC, 0.93-0.184)³⁰⁹.

Hasta el momento no existen estudios aleatorizados publicados sobre el uso de rt-PA en neonatos y niños. La mayor evidencia del uso de rt-PA en población pediátrica proviene de estudios observacionales³¹⁰⁻³¹².

R. Pacientes ≥ 18 años de edad son candidatos a trombolisis intravenosa con rt-PA dentro de las tres primeras horas. Sin diferencia entre los pacientes < 80 años de edad y ≥ 80 años de edad. La vejez es un factor adverso en el pronóstico del ICA, pero no modifica el efecto del tratamiento. La alteplasa intravenosa proporciona una mayor oportunidad de ser independiente a los tres meses en todos los grupos de edad (GRADE A1).

R. La eficacia y el riesgo de la administración de trombolisis intravenosa con alteplasa, en población pediátrica, no está bien establecida (GRADE C2).

Severidad del ICA y NIHSS

En un análisis de factores predictores de buen pronóstico, obtenido de los dos estudios originales del NINDS, el infarto con NIHSS inicial < 20 fue uno de los factores predictores más importantes de buen pronóstico³¹³; sin embargo, un efecto significativo e independiente del tratamiento con rt-PA se ha observado en pacientes con NIHSS > 20³¹⁴. Los autores concluyen que los pacientes con ICA severo tienen mayor posibilidad de tener un buen pronóstico al recibir tratamiento con trombolítico intravenoso que sin tratamiento. Esto ha sido confirmado en otros estudios, el más reciente es el IST-3³⁰⁶.

No obstante, algunos estudios han mostrado que mientras mayor severidad del ICA, existe mayor riesgo de hemorragia, con o sin tratamiento con trombolisis³¹⁵. En el análisis de un subgrupo de los estudios NINDS, la severidad del ICA y el edema observado en la tomografía inicial fueron los únicos dos factores independientes para el desarrollo de hemorragia³¹⁶. Pese a ello, el uso de rt-PA mejoró el pronóstico funcional final en los infartos severos, por lo que el incremento en el riesgo de hemorragia no debe ser interpretado como contraindicación al tratamiento. Con base en esto, se considera que en la actualidad no debe haber límite en la calificación de NIHSS para elegir pacientes como candidatos a tratamiento con rt-PA dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas³¹⁵.

R. En el infarto menor, el tratamiento trombolítico también puede ser de utilidad.

En los estudios NINDS se exploraron cinco diferentes definiciones de infarto menor, en análisis *post hoc*, y se encontró beneficio con el tratamiento en todos los grupos³⁰³. Por otro lado, el riesgo de transformación hemorrágica en el infarto menor es significativamente menor, comparado con el infarto severo^{303,317-320}.

R. Para un infarto catalogado como severo, el tratamiento con rt-PA intravenoso está indicado dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas, a pesar del

incremento del riesgo de transformación hemorrágica, ya que existe beneficio para estos pacientes (GRADE A1).

R. Para pacientes con infarto menor, con potencial riesgo de discapacidad, el rt-PA intravenoso está indicado dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas de ICA (GRADE A1).

R. Dentro de las tres primeras horas del inicio de los síntomas del ICA, puede ser considerado el tratamiento con rt-PA intravenoso en pacientes con infarto menor, sin sintomatología que pueda causar discapacidad significativa. Debe evaluarse el riesgo/beneficio (GRADE C2).

Rápida mejoría clínica

Usualmente en pacientes con ICA con mejoría rápida inicial, el déficit progresa y empeora, lo cual condiciona gran discapacidad final, como resultado de una oclusión persistente o una recanalización parcial con una subsecuente oclusión³¹⁹⁻³²³. La mejoría clínica temprana es un factor de riesgo para un deterioro subsecuente, en pacientes no tratados con rt-PA intravenoso^{319,320,322}.

R. En pacientes con ICA moderado a severo, en el que se presenta una mejoría clínica rápida e inicial, pero que continúa con un déficit moderado y con potencial riesgo de discapacidad, el tratamiento con rt-PA intravenoso está razonablemente indicado (GRADE B2).

Tiempo de inicio de los síntomas

El tiempo de inicio de los síntomas es el criterio de exclusión más importante para el manejo con rt-PA intravenoso, por lo que es fundamental obtenerlo y corroborarlo.

Desde NINDS, la ventana terapéutica de tres horas ha sido demostrada en múltiples estudios^{304,306,323,324}. Entre más pronto se inicie el tratamiento, más oportunidad recibe el paciente de tener un pronóstico favorable. El meta-análisis más reciente —que incluyó a 7 012 pacientes de 12 diferentes estudios clínicos aleatorizados, tratados dentro de las seis primeras horas del inicio de los síntomas— mostró un beneficio general significativo, principalmente en pacientes tratados en < 3 horas del inicio de los síntomas (escala de Rankin de 0-2, 40.7% vs. 31.7%, OR 1.5; IC 95%, 1.26-1.86; $p < 0.0001$)²⁹⁷.

El estudio ECAS III incluyó terapia trombolítica entre 3-4.5 h, con la adición de cuatro criterios de exclusión: edad > 80 años, NIHSS > 25, antecedente de diabetes mellitus, de infarto cerebral previo o toma de anticoagulantes orales. El grado de beneficio global para un pronóstico favorable fue de un OR 1.28; IC 95%, 1.00-1.65³⁰⁴.

R. El tiempo desde la última vez que el paciente fue visto “normal” hasta el tratamiento con rt-PA intravenoso debe ser menor de tres horas, en pacientes candidatos, siguiendo los criterios de inclusión (GRADE A1).

R. Se recomienda tratamiento con rt-PA intravenoso en una ventana terapéutica entre 3-4.5 horas para pacientes < 80 años de edad, sin antecedente de diabetes mellitus e infarto cerebral previo, NIHSS < 25, consumo de anticoagulantes orales, y sin una imagen que muestre un infarto en más de un tercio del territorio de la arteria cerebral media (GRADE B1).

R. El tratamiento debe iniciar tan pronto como sea posible, siguiendo los criterios antes descritos, ya que el tiempo de inicio de tratamiento está fuertemente asociado con el pronóstico (GRADE A1).

Hemorragia intracerebral aguda

La recomendación de la FDA y las guías de la AHA (*American Heart Association*) de 2016 indican que la presencia de una hemorragia intracerebral aguda observada por TAC (o por otro método de neuroimagen sensible a la presencia de hemorragia) es una contraindicación absoluta para la administración intravenosa de rt-PA²⁸⁵.

R. El rt-PA intravenoso no debe ser administrado en pacientes cuya tomografía muestra hemorragia intracerebral aguda (GRADE D2).

Embarazo y posparto

La FDA incluye considerar al embarazo y al puerperio como ejemplos de condiciones donde el riesgo de la terapia con rt-PA puede estar elevado y debe ser valorado el riesgo/beneficio. El rt-PA está en la categoría C de la clasificación sobre la seguridad del uso de fármacos en el embarazo, lo cual indica posible daño al embrión, basados en estudios en animales. La evidencia para su uso no es adecuada y sólo se identifican reportes de caso con resultados variables^{325,326}.

R. La administración de rt-PA intravenoso para ICA puede ser considerada en el embarazo, cuando el beneficio de tratar un infarto moderado a severo supere el riesgo de sangrado intrauterino (GRADE C2).

R. La seguridad y eficacia del rt-PA intravenoso en el puerperio temprano (< 14 días) no ha sido bien establecido (GRADE C2).

R. Se recomienda el manejo multidisciplinario con el obstetra-ginecólogo y perinatólogo (GRADE C2).

Plaquetas y estudios de coagulación

Un conteo plaquetario de < 100 000/mm³ es una contraindicación para la administración de rt-PA intravenoso. Este valor fue derivado de un consenso de expertos³²⁷.

R. A pesar de esto, el médico no debe esperar al resultado del conteo plaquetario para administrar el tratamiento, a menos que se sospeche de sangrado anormal, plaquetopenia o coagulopatía (GRADE A1).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas en pacientes con plaquetas < 100 000/mm³ quienes reciben tratamiento con rt-PA intravenoso no ha sido evaluado en estudios prospectivos o aleatorizados.

El riesgo de cualquier tipo de hemorragia incrementa con la administración de rt-PA intravenoso, si el paciente está anticoagulado.

Se han reportado casos de pacientes con ICA, anticoagulados con warfarina y con un INR > 1.7, derivados de series de casos y de registros³²⁸⁻³³⁵. De estos, sólo se reportó un paciente con hemorragia intracerebral sintomática (HICs).

R. Estos estudios han encontrado que la anomalía en la cuenta de plaquetas o valores elevados de INR son extremadamente raros, si no hay sospecha previa³²⁷, por lo

que es razonable no esperar por los resultados de laboratorio para la administración del tratamiento, a menos que haya una razón para sospechar que los resultados serán anormales (GRADE B1).

R. La seguridad y eficacia del rt-PA intravenoso para pacientes con ICA con plaquetas < 100 000/mm³, INR > 1.7, TTPa > 40 segundos o TP > 15 segundos, son desconocidos. El manejo con rt-PA intravenoso no está recomendado (GRADE A1).

R. Debido al extremadamente bajo riesgo de presentar alteraciones en la cuenta de plaquetas o en los estudios de coagulación, es razonable que el tratamiento con rt-PA intravenoso no se retrase, mientras se esperan los resultados de laboratorio, a menos que haya una razón para sospechar que los resultados serán anormales (GRADE B1).

Historia de coagulopatía o diátesis hemorrágica

De acuerdo con la FDA y a las guías de la AHA de 2013²⁸⁵, el antecedente de diátesis hemorrágica o coagulopatía es contraindicación para la administración de rt-PA para el tratamiento del ICA.

La enfermedad renal terminal puede causar coagulopatía por mecanismos como trombocitopenia y alteración de la función plaquetaria. Sin embargo, también se pueden presentar alteraciones en la retracción del coágulo, disfunción del endotelio y disminución en la inhibición de antitrombina III y proteína C³³⁶.

La enfermedad renal en estadios terminales es un factor predictor independiente de mal pronóstico en pacientes con ICA, pero la evidencia no justifica negar el tratamiento con rt-PA intravenoso en estos pacientes³³⁷⁻³³⁹.

La cirrosis hepática causa múltiples alteraciones en las vías procoagulantes y anticoagulantes. Se incluyen la disminución en la producción de los factores de coagulación II, V, VII, IX, X, XI Y XIII, disfunción plaquetaria, trombocitopenia y fibrinógeno anormal. Sin embargo, también se presenta disminución en los niveles de proteína C, proteína S y antitrombina³⁴⁰.

En pacientes con falla hepática con tiempos de coagulación normales no existe evidencia para negar el tratamiento con rt-PA intravenoso en el ICA³³⁹.

El incremento en el riesgo de sangrado en pacientes con malignidades hematológicas incluye trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada y fibrinólisis excesiva³⁴¹.

No hay evidencia que sustente o refute la administración de rt-PA intravenoso en el ICA. Como en otros casos, el riesgo de hemorragia y los beneficios deben ser considerados individualmente³⁴².

R. La seguridad y la eficacia del rt-PA intravenoso para el ICA en pacientes con antecedente de diátesis hemorrágica o coagulopatía son desconocidos. El uso de rt-PA intravenoso puede ser considerado de acuerdo con la particularidad de cada caso (GRADE C2).

Uso de anticoagulantes

Los pacientes con ICA frecuentemente tienen el antecedente de uso de anticoagulantes. La administración de rt-PA intravenoso en estos pacientes es debatible.

Warfarina

Registros multicéntricos y múltiples series de casos han mostrado variaciones en las tasas de HICs (0-36%), en pacientes que toman warfarina con INR subterapéuticos, al momento de la trombolisis intravenosa³⁴³⁻³⁴⁹. En dos meta-análisis, el más grande de 284 pacientes, el OR para HICs fue mayor para los pacientes tratados con warfarina (OR 2.6; 95% IC, 1.1-5.9; y OR, 4.1; 95% IC, 1.0-16.1), pero en ambos análisis no se realizó ajuste de acuerdo con variables confusoras³⁴⁷⁻³⁴⁹.

Datos de dos grandes registros (GWTG y SITS-ISTR2) indican que a pesar de que los pacientes que usan warfarina tienen tasas más altas de HICs (en comparación con los que no toman warfarina) cuando se ajusta el análisis por variables confusoras como la gravedad del infarto, la edad y comorbilidades, el tratamiento con warfarina INR subterapéutico no es un factor de riesgo independiente para HICs^{266,349}.

Heparinas de bajo peso molecular

R. Actualmente, la alteplasa intravenosa para el ICA está contraindicado si el paciente es manejado con dosis terapéuticas de HBPM debido al alto riesgo de complicaciones hemorrágicas²⁸⁵, aunque la evidencia es escasa.

Un estudio que incluyó a 21 pacientes que usaban anticoagulantes al momento de recibir rt-PA intravenoso. De ellos, 18 de los cuales recibieron dosis de HBPM dentro de las 24 horas previas. Sólo 5 tenían dosis terapéuticas y 16 dosis de profilaxis; 8 (38%) tuvieron hemorragia intracerebral, de los cuales 3 fueron sintomáticos, 7 (33%) tuvieron un pronóstico funcional favorable (Rm 0-2) y 6 (29%) murieron. Los pacientes con HBPM tuvieron 8.4 veces más de riesgo de HICs IC 95%, 2.2-32), 5 veces más de riesgo de muerte (IC 95%, 1.8-15.5) y 68% menos de posibilidad de ser independientes a los tres meses, comparados con los que no estaban recibiendo anticoagulantes³³⁹.

Inhibidores directos de la trombina (dabigatrán)

El dabigatrán inhibe directamente la trombina y evita la formación de fibrina a partir de fibrinógeno³⁵⁰.

La seguridad y eficacia del rt-PA intravenoso en ICA en pacientes que están tomando dabigatrán no están bien estudiadas. Además, si la hemorragia ocurriera, las estrategias de manejo aún son debatibles. Actualmente, la evidencia disponible sólo se basa en reportes de caso³⁵¹⁻³⁵⁴.

El tiempo de trombina es sensible a la presencia de actividad del dabigatrán³⁵⁵. Con base en la farmacocinética, el rt-PA intravenoso podría administrarse en pacientes con tiempo de trombina, TTPa y TP normales, pero se necesitan más estudios. Existen reportes anecdóticos en los que se revirtió exitosamente la actividad de dabigatrán, en un paciente con ICA, en el que posteriormente se aplicó rt-PA, sin complicaciones hemorrágicas³⁵⁶.

Inhibidores directos del factor Xa (apixabán y ribaroxabán)

Los inhibidores directos del factor Xa pueden prolongar el TP y el TPT. Sin embargo son necesarios más estudios para

determinar su seguridad y eficacia con la administración de rt-PA intravenoso. En algunos casos podría administrarse tomando en cuenta su vida media y eliminación.

R. El rt-PA intravenoso puede administrarse en pacientes con antecedente de uso de warfarina, siempre que tengan un INR ≤ 1.7 ^{346,349} (GRADE B2).

R. No se recomienda rt-PA intravenoso en pacientes que han recibido HBPM durante las 24 horas previas. Esto aplica tanto a dosis profilácticas como terapéuticas (GRADE B2).

R. El uso de rt-PA intravenoso en pacientes que toman inhibidores directos de la trombina o inhibidores directos del factor Xa no está bien establecido, pero puede ser perjudicial³³⁹ (GRADE C2).

R. Con respecto al punto anterior, su uso no es recomendado, a menos que los valores de TP, TTPa, INR, plaquetas, tiempo de ecarina, tiempo de trombina o que la actividad del factor Xa sean normales, o que el paciente no haya recibido la dosis por más de 48 horas, asumiendo que la función renal sea normal³³⁹.

Cirugía mayor en los 14 días previos

Las revisiones actuales muestran escasez de evidencia que sustente la contraindicación absoluta de la administración intravenosa de rt-PA, en pacientes con historia de cirugía mayor.

R. El médico debe comparar el potencial beneficio contra la posibilidad de hemorragia en el sitio quirúrgico (y opciones de manejo), por lo que la decisión debe individualizarse³³⁹.

R. El uso de rt-PA intravenoso puede ser considerado en pacientes sometidos a cirugía mayor en los 14 días previos, pero debe hacerse cuidadosamente por el potencial incremento del riesgo de sangrado en el sitio quirúrgico. Debe individualizarse la decisión, evaluando potenciales riesgos y beneficios³³⁹ (GRADE C2).

Trauma mayor en los 14 días previos y trauma grave en los tres meses previos

De acuerdo con la FDA, el trauma intracraneal y espinal recientes son contraindicaciones para la administración de rt-PA en el tratamiento del ICA. De acuerdo con las guías de la AHA de 2013²⁸⁵, la historia de trauma de cráneo (3 meses previos) es un criterio de exclusión absoluto, mientras que el trauma mayor (14 días) es criterio de exclusión relativo. Los datos son limitados. El infarto postraumático se define como un infarto con distribución arterial, el cual se presenta durante la fase aguda posterior al trauma (usualmente intrahospitalaria).

R. En pacientes con ICA y con antecedente de trauma mayor en los 14 días previos, puede considerarse cuidadosamente, no sin antes evaluar el potencial riesgo de sangrado de las lesiones asociadas al trauma y la severidad de la potencial discapacidad provocada por el infarto³³⁹ (GRADE B2).

R. En pacientes con ICA y con antecedente de trauma de cráneo (en los 3 meses previos), el rt-PA intravenoso está contraindicado³³⁹ (GRADE C2).

R. No se recomienda rt-PA intravenoso en el infarto posterior a un trauma severo³³⁹ (GRADE C2).

Antecedente de infarto al miocardio reciente

R. Cuando ocurren simultáneamente un ICA y un infarto al miocardio (IM), una opción de tratamiento es la administración de rt-PA intravenoso para el ICA. Posteriormente se debe realizar angioplastia coronaria y colocación de *stent* (si está indicado)³⁵⁷.

Los pacientes con IM reciente pueden alojar trombos ventriculares. Al administrar rt-PA intravenoso, los trombos pueden lisarse y causar embolismo, o si hay una pericarditis posinfarto, ésta puede convertirse en una pericarditis hemorrágica o presentarse la rotura miocárdica, por lisis del coágulo de fibrina dentro de la pared necrótica³⁵⁸.

Los trombos ventriculares izquierdos usualmente se desarrollan en los primeros días posteriores al IM y son más frecuentes después de un infarto anterior extenso con elevación del segmento ST (IMAEST). La evidencia está limitada a reportes de caso³⁵⁹⁻³⁶¹.

R. En pacientes con ICA e IM simultáneos, el tratamiento con rt-PA intravenoso a dosis apropiadas para ICA, seguido por angioplastia coronaria y colocación de *stent* (si está indicado), es razonable (GRADE C2).

R. En pacientes con ICA y antecedente de IM en los tres meses previos, el tratamiento del ICA con rt-PA intravenoso, es razonable (GRADE C2).

Historia de infarto cerebral en los tres meses previos

Existe escasa evidencia acerca de la administración de rt-PA intravenoso en pacientes con ICA, con el antecedente de otro infarto cerebral en los tres meses previos.

Karlinski *et al.*³⁶² analizaron pacientes de 158 centros de doce países que contribuyeron al SITS y evaluaron la seguridad y efectividad del rt-PA intravenoso, en pacientes que tuvieron violaciones al protocolo de la Unión Europea. En dicho análisis, 249 pacientes tuvieron el antecedente de un infarto cerebral en los tres meses previos; igualmente, se encontró una tendencia a mayor riesgo de mortalidad en éstos (OR 3.48; $p = 0.058$), aunque no se corroboró significancia en los análisis ajustados.

R. El uso de rt-PA intravenoso en pacientes con historia de infarto cerebral en los tres meses previos puede ser perjudicial (GRADE B2).

R. El potencial riesgo de incremento de HICs y su asociación con mayor morbilidad y mortalidad existe, pero no está bien establecido (GRADE B2).

Criterios en la extensión de la ventana terapéutica de 3-4.5 horas

El estudio ECAS III incluyó terapia trombolítica entre 3-4.5 h, con la adición de cuatro criterios de exclusión: edad > 80 años, NIHSS > 25, antecedente de diabetes mellitus, de infarto cerebral previo o toma de anticoagulantes orales. El grado de beneficio global para un pronóstico favorable fue de un OR 1.28; IC 95%, 1.00-1.65³⁰⁴.

Edad

Únicamente dos estudios han evaluado a pacientes > 80 años

de edad, con manejo con rt-PA intravenoso entre las 3-4.5 horas del inicio de los síntomas. En el estudio de Demaerschalk *et al.*³⁰⁸, en el que 1 008 pacientes > 80 años fueron tratados con rt-PA intravenoso entre 3-4.5 h, la HICs se observó en 8% vs. 6.7% en pacientes > 80 años tratados antes de las 3 h ($p = 0.11$); 19.5% fue ambulatorio al momento del alta vs. 17.7% en los tratados en > 3 h ($p = 0.08$). Demaerschalk y colaboradores también señalan que en un estudio más pequeño de 31 pacientes > 80 años se comparó el pronóstico funcional después del tratamiento con rt-PA entre 3-4.5 h; 6.5% presentó HICs, comparado con 4% en los < 80 años. No obstante, la mortalidad hospitalaria fue más alta en los > 80 años (16% vs. 3.8%; $p = 0.02$)³⁰⁸.

Escala de NIHSS

Existe muy escasa información en el tratamiento de pacientes con calificación en la escala de NIHSS > 25 entre 3-4.5 h. En el análisis del estudio GTWG-stroke, 179 pacientes fueron tratados con rt-PA, 8.4% tuvo HICs vs. 10% del grupo tratado en > 3 h ($p = 0.60$)³⁰⁸.

Uso de warfarina

En el estudio GTWG-stroke, 282 pacientes con uso de anticoagulantes orales y un INR < 1.7 fueron tratados entre 3-4.5 h del inicio de los síntomas. HICs se presentó en 5.7%, comparado con 6.8% de los tratados en < 3 h ($p = 0.49$); 26% fue ambulatorio al momento del alta vs. 24% ($p = 0.53$)³⁰⁸.

ICA y diabetes mellitus

En el estudio GTWG-stroke, 335 pacientes con ICA y DM fueron tratados con rt-PA entre 3-4.5 h, 6.9% tuvo HIC vs. 4.6% en el grupo de < 3 h ($p = 0.08$), 34.9% fue manejado de forma ambulatoria al momento del alta vs. 30.8% en el grupo de > 3 h ($p = 0.07$)³⁰⁸. Estos datos no justifican excluir a los pacientes con ICA y diabetes mellitus tipo 2 en la ventana entre 3-4.5 h, pero son necesarios más estudios.

R. Para pacientes mayores de 18 años, elegibles para tratamiento, la administración de rt-PA intravenoso en las 3 primeras horas de evolución es igualmente recomendada para > 80 años de edad (GRADE B2). La edad mayor es un factor de pronóstico adverso, pero no modifica el efecto del tratamiento.

R. Para pacientes que están tomando anticoagulantes orales y tiene un INR < 1.7, el rt-PA intravenoso entre 3-4.5 h parece ser seguro y puede ser benéfico (GRADE B2).

R. Para pacientes con síntomas de ICA severo, la administración de rt-PA intravenoso en las primeras 3 horas de evolución está indicada. A pesar del riesgo de transformación hemorrágica, existe evidencia clínica de beneficio en este tipo de pacientes (GRADE C2).

R. En pacientes con ICA y antecedente de infarto cerebral previo y diabetes mellitus tipo 2, el rt-PA intravenoso entre 3-4.5 del inicio de los síntomas puede ser tan efectivo como en los pacientes tratados antes de las 3 h; puede ser una opción razonable (GRADE B2).

R. El manejo del paciente con ICA debe hacerse idealmente en Unidades de Ictus, puesto que está demostrado

que mejora la evolución, reduce la morbimortalidad, disminuye la probabilidad de sufrir complicaciones y la probabilidad de dependencia con un balance costo/beneficio adecuado^{363,364}.

Este beneficio se deriva de la monitorización neurológica no invasiva y de la aplicación de protocolos de cuidados generales, además de la correcta aplicación de tratamientos específicos^{363,364}.

Administración de alteplasa intravenosa

1. La infusión de rt-PA a dosis de 0.9 mg /kg (máximo 90 mg) en una hora, con administración del 10% del total de la dosis en bolo en un minuto.

2. El paciente idealmente debe ser ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización.

3. Evaluación neurológica, obtención de escala de NIHSS, cada 15 min durante la infusión, posteriormente cada hora hasta las 6 h posteriores a la infusión y continuar con evaluación cada 2 horas hasta completar las 24 h.

4. Medir la presión arterial cada 15 minutos durante las 2 primeras horas, cada 30 minutos en las siguientes 6 horas, y después cada hora hasta completar 24 horas. En caso de registrar TA sistólica > 180 mmHg o TA diastólica de > 105 mmHg: administrar fármacos antihipertensivos para mantener TA debajo de estos valores.

5. Retrasar la colocación de sonda nasogástrica, sonda de Foley, punciones arteriales o catéteres de presión arterial durante las siguientes 24 horas a la infusión de rt-PA.

6. Vigilancia estrecha de las siguientes complicaciones:

- a. Presencia de cualquier sangrado
- b. Deterioro neurológico (deterioro del estado de conciencia, incremento de cuatro puntos en la escala de NIHSS)
- c. Aumento de la presión intracraneal (cefalea, náusea, vómito)
- d. Reacción alérgica (eritema, edema lingual, anafilaxia)

7. Checar hemoglobina a las 24 horas posttrombolisis.

8. No administrar heparina, acenocumarina o warfarina, antiagregantes plaquetarios o AINES en las siguientes 24 horas.

9. Tomar TAC de cráneo o IRM de encéfalo a las 24 h de la infusión de rt-PA

10. Intravenoso y antes del inicio de antiagregantes o anticoagulantes.

R. La dosis recomendada de rt-PA es de 0.9 mg/kg y la dosis máxima es de 90 mg, se deberá administrar un 10% como bolo inicial y el resto se deberá infundir para 1 hora (GRADE A1).

R. La trombolisis deberá realizarse en una cama monitorizada, en la sala de urgencias o de preferencia, en una Unidad de Ictus (GRADE A1).

R. Se recomienda, posteriormente a 24 h de infusión, iniciar con tratamiento basado en antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes (GRADE A1).

R. Si hay deterioro neurológico, una TAC simple urgente debe realizarse para excluir la HICs (GRADE A1).

Algunos modelos estadísticos se han estudiado para diseñar escalas que tratan de predecir riesgo y pronóstico en pacientes sometidos a tratamiento con rt-PA intravenoso.

Cucchiara *et al.* usaron datos del estudio multicéntrico del grupo de supervivencia de infarto cerebral y activador tisular del plasminógeno para desarrollar una escala de predicción de riesgo para HIC que incluye 4 variables: edad > 60 años, calificación en la escala de NIHSS > 10, glucosa sérica ≥ 150 mg/dL y plaquetas < 150 000/mm³. Por cada variable presente se asigna un punto. La tasa de HIC incrementa conforme aumenta el puntaje en la escala: 0 puntos, 2.6%; 1 punto; 9.7%; 2 puntos 15.1% y ≥ 3 puntos, 37.9%³⁶⁵.

Lou *et al.* evaluaron en dos cohortes independientes la capacidad de predicción de HIC de la escala HAT, que se compone de las siguientes variables: antecedente de diabetes mellitus o glucosa al momento del ingreso > 200 mg/dL (1 punto); calificación de NIHSS 15-20 puntos (1 punto), > 20 puntos (2 puntos); hipodensidad por TAC < 1/3 del territorio de la ACM (1 punto), hipodensidad $\geq 1/3$ del territorio de la ACMI (2 puntos). El porcentaje de pacientes que presentó HIC después de la administración de alteplasa intravenosa, incrementó conforme aumentaba el puntaje en la escala, en ambas cohortes. HIC en 5% (1 punto), 10% (2 puntos), 15% (3 puntos) y 44% (3 puntos)³⁶⁶.

La escala SITS-SICH contempla nueve factores de riesgo independientes para HICs: escala de NIHSS, glucosa sérica, presión arterial sistólica, edad, peso corporal, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de la trombolisis, uso de aspirina o de la combinación aspirina-clopidogrel y antecedente de HAS. La escala va de 0-12 puntos y mostró 70 veces más de posibilidad de HIC con ≥ 10 puntos (14.3%), comparado con una calificación de 0 puntos (0.2%)³²⁹.

Menon *et al.* usaron datos del estudio GWTG para validar una escala de predicción de riesgo de HICs (GRASP). Su muestra incluyó a 10 242 pacientes de 988 centros, quienes fueron tratados con rt-PA intravenoso, dentro de las tres horas del inicio de los síntomas. En el análisis multivariado se encontraron, como predictores de riesgo, incremento progresivo de la edad (17 puntos), incremento progresivo en la escala de NIHSS (42 puntos), incremento progresivo de la presión arterial sistólica (21 puntos) y sexo masculino (4 puntos). El estadístico C fue del 0.71, lo que indica una buena capacidad de discriminación en la predicción de HICs, en pacientes trombolizados antes de las 3 horas³⁶⁷.

Se realizó un estudio para determinar el riesgo de HICs en pacientes con ICA tratados con rt-PA. Se incluyó una cohorte de 974 pacientes tratados en el Hospital Universitario de Helsinki y se validó en 828 pacientes de 3 cohortes suizas. La escala era de 0-6 puntos e incluyó:

1. Glucosa sérica basal:
 - a. 145-216 mg/dL = 1 punto b. > 216 mg/dL = 2 puntos
2. Datos tempranos de ICA por TAC
 - a. Sí = 1 punto
 - b. Signo de la arteria cerebral media hiperdensa = 1 punto
3. NIHSS al ingreso
 - a. ≥ 10 = 1 punto

El riesgo absoluto de HICs fue de: 1.4%, 2.9%, 8.5%, 12.2%, 21.7% y 33.3% para 0, 1, 2, 3, 4 y 5 puntos, respectivamente. En la validación de la cohorte el riesgo absoluto fue similar (1.0%, 3.5%, 5.1%, 9.2%, 16.9% y 27.8%). Su validación externa fundamenta su uso³⁶⁸.

Este mismo grupo desarrolló una escala de predicción para el pronóstico funcional en pacientes con ICA, tratados con rt-PA intravenoso. Se incluyó una cohorte de 1 319 pacientes tratados en el Hospital Universitario de Helsinki. Se evaluó el valor predictivo de parámetros asociados al pronóstico funcional a los tres meses. Se validó en un grupo de 330 pacientes del Hospital Universitario de Basilea, Suiza.

La escala de DRAGON (0-10 puntos) consiste en³⁶⁹:

1. Signo de la arteria cerebral media hiperdensa/datos tempranos de ICA, en la TAC de admisión
 - a. Ninguno = 0 puntos
 - b. Un hallazgo = 1 punto
 - c. Ambos = 2 puntos
2. Escala de Rankin modificada previa al ICA > 1 = 1 punto
3. Edad
 - a. ≥ 80 años = 2 puntos b. 65-79 años = 1 punto c. < 65 años = 0 puntos
4. Glucosa sérica basal
 - a. < 144 mg/dL = 1 punto
5. Escala de NIHSS
 - a. > 15 = 3 puntos
 - b. 10 a 15 = 2 puntos
 - c. 5 a 9 = 1 punto
 - d. 0 a 4 = 0 puntos

La proporción de pacientes con buen pronóstico (Rm 0-2) fue de 96%, 88%, 74%, y 0% para 0-1, 2, 3 y 8-10 puntos, respectivamente. La proporción de mal pronóstico (Rm 5-6) fue de 0%, 2%, 5%, 70%, y 100% para 0-1, 2, 3, 8, y 9-10 puntos, respectivamente. La validación externa tuvo resultados similares; por lo que su uso puede justificarse³⁶⁹.

Saposnik *et al.* evaluaron el efecto del índice formado por la combinación de la edad y la severidad del ICA, en la respuesta al tratamiento con rt-PA intravenoso en pacientes incluidos en los estudios NINDS. A la edad (en años) se le sumó la calificación en la escala de NIHSS y si el valor era ≥ 100, el índice era positivo. Analizaron su habilidad para predecir respuesta clínica y riesgo de HIC después de la trombolisis IV, así como el pronóstico funcional a los tres meses (definido por Índice de Barthel ≥ 95 y escala pronóstica de Glasgow de 1). De 624 pacientes, 62 (9.9%) fueron PAN-100 positivos. La tasa de HIC fue más alta en los pacientes PAN-100 positivos (42% vs. 12% en pacientes SPAN-100-negativos; $p < 0.001$). El buen pronóstico funcional fue más frecuente en pacientes SPAN-100 negativos (55.4% vs. 40.2%; $p < 0.001$)³⁷⁰.

R. Este índice puede ser un método simple para estimar la respuesta clínica y el riesgo de HIC, pero se necesita confirmar resultados³⁷⁰.

R. Existen múltiples escalas (SEDAN, HAT, SITS-SICH, GRASP) que pueden ayudarnos a predecir el riesgo de HIC en pacientes que pueden ser sometidos a trombolisis intravenosa, lo que puede orientar nuestra decisión terapéutica (GRADE B2).

R. Algunas escalas (DRAGON y PAN-100) pueden ayudarnos a predecir el pronóstico funcional en pacientes que pueden ser sometidos a trombolisis intravenosa, lo cual puede ayudarnos a orientar nuestra decisión terapéutica^{369,370} (GRADE B2).

Pacientes con ICA y tratamiento endovascular

El tratamiento del ICA ha evolucionado con los avances en las técnicas endovasculares, especialmente en épocas recientes. A pesar de que el rt-PA intravenoso continua siendo la terapia estándar de tratamiento, se estima que las tasas de recanalización que se obtienen con este tratamiento, en el caso de oclusión de vasos intracraneales mayores (arterias: carótida, cerebral media proximal y basilar) son 4.4, 32.3 y 4.0%, respectivamente³⁷¹.

Por lo anterior, varias intervenciones endovasculares han sido evaluadas para el tratamiento del ICA, producto de oclusiones de vasos intracraneales mayores. Las opciones incluyen³⁰¹:

1. Trombolisis intrarterial
2. Angioplastia y colocación de stent
3. Disrupción mecánica del coágulo
4. Extracción del trombo

En general, todos los tipos de intervención pueden utilizarse solos o en combinación porque han comprobado eficacia³⁷².

En 2015, cinco estudios clínicos aleatorizados demostraron la eficacia de la trombectomía con *stent* recuperable, sobre el tratamiento estandarizado de los pacientes con ICA, causado por una oclusión proximal de las arterias de la circulación anterior. Los estudios mostraron mejoría notablemente significativa en el estado neurológico de los pacientes sometidos a técnicas mecánicas vs. técnica estándar (puntuación de 0 a 2 en la escala de Rankin modificada) a los 90 días con una diferencia de 8%-31%. Asimismo, se reportó disminución de la mortalidad; la diferencia fue estadísticamente significativa³⁷³. Con relación a la eficacia, los *stents* recuperables lograron mayor tasa de recanalización exitosa (OR, 4.56; IC 95%, 2.63-7.90; $p < 0.00001$)³⁷⁴.

Un meta-análisis reciente demostró que la terapia endovascular se asoció con mejoría en el pronóstico funcional, con similar riesgo de mortalidad y de HICs, comparado con la trombolisis IV³⁷⁵.

R. Pese a que la trombectomía mecánica ha demostrado eficacia en el tratamiento del ICA, es un procedimiento que requiere centros especializados de excelencia; por lo tanto, la aplicación amplia se encuentra limitada^{299,376}.

R. La eficacia de las técnicas de revascularización endovascular solas o en combinación no está bien establecida, pero en términos generales, se considera eficaz³⁷¹ (GRADE B2).

R. La trombectomía mecánica con *stent* recuperable beneficia a la mayoría de los pacientes con ICA, causado por una oclusión proximal de la circulación anterior, independientemente de las características de los pacientes o su localización geográfica³⁷⁷ (GRADE A1).

R. La utilización de otros dispositivos para la realización de trombectomía mecánica constituye una intervención razonable en pacientes seleccionados³⁷⁸ (GRADE B2).

Criterios de elegibilidad para trombectomía mecánica

Los criterios de inclusión para la trombectomía primaria son: tener un infarto cerebral con una escala NIHSS ≥ 6, con una duración mayor a 3 h, 6 h, 8 h y hasta 12h desde el inicio de

los síntomas o que hayan recibido rt-PA antes de 4.5 h desde el inicio de los síntomas. Lo anterior, con tomografía normal o con una región de hipodensidad menor a una tercera parte del territorio de la arteria cerebral media (ausencia de infarto mayor), escala de Rankin modificada previo al ICA de 0-1 y edad > 18 años³⁷⁸⁻³⁸³.

R. Adicionalmente, deberá realizarse una angiografía, cuyos resultados deben cumplir con los siguientes criterios: oclusión de la carótida interna, segmento M1 de la arteria cerebral media, arteria basilar o vertebral, oclusión de grandes vasos, excluyendo pacientes con estenosis arterial severa proximal al trombo³⁷⁸⁻³⁸⁵.

R. Los criterios de inclusión para trombectomía en pacientes con infarto cerebral son: escala NIHSS ≥ 6 , con una duración de 3 a 12 de iniciados los síntomas, haber recibido rt-PA antes de 4.5 horas del inicio de los síntomas, con evidencia de una región de hipodensidad menor a la tercera parte del territorio de ACM en una tomografía

simple de cráneo, con escala de Rankin modificada previo al ICA de 0-1 y edad > 18 años. Adicionalmente, la angiografía pretratamiento debe mostrar oclusión de un vaso intracranial mayor (GRADE A1).

Financiamiento, conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Se recibió apoyo irrestricto de Boehringer Ingelheim México para la logística de traslados y para sesionar.

Agradecimientos

Agradecemos a Boehringer Ingelheim México y a Vesalio Difusión Médica S.A. de C.V. por el apoyo editorial.

Referencias

- Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, *et al.* Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2015; 13:1365-71.
- Jerjes-Sánchez C. Mechanisms of thrombosis. Jerjes-Sánchez C. Editor. In: *Thrombolysis in Pulmonary Embolism.* Springer Cham Heidelberg, New York, Dordrecht, London, Springer International Publishing Switzerland 2015. 1-14.
- Jiménez D, de Miguel-Díaz J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, *et al.* Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: Analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:162-70.
- Provias T, Dudzinski DM, Jaff MR, Rosenfield K, Channick R, Baker J, *et al.* The Massachusetts General Hospital Pulmonary Embolism Response Team (MGH PERT): Creation of a multidisciplinary program to improve care of patients with massive and submassive pulmonary embolism. *Hosp Pract.* 2014; 42:31-7.
- García A, Jerjes-Sánchez C, Martínez BP, Azpiri-López JR, Autrey CA, Martínez-Sánchez C, *et al.* Renasica II. A Mexican registry of acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75:S18-S30.
- Martínez-Sánchez C, Borrayo G, Carrillo J, Juárez U, Quintanilla J, Jerjes-Sánchez C, *et al.* Clinical management and hospital outcomes of acute coronary syndrome patients in Mexico: The third National registry of acute coronary syndromes (RENASICA III). *Arch Cardiol Mex.* 2016; 86:221-32.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, *et al.* General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants. Position paper of the ESC Working group on Thrombosis -- Task Force on anticoagulants in heart disease. *Thromb Haemost.* 2013; 109:569-79.
- Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med.* 1991; 324:1565-74.
- Weitz DS, Weitz JI. Update on heparin: what do we need to know? *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 29:199-207.
- Bussey H, Francis JL. Heparin overview and issues. *Pharmacotherapy.* 2004; 24:1035-1075.
- Bick RL, Frenkel EP, Walenga J, Fareed J, Hoppensteadt DA. Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: basic mechanism of actions, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005; 19:1-51.
- Nutescu EA, Burnett A, Fanikos J, Spinler S, Wittkowsky A. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:15-31.
- Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anti-coagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008; 111:4871-9.
- Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE. Aging and heparin-related bleeding. *Arch Intern Med.* 1996; 156:857-60.
- Walker AM, Jick H. Predictors of bleeding during heparin therapy. *JAMA.* 1980; 244:1209-12.
- Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood.* 2005; 106:2710-15.
- Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2001; 344:1286-92.
- Selleng K, Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. *Crit Care Med.* 2007; 35:1165-76.
- Skellley JW, Kyle JA, Roberts RA. Novel oral anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42:172-8.
- Protamine sulfate injection. AHFS Drug Information 2015. American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda. Consultado el 19 de octubre de 2016. <https://www.drugs.com/monograph/protamine-sulfate.html>
- Weitz JI. Low-molecular weight heparins. *N Engl J Med.* 1997; 337:688-98.
- Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother.* 2009; 43:1064-83.
- Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariou R, Necciari J, Magnani H, *et al.* The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:1-9.
- Arixtra (fondaparinux sodium solution for subcutaneous injection) prescribing information. GlaxoSmithKline. Research Triangle Park. Consultado el 11 de agosto de 2016. <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Arixtra.pdf>.
- Arixtra: EPAR - Scientific Discussion - European Medicines Agency. Scientific Discussion. Consultado el 19 de octubre de 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/-human/000403/WC500027737.pdf
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in

- major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1833-40.
27. Warfarin Prescribing Information. Bristol-Myers Squibb. Princeton. Consultado el 16 de junio de 2016. http://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf.
 28. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65:365-75.
 29. Limdi NA, McGwin G, Goldstein JA, Beasley TM, Arnett DK, Adler BK, *et al.* Influence of CYP2C9 and VKORC1 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 83:312-21.
 30. Cavallari LH, Langaee TY, Momary KM, Shapiro NL, Nutescu EA, Coty WA, *et al.* Genetic and clinical predictors of warfarin dose requirements in African Americans. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 87:459-64.
 31. Wang D, Chen H, Momary KM, Cavallari LH, Johnson JA, Sadée W. Regulatory polymorphism in vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) affects gene expression and warfarin dose requirement. *Blood.* 2008; 112:1013-21.
 32. Wittkowsky AK. Drug interactions with oral anticoagulants. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AW *et al.* (eds) *Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice.* 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 1699-1706.
 33. Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA.* 2014; 174:1330-8.
 34. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, *et al.* Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008; 118:2029-37.
 35. Clínica Universitaria. Centro de Información de Medicamentos. Complejo de Protombina. Consultado el 19 de octubre de 2016. http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/informes/genesis/complejo_protombina_cun_12_08.pdf
 36. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44:1227-46.
 37. Anticoagulant Agents. *JAPI* 2014; 62:10-8.
 38. Pradaxa (dabigatran etexilate mesylate) prescribing information. Boehringer Ingelheim. Consultado el 21 de junio de 2016. <http://docs.boehringer-ingelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Pradaxa/Pradaxa.pdf>
 39. Eliquis (apixaban prescribing information). Bristol-Myers Squibb Company. Princeton, NJ and Pfizer Inc. New York. Consultado el 21 de junio de 2016. https://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf
 40. Savaysa (edoxaban prescribing information). Daiichi Sankyo Inc., Parsippany. Consultado el 21 de junio de 2016. <http://dsi.com/prescribing-information-portlet/getPIContent?productName=Savaysa&inline=true>.
 41. Xarelto (rivaroxaban) prescribing information. Janssen Pharmaceuticals. Titusville. Consultado el 21 de junio de 2016. <https://www.xareltohcp.com/shared/product/xarelto/prescribing-information.pdf>.
 42. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2009; 15:9S-16S
 43. Becattini C, Agnelli G. Treatment of venous thromboembolism with new anticoagulant agents. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:1941-55.
 44. Boehringer Ingelheim. FDA approves Praxbind® (idarucizumab), specific reversal agent for Pradaxa® (dabigatran etexilate). Consultado el 22 de junio de 2016. <https://www.boehringer-ingelheim.com/press-release/fda-approves-praxbind-idarucizumab-specific-reversal-agent-pradaxa-dabigatran>.
 45. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, *et al.* Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373:511-20.
 46. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, *et al.* Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* 2009; 37:74-81.
 47. Upreti VV, Wang J, Barrett YC, Byon W, Boyd RA, Pursley J, *et al.* Effect of extremes of body weight on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of apixaban in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 76:908-16.
 48. Bounameaux H, Camm AJ. Edoxaban: an update on the new oral direct factor Xa inhibitor. *Drugs.* 2014; 74:1209-31.
 49. Bathala MS, Masumoto H, Oguma T, He L, Lowrie C, Mendell J. Pharmacokinetics, biotransformation, and mass balance of edoxaban, a selective, direct factor Xa inhibitor, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40:2250-5.
 50. Fujii T, Fujita S, Kawai Y, Abe Y, Kimura T, Fukuzawa M, *et al.* A randomized, open-label trial of edoxaban in Japanese patients with severe renal impairment undergoing lower-limb orthopedic surgery. *Thromb J.* 2015; 13:6:1-11. DOI 10.1186/s12959-014-0034-9
 51. Parasrampuria DA, Marbury T, Matsushima N, Chen S, Wickremasingha PK, He L, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and tolerability of edoxaban in end-stage renal disease subjects undergoing haemodialysis. *Thromb Haemost.* 2015; 113:719-27.
 52. Mendell J, Zahir H, Matsushima N, Noveck R, Lee F, Chen S, *et al.* Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2013; 13:331-42.
 53. Jerjes-Sánchez C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fibrinolytic agents. Jerjes-Sánchez C. Editor. En: *Thrombolysis in Pulmonary Embolism.* Springer Cham Heidelberg, New York, Dordrecht, London, Springer International Publishing Switzerland 2015. 19-36.
 54. Silvain J, Collet JP, Nagaswami C, Beygui F, Edmondson KE, Bellemain-Appaix A, *et al.* Composition of coronary thrombus in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57:1359-67.
 55. Office of the Surgeon General (US), National Heart, Lung, and Blood Institute (US) (2008) The surgeon general's call to action to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Office of the Surgeon General (US), Rockville. Consultado el 16 de septiembre de 2015. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/>
 56. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: An update. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:976-90.
 57. Agnelli G, Becattini C. Anticoagulant treatment for acute pulmonary embolism: a pathophysiology-based clinical approach. *Eur Respir J.* 2015; 45:1142-9.
 58. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:3-14.
 59. Sigler L, Romero T, Meillón LA, Gutiérrez L, Aguirre J, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de 10 años. *Rev Med IMSS.* 1996; 34:7-11.
 60. Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, Bautista E, Martínez-Guerra ML, Santos LE, *et al.* Pulmonary embolism as cause in death in patients with heart disease. *Chest.* 2006; 129:1282-7.
 61. Jerjes-Sánchez C, Elizalde-González JJ, Sandoval-Zárate J, Gutiérrez-Fajardo P, Seoane-García de León M, Ramírez-Rivera A, *et al.* Diagnóstico, estratificación y tratamiento de la tromboembolia pulmonar aguda. *Guías y Recomendaciones del*

- Capítulo de Circulación Pulmonar de la Sociedad Mexicana de Cardiología. *Arch Cardiol Mex.* 2004; 74: 547-85.
62. Jerjes-Sánchez C, Gutierrez-Fajardo P. Patients for thrombolysis. Jerjes-Sánchez C. Editor. In *Thrombolysis in Pulmonary embolism*. Springer Cham Heidelberg, New York Dordrecht, London Springer International Publishing Switzerland 2015. 108-127.
 63. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2014; 35:3033-80.
 64. Jerjes-Sánchez C. Pulmonary embolism. From molecular basis to clinical practice. In: Wright NJ, Smith A (Editors). *Pulmonary embolism: causes, symptoms and treatment*. 1st ed, Pulmonary and respiratory diseases and disorders. Happaage, Nova Publishers, 2012. 1-20.
 65. Hellenkamp K, Kaeberich A, Schwung J, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism based on the sPESI - Does it work for all patients? *Int J Cardiol.* 2015; 197:162-3.
 66. Trevino AR, Perez L, Jerjes-Sanchez C, Rodriguez D, Valdes F, Jimenez V. Factor Xa inhibition did not improve extensive thrombus burden and right ventricular dysfunction and sPESI failure in intermediate-high-risk pulmonary embolism. *Cardiology* 2017 [En prensa]
 67. Aydogdu M, Dogan NO, Sinanoğlu NT, Oğuzülgen İK, Demircan A, Bildik F, *et al.* Delay in diagnosis of pulmonary thromboembolism in emergency department: is it still a problem? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2013; 19:402-9.
 68. Campbell IA, Fennerty A, Miller AC, Baglin T, Gibss S, Gray H, *et al.* British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax.* 2003; 58:470-83.
 69. Laporte S, Mismetti P, Décosus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, *et al.* Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008; 117:1711-6.
 70. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, *et al.* Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011; 123:1788-830.
 71. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J.* 1995; 130:1276-82.
 72. Quintanilla J, Jerjes-Sanchez C, Perez L, Valdes F, Jimenez V, Trevino AR, *et al.* Intermediate-to high-risk pulmonary embolism with normal B-type natriuretic peptide. *Am J Emerg Med.* 2016; 34:2463.e1-2463.e3. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.05.070
 73. ten Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, *et al.* Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107:2082-4.
 74. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 108:2191-4.
 75. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 107:2545-7.
 76. Pruszczyk P, Bochowicz A, Torbicki A, Szulc M, Kurzyna M, Fijałkowska A, *et al.* Cardiac troponin T monitoring identifies high-risk group of normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2003; 123:1947-52.
 77. Jerjes Sanchez C, Gutierrez-Fajardo P, Ramirez-Rivera A. Qualitative echocardiographic stratification in pulmonary embolism: Significance of inversion of diastolic right/left ventricles ratio. *Chest.* 1998; 114:392S.
 78. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost.* 2000; 84:548-52.
 79. Jerjes Sanchez C, Gutierrez-Fajardo P, Ramirez-Rivera A, Hernandez-Chavez G. Infarto agudo del miocardio del ventriculo derecho secundario a tromboembolia pulmonar masiva. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1995; 65:65-73.
 80. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol.* 1996; 78:469-73.
 81. Gornik HL, Sharma AM. Duplex ultrasound in the diagnosis of lower-extremity deep venous thrombosis. *Circulation.* 2014; 129:917-21.
 82. Shoenf UJ, Costello P. CT angiography for diagnosis of pulmonary embolism: state of the art. *Radiology.* 2004; 230:329-37.
 83. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, *et al.* Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Eng J Med.* 2005; 352:1760-8.
 84. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med.* 2011; 171:831-7.
 85. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, *et al.* Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost.* 2010; 8:1716-22.
 86. Zhang LJ, Zhou CS, Schoepf UJ, Sheng HX, Wu SY, Krazinski AW, *et al.* Dual-energy CT lung ventilation/perfusion imaging for diagnosing pulmonary embolism. *Eur Radiol.* 2013; 23:2666-75.
 87. Jerjes-Sánchez C, Villarreal-Umaña S, Ramírez-Rivera A, Garcia-Sosa A, Canseco LM, Archondo T, *et al.* Improving adjunctive treatment in pulmonary embolism and fibrinolytic therapy. The role of enoxaparin and weight-adjusted unfractionated heparin. *J Thromb Thrombolysis.* 2009; 27:154-62.
 88. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10:CD002001.
 89. Shetty R, Seddighzadeh A, Parasuraman S, Vallurupalli NG, Gerhard-Herman M, Goldhaber SZ. Once-daily fondaparinux monotherapy without warfarin for long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2007; 98:1384-6.
 90. Pesavento R, Amitrano M, Trujillo-Santos J, Di Micco P, Mangiacapra S, López-Jiménez L, *et al.* Fondaparinux in the initial and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2015; 135:311-7.
 91. Thachil J. Fondaparinux as alternative anticoagulant to warfarin or low-molecular-weight heparin for recurrent venous thrombosis. *Ann Pharmacother.* 2014; 48:420-4.
 92. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, *et al.* Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347:f5133.
 93. Yeh CH, Gross PL, Weitz JI. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Blood.* 2014; 124:1020-8.

94. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, *et al.* Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:799-808.
95. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, *et al.* Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009; 361:2342-52.
96. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, *et al.* Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014; 129:764-72.
97. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, *et al.* Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368:709-18.
98. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, *et al.* Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 369:1406-15.
99. Raskob G, Ageno W, Cohen AT, Brekelmans MP, Grosso MA, Segers A, *et al.* Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.* 2016; 3:e228-36.
100. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Décousus H, Gallus AS, *et al.* Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363:2499-510.
101. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Décousus H, Jacobson BF, Minar E, *et al.* Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012; 366:1287-97.
102. Vedantham S, Piazza G, Sista AK, Goldenberg NA. Guidance for the use of thrombolytic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 41:68-80.
103. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, *et al.* Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379:31-8.
104. Vedantham S, Vesely TM, Sicard GA, Brown D, Rubin B, Sanchez LA, *et al.* Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15:565-74.
105. Bush RL, Lin PH, Bates JT, Mureebe L, Zhou W, Lumsden AB. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis: safety and feasibility study. *J Vasc Surg.* 2004; 40:965-70.
106. Lin PH, Zhou W, Dardik A, Mussa F, Kougiyas P, Hedayati N, *et al.* Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg.* 2006; 192:782-8.
107. Kim HS, Patra A, Paxton BE, Khan J, Streiff MB. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17:1099-104.
108. Cynamon J, Stein EG, Dym RJ, Jagust MB, Binkert CA, Baum RA. A new method for aggressive management of deep vein thrombosis: retrospective study of the power pulse technique. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17:1043-9.
109. O'Sullivan GJ, Lohan DG, Gough N, Cronin CG, Kee ST. Pharmacomechanical thrombectomy of acute deep vein thrombosis with the Trellis-8 isolated thrombolysis catheter. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18:715-24.
110. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, Julian J, Magnuson E, Jaff MR, *et al.* Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am Heart J.* 2013; 165:523-30.e3.
111. Goldenberg NA, Branchford B, Wang M, Ray C Jr, Durham JD, Manco-Johnson MJ. Percutaneous mechanical and pharmacomechanical thrombolysis for occlusive deep vein thrombosis of the proximal limb in adolescent subjects: findings from an institution-based prospective inception cohort study of pediatric venous thromboembolism. *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22:121-32.
112. Nicolaides AN, Schull K, Fernandes E. Ambulatory venous pressure: new information. In: Investigation of Vascular Disorders. Nicolaides AN, Yao JS (Editors). New York, Churchill Livingstone, 1981. 488-94.
113. Labropoulos N, Volteas N, Leon M, Sowade O, Rulo A, Giannoukas AD, *et al.* The role of venous outflow obstruction in patients with chronic venous dysfunction. *Arch Surg.* 1997; 132:46-51.
114. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, *et al.* Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: Clinical Practice Guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2012; 55:1449-62.
115. Vedantham S, Vesely TM, Parti N, Darcy M, Hovsepian DM, Picus D. Lower venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy. *J Vasc Interv* 2002; 13:1001-8.
116. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J.* 2014; 35:758-64.
117. Blinc A, Francis CW, Trudnowski JL, Carstensen EL. Characterization of ultrasound-potentiated fibrinolysis in vitro. *Blood.* 1993; 81:2636-43.
118. Braaten JV, Goss RA, Francis CW. Ultrasound reversibly disaggregates fibrin fibers. *Thromb Haemost.* 1997; 78:1063-8.
119. Parikh S, Motarjeme A, McNamara T, Raabe R, Hagspiel K, Benenati JF, *et al.* Ultrasound-accelerated thrombolysis for the treatment of deep vein thrombosis: initial clinical experience. *J Vasc Interv Radiol.* 2008; 19:521-8.
120. Motarjeme A. Ultrasound-enhanced thrombolysis. *J Endovasc Ther.* 2007; 14:251-6.
121. Baker R, Samuels S, Benenati JF, Powell A, Uthoff H. Ultrasound-accelerated vs standard catheter-directed thrombolysis - a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol.* 2012; 23:1460-6.
122. Engelberger RP, Spirk D, Willenberg T, Alatri A, Do DD, Baumgartner I, *et al.* Ultrasound-assisted versus conventional catheter-directed thrombolysis for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015; 8:e002027.
123. Gogalniceanu P, Johnston CJ, Khalid U, Holt PJ, Hincliffe R, Loftus IM, *et al.* Indications for thrombolysis in deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009; 38:192-8.
124. Baekgaard N, Klitfod L, Broholm R. Safety and efficacy of catheter-directed thrombolysis. *Phlebology.* 2012; 27:149-54.
125. Lee SH, Kim HK, Hwang JK, Kim SD, Park SC, Kim JI, *et al.* Efficacy of retrievable inferior vena cava filter placement in the prevention of pulmonary embolism catheter-directed thrombectomy for proximal lower-extremity deep vein thrombosis. *Ann Vasc Surg.* 2016; 33:181-6.
126. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, *et al.* Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 383:880-8.
127. Jayaraj A, Meissner M. Impact of graduated compression stockings on the prevention of post-thrombotic syndrome - results of a randomized controlled trial. *Phlebology.* 2015; 30:541-8.

128. Jin YW, Ye H, Li FY, Xiong XZ, Cheng NS. Compression stockings for prevention of postthrombotic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Endovascular Surg.* 2016; 50:328-34.
129. Berntsen CF, Kristiansen A, Akl EA, Sandset PM, Jacobsen EM, Guyatt G, *et al.* Compression stockings for preventing the postthrombotic syndrome in patients with deep vein thrombosis. *Am J Med.* 2016; 129:447:e1-447.e20.
130. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia ML, Arriaga-Nava R, Valencia-Sanchez S, Rosado-Buzzo A, *et al.* Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995; 2:227-29.
131. Jerjes-Sánchez C, Ramírez Rivera A, Arriaga Nava R, Pimentel Morales G. Dosis altas e infusión rápida de estreptoquinasa para el tratamiento de tromboembolia pulmonar masiva. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1993; 63:227-34.
132. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Arriaga-Nava R, Iglesias-Gonzalez S, Gutierrez P, Ibarra-Perez C, *et al.* High dose and short-term streptokinase infusion in patients with pulmonary embolism: prospective with seven-year follow-up trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2001; 12:237-47.
133. Ramirez-Rivera A, Gutierrez-Fajardo P, Jerjes-Sanchez C, Hernandez-Chavez G. Acute right myocardial infarction without significant obstructive coronary lesions secondary to massive pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:80s (una sola página).
134. Jerjes-Sánchez C. *Thrombolysis in pulmonary embolism.* Jerjes-Sánchez C. Editor. In *Thrombolysis in Pulmonary embolism.* Springer Cham Heidelberg, New York Dordrecht, London Springer International Publishing Switzerland, 2015. 175-207.
135. Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism: a debatable indication. *Thromb Haemost.* 2001; 86:444-51.
136. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A. *et al.* Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: Immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1057-63.
137. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, *et al.* Hemodynamic effects of double-bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J.* 1999; 138:39-44.
138. Sharma GV, Folland ED, McIntyre KM, Sasahara AA. Long-term benefit of thrombolytic therapy in patients with pulmonary embolism. *Vascular Med.* 2000; 5:91-5.
139. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999; 99:1325-30.
140. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002; 347:1143-50.
141. Meneveau N, Ming LP, Séronde MF, Mersin N, Schiele F, Caulfield F, *et al.* In-hospital and long-term outcome after sub-massive and massive pulmonary embolism submitted to thrombolytic therapy. *Eur Heart J.* 2003; 24: 1447-54.
142. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, *et al.* Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism; randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet.* 1993; 341: 507-11.
143. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, *et al.* Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010; 125:e82-6.
144. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, *et al.* Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014; 12:459-68.
145. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, *et al.* Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2014; 370:1402-11.
146. Mostafa A, Briasoulis A, Telila T, Belgrave K, Grines C. Treatment of massive or submassive acute pulmonary embolism with catheter-directed thrombolysis. *Am J Cardiol.* 2016; 117:1014-20.
147. Gaba RC, Gundavaram MS, Parvinian A, Knuttinen MG, Minocha J, Owens CA, *et al.* Efficacy and safety of flow-directed pulmonary artery catheter thrombolysis for treatment of submassive pulmonary embolism. *AJR.* 2014; 202:1355-60.
148. Eid-Lidt G, Gaspar J, Sandoval J, de los Santos FD, Pulido T, González H, *et al.* Combined clot fragmentation and aspiration in patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2008; 134:54-60.
149. Kuo WT, Banerjee A, Kim SP, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, *et al.* Pulmonary embolism response to fragmentation, embolectomy, and catheter thrombolysis (PERFECT): Initial results from a prospective multicenter registry. *Chest.* 2015; 148:667-73.
150. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, *et al.* A clinical trial of vena cava filters with prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med.* 1998; 338:409-15.
151. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation.* 2005; 112:416-22.
152. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, *et al.* Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2012; 20:2865-72.
153. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, *et al.* Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 313:1627-35.
154. Fibrinolytic Therapy Trialists (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet.* 1994; 343:311-22. Erratum in: *Lancet.* 1994; 343:742. (una sola página).
155. AIMS Trial Study Group. Effect of intravenous APSAC on mortality after acute myocardial infarction: preliminary report of a placebo controlled clinical trial. *Lancet.* 1988; 1:545-9.
156. EMERAS (Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993; 342:767-72.
157. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988; 2:349-60.
158. Late Assessment of Thrombolytic Efficacy (LATE) study with alteplase 6-24 hours after onset of acute myocardial infarction. *Lancet.* 1993; 342:759-66.
159. Rossi P, Bolognese L. Comparison of intravenous urokinase plus heparin versus heparin alone in acute myocardial infarction: Urochinas per via Sistemica nell'Infarto Miocardico (USIM) Collaborative Group. *Am J Cardiol.* 1991; 68:585-92.

160. The I.S.A.M. Study Group. A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial infarction (I.S.A.M.): mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med.* 1986; 314:1465-71.
161. The GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329:673-82.
162. Van De Werf F, Adgey J, Ardissino D, Armstrong PW, Aylward P, Barbash G, *et al.* Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 doubleblind randomised trial. *Lancet.* 1999; 354:716-22.
163. Grupo Italiano per lo Studio Streptochinasi nell'Infarto Miocardio (GISSI). Long-term effects of intravenous thrombolysis: final report of the GISSI Study. *Lancet.* 1987; 2:871-4.
164. Topol EJ, Ohman EM, Armstrong PW, Wilcox R, Skene AM, Aylward P, *et al.* Survival outcomes 1 year after reperfusion therapy with either alteplase or reteplase for acute myocardial infarction results from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) III Trial. *Circulation.* 2000; 102:1761-5.
165. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, *et al.* Impact of time to treatment on mortality after pre-hospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation.* 2003; 108:2851-6.
166. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, *et al.* Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation.* 2006; 114:2019-25.
167. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leizorovicz A, Steg G, McFadden EP, Dubien PY, *et al.* Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction: a randomised study. *Lancet.* 2002; 360:825-9.
168. Widimský P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, *et al.* Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. *Eur Heart J.* 2007; 28:679-84.
169. Widimský P, Budesinský T, Vorác D, Groch L, Zelízko M, Aschermann M, *et al.* Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial - PRAGUE-2. *Eur Heart J.* 2003; 24:94-104.
170. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, *et al.* Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2013; 368:1379-87.
171. Nielsen PH, Terkelsen CJ, Nielsen TT, Thuesen L, Krusell LR, Thayssen P, *et al.* System delay and timing of intervention in acute myocardial infarction (from the Danish Acute Myocardial Infarction-2 [DANAMI-2] trial). *Am J Cardiol.* 2011; 108:776-81.
172. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *Eur Heart J.* 2006; 27:779-88.
173. The TIMI IIIA Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit coronary lesion in patients presenting with ischemic cardiac pain at rest: results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation.* 1993; 87:38-52.
174. Barrabés JA, Figueras J, Moure C, Cortadellas J, Soler-Soler J. Prognostic value of lead aVR in patients with a first non-ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108:814-9.
175. Sgarbossa EB, Pinski SL, Barbagelata A, Underwood DA, Gates KB, Topol EJ, *et al.* Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in presence of left bundle-branch block. *N Engl J Med.* 1996; 334:481-7.
176. Sgarbossa EB, Pinski SL, Topol EJ, Califf RM, Barbagelata A, Goodman SG, *et al.* Acute myocardial infarction and complete bundle branch block at hospital admission: clinical characteristics and outcome in the thrombolytic era. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:105-10.
177. Neeland IJ, Kontos MC, de Lemos JA. Evolving considerations in the management of patients with left bundle branch block and suspected myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:96-105.
178. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1993; 329:1615-22.
179. Van de Werf F, Cannon CP, Luyten A, Houbracken K, McCabe CH, Berioli S, *et al.* Safety assessment of single-bolus administration of TNK tissue-plasminogen activator in acute myocardial infarction: the ASSENT-1 trial. *Am Heart J.* 1999; 137:786-91.
180. Martínez Sánchez C, Domínguez JL, Aguirre Sánchez J, Carrillo J, Chuquiure Valenzuela E, Franco J, *et al.* Tratamiento del infarto agudo al miocardio con rt-PA en 60 minutos. Estudio Cooperativo. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1997; 67:126-31.
181. Armstrong PW, Zheng Y, Westerhout CM, Rosell-Ortiz F, Sinnaeve P, Lambert Y, *et al.* Reduced dose tenecteplase and outcomes in elderly ST-segment elevation myocardial infarction patients: Insights from the STRategic Reperfusion Early After Myocardial infarction trial. *Am Heart J.* 2015; 169: 890-8.e1.
182. Holmes DR Jr, Bates ER, Kleiman NS, Sadowski Z, Horgan JH, Morris DC, *et al.* Contemporary reperfusion therapy for cardiogenic shock: the GUSTO-I trial experience. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:668-74.
183. Hochman JS, Boland J, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J, *et al.* Current spectrum of cardiogenic shock and effect of early revascularization on mortality: results of an international registry. *Circulation.* 1995; 91:873-81.
184. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, *et al.* Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999; 341: 625-34.
185. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodziniski J, Paczek P, *et al.* Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). *Am J Cardiol.* 2011; 107:501-8.
186. Schröder K, Wegscheider K, Zeymer U, Neuhaus KL, Schröder R. Extent of ST-segment deviation in the single ECG lead of maximum deviation present 90 or 180 minutes after start of thrombolytic therapy best predicts outcome in acute myocardial infarction. *Z Kardiol.* 2001; 90:557-67.
187. Zeymer U, Schröder K, Wegscheider K, Senges J, Neuhaus KL, Schröder R. ST resolution in a single electrocardiographic lead: a simple and accurate predictor of cardiac mortality in patients with fibrinolytic therapy for acute ST elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005; 149:91-7.
188. Cantor WJ, Fitchett D, Borgundvaag B, Ducas J, Heffernan M, Cohen EA, *et al.* Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2009; 360:2705-18.
189. Di Mario C, Dudek D, Piscione F, Mielecki W, Savonitto S, Murena E, *et al.* Immediate angioplasty versus standard therapy

- with rescue angioplasty after thrombolysis in the Combined Abciximab REteplase Stent Study in Acute Myocardial Infarction (CARESS-in-AMI): An open, prospective, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2008; 371:559-68.
190. Bohmer E, Hoffmann P, Abdelnoor M, Arnesen H, Halvorsen S. Efficacy and safety of immediate angioplasty versus ischemia-guided management after thrombolysis in acute myocardial infarction in areas with very long transfer distances results of the NORDISTEMI (NORwegian study on District treatment of ST-elevation myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:102-10.
 191. Fernández-Avilés F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, Vázquez N, Blanco J, Alonso-Briales J, *et al*. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004; 364:1045-53.
 192. Danchin N, Puymirat E, Steg PG, Goldstein P, Schiele F, Belle L, *et al*. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-Elevation and Non- ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) 2005 Cohort. *Circulation*. 2014; 129:1629-36.
 193. Sinnaeve PR, Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Lambert Y, *et al*. ST-segment-elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention: Strategic Reperfusion Early After Myocardial Infarction (STREAM) 1-year mortality follow-up. *Circulation*. 2014; 130:1139-45.
 194. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, *et al*. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2005; 353:2758-68.
 195. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, Talley JD, Cernigliaro C, Steg G, *et al*. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90:2280-4.
 196. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005; 366:1607-21.
 197. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, López-Sendón JL, Montalescot G, Theroux P, *et al*. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005; 352:1179-89.
 198. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 324:71-86. Erratum in: *BMJ* 2002; 324:141. (una sola página).
 199. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL, *et al*. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005; 95:1218-22.
 200. Steinhubl SR, Bhatt DL, Brennan DM, Montalescot G, Hankey GJ, Eikelboom JW, *et al*. Aspirin to prevent cardiovascular disease: the association of aspirin dose and clopidogrel with thrombosis and bleeding. *Ann Intern Med*. 2009; 150:379-86.
 201. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al*. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2008; 29:2909-45.
 202. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, *et al*. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2006; 354:1477-88.
 203. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*. 2001; 358:605-13.
 204. Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, *et al*. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation*. 2001; 104:648-52.
 205. Antman EM, Louwerenburg HW, Baars HF, Wesdorp JC, Hamer B, Bassand JP, *et al*. Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 23 Trial. *Circulation*. 2002; 105:1642-9. Erratum in: *Circulation*. 2002; 105:2799. (una sola página).
 206. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, Peters RJ, Fox KA, Avezum A, *et al*. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. *Eur Heart J*. 2009; 30:900-7.
 207. Barnathan ES, Schwartz JS, Taylor L, Laskey WK, Kleaveland JP, Kussmaul WG, *et al*. Aspirin and dipyridamole in the prevention of acute coronary thrombosis complicating coronary angioplasty. *Circulation*. 1987; 76:125-34.
 208. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, *et al*. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2010; 363:930-42. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010; 363:1585. (una sola página).
 209. Patti G, Bárczi G, Orlic D, Mangiacapra F, Colonna G, Pasceri V, *et al*. Outcome comparison of 600- and 300-mg loading doses of clopidogrel in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: results from the ARMYDA-6 MI (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty-Myocardial Infarction) randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58:1592-9.
 210. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, *et al*. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010; 376:1233-43.
 211. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, *et al*. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; 357:2001-15.
 212. Steg PG, James S, Harrington RA, Ardissino D, Becker RC, Cannon CP, *et al*. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with ST-elevation acute coronary syndromes intended for reperfusion with primary percutaneous coronary intervention: a Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial subgroup analysis. *Circulation*. 2010; 122:2131-41.
 213. Montalescot G, Wiviott SD, Braunwald E, Murphy SA, Gibson CM, McCabe CH, *et al*. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 723-31.
 214. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, Goldstein P, *et al*. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet*. 2011; 378:693-703.

215. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, *et al.* Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006; 295:1519-30.
216. Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermans T, Dill T, Funck RC, van Werkum W, *et al.* Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty (On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372: 537-46.
217. Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, *et al.* Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2010; 31:35-49.
218. De Luca G, Bellandi F, Huber K, Noc M, Petronio AS, Arntz HR, *et al.* Early glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary angioplasty-abciximab long-term results (EGYPT-ALT) cooperation: individual patient's data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2011; 9:2361-70.
219. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet.* 2006; 367:569-78.
220. Rakowski T, Siudak Z, Dziewierz A, Birkemeyer R, Legutko J, Mielecki W, *et al.* Early abciximab administration before transfer for primary percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction reduces 1-year mortality in patients with high-risk profile. Results from EUROTRANSFER registry. *Am Heart J.* 2009; 158:569-75.
221. Montalescot G, Ellis SG, de Belder MA, Janssens L, Katz O, Pluta W, *et al.* Enoxaparin in primary and facilitated percutaneous coronary intervention A formal prospective nonrandomized substudy of the FINESSE trial (Facilitated Intervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events). *JACC Cardiovasc Interv.* 2010; 3:203-12.
222. Martínez-Ríos MA, Rosas M, González H, Peña-Duque MA, Martínez-Sánchez C, Gaspar J, *et al.* Comparison of reperfusion regimens with or without tirofiban in ST- elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004; 93:280-7.
223. Sørensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jørgensen C, *et al.* Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009; 374:1967-74.
224. Bhatt DL, Hulot JS, Moliterno DJ, Harrington RA. Antiplatelet and anticoagulation therapy for acute coronary syndromes. *Circ Res.* 2014; 114:1929-43.
225. Vardi M, Debidda M, Bhatt DL, Mauri L, Cannon CP. Evolving antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: results from a survey among US cardiologists. *Clin Cardiol.* 2014; 37:103-7.
226. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 381:1107-15.
227. Fiedler KA, Maeng M, Mehilli J, Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Sibbing D, *et al.* Duration of triple therapy in patients requiring oral anticoagulation after drug-eluting stent implantation: the ISAR-TRIPLE trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65:1619-29.
228. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, *et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J.* 2014; 35:3155-79.
229. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet.* 1992; 339:589-94.
230. Hornig CR, Brainin M, Mast H. Cardioembolic stroke: results from three current stroke data banks. *Neuroepidemiology.* 1994; 13:318-23.
231. Arboix A, Alió J. Cardioembolic stroke: Clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev.* 2010; 6:150-61.
232. Weir, NU. An update on cardioembolic stroke. *Postgrad Med J.* 2008; 84:133-42.
233. Cantú-Brito C, Ruiz-Sandoval JL, Murillo-Bonilla LM, Chiquete E, León-Jiménez C, Arauz A, *et al.* Acute care and one-year outcome of Mexican patients with first-ever acute ischemic stroke: the PREMIER study. *Rev Neurol.* 2010; 51:641-9.
234. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurol.* 2003; 2:177-88.
235. Henninger N, Goddeau RP Jr, Karmarkar A, Helenius J, McManus DD. Atrial fibrillation is associated with a worse 90-day outcome than other cardioembolic stroke subtypes. *Stroke.* 2016; 47:1486-92.
236. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014; 129:837-47.
237. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010; 137:263-72.
238. Lane DA, Lip GY. Use of the CHA(2)DS(2)-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2012; 126:860-5.
239. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010; 138:1093-100.
240. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007; 146:857-67.
241. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, *et al.* Dabigatran antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have. *N Engl J Med.* 2009; 361:1139-51.
242. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, *et al.* Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:981-92.
243. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, *et al.* Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:883-91.
244. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, *et al.* Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013; 369:2093-104.
245. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014; 383:955-62.

246. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, Cools F, Fitzmaurice DA, Fox KA, *et al.* Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *Eur Heart J.* 2016; 37:2882-9.
247. Savino JA 3rd, Halperin JL. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? The CHA2 DS2-VASc 1 conundrum: Decision making at the lower end of the risk spectrum. *Circulation.* 2016; 133:1504-11.
248. Lip GY, Nielsen PB. Should patients with atrial fibrillation and 1 stroke risk factor (CHA2DS2-VASc Score 1 in men, 2 in women) be anticoagulated? Yes: Even 1 stroke risk factor confers a real risk of stroke. *Circulation.* 2016; 133:1498-503.
249. Yao X, Abraham NS, Alexander GC, Crown W, Montori VM, Sangaralingham LR, *et al.* Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5:e00374.
250. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet.* 1994; 343:687-91.
251. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, *et al.* Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370:493-503.
252. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD006186.
253. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, *et al.* Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2006; 367:1903-12.
254. Connolly S, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, *et al.* Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 364:806-17.
255. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51:1049-59.
256. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006; 368:1005-11.
257. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest.* 2001; 119:220S-227S.
258. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kapteitein AP, Mack MJ, *et al.* Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 2013; 369:1206-14.
259. Schwalm JD, Ahmad M, Salehian O, Eikelboom JW, Natarajan MK. Warfarin after anterior myocardial infarction in current era of dual antiplatelet therapy: a randomized feasibility trial. *J Thromb Thrombolysis.* 2010; 30:127-32.
260. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22:1004-9.
261. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2002; 347:969-74.
262. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, *et al.* Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation.* 2009; 119:1616-24.
263. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, *et al.* Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med.* 2012; 366:1859-69.
264. Kumar G, Goyal MK. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22:1279-87.
265. Lee M, Saver JL, Hong KS, Wu HC, Ovbiagele B. Risk-benefit profile of warfarin versus aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm: a meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2013; 6:287-92.
266. Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, Reeves MJ, Olson DM, *et al.* Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA.* 2012; 307:2600-8.
267. Hankey GJ, Norrving B, Hacke W, Steiner T. Management of acute stroke in patients taking novel oral anticoagulants. *Int J Stroke* 2014; 9:627-32.
268. Rozeman AD, Wermer MJ, Lycklama à Nijeholt GJ, Dippel DW, Schonewille WJ, Boiten J, *et al.* Safety of intra-arterial treatment in acute ischaemic stroke patients on oral anticoagulants. A cohort study and systematic review. *Eur J Neurol.* 2016; 23:290-6.
269. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, *et al.* Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015; 17:1467-507.
270. Fang MC, Go AS, Chang Y, Hylek EM, Henault LE, Jensvold NG, *et al.* Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med.* 2007; 120:700-5.
271. Purrucker JC, Haas K, Rizos T, Khan S, Wolf M, Hennerici MG, *et al.* Early clinical and radiological course, management, and outcome of intracerebral hemorrhage related to new oral anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2016; 73:169-77.
272. Staykov D, Huttner HB, Köhrmann M, Bardutzky J, Schellinger PD. Novel approaches to the treatment of intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2010; 5:457-65.
273. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, *et al.* Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015; 313:824-36.
274. Lange J, Thiel C, Thiel K, Klingert W, Klingert K, Königsrainer A, *et al.* Acceleration of dabigatran elimination by activated charcoal perfusion and hemodialysis in a pig model. *Blood.* 2012; 120:2272. (una sola página).
275. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, W iens BL, *et al.* Andexanet alfa for reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med.* 2015; 373:2413-24.
276. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, *et al.* A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med.* 2013; 19:446-51.
277. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. *Thromb Haemost.* 2015; 113:931-42.
278. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke.* 1984; 15:779-89.

279. Robinson AA, Ikuta K, Soverow J. Anticoagulation for the acute management of ischemic stroke. *Yale J Biol Med.* 2014; 87:199-206.
280. Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; CD000024.
281. Teal PA, Pessin MS. Hemorrhagic transformation. The spectrum of ischemia-related brain hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1992; 3:601-10.
282. Kelley RE, Berger JR, Alter M, Kovacs AG. Cerebral ischemia and atrial fibrillation: prospective study. *Neurology.* 1984; 34:1285-91.
283. Celik Y, Utku U, Asil T, Balci K. Factors affecting haemorrhagic transformation in middle cerebral artery infarctions. *J Clin Neurosci.* 2004; 11:656-8.
284. Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, Caso V, Becattini C, Marcheselli S, *et al.* Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation effect of anticoagulation and its timing: The RAF Study. *Stroke.* 2015; 46:2175-82.
285. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJ, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, *et al.* Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44:870-947.
286. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, Baharoglu MI, Samarasakera N, Werring DJ, *et al.* Variation in restarting anti-thrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014; 45:2643-8.
287. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting anticoagulant treatment after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation and the impact on recurrent stroke, mortality, and bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation.* 2015; 132:517-25.
288. Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, *et al.* Use of antithrombotic therapy and long-term clinical outcome among patients surviving intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2016; 47:1837-43.
289. Poli D, Antonucci E, Dentali F, Erba N, Testa S, Tiraferri E, *et al.* Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology.* 2014; 82:1020-6.
290. Gathier CS, Algra A, Rinkel GJ, van der Worp HB. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. *Cerebrovasc Dis.* 2013; 36:33-7.
291. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* 2010; 17:197-218.
292. Nentwich LM. Diagnosis of acute ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am.* 2016; 34:837-59.
293. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Stroke: National Clinical Guideline for Diagnosis and Initial Management of Acute Stroke and Transient Ischaemic Attack (TIA). Consultado el 16 de noviembre de 2016. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0009998/>
294. Hill MD, Buchan AM. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ.* 2005; 172:1307-12.
295. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis).* 2016; 22:1399-1423.
296. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, *et al.* Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22:1534-42.
297. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, *et al.* Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012; 379:2364-72.
298. Norrving B, International Society of Internal Medicine; European Stroke Council; International Stroke Society; WHO Regional Office for Europe. The 2006 Helsingborg Consensus Conference on European Stroke Strategies: Summary of conference proceedings and background to the 2nd Helsingborg Declaration. *Int J Stroke.* 2007; 2:139-43.
299. Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, *et al.* Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia.* 2014; 29:102-22.
300. Benavente L, Calleja S. Código ictus. ¿Podríamos mejorar los tiempos? Réplica. *Neurología.* 2016. In Press. Consultado el 16 de noviembre de 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.08.007>
301. Benavente L, Villanueva MJ, Vega P, Casado I, Vidal JA, Castano B, *et al.* Code stroke in Asturias. *Neurologia.* 2016; 31:143-8.
302. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, *et al.* Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363:768-74.
303. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995; 333:1581-88.
304. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, *et al.* Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008; 359:1317-29.
305. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, *et al.* Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study. *Lancet.* 2007; 369:275-82.
306. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, Dennis M, Cohen G, Murray G, *et al.* The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379:2352-63.
307. Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, Grond M, Larrue V, Lindsberg PJ, *et al.* Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old. *Stroke.* 2010; 41:2568-74.
308. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, *et al.* Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016; 47:581-641.
309. Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guylor P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82:712-7.
310. Janjua N, Nasar A, Lynch JK, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke in children: data from the nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2007; 38:1850-4.
311. Amlie-Lefond C, deVeber G, Chan AK, Benedict S, Bernard T, Carpenter J, *et al.* Use of alteplase in childhood arterial ischaemic stroke: a multicentre, observational, cohort study. *Lancet Neurol.* 2009; 8:530-6.
312. Lehman LL, Kleindorfer DO, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Kissela BM, *et al.* Potential eligibility for recombinant tissue plasminogen activator therapy in children: a population-based study. *J Child Neurol.* 2011; 26:1121-5.

313. Demchuk AM, Tanne D, Hill MD, Kasner SE, Hanson S, Grond M, *et al.* Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. *Neurology*. 2001; 57:474-80.
314. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. *Stroke*. 1997; 28:2119-25.
315. D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, Di Benedetto N, Realmuto S, Valentino F, *et al.* Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014; 23:649-54.
316. The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*. 1997; 28:2109-18.
317. Steffenhagen N, Hill MD, Poppe AY, Buchan AM, Coutts SB. Should you thrombolysse all or any stroke patients with baseline National Institutes of Health stroke scale scores < or = 5? *Cerebrovasc Dis*. 2009; 28:201-2.
318. Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB, Engelhorn T, Struffert T, Kollmar R, *et al.* Safety and outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27:160-6.
319. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, Cox M, Olson DM, Hernandez AF, *et al.* Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from Get With The Guidelines-Stroke. *Stroke*. 2011; 42:3110-5.
320. Balucani C, Levine SR. Mild stroke and rapidly improving symptoms: it's not always a happy ending. *Stroke*. 2011; 42:3005-7.
321. Alexandrov AV, Felberg RA, Demchuk AM, Christou I, Burgin WS, Malkoff M, *et al.* Deterioration following spontaneous improvement: sonographic findings in patients with acutely resolving symptoms of cerebral ischemia. *Stroke*. 2000; 31:915-9.
322. Nedeltchev K, Schwegler B, Haefeli T, Brekenfeld C, Gralla J, Fischer U, *et al.* Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms. *Stroke*. 2007; 38:2531-5.
323. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, Brodt TG, Toni D, Grotta JC, *et al.* Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet*. 2010; 375:1695-703.
324. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, *et al.* Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA*. 2014; 311:1632-40.
325. Li Y, Margraf J, Kluck B, Jenny D, Castaldo J. Thrombolytic therapy for ischemic stroke secondary to paradoxical embolism in pregnancy: a case report and literature review. *Neurologist*. 2012; 18:44-8.
326. Tassi R, Acampa M, Marotta G, Cioni S, Guideri F, Rossi S, *et al.* Systemic thrombolysis for stroke in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 2013; 31:448.e1-3.
327. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, Messe SR. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38:1639-40.
328. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, Bluhmki E, Lyden P, Meretoja A, *et al.* Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke*. 2013; 44:727-33.
329. Mazya M, Egado JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, *et al.* Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke*. 2012; 43:1524-31.
330. Brunner F, Tomandl B, Schroter A, Mellinghoff C, Haldenwanger A, Hildebrandt H, *et al.* Hemorrhagic complications after systemic thrombolysis in acute stroke patients with abnormal baseline coagulation. *Eur J Neurol*. 2011; 18:1407-11.
331. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, Atula S, Arto V, Curtze S, *et al.* Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke*. 2010; 41:1450-8.
332. Albers GW, Bates VE, Clark WM, Bell R, Verro P, Hamilton SA. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*. 2000; 283:1145-50.
333. Lopez-Yunez AM, Bruno A, Williams LS, Yilmaz E, Zurrú C, Biller J. Protocol violations in community-based rTPA stroke treatment are associated with symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32:12-6.
334. Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, Kiphuth IC, Schwab S, Köhrmann M. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of 'minor stroke'. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32:177-85.
335. Khatri P, Taylor RA, Palumbo V, Rajajee V, Katz JM, Chalela JA, *et al.* The safety and efficacy of thrombolysis for strokes after cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:906-11.
336. Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36:34-40.
337. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, *et al.* Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 31:123-9.
338. Power A, Epstein D, Cohen D, Bathula R, Devine J, Kar A, *et al.* Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35:45-52.
339. Fugate JE, Rabinstein AA. Absolute and relative contraindications to IV rt-PA for acute ischemic stroke. *Neurohospitalist*. 2015; 5:110-21.
340. Mannucci PM, Tripodi A. Hemostatic defects in liver and renal dysfunction. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012; 2012:168-73.
341. Kwaan HC. Double hazard of thrombophilia and bleeding in leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:151-7.
342. Matute MC, Masjuan J, Egado JA, Fuentes B, Simal P, Diaz-Otero F, *et al.* Safety and outcomes following thrombolytic treatment in stroke patients who had received prior treatment with anticoagulants. *Cerebrovasc Dis*. 2012; 33:231-9.
343. Kim YD, Lee JH, Jung YH, Choi HY, Nam CM, Yang JH, *et al.* Safety and outcome after thrombolytic treatment in ischemic stroke patients with high-risk cardioembolic sources and prior subtherapeutic warfarin use. *J Neurol Sci*. 2010; 298:101-5.
344. Seet RC, Zhang Y, Moore SA, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Subtherapeutic international normalized ratio in warfarin-treated patients increases the risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke*. 2011; 42:2333-5.
345. Levin D, Smith DB, Cumbler E, Carter J, Glasheen JJ, Jones W. Warfarin therapy does not increase risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in eligible patients after intravenous thrombolysis. *Arch Neurol*. 2011; 68:135; author reply 135-6.
346. Prabhakaran S, Rivolta J, Vieira JR, Rincon F, Stillman J, Marshall RS, *et al.* Symptomatic intracerebral hemorrhage among eligible warfarin-treated patients receiving intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2010; 67:559-63.
347. Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, Kirchmayr M, Zangerle A, Knoflach M, *et al.* Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis. *Neurology*. 2012; 79:31-8.
348. Miedema I, Luijckx GJ, De Keyser J, Koch M, Uyttenboogaart M. Thrombolytic therapy for ischaemic stroke in patients using

- warfarin: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83:537-40.
349. Vergouwen MD, Casaubon LK, Swartz RH, Fang J, Stampelcoski M, Kapral MK, *et al*. Subtherapeutic warfarin is not associated with increased hemorrhage rates in ischemic strokes treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2011; 42:1041-5.
 350. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: A new oral thrombin inhibitor. *Circulation*. 2011; 123:1436-50.
 351. Matute MC, Guillán M, Garcia-Caldentey J, Buisan J, Aparicio M, Masjuan J, *et al*. Thrombolysis treatment for acute ischaemic stroke in a patient on treatment with dabigatran. *Thromb Haemost*. 2011; 106:178-9.
 352. De Smedt A, De Raedt S, Nieboer K, De Keyser J, Brouns R. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient treated with dabigatran. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30:533-4.
 353. Casado-Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Jiménez-Caballero PE, Calle-Escobar ML, Romero-Sevilla RM. Fatal intracerebral hemorrhage associated with administration of recombinant tissue plasminogen activator in a stroke patient on treatment with dabigatran. *Cerebrovasc Dis*. 2011; 32:614-5.
 354. Lee VH, Connors JJ, Prabhakaran S. Intravenous thrombolysis in a stroke patient taking dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012; 21:916.e11-2.
 355. Blommel ML, Blommel AL. Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *Am J Health Syst Pharm*. 2011; 68:1506-19.
 356. Gawehn A, Ayari Y, Heuschkel C, Kaste M, Kermer P. Successful thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator after antagonizing dabigatran by idarucizumab: a case report. *J Med Case Rep*. 2016; 10:269:1-3. DOI 10.1186/s13256-016-1050-0
 357. Afilalo J, Roy AM, Eisenberg MJ. Systematic review of fibrinolytic-facilitated percutaneous coronary intervention: Potential benefits and future challenges. *Can J Cardiol*. 2009; 25:141-8.
 358. Dorfman TA, Aqel R. Regional pericarditis: A review of the pericardial manifestations of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2009; 32:115-20.
 359. Kremen SA, Wu MN, Ovbiagele B. Hemopericardium following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20:478-9.
 360. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, Grotta JC. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology*. 1998; 50:1857-9.
 361. Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, Gelfand JM, Kim AS, Smith WS, *et al*. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*. 2010; 13:261-2.
 362. Karlinski M, Kobayashi A, Litwin T, Sobolewski P, Fryze W, Romanowicz S, *et al*. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients not fully adhering to the European licence in Poland. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46:3-14.
 363. Indredavik B, Bakke F, Solberg R, Rokseth R, Haaheim LL, Holme I. Benefit of a stroke unit: A randomized controlled trial. *Stroke*. 1991; 22:1026-31.
 364. Diez-Tejedor E, Fuentes B. Acute care in stroke: Do stroke units make the difference? *Cerebrovasc Dis*. 2001; 11:31-9.
 365. Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, Demchuk AM, Kasner S. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17:331-3.
 366. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, *et al*. The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008; 71:1417-23.
 367. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, Reeves M, Liang L, Olson DM, *et al*. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012; 43:2293-9.
 368. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, *et al*. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN score. *Ann Neurol*. 2012; 71:634-41.
 369. Strbian D, Meretoja A, Ahlhelm FJ, Pitkaniemi J, Lyrer P, Kaste M, *et al*. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The DRAGON score. *Neurology*. 2012; 78:427-32.
 370. Saposnik G, Guzik AK, Reeves M, Ovbiagele B, Johnston SC. Stroke Prognostication using Age and NIH Stroke Scale: SPAN-100. *Neurology*. 2013; 80:21-8.
 371. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, Menon B, Bal S, Kochar P, *et al*. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: Real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41:2254-8.
 372. Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, Ferro JM, Ferreira JJ, Costa J. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 353:i1754.
 373. Ding D. Endovascular mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: a new standard of care. *J Stroke*. 2015; 17:123-6.
 374. Puñal-Riobóo J, Atienza G, Blanco M. Safety and efficacy of mechanical thrombectomy using stent retrievers in the endovascular treatment of acute ischaemic stroke: A systematic review. *Interv Neurol*. 2015; 3:149-64.
 375. Badhiwala JH, Nassiri F, Alhazzani W, Selim MH, Farrokhyar F, Spears J, *et al*. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke: A meta-analysis. *JAMA*. 2015; 314:1832-43.
 376. Ferri CP, Buehler A, Flato UA, Puglia Junior P, Fernandes JG. Endovascular thrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2016; 74:67-74.
 377. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, *et al*. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387:1723-31.
 378. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, *et al*. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:3020-35.
 379. Gobin YP, Starkman S, Duckwiler GR, Grobelny T, Kidwell CS, Jahan R, *et al*. MERCI 1: A phase 1 study of mechanical embolus removal in cerebral ischemia. *Stroke*. 2004; 35:2848-54.
 380. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, *et al*. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2285-95.
 381. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, *et al*. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296-306.
 382. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, *et al*. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:1019-30.
 383. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, *et al*. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015; 372:1009-18.
 384. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, *et al*. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: Final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008; 39:1205-12.
 385. Alshekhlee A, Pandya DJ, English J, Zaidat OO, Mueller N, Gupta R, *et al*. Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: Literature review. *Neurology*. 2012; 79:S126-34.

Archivos de Cardiología de México

NORMAS PARA AUTORES

CATEGORÍAS DE TRABAJOS

La revista Archivos de Cardiología de México recibe trabajos originales en español y en inglés, sobre temas cardiovasculares dentro de las siguientes categorías:

Categorías
<ul style="list-style-type: none">• Editoriales*• Comentarios Editoriales*• Artículos de Investigación• Cartas Científicas• Artículos de Revisión• Artículos de Opinión• Artículos Especiales*• Imágenes en Cardiología• Cartas al Editor

*Sólo por invitación

De ser aceptados, los Editores se reservan todos los derechos de publicación, por lo que cualquier reproducción parcial o total del texto o ilustraciones, requiere autorización previa de los Editores.

Archivos de Cardiología de México sigue las recomendaciones de uniformización de manuscritos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, de acuerdo con su última actualización (6ª edición www.icmje.org).

PREPARACIÓN Y ENVÍO DE MANUSCRITOS

1. Los manuscritos deberán enviarse a través del **sistema de gestión electrónica** a la dirección: <http://ees.elsevier.com/acmx/>
2. El autor responsable de la correspondencia deberá adjuntar la "Lista de Cotejo y Consentimiento de Autoría" con la firma de cada uno de los autores.
3. Todo el trabajo (incluyendo página frontal, resúmenes y títulos de figuras) deberá estar escrito a doble espacio, en formato tamaño carta (28 x 21.5 cm) y con márgenes de 2.5 cm.
4. Todas las hojas deben ir numeradas (arabigos).

1. Página frontal

Deberá contener:

- Título del trabajo, se recomienda que sea breve y descriptivo.
- Los autores serán mencionados con su nombre de pila más un apellido, poner guión si se pone el segundo apellido.
- Añadir "y" antes del último autor.
- Las **filiaciones** serán referidas con letras (^{a, b, c, etcétera}), como superíndices.

Se pondrán los superíndices y posteriormente el signo de puntuación. *Ejemplo:* Antonio Morales^a, Pedro Becerra^b y Carlos González^c.

- Las **filiaciones** se deberán poner en el orden siguiente: Unidad, Servicio, Departamento o División / Hospital / Facultad y Universidad / Ciudad, Provincia, País. **No** se pondrán cargos en las **filiaciones** de los autores.
- Se pondrá asterisco en el autor para correspondencia.
- La correspondencia llevará dirección postal y correo electrónico. **No** se pondrá nuevamente el nombre del autor.

2. Resúmenes

Para los **Artículos de Investigación Original** se consignarán obligadamente un resumen en español y uno en inglés, estructurados de la siguiente manera:

Español	Inglés
Título	<i>Title</i>
Objetivo	<i>Objective</i>
Método	<i>Methods</i>
Resultados	<i>Results</i>
Conclusiones	<i>Conclusion</i>
Conteo de palabras	<i>Word count</i>
Palabras clave	<i>Keywords</i>

Para los **Artículos de Revisión**, el resumen debe estar escrito en español e inglés, estructurados como sigue:

Español	Inglés
Título	<i>Title</i>
Resumen	<i>Abstract</i>
Conteo de palabras	<i>Word count</i>
Palabras clave	<i>Keywords</i>

Deberán ser escritos en forma comprensible para que el lector encuentre en él una síntesis adecuada del trabajo.

- No usar citas bibliográficas.
- Serán concisos (máximo 250 palabras).
- Al final de los resúmenes en español y en inglés, se anotarán de tres a seis palabras clave.
- Para el texto en inglés, le recomendamos que se asesore con un traductor experto.
- No se desarrollarán acrónimos en las **PALABRAS CLAVES** o **KEYWORDS**.
- Las palabras claves en español e inglés deben ir separadas por punto y coma, y al finalizar no se debe cerrar con punto final.

- Los decimales se escribirán con punto.
- Los unidades de miles deberán llevar un espacio.

Puede encontrar ayuda para seleccionar algunas **palabras clave** en la **Biblioteca Virtual en Salud**, que es un vocabulario dinámico de descriptores, especializado en palabras MeSH reguladas por el National Library of Medicine: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>

3. Formato del contenido del manuscrito

3.1 Artículo de investigación,

constará de los siguientes apartados:

1. Introducción
2. Métodos
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusiones
6. Bibliografía
7. Tablas
8. Títulos de figuras
9. Figuras

Las **abreviaturas** serán explicadas la primera vez que se empleen, y se utilizarán a lo largo de todo el manuscrito.

3.2 Cartas Científicas

Se consideran para esta sección aquellos artículos de investigación clínica, que incluyan un grupo reducido de pacientes o resultados preliminares de investigación básica. Requisitos: enviar al artículo a doble espacio con una página frontal de acuerdo a las especificaciones descritas para los Artículos Originales con un máximo de seis autores. El título debe ir en español e inglés. No debe llevar resúmenes, ni apartados ni encabezados. La extensión máxima de todo el artículo no debe ser mayor de 1 200 palabras e incluir hasta diez referencias, así como no exceder de dos entre tablas y figuras.

Constará de las siguientes partes:

1. Presentación del caso
2. Bibliografía
3. Tablas
4. Títulos de figuras
5. Figuras

4. Financiamiento, conflicto de intereses y agradecimientos

En cada artículo debe aparecer SIEMPRE una sección de aclaraciones al final del texto, antes de la lista de la Bibliografía, utilizando las siguientes categorías:

- 4.1 **Financiamiento** (obligatorio): si no hay se pondrá la palabra: "Ninguno"

4.2 **Conflicto de intereses** (obligatorio): si no lo hay, se pondrá la frase: “*El autor (o autores si son más de uno) declara (o declaran) no tener ningún conflicto de intereses*”.

4.3 **Agradecimientos** (opcional).

5. Bibliografía

Es importante **NO** utilizar la herramienta automática de Word para poner la bibliografía. Se enumerarán por orden de aparición en el texto, con la acotación respectiva en superíndice (sin paréntesis, sin espacios y con guiones cuando se trate de rangos), deben ir antes de los signos de puntuación si es el caso.

5.1 Artículos

a) Apellidos e iniciales de los seis primeros autores, si son más agregar *et al.* (punto). b) Título del artículo (punto). c) Nombre de la revista abreviado (punto). d) Año (punto y coma). e) Número de volumen. f) Primera y última página. Cuando se trate de una sola página, favor de agregar al final la leyenda “(una sola página)” y poner punto final.

Observar que una palabra se iniciará con mayúsculas sólo cuando sea necesario. Evitar comas y puntos entre apellidos e iniciales. Los nombres de las revistas deberán abreviarse como se indica en el Index Medicus. Favor de cuidar que el rango del número de páginas que ocupa un artículo se escriba abreviado, obviando los números que se repiten.

Ejemplo: Chávez I, Dorbercker N, Celis A. Valor diagnóstico de los angiocardiógramas obtenidos por inyección directaintracardiaca a través de una sonda. Arch Inst Cardiol Méx. 1947; 17:121-54.

5.2 Libros

a) Apellidos e iniciales de los seis primeros autores. b) Título y subtítulo. c) Edición (si no es la primera). d) Ciudad.

e) Casa editorial. f) Año. g) Páginas, si es necesario.

Ejemplo: Fishleder BL. Exploración cardiovascular y fonomecanocardiografía clínica. 2ª ed. México. La Prensa Médica Mexicana. 1978.

5.3 Capítulo de libro

a) Apellidos e iniciales de los seis primeros autores del capítulo si son más agregar *et al.* b) Título del capítulo. c) Palabra “En/In:” d) Apellidos e iniciales de editores, autores o recopiladores del libro seguido de la “(Editor/ Editores)”. e) Título del libro. f) Edición (si no es la primera). g) Ciudad. h) Casa editorial. i) Año. j) Páginas.

Ejemplo: Fish Ch. Electrocardiography. In: Braunwald E (Editor). Heart Disease. Vol 1. 5ª ed. Philadelphia. W.B. Saunders Co., 1997. 108-45.

5.4 Citas en internet

Citar la dirección URL completa de la página web incluyendo protocolo, nombre del sitio, dirección del documento y nombre del documento, con la fecha de consulta. (*Ejemplo:* Consultado el 10 de julio de 2011. <http://www.apa.org/monitor/octoo/workplace.html>).

6. Figuras y tablas

• **Entre figuras y tablas no deben excederse de ocho en total.**

• Los títulos se presentarán en la misma página de la tabla o figura, en su parte superior (encabezado), indicando el número de la figura o tabla correspondiente (con arábigos) y señalando al final por orden alfabético, las **abreviaturas** empleadas, con su definición correspondiente.

6.1 Figuras

• Se deberá colocar una figura por página. Se identificarán las figuras en for-

ma progresiva con números arábigos de acuerdo al orden de aparición en el texto. (Ej.: fig. 1).

- Las figuras se deben entregar en formato TIFF en alta resolución (300 dpi o más).
- Las fotografías de piezas anatómicas deberán tener de preferencia fondo negro.

6.2 Tablas

- Se deberá colocar una tabla por página.
- El encabezado constará del número de la tabla en arábigos, seguido por el título según el orden de aparición en el texto. (Ej.: tabla 1 Título).

SOBRETUROS

Se obsequiará el archivo electrónico final en formato PDF, al autor responsable de la correspondencia.

MOTIVOS DE RECHAZO

1. Todo manuscrito enviado a la Revista será sometido a una primera revisión de forma y estilo, donde se verificarán las presentes Normas. Si un artículo presenta deficiencias en este sentido, será devuelto para su adecuación.
2. Los artículos reenviados a los autores para correcciones y no devueltos en un periodo de dos meses, serán automáticamente dados de baja (rechazados).
3. El incumplimiento de estas Normas, podrá ocasionar el rechazo del trabajo en cualquier momento del proceso editorial.

Una vez que se generen las galeras del número regular, serán enviadas al correo electrónico del autor para correspondencia, el cual tendrá 48 horas para responder. Pasadas las 48 horas se asumirá que el artículo no necesita corrección

Formatos de presentación de manuscritos

N°	Elementos	Editorial Comentarios Editoriales Artículos Especiales	Artículos de investigación	Cartas Científica	Temas de revisión	Imágenes de cardiología	Cartas al Editor
1	Página frontal	Si	Si	Si	Si	Si	Si
2	Resumen en español (con <i>Palabras Clave</i>)	--	Si	--	Si*	--	--
3	Resumen en inglés (<i>Abstract, Keyword</i>)	--	Si	--	Si*	--	--
4	Contenido	Si	Si	1.200 palabras	Si	1 párrafo	Si
5	Bibliografía	--	Si	Máximo 10	Si	Máximo 2	Si
6	Títulos de figuras	--	Si	Si	Si	--	--
7	Figuras	--	Si	Hasta 2 sin tablas	Si	Si	--
8	Tablas	--	Si	Hasta 2 sin figuras	Si	--	--
9	Sugerencia de tres revisores	--	Si	Si	Si	--	--

* Los resúmenes no deben ser estructurados sólo descriptivos.
-- No aplica.

Archivos de Cardiología de México

Nº Folio*:

LISTA DE COTEJO Y CONSENTIMIENTO DE AUTORÍA

Título del trabajo:

Por favor, verifique que su trabajo cumple con las Normas para Autores de Archivos de Cardiología de México llenando el siguiente cuestionario.

	Verificado por el Autor	Verificado por ACM*
- Carta de Consentimiento de todos los autores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Página frontal completa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Resumen en inglés y en español (con títulos y palabras clave)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Texto con sus respectivos apartados	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Referencias de acuerdo con el formato de ACM	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Pies de figuras en página independiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Figuras en los dos formatos digitales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Todo el manuscrito a doble espacio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Páginas numeradas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Comentarios al Editor:		

*No llenar, espacio reservado para uso interno de Archivos de Cardiología de México

Los abajo firmantes manifiestan que este artículo es original, que no ha sido enviado a publicación en otra revista y que están de acuerdo con el orden de autoría.

Nombre	Firma
Primer Autor	
Coautor	
Coautor	
Coautor	

Para más autores agregar otra hoja



Praxbind®
Idarucizumab
Solución inyectable

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Solución inyectable

El frasco ampula contiene:

Idarucizumab	2.5 g en 50 mL
Excipiente	cs

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Praxbind® es un agente específico de reversión para el dabigatrán y está indicado en pacientes tratados con Pradaxar® cuando se requiere la reversión rápida de los efectos anticoagulantes de dabigatrán:

- Para cirugía de emergencia/procedimientos urgentes
- En sangrado amenazante para la vida o no controlado

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:**Mecanismo de acción**

El idarucizumab es un agente específico de reversión para el dabigatrán. Es un fragmento humanizado de anticuerpo monoclonal (Fab) que se fija al dabigatrán con afinidad muy alta, aproximadamente 300 veces más potente que la afinidad de fijación del dabigatrán a la trombina. El complejo idarucizumab-dabigatrán se caracteriza por una activación rápida y una desactivación extremadamente lenta, de lo cual resulta un complejo muy estable. El idarucizumab se fija de manera potente y específica al dabigatrán y a sus metabolitos, neutralizando su efecto anticoagulante.

Estudios clínicos

Se realizaron 3 estudios Fase I aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab), para evaluar la seguridad, eficacia, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia del idarucizumab, administrado solo o después del etexilato del dabigatrán. La población de estudio, consistió en sujetos sanos y en sujetos que mostraban características específicas de una población incluidas: edad, peso corporal, raza, sexo y disfunción renal. En estos estudios las dosis de idarucizumab variaron de 20 mg a 8 g, y los tiempos de infusión fluctuaron de 5 minutos a 1 hora.

Los valores representativos de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos se establecieron con base en sujetos sanos de 45 a 64 años que recibieron 5 g de idarucizumab.

Actualmente está realizándose un estudio prospectivo, abierto, no aleatorizado, no pareado (RE-VERSE AD), para investigar el tratamiento en pacientes adultos que presentan un sangrado no controlado o con riesgo de muerte relacionado con el dabigatrán (Grupo A) o que necesitan una cirugía o procedimiento de urgencia (Grupo B). La variable primaria medida es la reversión porcentual máxima del efecto anticoagulante del dabigatrán en las 4 horas posteriores a la administración de idarucizumab, tomando como parámetros el tiempo de trombina diluida (TTd) o el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) medidos en el laboratorio central. Una variable secundaria clave también analizada es la restauración de la hemostasia.

En un análisis provisional del estudio RE-VERSE AD se incluyeron datos de 123 pacientes: 66 pacientes presentaron una hemorragia grave (Grupo A) y 57 requirieron un procedimiento de urgencia (Grupo B). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo eran varones. La mediana de la edad fue 77 años y la mediana de la depuración de creatinina fue 61 ml/min. Aproximadamente, 68% de los pacientes del grupo A y 63% de los pacientes del grupo B estaban tratados con dabigatrán 110 mg dos veces por día. Se contó con resultados de laboratorio central para un subconjunto de 90 pacientes (51 del Grupo A, 39 del Grupo B).

La mayoría de los pacientes (> 89%), tanto en el Grupo A como el B, logró una reversión total del efecto anticoagulante del dabigatrán, en función del TTd o el TCE en las primeras 4 horas posteriores a la administración de 5 g idarucizumab. La reversión se hizo evidente inmediatamente después de la administración.

Figura 1 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de trombina diluida (TTd) en 90 pacientes del estudio RE-VERSE AD

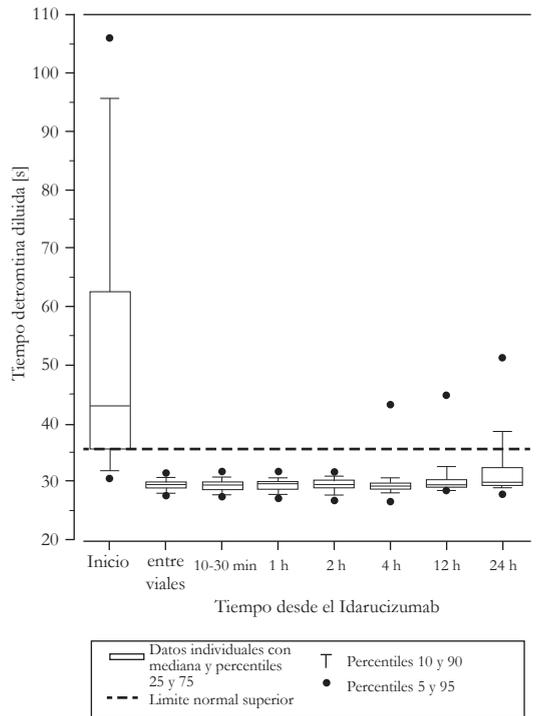
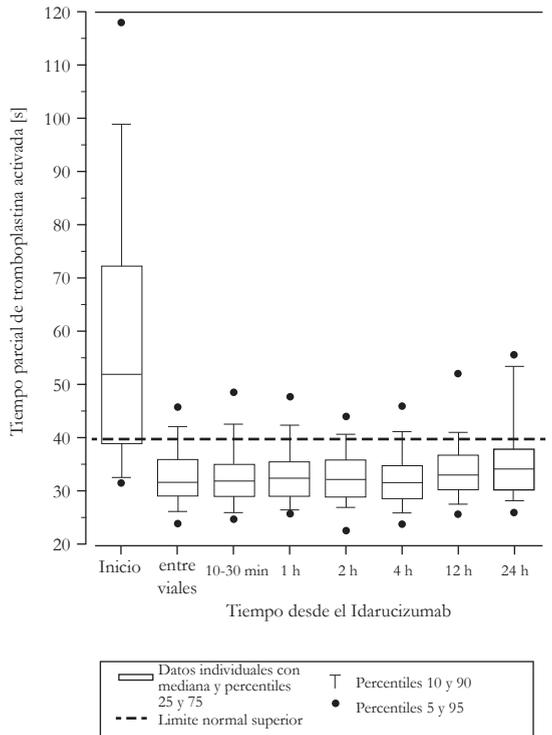


Figura 2 - Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán en términos del tiempo de la tromboplastina activada (aPTT) en 90 pacientes del estudio RE-VERSE AD



La hemostasia se restauró en el 91% de los pacientes evaluables que habían sufrido hemorragias graves; y en el 92% de los pacientes que necesitaron procedimientos de urgencia se observó una hemostasia normal.

Del total de pacientes (123) murieron 26; cada una de estas muertes podría atribuirse tanto a una complicación del evento índice o a las comorbilidades asociadas. Se consignaron eventos trombóticos en 5 pacientes, ninguno de los cuales estaba bajo tratamiento antitrombótico cuando ocurrió el evento; en cada caso, el evento se podría atribuir a la condición médica subyacente. Se consignaron síntomas leves de una posible hipersensibilidad (pirexia, broncospasmo, hiperventilación, exantema o prurito). No se pudo establecer ninguna relación causal con el idarucizumab. Otros eventos adversos consignados en 5% de los pacientes o más, fueron los siguientes: hipocaliemia (9/123, 7%), delirio (9/123, 7%), estreñimiento (8/123, 7%), pirexia (7/123, 6%), y neumonía (7/123, 6%).

Farmacocinética

La farmacocinética del idarucizumab se investigó en sujetos sanos de 45 a 64 años que recibieron una dosis de 5 g mediante infusión intravenosa.

Distribución

El idarucizumab mostró cinética de disposición multifásica y con distribución extravascular limitada. Después de la infusión intravenosa de una dosis de 5 g la media geométrica del volumen de distribución en estado estable (V_{ee}) fue de 8.9 L (coeficiente de variación geométrico (CVg): 24.8%). En la fase terminal el volumen de distribución (V_z) fue de 41.8 L (CVg: 22.3%).

Biotransformación

Se han descrito varias rutas que pueden contribuir al metabolismo de anticuerpos. Todas estas rutas involucran la biodegradación del anticuerpo a moléculas más pequeñas, es decir, péptidos pequeños o aminoácidos que luego se reabsorben e incorporan en la síntesis general de proteínas.

Eliminación

El idarucizumab es eliminado rápidamente, con aclaramiento total de 47.0 mL/min (CVg: 18.4%), vida media inicial de 47 minutos (CVg: 11.4%) y vida media terminal de 10.3 h (CVg: 18.9%). Después de la administración intravenosa de 5 g de idarucizumab, 32.1% (CVg: 60.0%) de la dosis se recuperó en orina dentro de un periodo de recolección de 6 horas y menos de 1% en las siguientes 18 horas. Se supone que la parte restante de la dosis se eliminó a través del catabolismo de proteínas, principalmente en los riñones.

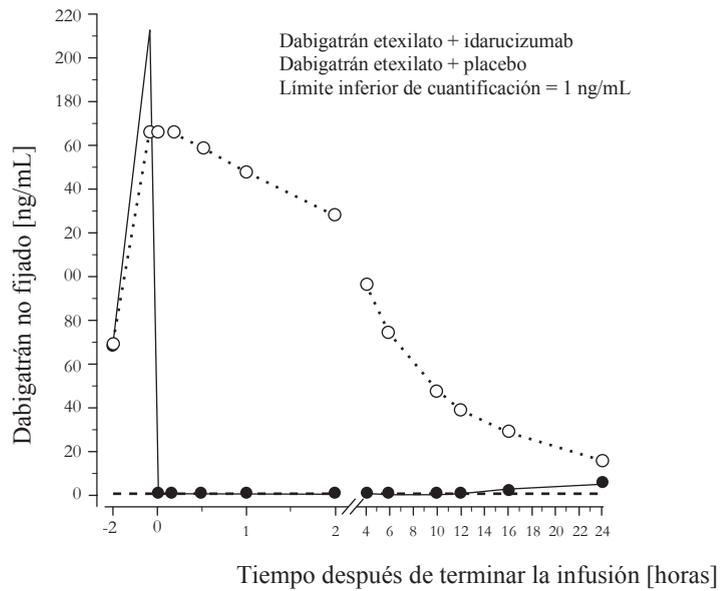
Tras el tratamiento con idarucizumab, se observó proteinuria. La proteinuria transitoria es una reacción fisiológica a la sobrecarga de proteínas tras la aplicación de 5 g de idarucizumab intravenoso como un bolo o infusión rápida. La proteinuria transitoria en general alcanzó su máximo unas 4 h después de la administración de idarucizumab; los valores normales se recuperaron entre 12 y 24 horas después. En casos aislados, la proteinuria transitoria persistió más de 24 horas.

Farmacodinamia

La farmacodinamia del idarucizumab después de la administración de etexilato de dabigatrán, se investigó en sujetos sanos de 45 a 64 años que recibieron una dosis de 5 g mediante infusión intravenosa. La mediana de la exposición máxima al dabigatrán en los sujetos sanos investigados estuvo en el rango de aquellos pacientes donde se administra 150 mg, dos veces al día de etexilato de dabigatrán.

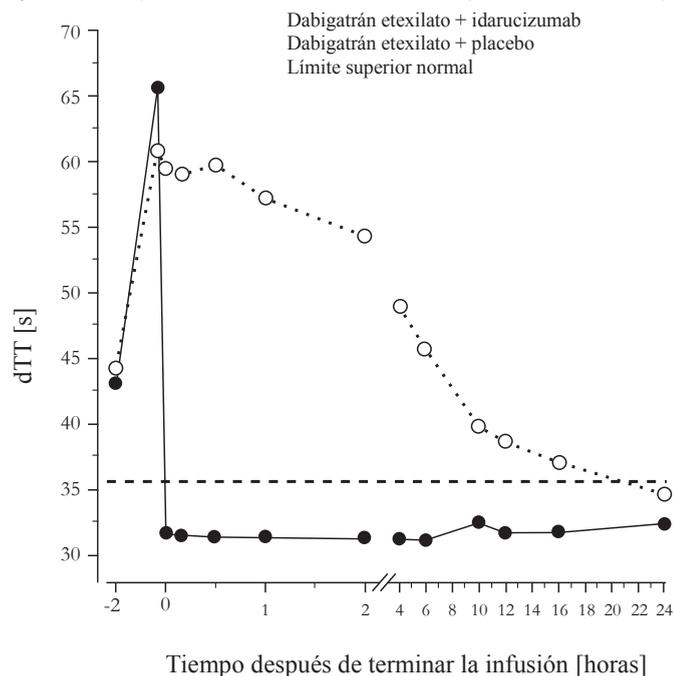
Efecto del idarucizumab en la exposición y la actividad anticoagulante del dabigatrán

Inmediatamente después de administrar el idarucizumab, las concentraciones plasmáticas de dabigatrán no fijado se redujeron más de 99%, produciendo niveles sin actividad anticoagulante. La mayoría de los pacientes presentaron una reversión sostenida de hasta 12 horas (> 90%) de las concentraciones plasmáticas del dabigatrán. En un subgrupo de pacientes, se observó una reaparición de los niveles plasmáticos de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de los tiempos de coagulación, quizás debida a la redistribución del dabigatrán procedente de la periferia. Esto ocurrió entre 2 y 24 horas tras la administración de idarucizumab, y sobre todo en los momentos de medición más allá de las 12 horas. Figura 3 – Niveles plasmáticos de dabigatrán no fijado en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en la hora 0)



El dabigatran prolonga los tiempos de coagulación, medidos por tiempos de coagulación como el tiempo de trombina diluida (TTd), el tiempo de trombina (TT), el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y el tiempo de coagulación de la ecarina (TCE), que proporcionan un indicio aproximado de la intensidad de la anticoagulación. Un valor en el rango normal después de la administración del idarucizumab indica que un paciente ya no está bajo el efecto anticoagulante. Un valor superior al rango normal puede reflejar la presencia de dabigatran activo residual u otras condiciones clínicas, p.ej., presencia de otros fármacos o coagulopatía por transfusión. Estas pruebas se usaron para evaluar el efecto anticoagulante del dabigatran. Inmediatamente después de la infusión de idarucizumab, se observó una reversión completa y sostenida de la prolongación de los tiempos de coagulación inducida por el dabigatran, que permaneció durante todo el periodo de observación de al menos 24 h.

Figura 4 – Reversión de la anticoagulación inducida por el dabigatrán, determinada por TTd en el grupo representativo de sujetos sanos (administración de idarucizumab o placebo en la hora 0)



Parámetros de generación de trombina

El dabigatrán ejerce efectos pronunciados sobre el potencial endógeno de la trombina (PTE). El tratamiento con idarucizumab normalizó la relación trombina-tiempo de retraso y la relación tiempo-máximo a los niveles basales, determinados 0.5 a 12 horas después de terminar la infusión de idarucizumab. El idarucizumab solo no ha mostrado efecto procoagulante medido como PTE. Esto sugiere que el idarucizumab no tiene efecto protrombótico.

Readministración de dabigatrán etexilato

Veinticuatro horas después de la infusión de idarucizumab la readministración de dabigatrán etexilato produjo la actividad anticoagulante esperada.

Farmacodinamia preclínica

Se utilizó un modelo en cerdos, en los cuales se realizó una lesión hepática en los que se dosificó dabigatrán hasta alcanzar concentraciones supratrapéuticas de aproximadamente 10 veces los niveles plasmáticos en humanos. El idarucizumab revirtió eficaz y rápidamente el sangrado que amenazaba la vida en el curso de 15 minutos después de la inyección. Todos los cerdos sobrevivieron con dosis de idarucizumab de aproximadamente 2.5 y 5 g. Sin el idarucizumab, la mortalidad en el grupo que recibió anticoagulantes fue de 100%.

Investigaciones preclínicas con el idarucizumab han mostrado que no hay interacciones con:

- Expansores del volumen
- Concentrados de factores de coagulación, como concentrados de complejo de protrombina (CCPs, p.ej., de 3 factores y 4 factores), CCPs activados (aPCCs) y factor recombinante VIIa
- Otros anticoagulantes (p.ej., inhibidores de la trombina diferentes del dabigatrán, inhibidores del Factor Xa, incluyendo la heparina de bajo peso molecular, antagonistas de la vitamina K, heparina). Por tanto, el idarucizumab no revertirá los efectos de otros anticoagulantes.

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna conocida hasta el momento.

PRECAUCIONES GENERALES:

Idarucizumab se une específicamente al dabigatrán y revierte su efecto anticoagulante. Carece de todo efecto de reversión sobre los demás anticoagulantes (véase la sección "Farmacodinamia").

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto a las medidas de soporte estándar, las cuales deben considerarse en función de lo que sea médicamente apropiado.

Hipersensibilidad:

El riesgo del uso de Praxbind® en pacientes con hipersensibilidad conocida (p.ej reacción anafiláctica) al idarucizumab o a cualquiera de los excipientes, debe ponderarse cuidadosamente contra el beneficio potencial de este tratamiento de emergencia. Si hay una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, la administración de Praxbind® debe interrumpirse inmediatamente e iniciarse la terapia adecuada.

Intolerancia hereditaria a la fructosa

La dosis recomendada de Praxbind® contiene 4 g de sorbitol como excipiente. En pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, la administración parenteral de sorbitol se ha asociado con reportes de hipoglucemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, elevación del ácido úrico, insuficiencia hepática aguda con colapso de la función excretora y sintética, y muerte. Por tanto, en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa el riesgo del tratamiento con Praxbind® debe ponderarse contra el beneficio potencial de este tratamiento de emergencia.

Eventos tromboembólicos

Los pacientes tratados con dabigatrán padecen enfermedades que los predisponen a padecer eventos tromboembólicos. Al revertir los efectos del dabigatrán, los pacientes vuelven a quedar expuestos al riesgo de trombosis propio de la enfermedad subyacente. Para reducir este riesgo, hay que considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento anticoagulante lo más pronto posible, siempre que sea aconsejable desde un punto de vista médico (ver la sección Dosis y administración).

Inmunogenicidad

Las muestras séricas de 283 sujetos (224 tratados con idarucizumab) se probaron para detectar anticuerpos anti-idarucizumab antes y después del tratamiento.

Los anticuerpos preexistentes con reactividad cruzada al idarucizumab se detectaron en aproximadamente 13% (36/283) de los sujetos. No hubo impacto en la farmacocinética o el efecto de reversión del idarucizumab, ni reacciones de hipersensibilidad en estos sujetos.

Se observaron anticuerpos potencialmente persistentes antiidarucizumab del tratamiento con títulos bajos en 4% (10/224) de los sujetos, lo cual sugiere un potencial inmunogénico bajo del idarucizumab. En un subgrupo de 6 sujetos el idarucizumab se administró una segunda vez, dos meses después de la primera administración. No se detectaron anticuerpos antiidarucizumab en estos sujetos antes de la segunda administración. En un sujeto se detectaron anticuerpos antiidarucizumab emergentes del tratamiento después de la segunda administración.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**Disfunción renal**

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Esta afección no tuvo impacto en el efecto de reversión que ejerce el idarucizumab.

En estudios de Fase I se ha investigado Praxbind® en sujetos con un aclaramiento de creatinina que fluctúa entre 44 y 213 mL/min. No se han estudiado sujetos con aclaramiento de creatinina menor que 44 mL/min en la Fase I.

Dependiendo del grado de disfunción renal, el aclaramiento total se redujo en comparación con sujetos sanos, causando una mayor exposición al idarucizumab.

Según datos farmacocinéticos de 68 pacientes con diferentes grados de funcionamiento renal (mediana de la depuración de creatinina 19,2–126 ml/min), se estima que la exposición media al idarucizumab (ABC0-24h) aumenta 26% en pacientes con alteración leve de la función renal (depuración de creatinina: 60–90 ml/min), 78% en pacientes con alteración moderada (depuración de la creatinina: 30–60 ml/min) y 199% en pacientes con alteración grave (depuración de la creatinina: 0–30 ml/min). Dado que dabigatrán también se excreta principalmente por vía renal, con el empeoramiento de la función renal también se observa un aumento en la exposición a dabigatrán.

En base a esta información y al grado de reversión del efecto anticoagulante de dabigatrán observado en los pacientes, parecería que la alteración renal no influye en el efecto reversor del idarucizumab.

Disfunción hepática

No se espera un impacto de la disfunción hepática en la farmacocinética del idarucizumab.

Praxbind® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática. Se sabe que los fragmentos de anticuerpos son eliminados principalmente por catabolismo proteolítico en los riñones.

Pacientes geriátricos/sexo/raza

Conforme a análisis farmacocinéticos de la población, los factores como sexo, edad y raza no tienen un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética del idarucizumab.

Pacientes pediátrico

La seguridad y la eficacia de Praxbind® en la población pediátrica no se han establecido.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:**Embarazo**

No hay datos del uso de Praxbind® en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, dada la naturaleza y el uso clínico previsto del producto medicinal. **Praxbind® puede utilizarse durante el embarazo si el beneficio clínico esperado supera los riesgos potenciales.**

Lactancia

Se desconoce si idarucizumab se excreta en la leche humana.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

La seguridad de Praxbind® se ha evaluado en 224 sujetos sanos, así como y un número limitado de en 123 pacientes en un estudio de Fase III, en curso, quienes tenían que se presentaron con sangrado no controlado o que requerían un procedimiento o cirugía de emergencia y estaban bajo tratamiento con Dabigatrán.

No se han identificado reacciones adversas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han realizado estudios formales de interacciones con Praxbind® y otros fármacos. Con base a las propiedades farmacocinética y la alta especificidad de la fijación al dabigatrán, las interacciones clínicamente relevantes con otros fármacos se consideran improbables.

Investigaciones preclínicas han evidenciado que no hay interacciones con expansores de volumen, concentrados de factores de coagulación y otros anticoagulantes (véase Farmacodinamia)

El tratamiento con Praxbind® puede usarse junto con medidas de estándar de soporte, las cuales deben considerarse medicamente adecuadas

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

La formulación del idarucizumab no produjo hemólisis de la sangre entera humana in vitro.

PRECAUCIÓN EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico del idarucizumab. Con base en su mecanismo de acción y las características de las proteínas, no se prevén efectos carcinogénicos ni genotóxicos.

No se han hecho estudios para evaluar los efectos reproductivos potenciales del idarucizumab. No se han identificado efectos relacionados con el tratamiento en los tejidos reproductores de ningún sexo durante estudios de toxicidad intravenosa con dosis repetidas de hasta 4 semanas en ratas y 2 semanas en monos. Además, no se observó fijación del idarucizumab a los tejidos reproductores humanos en un estudio de reactividad cruzada en tejidos. Por tanto, los resultados preclínicos no sugieren un riesgo para la fertilidad o el desarrollo embrio-fetal.

Datos preclínicos revelan que no hay riesgo especial para los humanos con base en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta 4 semanas en ratas y 2 semanas en monos. Estudios de farmacología de la seguridad han demostrado que no hay efectos en el sistema respiratorio, el sistema nervioso central o el sistema cardiovascular.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Praxbind® en la fertilidad.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

La dosis recomendada de Praxbind® es de 5 g. (2 viales x 2.5 g/50 mL)

Praxbind® (2 viales x 2.5g/50 mL) se administra por vía intravenosa, en dos infusiones consecutivas durante 5 a 10 minutos cada una, o como una inyección de bolo.

En un número limitado de pacientes, se observó un rebote en las concentraciones plasmáticas de dabigatrán libre y una prolongación concomitante de las pruebas de coagulación hasta 24 horas después de administrar idarucizumab (ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

La administración de una segunda dosis de 5 g de Praxbind® se podría considerar en las siguientes situaciones:

- recurrencia de una hemorragia clínicamente relevantes asociada a tiempos de coagulación prolongados, o
- necesidad de una segunda cirugía o procedimiento urgente en pacientes que, además, tengan tiempos de coagulación prolongados.

Los parámetros de coagulación relevantes son el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), el tiempo de trombina diluida (TTd) y el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) (ver la sección Farmacocinética y Farmacodinamia).

Reanudación de la terapia antitrombótica

El tratamiento con Pradaxar puede reanudarse 24 horas después de la administración de Praxbind® si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado la hemostasis adecuada.

Después de administrar Praxbind® puede iniciarse otra terapia antitrombótica (p.ej., heparina de bajo peso molecular) en cualquier momento, si el paciente está clínicamente estable y se ha alcanzado la hemostasis adecuada.

La ausencia de terapia antitrombótica expone a los pacientes al riesgo trombótico de su enfermedad o condición subyacente.

INSTRUCCIONES DE USO:

Antes de su uso, el vial no abierto puede mantenerse a temperatura ambiente (25°C) hasta por 48 horas si se almacena en el empaque original para protegerlo de la luz, o hasta por 6 horas cuando está expuesto a la luz. Una vez que la solución se ha retirado del vial, se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso del idarucizumab durante 1 hora a temperatura ambiente.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de la administración.

Praxbind® no debe mezclarse con otros productos medicinales. Puede usarse una línea intravenosa preexistente para administrar Praxbind®. La línea debe enjuagarse con 9 mg/mL de solución estéril de cloruro de sodio (al 0.9%) antes y al finalizar la infusión. **No debe administrarse otra infusión en paralelo usando el mismo acceso intravenoso.**

No se han observado incompatibilidades entre Praxbind® y los equipos de infusión de cloruro de polivinilo, polietileno o poliuretano o las jeringas de polipropileno.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:

No hay experiencia clínica con sobredosis de Praxbind®.

La dosis más alta de Praxbind estudiado en sujetos sanos fue de 8 g. No se han identificado señales de seguridad en este grupo

PRESENTACIONES:

Caja con 2 viales de 2.5 mg/50 mL

RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO:

Protéjase de la luz.

Manténganse en refrigeración de 2 a 8°C

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Dosis: La que el médico señale.

Léase instructivo.

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

Solo deberá ser administrado por médicos especialistas.

Hecha la mezcla, adminístrese de inmediato y deséchese el sobrante.

Praxbind® es para un solo uso y no contiene conservadores.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO:

Hecho en Alemania por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.

Birkendorfer Strasse 65 88397

Biberach / Riss Alemania

Distribuido por:

Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.

Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, C.P. 16090

Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México.

Reg. Núm.

Clave de IPP:

©Marca Registrada

LOGO



Información para Prescribir Amplia (IPP-A)

PRADAXAR[®]
Cápsulas

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Cada cápsula contiene:

Dabigatrán etexilato mesilato	75mg
Equivalente a	110mg
de dabigatrán etexilato	150mg
Excipiente c.b.p	1 cápsula

INDICACION(ES) TERAPÉUTICA(S): ANTICOAGULANTE

PRADAXAR[®] está indicado en la prevención de eventos tromboembólicos venosos (ETV) en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor.

Prevención de evento vascular cerebral (EVC), embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.

Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o embolia pulmonar (EP) y prevención de muerte relacionada.

Prevención de trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o embolia pulmonar (EP) y prevención de muerte relacionada.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Grupo farmacoterapéutico:	Inhibidor oral directo de la trombina
Código ATC:	B01 AE07 – etexilato de dabigatrán

Farmacodinamia:

El etexilato de dabigatrán es un profármaco de molécula pequeña que no muestra ninguna actividad farmacológica. Después de la administración oral, el etexilato de dabigatrán se absorbe rápidamente y se transforma en dabigatrán mediante hidrólisis catalizada por esterasas en plasma y en el hígado. El dabigatrán es un potente inhibidor directo de la trombina, competitivo y reversible y es el principal principio activo en plasma.

Dado que la trombina (serina proteasa) permite la conversión de fibrinógeno a fibrina durante la cascada de coagulación, su inhibición impide el desarrollo de trombos. El dabigatrán también inhibe la trombina libre, la trombina unida a fibrina y la agregación plaquetaria inducida por trombina.

Los estudios *in vivo* y *ex vivo* realizados con animales han demostrado la eficacia antitrombótica y la actividad anticoagulante del dabigatrán después de la administración intravenosa, así como también posterior a la administración oral en diversos modelos animales de trombosis.

Existe una estrecha correlación entre las concentraciones de dabigatrán en plasma y el grado del efecto anticoagulante.

Dabigatrán prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), el tiempo de coagulación de ecarina (ECT), y el tiempo de trombina (TT).

Ensayos clínicos en prevención primaria de tromboembolismo venoso (TEV) después de una cirugía mayor de reemplazo de articulación

En 2 ensayos clínicos grandes, aleatorios, de grupos paralelos, doble ciego, y de confirmación de dosis, los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva (uno para cirugía de reemplazo de rodilla y uno para cirugía de reemplazo de cadera) recibieron etexilato de dabigatrán 75 mg ó 110 mg en las 1-4 horas posteriores a la cirugía, seguidos después por 150 ó 220 mg una vez al día, habiéndose asegurado la hemostasia, o 40 mg de enoxaparina el día anterior a la cirugía y después una vez al día diariamente.

En el ensayo RE-MODEL (reemplazo de rodilla), el tratamiento se administró durante 6-10 días y en el ensayo RE-NOVATE (reemplazo de cadera), durante 28 – 35 días. Se trataron un total de 2076 pacientes (rodilla) y 3494 (cadera), respectivamente.

Los resultados del estudio de rodillas (RE-MODEL) con respecto al criterio de valoración primaria, total incluyendo TEV asintomático, más la mortalidad por cualquier causa mostraron que el efecto antitrombótico de ambas dosis de etexilato de dabigatrán fueron estadísticamente no inferiores al de enoxaparina.

De manera similar, el TEV total, incluyendo el asintomático y la mortalidad por cualquier causa constituyeron el criterio de valoración principal para el estudio de caderas (RE-NOVATE). Nuevamente el etexilato de dabigatrán en ambas dosis de una vez al día no fue estadísticamente inferior respecto a enoxaparina 40 mg al día.

Adicionalmente, en un tercer ensayo aleatorio, de grupos paralelos, doble ciego (RE-MOBILIZE), pacientes sometidos a cirugía electiva total de rodilla recibieron etexilato de dabigatrán 75 mg ó 110 mg en un lapso de 6-12 horas después de la cirugía seguidos posteriormente por 150 mg y 220 mg una vez al día. La duración del tratamiento fue de 12 – 15 días. En total 2615 pacientes fueron escogidos aleatoriamente y 2596 fueron tratados. La dosificación de comparación de

enoxaparina fue 30 mg dos veces al día de acuerdo con la etiqueta para los EEUU. En el ensayo RE-MOBILIZE no se estableció la no inferioridad. No hubo diferencias estadísticas en sangrado entre los comparadores.

Adicionalmente, se evaluó un estudio de fase II, aleatorio, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo en pacientes japoneses en el cual se administró etexilato de dabigatrán en dosis de 110 mg, 150 mg y 220 mg el día siguiente después de la cirugía electiva de reemplazo total de rodilla. El estudio japonés mostró una relación evidente de respuesta a la dosis en cuanto a la eficacia de etexilato de dabigatrán y un perfil de sangrado tipo placebo.

En el estudio RE-MODEL y el RE-NOVATE la aleatorización al medicamento de estudio respectivo se hizo antes de la cirugía y en RE-MOBILIZE y el ensayo japonés controlado con placebo, la aleatorización al medicamento de estudio respectivo se realizó después de la cirugía. Esto vale la pena observarse especialmente en la evaluación de seguridad de estos ensayos. Por esta razón, los ensayos se agrupan en ensayos aleatorios antes y después de la cirugía en la Tabla 1.

Los datos para el criterio de valoración TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV y criterios de valoración principales de sangrado que fueron adjudicados se muestran en la Tabla 1 a continuación. TEV fue definido como la incidencia compuesta de trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar.

Tabla 1:	Análisis de TEV mayor y mortalidad relacionada con TEV durante el periodo de tratamiento en los estudios de cirugía ortopédica RE-MODEL y RE-NOVATE
----------	---

Ensayo	Etexilato de dabigatrán 220 mg	Etexilato de dabigatrán 150 mg	Enoxaparina 40 mg
RE-NOVATE (cadera) ¹			
N	909	888	917
Incidencias (%)	28 (3.1)	38 (4.3)	36 (3.9)
Diferencias en riesgo vs. enoxaparina (%)	- 0.8	0.4	
IC 95 %	- 2.5, 0.8	- 1.5, 2.2	
Razón de riesgo respecto a enoxaparina	0.78	1.09	
IC 95%	0.48, 1.27	0.70, 1.70	
RE-MODEL (rodilla) ¹			
N	506	527	511
Incidencias (%)	13 (2.6)	20 (3.8)	18 (3.5)
Diferencias en riesgo vs. enoxaparina (%)	- 1.0	0.3	
IC 95 %	- 3.1, 1.2	-2.0, 2.6	
Razón de riesgo respecto a enoxaparina	0.73	1.08	
IC 95%	0.36, 1.47	0.58, 2.01	
RE-MOBILIZE (rodilla) ²			Enoxaparina 60 mg
N	618	656	668
Incidencias (%)	21 (3.4)	20 (3.0)	15 (2.2)
Diferencias en riesgo vs. enoxaparina (%)	1.2	0.8	
IC 95 %	(-0.7, 3.0)	(-0.9, 2.5)	
Razón de riesgo respecto a enoxaparina	1.51	1.36	
IC 95%	(0.79, 2.91)	(0.70, 2.63)	
Estudio japonés de rodilla ²			
			Placebo
N	102	113	104
Incidencias (%)	0	2 (1.8)	6 (5.8)
Diferencias en riesgo vs. Placebo (%)	-5.8	-4.0	
IC 95 %	(-10.3, -1.3)	(-9.1, 1.1)	
¹	estudios de selección aleatoria pre-operatoria		
²	estudios de selección aleatorio post-operatoria		

Ensayos clínicos en prevención de eventos vasculares cerebrales (EVC) y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular:

La evidencia clínica para la eficacia del etexilato de dabigatrán se deriva del estudio RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term anticoagulant therapy) [Evaluación aleatoria de terapia anticoagulante a largo plazo] un estudio multicéntrico, multi-nacional, aleatorio, de grupos paralelos que comparaba dos dosis cegadas de etexilato de dabigatrán (110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día) con warfarina en fase abierta en pacientes con fibrilación auricular en riesgo moderado a elevado de evento vascular cerebral o embolismo sistémico. El principal objetivo en este estudio era determinar si el dabigatrán era no-inferior a la warfarina para reducir la incidencia del criterio de valoración compuesto, EVC y eventos embólicos sistémicos (EES)

En el estudio RE-LY, un total de 18113 pacientes fueron aleatorizados, con una media de edad de 71.5 años y un puntaje medio de CHADS₂ de 2.1. La población tenía proporciones aproximadamente iguales de pacientes con puntaje de CHADS₂ de 1, 2 y ≥3. La población de pacientes era 64% de varones, 70% caucásicos y 16% asiáticos. RE-LY tuvo una mediana de tratamiento de 20 meses con etexilato de dabigatrán administrado como dosis fija sin monitoreo de la coagulación. Además de la fibrilación auricular no valvular documentada (FA) por ejemplo FA persistente o paroxística, los pacientes tenían uno de los siguientes factores adicionales de riesgo para EVC:

- EVC previo, ataque isquémico transitorio, o embolismo sistémico
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo <40%
- Insuficiencia cardíaca sintomática, ≥ NYHA Clase 2
- Edad ≥ 75 años
- Edad ≥ 65 años asociada con uno de los siguientes; diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria (EAC) o hipertensión.

Las enfermedades concomitantes de los pacientes en este ensayo incluyeron hipertensión 79%, diabetes 23% y EAC 28%. 50% de la población de pacientes era virgen a antagonistas de la vitamina K (AVK), que se define como una exposición total durante la vida menor a 2 meses. 32% de la población nunca había sido expuesta a AVK. Para aquellos pacientes aleatorizados a warfarina, el tiempo en el intervalo terapéutico (INR 2.0 a 3.0) para el ensayo fue una mediana del 67%. Los medicamentos concomitantes incluyeron **el ácido acetilsalicílico (AAS)** (25% de los sujetos lo usaron al menos 50% del tiempo en estudio), clopidogrel (3.6%), AAS+clopidogrel (2%), AINEs (6.3%) beta- bloqueadores (63.4%), diuréticos (53.9%), estatinas (46.4%), inhibidores de la ECA (44.6%), bloqueadores del receptor de la angiotensina (26.1%), hipoglucemiantes orales (17.5%), insulina (5.2%), digoxina (29.4%), amiodarona (11.3%) diltiazem (8.9%), verapamil (5.4%), e inhibidores de la bomba de protones (17.8%).

Para el criterio de valoración principal, el EVC y el embolismo sistémico, no se identificaron subgrupos (es decir, edad, peso, género, función renal, origen étnico, etc) con una razón de riesgo diferente en comparación con la warfarina.

Este estudio demostró que el etexilato de dabigatrán, en dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención de EVC y el embolismo sistémico en sujetos con fibrilación auricular, con una reducción en el riesgo de hemorragia intracraneal y de sangrado total. La dosis más elevada de 150 mg dos veces al día, reduce significativamente el riesgo de eventos vasculares cerebrales isquémicos y hemorrágicos, muerte vascular, hemorragia intracraneal y sangrado total en comparación con la warfarina. La dosis menor de dabigatrán tuvo un riesgo significativamente menor de sangrado mayor comparado con la warfarina.

La Figura 1 y las tablas 2-6 presentan los detalles de los resultados clave.

Tabla 2: Análisis del primer episodio de EVC o embolismo sistémico (criterio de valoración principal) durante el periodo del estudio en el RE-LY

	Etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día	Etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados.	6076	6015	6022
EVC y/o EES			
Incidencias (%)	134 (1.11)	183 (1.54)	202(1.71)
Razón de riesgo instantáneo respecto a warfarina (IC 95%)	0.65 (0.52, 0.81)	0.90 (0.74, 1.10)	
superioridad del valor p	p = 0.0001	p = 0.2943	

% se refiere a la tasa de eventos anuales.

Figura 1: Curva Kaplan-Meier para el estimado de tiempo para el primer EVC o embolismo sistémico

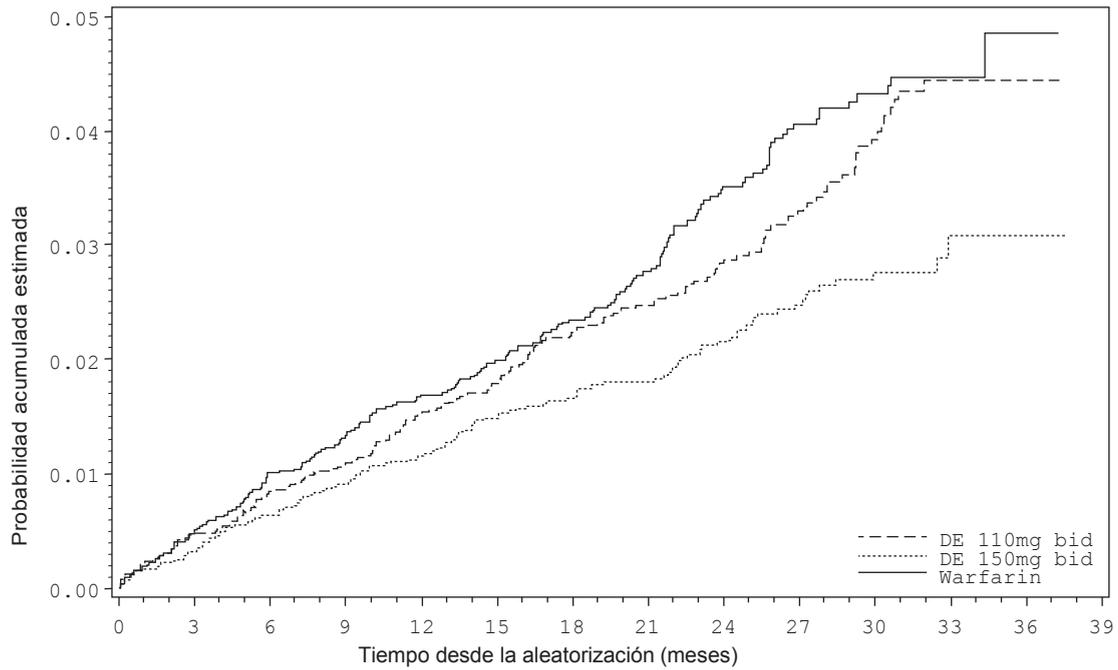


Tabla 3: Análisis del primer episodio de EVC isquémico o hemorrágico durante el periodo de estudio en RE-LY

	Etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día	Etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
EVC			
Incidencias (%)	122 (1.01)	171 (1.44)	186 (1.58)
Razón de riesgo instantáneo vs. warfarina (IC 95%)	0.64 (0.51, 0.81)	0.91 (0.74, 1.12)	
valor-p	0.0001	0.3828	
EES			
Incidencias (%)	13 (0.11)	15 (0.13)	21 (0.18)
Razón de riesgo instantáneo vs. warfarina (IC 95%)	0.61 (0.30, 1.21)	0.71 (0.37, 1.38)	
valor-p	0.1582	0.3099	
EVC isquémico			
Incidencias (%)	103 (0.86)	152 (1.28)	134 (1.14)
Razón de riesgo instantáneo vs. warfarina (IC 95%)	0.75 (0.58, 0.97)	1.13 (0.89, 1.42)	
valor-p	0.0296	0.3139	
EVC hemorrágico			
Incidencias (%)	12 (0.10)	14 (0.12)	45 (0.38)
Razón de riesgo instantáneo vs. warfarina (IC 95%)	0.26 (0.14, 0.49)	0.31 (0.17, 0.56)	
valor-p	<0.001	<0.001	

% se refiere a la tasa de eventos anuales.

Tabla 4: Análisis de supervivencia por todas las causas y cardiovasculares durante el periodo de estudio en el estudio RE-LY

	Etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día	Etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
Mortalidad por todas las causas			
Incidencias (%)	438 (3.64)	446 (3.75)	487 (4.13)
Cociente de riesgo frente a la warfarina (IC 95 %)	0.88 (0.77, 1.00)	0.91 (0.80, 1.03)	
valor-p	0.0517	0.1308	
Mortalidad vascular			
Incidencias (%)	274 (2.28)	289 (2.43)	317 (2.69)
Cociente de riesgo frente a la warfarina (IC 95%)	0.85 (0.72, 0.99)	0.90 (0.77, 1.06)	
valor-p	0.0430	0.2081	

% se refiera a la tasa de eventos anuales.

El beneficio clínico neto medido por el criterio de valoración clínico compuesto de EVC, embolismo sistémico, embolismo pulmonar (EP), infarto agudo al miocardio (IM), muertes vasculares y sangrados mayores fue valorado y se presenta como parte de la Tabla 5. Las tasas de eventos anuales para los grupos de etexilato de dabigatrán fueron menores comparadas con el grupo de warfarina. La reducción del riesgo para este criterio de valoración combinado fue del 8% y 10% para los grupos de tratamiento con etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día. Otros componentes evaluados incluyeron todas las hospitalizaciones, las cuales tuvieron menos hospitalizaciones estadísticamente significativas con etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día comparadas con warfarina (reducción del riesgo de 7%, IC 95% 0.87, 0.99, p=0.021).

Tabla 5: Otras mediciones evaluadas

	Etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día	Etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día	Warfarina
Sujetos aleatorizados	6076	6015	6022
EVC/EEES/muerte			
Incidencias (%)	520 (4.32)	577 (4.85)	613 (5.20)
Razón de riesgo instantáneo vs. Warfarina (IC 95%)	0.83 (0.74, 0.93)	0.93 (0.83, 1.045)	
valor-p	0.0015	0.2206	
EVC/EEES/EP/IM/muerte/sangrado mayor (beneficio clínico neto) (BCN)			
Incidencias (%)	848 (7.05)	863 (7.25)	925 (7.84)
Razón de riesgo instantáneo vs. Warfarina (IC 95%)	0.90 (0.82, 0.99)	0.92 (0.84, 1.01)	
valor-p	0.0254	0.0852	
Embolismo pulmonar (EP)			
Incidencias (%)	18 (0.15)	14 (0.12)	12 (0.10)
Razón de riesgo instantáneo vs. Warfarina (IC 95%)	1.41 (0.71, 3.06)	1.16 (0.54, 2.51)	
valor-p	0.2980	0.7076	
Infarto al miocardio (IM) (incluyendo infarto silencioso)			
Incidencias (%)	97 (0.81)	98 (0.82)	75 (0.64)
Razón de riesgo instantáneo vs. Warfarina (IC 95%)	1.27 (0.94, 1.71)	1.29 (0.96, 1.75)	
valor-p	0.1240	0.0929	

Tabla 6. Pruebas de función hepática

En el estudio RE-LY, las anomalías potenciales de las pruebas de función hepática (PFH) se presentaron con una incidencia comparable o menor en los pacientes tratados con etexilato de dabigatrán vs. Warfarina

	Etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día N (%)	Etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día N (%)	Warfarina N (%)
Total tratados	6059 (100.0)	5983 (100.0)	5998 (100.0)
ALT o AST > 3xULN	106 (1.7)	118 (2.0)	125 (2.1)
ALT o AST > 5xULN	45 (0.7)	36 (0.6)	50 (0.8)
ALT o AST > 3xULN + Bilirrubina >2xULN	14 (0.2)	11 (0.2)	21 (0.4)

Ensayos clínicos en la prevención de tromboembolismo en pacientes con válvulas cardíacas protésicas.

Se llevó a cabo un estudio de fase II en el cual se examinaron el dabigatrán etexilato y la warfarina en un total de 252 pacientes con una cirugía de reemplazo de válvula cardíaca mecánica reciente (es decir, dentro de la internación hospitalaria en curso) y en pacientes que recibieron un reemplazo de válvula cardíaca mecánica más de tres meses atrás. Se observó un desequilibrio en los eventos de sangrado tromboembólicos y totales (principalmente menores) en contra de dabigatrán etexilato en este estudio. En los pacientes que se encontraban en la fase posoperatoria temprana, los sangrados graves se presentaron mayormente como derrames pericárdicos hemorrágicos, específicamente en pacientes que comenzaron a recibir dabigatrán etexilato en forma temprana (es decir, el Día 3) luego de la cirugía de reemplazo de válvula cardíaca.

Ensayos clínicos en el tratamiento de trombosis (TVP) venosa aguda y/o embolismo pulmonar (EP) y prevención de muerte relacionada:

La evidencia clínica obtenida a partir de dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, replicados, RE-COVER y RE-COVER II ha demostrado que dabigatrán etexilato es un tratamiento seguro y efectivo para la TVP y/o la EP. En estos estudios se comparó dabigatrán etexilato (150 mg dos veces al día) con warfarina (valor objetivo de RIN 2,0-3,0) en pacientes con TVP aguda y/o EP. El objetivo primario de estos estudios fue determinar si dabigatrán era no inferior a la warfarina en la reducción de la ocurrencia del criterio de valoración primario, que fue el criterio de valoración compuesto de TVP y/o EP sintomática recurrente y muertes relacionadas dentro del período de tratamiento agudo de 6 meses.

En los estudios RE-COVER y RE-COVER II combinados, un total de 5.153 pacientes fueron aleatorizados y 5.107 de ellos recibieron tratamiento. Los eventos índice en el nivel basal fueron: TVP -68,5 %, EP -22,2 %, EP y TVP -9,1 %. Los factores de riesgo más frecuentes fueron antecedentes de TVP y/o EP -21,5 %, cirugía/traumatismo -18,1 %, insuficiencia venosa -17,6 % e inmovilización prolongada -14,6 %. Las características basales de los pacientes fueron: media de edad 54,8 años, sexo masculino 59,5 %, raza caucásica 86,1 %, raza asiática 11,8 %, raza negra 2,1 %. Las comorbilidades incluyeron: hipertensión 35,5 %, diabetes mellitus 9,0 %, arteriopatía coronaria 6,8 % y úlcera gástrica o duodenal 4,1 %.

La duración del tratamiento con la dosis fija de dabigatrán fue 174,0 días sin monitoreo de la coagulación. En el caso de los pacientes aleatorizados a warfarina, la mediana del tiempo dentro del rango terapéutico (RIN 2,0 a 3,0) fue 60,6 %. Los medicamentos concomitantes incluyeron vasodilatadores 28,5 %, reguladores del sistema renina-angiotensina 24,7 %, hipolipemiantes 19,1 %, betabloqueantes 14,8 %, bloqueadores del canal de calcio 9,7 %, AINES 21,7 %, aspirina 9,2 %, antiplaquetarios 0,7 %, inhibidores de la P-gp 2,0 % (verapamilo -1,2 % y amiodarona -0,4 %).

Dos estudios en pacientes con TVP aguda y/o EP tratados inicialmente durante un mínimo de 5 días con tratamiento parenteral, el estudio RE-COVER y el estudio RE-COVER II, demostraron que el tratamiento con dabigatrán etexilato administrado en dosis de 150 mg dos veces al día era no inferior al tratamiento con warfarina (valores p para la no inferioridad: RE-COVER p < 0,0001, RE-COVER II p = 0,0002). Los eventos de sangrado (ESG, ESG/ESCR y sangrado de cualquier tipo) fueron significativamente más bajos en los pacientes que recibieron dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día en comparación con aquellos que recibieron warfarina.

Figura 2. Tiempo para el primer ETV adjudicado y muerte relacionada con ETV adjudicada hasta el final del periodo después del tratamiento para los estudios agrupados RE-COVER y RE-COVER II

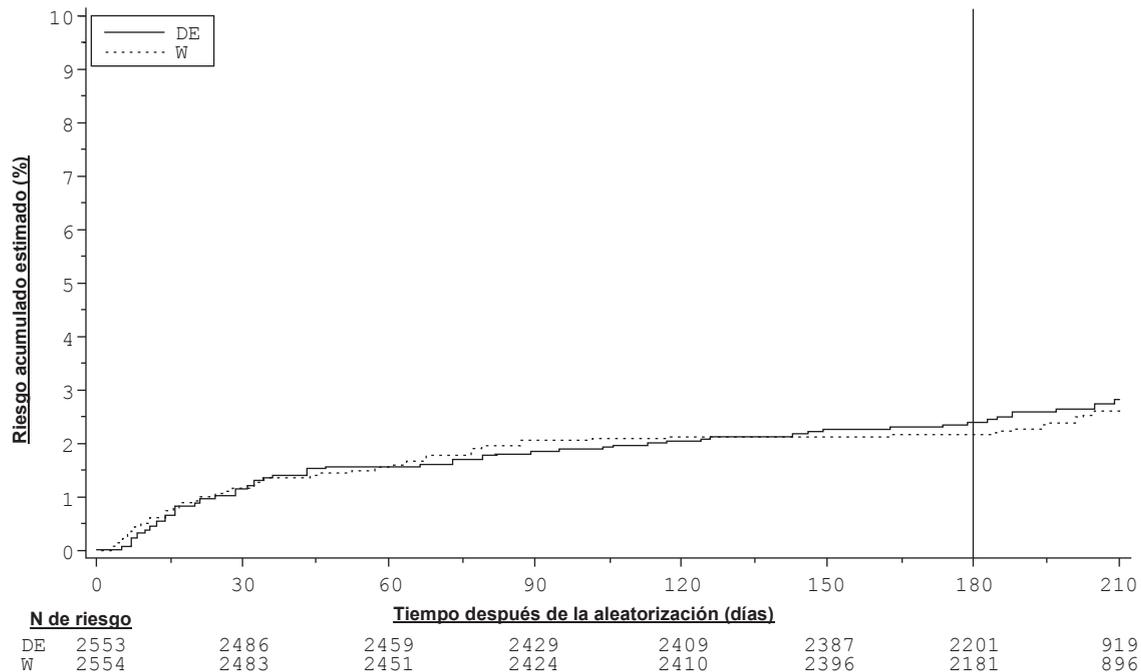


Tabla 7. Análisis de los criterios de valoración de eficacia primario y secundario (ETV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del periodo posterior al tratamiento para los estudios agrupados RE-COVER y RE-COVER II.

	<u>Etexilato de dabigatrán 150 mg</u>	<u>Warfarina</u>
<u>RE-COVER/RE-COVER II</u>		
<u>Pacientes, n (%)</u>	<u>2,553 (100.0)</u>	<u>2,554 (100.0)</u>
<u>ETV sintomático recurrente y muerte relacionada con ETV</u>	<u>68 (2.7)</u>	<u>62 (2.4)</u>
<u>Razón de riesgo vs. warfarina</u>	<u>1.09</u>	
<u>IC 95%</u>	<u>(0.77, 1.54)</u>	
<u>Criterios de valoración de eficacia secundarios</u>		
<u>ETV sintomático recurrente y muertes por cualquier causa</u>	<u>109 (4.3)</u>	<u>104 (4.1)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>3.52, 5.13</u>	<u>3.34, 4.91</u>
<u>TVP sintomático</u>	<u>45 (1.8)</u>	<u>39 (1.5)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>1.29, 2.35</u>	<u>1.09, 2.08</u>
<u>EP sintomático</u>	<u>27 (1.1)</u>	<u>26 (1.0)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.70, 1.54</u>	<u>0.67, 1.49</u>
<u>Muertes relacionadas con ETV</u>	<u>4 (0.2)</u>	<u>3 (0.1)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.04, 0.40</u>	<u>0.02, 0.34</u>
<u>Muertes por cualquier causa</u>	<u>51 (2.0)</u>	<u>52 (2.0)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>1.49, 2.62</u>	<u>1.52, 2.66</u>

Otras medidas evaluadas

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

El infarto al miocardio ocurrió en una frecuencia baja en los cuatro estudios de ETV para todos los grupos de tratamiento. Ocurrió muerte cardíaca en un paciente del grupo de tratamiento con warfarina. En los tres estudios controlados activos se reportó un desbalance numérico de infarto al miocardio en pacientes tratados con etexilato de dabigatrán (20; 0.5%) en comparación con los pacientes tratados con warfarina (5; 0.1%).

En el estudio RE-SONATE, el cual comparó el etexilato de dabigatrán con el placebo, hubo 1 evento de IM en cada grupo de tratamiento, resultando en frecuencias de IM con etexilato de dabigatrán iguales a las frecuencias con el placebo.

Pruebas de función hepática

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

En el estudio controlado activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY, ocurrieron anomalías potenciales de las pruebas de función hepática (LFT) con una incidencia comparable o menor en los pacientes tratados con etexilato de dabigatrán vs los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo una diferencia notable entre los grupos tratados con etexilato de dabigatrán y placebo con respecto a posibles valores LFT anormales clínicamente significativos.

Estudios clínicos de prevención de la trombosis venosa profunda recurrente(TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

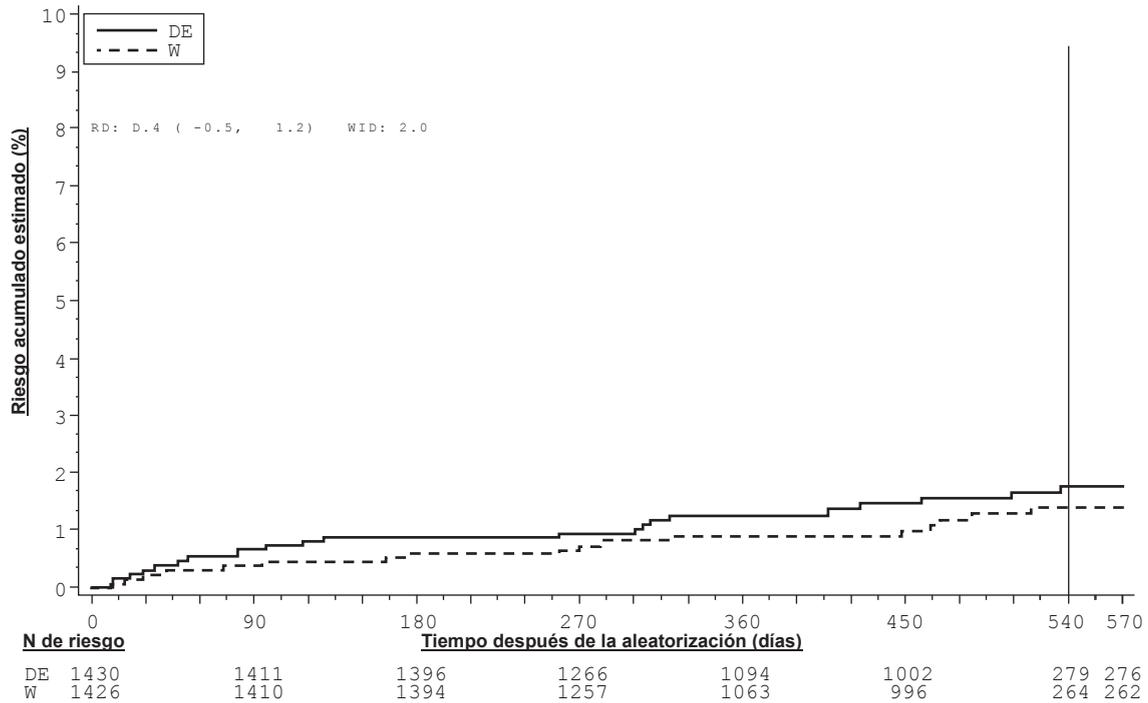
La evidencia clínica ha demostrado que el etexilato de dabigatrán es un tratamiento efectivo y seguro para la TVP recurrente y/o EP. Dos estudios aleatorizados, de grupos paralelos, doble ciego fueron realizados en pacientes previamente tratados con anticoagulantes. En el estudio controlado con warfarina RE-MEDY, se incluyeron pacientes tratados durante 3 a 12 meses con la necesidad de continuar el tratamiento anticoagulante y el estudio controlado con placebo RE-SONATE, incluyó pacientes tratados durante 6 a 18 meses con inhibidores de la Vitamina K.

El objetivo del estudio RE-MEDY era comparar la seguridad y eficacia del etexilato de dabigatrán por vía oral (150 mg dos veces al día) con warfarina (INR 2.0 – 3.0) para el tratamiento a largo plazo y prevención de TVP sintomática y recurrente y/o EP. Un total de 2,866 pacientes fueron aleatorizados y 2,856 pacientes fueron tratados. El índice de eventos basales fue: TVP – 65.1%, EP – 23.1%, EP y TVP – 11.7%. Las características basales de los pacientes fueron: edad promedio 54.6 años, varones 61.0%, caucásicos 90.1%, asiáticos 7.9%, raza negra 2.0%. La co-morbilidad incluyó hipertensión 38.6%, diabetes mellitus 9.0%, EAC 7.2% y úlcera gástrica o duodenal 3.8%. Medicamentos concomitantes: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina 27.9%, vasodilatadores 26.7%, agentes que disminuyen los lípidos 20.6%, AINEs 18.3%, beta bloqueadores 16.3%, bloqueadores de los canales de calcio 11.1%, aspirina 7.7%, inhibidores de la P-gp 2.7% (verapamil 1.2% y amiodarona 0.7%), antiplaquetarios 0.9%. la duración del tratamiento con etexilato de dabigatrán osciló desde 6 hasta 36 meses (media de 534.0 días). El tiempo medio en el rango terapéutico (INR 2.0 – 3.0) para los pacientes aleatorizados a warfarina fue de 64.9%.

El estudio RE-MEDY demostró que el tratamiento con etexilato de dabigatrán con una dosis de 150 mg dos veces al día fue no-inferior a la warfarina (p=0.0135 para la no-inferioridad). Los eventos de sangrado (ESMs/ESCRs; cualquier sangrado) fueron significativamente menores en pacientes que recibieron etexilato de dabigatrán en comparación con los pacientes que recibieron warfarina.

Así como en los estudios agrupados RE-COVER/RE-COVER II, en el estudio RE-MEDY pocos pacientes reportaron el uso concomitante de inhibidores de P-gp (2.7%); mientras que verapamil (1.2%) y amiodarona (0.7%) fueron los más frecuentes. En los estudios agrupados que analizaron el tratamiento de ETV agudos, pocos pacientes reportaron el uso concomitante de inhibidores de P-gp (2.0%); mientras que verapamil (1.2% general) y amiodarona (0.4% general) fueron los más frecuentes.

Figura 3. Estimado de tiempo para el primer ETV y muerte relacionada a ETV hasta el final del periodo planeado de tratamiento para el estudio RE-MEDY



La tabla 8 incluye detalles de los resultados clave en el estudio RE-MEDY.

Tabla 8. Análisis de los criterios de valoración de eficacia primario y secundario (ETV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del periodo después del tratamiento para el estudio RE-MEDY

	Etexilato de dabigatrán 150 mg	Warfarina
RE-MEDY.		
Pacientes, n (%)	1,430 (100.0)	1,426 (100.0)
ETV sintomático recurrente y muerte relacionada con ETV	26 (1.8)	18 (1.3)
Razón de riesgo vs. warfarina	1.44	
IC 95%	0.78, 2.64	
Valor-p (no-inferioridad)	0.0135	
Pacientes con evento a 18 meses	22	17
Riesgo acumulado a 18 meses (%)	1.7	1.4
Diferencia de riesgo vs. warfarina (%)	0.4	
IC 95%	-0.5, 1.2	
Valor-p (no-inferioridad)	<0.0001	
Criterios de valoración de eficacia secundarios		
ETV sintomático recurrente y muerte relacionado con todas las causas	42 (2.9)	36 (2.5)
IC 95%	2.12, 3.95	1.77, 3.48
TVP sintomático	17 (1.2)	13 (0.9)
IC 95%	0.69, 1.90	0.49, 1.55
EP sintomático	10 (0.7)	5 (0.4)
IC 95%	0.34, 1.28	0.11, 0.82
Muertes relacionadas con ETV	1 (0.1)	1 (0.1)
IC 95%	0.00, 0.39	0.00, 0.39
Muertes por cualquier causa	17 (1.2)	19 (1.3)
IC 95%	0.69, 1.90	0.80, 2.07

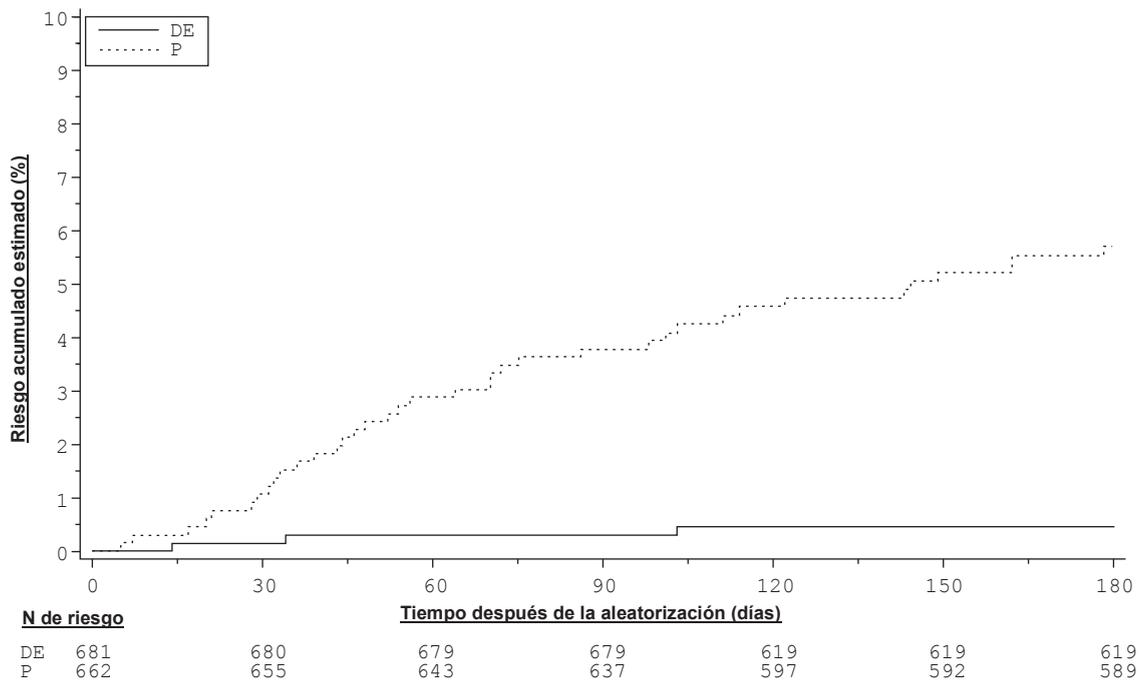
El objetivo del estudio RE-SONATE era evaluar la superioridad del etexilato de dabigatrán versus el placebo para la prevención de TVP sintomática recurrente y/o EP en pacientes que ya habían completado de 6 a 18 meses de tratamiento con antagonistas de la Vitamina K. La terapia prevista fue 6 meses de etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día sin necesidad de monitoreo.

El índice de eventos basales fue: TVP – 64.5%, EP – 27.8%, EP y TVP – 7.7%. Un total de 1,353 pacientes fueron aleatorizados y 1,343 pacientes fueron tratados. Las características basales de los pacientes fueron: edad promedio 55.8 años, varones 55.5%, caucásicos 89.0%, asiáticos 9.3%, raza negra 1.7%. La co-morbilidad incluyó hipertensión 38.8%, diabetes mellitus 8.0%, EAC 6.0% y úlcera gástrica o duodenal 4.5%. Medicamentos concomitantes: agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina 28.7%, vasodilatadores 19.4%, agentes que disminuyen los lípidos 17.9%, beta bloqueadores 18.5%, bloqueadores de los canales de calcio 8.9%, AINEs 12.1%, aspirina 8.3%, antiplaquetarios 0.7% e inhibidores de la P-gp 1.7% (verapamil 1.0% y amiodarona 0.3%).

El estudio RE-SONATE demostró que el etexilato de dabigatrán fue superior al placebo para la prevención de eventos de TVP sintomática recurrente/EP incluyendo muertes sin explicación, con una reducción del riesgo de 92% durante el periodo de tratamiento ($p < 0.0001$). Todos los análisis secundarios y de sensibilidad del criterio primario de valoración y todos los criterios secundarios de valoración mostraron superioridad del etexilato de dabigatrán sobre el placebo. Las tasas de ESM y la combinación de ESM/ESCR fueron significativamente mayores en pacientes recibiendo etexilato de dabigatrán en comparación con los pacientes que recibieron placebo.

El estudio incluyó un seguimiento de observación de 12 meses después de la conclusión del tratamiento. Después de la discontinuación del medicamento de estudio el efecto fue mantenido hasta el final del seguimiento, indicando que el efecto del tratamiento inicial del etexilato de dabigatrán fue sostenido. No se observó efecto de rebote. Al final del seguimiento los eventos de ETV en pacientes tratados con etexilato de dabigatrán fue de 6.9% vs 10.7% dentro del grupo tratado con placebo (razón de riesgo 0.61 (0.42, 0.88), $p = 0.0082$).

Figura 4. Estimado de tiempo para el primer ETV y muerte relacionada a ETV hasta el final del periodo planeado de tratamiento para el estudio RE-SONATE



La tabla 9 muestra los detalles de los resultados clave del estudio RE-SONATE

Tabla 9. Análisis de los criterios de valoración de eficacia primario y secundario (ETV es un compuesto de TVP y/o EP) hasta el final del periodo pos-tratamiento para el estudio RE-SONATE

	Etexilato de dabigatrán 150 mg	Placebo
RE-SONATE,		
Pacientes, n (%)	681 (100.0)	662 (100.0)
ETV sintomático recurrente y muertes relacionadas	3 (0.4)	37 (5.6)
Razón de riesgo	0.08	
IC 95%	0.02, 0.25	

Valor-p	<0.0001	
<u>Criterios de valoración de eficacia secundarios</u>		
<u>ETV sintomático recurrente y muerte por cualquier causa</u>	<u>3 (0.4)</u>	<u>37 (5.6)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.09, 1.28</u>	<u>3.97, 7.62</u>
<u>TVP sintomático</u>	<u>2 (0.3)</u>	<u>23 (3.5)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.04, 1.06</u>	<u>2.21, 5.17</u>
<u>EP sintomático</u>	<u>1 (0.1)</u>	<u>14 (2.1)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.00, 0.82</u>	<u>1.16, 3.52</u>
<u>Muertes relacionadas con ETV</u>	<u>0 (0)</u>	<u>0 (0)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.00, 0.54</u>	<u>0.00, 0.56</u>
<u>Muertes sin explicación</u>	<u>0 (0)</u>	<u>2 (0.3)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.00, 0.54</u>	<u>0.04, 1.09</u>
<u>Muertes por cualquier causa</u>	<u>0 (0)</u>	<u>2 (0.3)</u>
<u>IC 95%</u>	<u>0.00, 0.54</u>	<u>0.04, 1.09</u>

Otras medidas evaluadas

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

En los cuatro estudios que analizaron los ETV, el IM ocurrió a una frecuencia baja para todos los grupos de tratamiento. en el grupo de tratamiento con warfarina ocurrió muerte cardiaca en un paciente.

En tres estudios controlados activos se reportó un desbalance numérico de IM en pacientes que recibieron etexilato de dabigatrán (20; 0.5%) que en aquellos que recibieron warfarina (5; 0.1%).

En el estudio RE-SONATE, el cual comparó el etexilato de dabigatrán con el placebo, hubo 1 evento de IM en cada grupo de tratamiento, resultando en tasas de IM con dabigatrán igual a las tasas de IM con placebo.

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Pruebas de función hepática

En los estudios con control activo RE-COVER, RE-COVER II y RE-MEDY se produjeron potenciales anomalías de las pruebas de función hepática, con una incidencia comparable o más baja en los pacientes tratados con dabigatrán etexilato que en los pacientes tratados con warfarina. En el estudio RE-SONATE, no hubo ninguna diferencia marcada entre los grupos de dabigatrán y de placebo en lo que respecta a valores de pruebas de función hepática anormales posiblemente significativos desde el punto de vista clínico.

Farmacocinética

Después de la administración oral de etexilato de dabigatrán en voluntarios sanos, el perfil farmacocinético de dabigatrán en plasma está caracterizado por un incremento rápido en las concentraciones en plasma, alcanzando las concentraciones pico (C_{max}) en un lapso de 0.5 y 2.0 horas después de la administración. La C_{max} y el área bajo la curva tiempo-concentración plasmática (AUC) fueron proporcionales a la dosis. Después de la C_{max} , las concentraciones en plasma de dabigatrán mostraron un descenso biexponencial con una vida media terminal promedio de aproximadamente 11 horas en sujetos ancianos sanos. Después de dosis múltiples, se observó una vida media terminal de aproximadamente 12-14 horas. La vida media fue independiente de la dosis. Sin embargo, la vida media se prolonga si la función renal está dañada, como se muestra a continuación, en la Tabla 7.

Tabla 7: Vida media de dabigatrán total en sujetos sanos y sujetos con deterioro en la función renal.

Tasa de filtración glomerular (depuración de creatinina)	gMedia (gCV%; intervalo) vida media
[mL/min]	[h]
> 80	13.4 (25.7%; 11.0-21.6)
>50- ≤ 80	15.3 (42.7%;11.7-34.1)
> 30 - ≤ 50	18.4 (18.5%;13.3-23.0)
≤ 30	27.2(15.3%; 21.6-35.0)

La biodisponibilidad absoluta del dabigatrán después de la administración oral de etexilato de dabigatrán como cápsulas de HMPC fue aproximadamente 6.5%

Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del etexilato de dabigatrán aunque retarda en 2 horas el tiempo necesario para alcanzar las concentraciones pico en plasma.

La biodisponibilidad oral puede aumentar en alrededor de 1,8 veces (+75%) en comparación con la formulación de la cápsula de referencia cuando se toman los gránulos sin la cubierta de la cápsula de HPMC. Por lo cual, siempre se deberá preservar la integridad de las cápsulas de HPMC en el uso clínico para evitar una biodisponibilidad aumentada involuntariamente del etexilato de dabigatrán. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que no abran las cápsulas y tomen los gránulos solos (por ejemplo, espolvoreados sobre los alimentos o en las bebidas). (ver “dosis y vía de administración”)

Un estudio que evaluaba la absorción postoperatoria de etexilato de dabigatrán, que se realizó 1-3 horas después de la cirugía, demostró una absorción relativamente lenta en comparación con la de voluntarios sanos, mostrando un perfil uniforme de concentración plasmática/tiempo sin concentraciones plasmáticas pico elevadas. Las concentraciones pico en plasma se alcanzan a las 6 horas después de la administración, o entre 7 y 9 horas después de la cirugía (BISTRO 1b) [. Se observó, sin embargo, que factores influyentes, tales como la anestesia, la paresia gastrointestinal y los efectos quirúrgicos significarán que una proporción de pacientes experimentará en retraso en la absorción independientemente de la formulación del fármaco oral. Aunque este estudio no predijo si el deterioro en la absorción persiste con dosis posteriores, se demostró en otro estudio, que la absorción lenta y retrasada sólo suele observarse el día de la cirugía. En los días posteriores, la absorción del dabigatrán es rápida y las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan 2 horas después de la administración del fármaco.

El metabolismo y la excreción de dabigatrán se estudiaron después de administrar una dosis única intravenosa de dabigatrán marcado radiativamente en varones sanos. Después de una dosis intravenosa, la radioactividad derivada del dabigatrán fue eliminada principalmente en la orina (85%). La eliminación vía fecal representó el 6% de la dosis administrada. La recuperación de la radioactividad total osciló entre el 88-94% de la dosis administrada a las 168 horas después de la administración.

Después de la administración oral, el etexilato de dabigatrán se convierte rápida y completamente a dabigatrán, que es la forma activa en plasma. La escisión del profármaco etexilato de dabigatrán por hidrólisis catalizada por esterasas al principio activo dabigatrán es la reacción metabólica predominante. El dabigatrán se conjuga y forma acilglucuronidos farmacológicamente activos. Existen cuatro isómeros posicionales, 1-O, 2-O, 3-O, 4-O-acilglucuronido, y cada uno representa menos del 10% del dabigatrán total en plasma. Sólo pudieron detectarse trazas de otros metabolitos usando métodos analíticos de alta sensibilidad. El dabigatrán se elimina principalmente en forma intacta a través de la orina, a una tasa de aproximadamente 100 ml/min que corresponde con la tasa de filtración glomerular.

Se observó una baja unión de dabigatrán a las proteínas plasmáticas humanas independiente de la concentración (34-35%). El volumen de distribución de dabigatrán de 60-0 -70 L superó el volumen de agua total de cuerpo, indicando una distribución tisular moderada del dabigatrán.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La exposición (AUC) al dabigatrán después de la administración oral del etexilato de dabigatrán en un estudio de fase I fue aproximadamente 3 veces mayor en voluntarios con insuficiencia renal moderada (depuración de la creatinina entre 30-50 ml/min) que en aquellos que no padecen insuficiencia renal.

En un pequeño número de voluntarios con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 10-30 ml/min), la exposición (AUC) al dabigatrán fue aproximadamente 6 veces mayor y la semivida aproximadamente 2 veces más prolongada que la observada en una población sin insuficiencia renal (ver secciones Dosis y vía de administración y Contraindicaciones).

Se investigó la depuración de dabigatrán con hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal terminal sin fibrilación auricular. La diálisis se realizó con una velocidad de flujo del dializado de 700 ml/min, durante cuatro horas, y un flujo sanguíneo de 200 ml/min o 350-390 ml/min, lo cual llevó a la eliminación del 50% o del 60% de las concentraciones de dabigatrán libre o total, respectivamente. La cantidad del medicamento depurada con la diálisis es proporcional al flujo sanguíneo. La actividad anticoagulante del dabigatrán disminuyó al disminuir las concentraciones plasmáticas y la relación PK/PD no se vio afectada por el procedimiento

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La depuración de creatinina media en el RE-LY fue de 68,4 ml / min. Casi la mitad (45,8%) de los pacientes del RE-LY tenían una depuración de creatinina > 50 - <80 ml / min. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina entre 30-50 ml / min), tuvieron concentraciones plasmáticas, respectivamente en promedio, 2,29 veces y 1,81 veces más altas antes y después de la dosis de dabigatrán, en comparación con los pacientes sin insuficiencia renal (depuración de creatinina ≥ 80 ml / min).

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

La mediana de CICr en el estudio RE-COVER fue 100.4 ml/min. El 21.7 % de los pacientes tenía insuficiencia renal leve (CICr > 50 - < 80 ml/min) y el 4.5 % de los pacientes tenía insuficiencia renal moderada (CICr entre 30 y 50 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada tuvieron concentraciones valle en estado de equilibrio de dabigatrán que fueron en promedio 1,8 y 3,6 veces más altas en comparación con los pacientes con CICr > 80 ml/min. Se observaron valores similares para la CICr en el estudio RE-COVER II.

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

La depuración de creatinina media en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE fue de 99.0 ml/min y 99.7 ml/min respectivamente. 22.9% y 22.5% de los pacientes tenían una depuración de creatinina > 50 - <80 ml / min y 4.1% y 4.8% tenían una depuración de creatinina entre 30 – 50 ml / min en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE.

Ancianos

Los estudios de farmacocinética específicos con ancianos en estudios de fase I mostraron un incremento de 1.4 a 1.6 veces (+40 a 60%) en el AUC de no más de 1.25 veces (+25%) en C_{max} en comparación con sujetos jóvenes.

El $AUC_{t,ss}$ y $C_{max,ss}$ en sujetos ancianos hombres y mujeres (>65 años) fueron aproximadamente 1.9 veces y 1.6 veces mayores para mujeres ancianas en comparación con mujeres jóvenes y 2.2 y 2.0 veces mayores para varones ancianos que en sujetos varones de 18-40 años de edad.

El incremento observado de exposición al dabigatrán guardó relación con la reducción de la depuración de la creatinina relacionada con la edad.

El efecto de la edad en la exposición al dabigatrán fue confirmado en el estudio RE-LY con una concentración mínima alrededor de 1.3 veces más alta (+31%) para sujetos ≥ 75 años de edad y un nivel mínimo más bajo de aproximadamente 22% para sujetos de <65 años en comparación con sujetos cuyas edades estaban entre 65 y 75 años.

Insuficiencia hepática

No se apreció cambio alguno en la exposición a dabigatrán en 12 sujetos en un estudio de fase I con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) en comparación con 12 controles.

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor

Pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa (clasificación B y C de Child-Pugh) o enfermedad hepática que se espera tenga algún impacto en la supervivencia o con enzimas hepáticas elevadas ≥ 2 al límite superior normal (ULN, por sus siglas en inglés Upper Level of Normal) fueron excluidos en los ensayos clínicos.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular

Los pacientes con enfermedad hepática activa incluyendo aunque no limitado a la elevación persistente de las enzimas hepáticas ≥ 2 ULN o hepatitis A, B, o C fueron excluidos en los ensayos clínicos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clasificación Child-Pugh B o C) o enfermedades hepáticas que se espera tengan algún impacto sobre la supervivencia o con enzimas hepáticas elevadas ≥ 2 veces el Límite Superior Normal (ULN) fueron excluidos en los ensayos clínicos.

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (clasificación Child-Pugh B o C) o enfermedades hepáticas que se espera tengan algún impacto sobre la supervivencia o con enzimas hepáticas elevadas ≥ 2 veces el Límite Superior Normal (ULN) fueron excluidos en los ensayos clínicos.

Peso corporal

Las concentraciones mínimas de dabigatrán fueron aproximadamente 20% más bajas en pacientes con un peso corporal >100 Kg. en comparación con 50-100 kg. La mayoría (80.8%) de los sujetos estaban en la categoría de ≥ 50 Kg. y < 100 Kg. sin detectar alguna diferencia evidente. Se dispone de información limitada para pacientes ≤ 50 kg.

Género**Prevención de los eventos de tromboembolia venosa en pacientes sometidos a una cirugía ortopédica mayor:**

La exposición al fármaco en los estudios de prevención primaria de TEV fue alrededor de 1.4 a 1.5 veces (+40% a 50%) mayor en pacientes femeninos. Este hallazgo no tuvo relevancia clínica.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En la fibrilación auricular, los pacientes femeninos tuvieron un promedio de concentraciones mínimas y post-dosis 1.3 veces (+30%) más elevadas. Este hallazgo no tuvo relevancia clínica.

Origen étnico

La farmacocinética del dabigatrán fue investigada en voluntarios caucásicos y japoneses después de dosis únicas y múltiples. El origen étnico no afecta a la farmacocinética del dabigatrán de un modo clínicamente relevante. Existe información farmacocinética limitada en pacientes negros, la cual sugiere diferencias no relevantes.

Interacciones farmacocinéticas

Los estudios de interacción *in Vitro* no mostraron alguna inhibición o inducción del citocromo P450. Esto ha sido confirmado por estudios in vivo en voluntarios sanos, quienes no mostraron interacción alguna entre el tratamiento con etexilato de dabigatrán y los siguientes fármacos: atorvastatina (CYP3A4) y diclofenaco (CYP2C9).

Atorvastatina: Cuando el etexilato de dabigatrán fue coadministrado con atorvastatina, un sustrato de CYP3A4, no hubo interacción ya que la exposición de atorvastatina, metabolitos de atorvastatina y de dabigatrán permanecieron sin cambios.

Diclofenaco: Cuando el etexilato de dabigatrán fue coadministrado con diclofenaco, un sustrato de CYP2C9, no hubo interacción ya que y la farmacocinética de ambos fármacos permaneció sin cambios.

Interacciones el inhibidor / inductor de la glicoproteína-P

El profármaco etexilato de dabigatrán aunque no el dabigatrán es un sustrato del transportador del flujo, la glicoproteína-P (gp-P) Por lo tanto, co-medicación con inhibidores e inductores del transportador de la gp-P han sido investigados.

Medicación conjunta con inhibidores de la gp-P

Amiodarona: Cuando el etexilato de dabigatrán fue administrado junto con una dosis oral única de 600 mg de amiodarona, el alcance e índice de absorción de amiodarona y su metabolito activo DEA permanecieron básicamente intactos. El AUC y C_{max} de dabigatrán se incrementaron en aproximadamente **1.6 y 1.5 veces (+60% y 50%)**, respectivamente.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.

En la población del RE-LY, en los estudios farmacocinéticos no se observaron cambios importantes en los niveles de dabigatrán en los pacientes que recibieron amiodarona (véase la sección "Interacciones").

Dronedarona: Cuando dabigatrán etexilato y dronedarona se administraron en forma simultánea, los valores de AUC_{0-∞} y C_{max} de dabigatrán total se incrementaron a razón de aproximadamente 2,4 veces y 2,3 veces (+136 % y 125 %), respectivamente, tras la administración de dosis múltiples de 400 mg de dronedarona b.i.d., y por un factor de aproximadamente 2,1 y 1,9 (+114 % y 87 %), respectivamente, tras la administración de una dosis única de 400 mg. La semivida terminal y la depuración renal de dabigatrán no se vieron afectadas por la dronedarona. Cuando se administraron dosis únicas y dosis múltiples de dronedarona 2 horas después de la administración de dabigatrán etexilato, los valores de AUC_{0-∞} del dabigatrán se incrementaron por un factor de 1,3 y de 1,6, respectivamente.

Verapamil: Cuando el etexilato de dabigatrán fue administrado conjuntamente con verapamil oral, la C_{max} y el AUC del dabigatrán se incrementaron dependiendo del horario de la administración y de la formulación de verapamil.

La mayor elevación de la exposición al dabigatrán se observó con la primera dosis de una formulación de liberación inmediata de verapamil administrado una hora antes de la ingesta del etexilato de dabigatrán (incremento de la C_{max} en aproximadamente 2.8 veces (+180%) y del AUC alrededor de 2.5 veces (+150%). El efecto se redujo progresivamente con la administración de una formulación de liberación prolongada (aumento de la C_{max} en aproximadamente 1.9 veces (+90%) y del AUC en aproximadamente 1.7 veces (+70%), o administración de múltiples dosis de verapamil (aumento de la C_{max} en aproximadamente 1.6 veces (+60%) y del AUC en aproximadamente 1.5 veces (+50%). Esto puede explicarse por la inducción de la gp-P en el intestino por el tratamiento crónico con verapamil.

No se observó interacción significativa cuando el verapamil fue administrado 2 horas después del etexilato de dabigatrán (aumento de la C_{max} en aproximadamente un 10% y del AUC en alrededor de 20%). Esto se explica por la absorción completa del dabigatrán después de 2 horas. (Ver dosificación y formas de administración).

No se dispone de información para la aplicación parenteral del verapamil; con base en el mecanismo de la interacción, no es de esperarse que haya interacción significativa.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular.

En la población del RE-LY, en los estudios farmacocinéticos no se observaron cambios importantes en los niveles de dabigatrán en los pacientes que recibieron verapamil (véase la sección "Interacciones").

Ketoconazol: El ketoconazol sistémico aumentó los valores totales de AUC_{0-∞} y C_{max} de dabigatrán en 2.4 veces (+138% y 135%), respectivamente, después de una dosis única de 400 mg, y alrededor de 2.5 veces (+153% y 149%), respectivamente, después de dosis múltiples de 400 mg de ketoconazol una vez al día. El tiempo para alcanzar el pico, vida media terminal y tiempo de residencia media no fueron afectados por el ketoconazol.

Claritromicina: Al administrar claritromicina, 500 mg dos veces al día, junto con etexilato de dabigatrán no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes clínicamente (aumento de la C_{max} en aproximadamente un 15% y del AUC en alrededor del 19%).

Quinidina: La quinidina fue administrada como dosis de 200 mg cada 2 horas hasta una dosis total de 1000 mg. El etexilato de dabigatrán se administró dos veces al día durante 3 días consecutivos, al tercer día con o sin quinidina. El

AUC_{T,ss} y C_{max,ss} de dabigatrán aumentaron en promedio de 1.5 veces (+53 y 56%,) respectivamente con quinidina concomitante.

Ticagrelor: Cuando una dosis única de 75 mg de dabigatrán etexilato se coadministró en forma simultánea con una dosis de carga de 180 mg de ticagrelor, los valores de AUC y Cmax de dabigatrán se incrementaron por un factor de 1.73 y de 1.95 (+73 % y 95 %), respectivamente. Tras la administración de dosis múltiples de ticagrelor de 90 mg dos veces al día, el aumento en la exposición a dabigatrán se redujo a un factor de 1,56 y 1,46 (+56 % y 46 %) para Cmax y AUC, respectivamente.

Medicación conjunta con sustratos de la glicoproteína-P

Digoxina: Cuando se administró conjuntamente etexilato y digoxina, un sustrato de la gp-P, no se observó interacción farmacocinética. Ni el dabigatrán, ni el profármaco etexilato de dabigatrán son inhibidores de la gp-P relevantes clínicamente.

Medicación conjunta con los inductores de la glicoproteína-P

Rifampicina: la dosificación previa de la rifampicina, un inductor, en una dosis de 600 mg una vez al día durante 7 días disminuyó el pico de dabigatrán total y la exposición total en un 65.5 y 67%, respectivamente. Se redujo el efecto inductor lo que dio como resultado una exposición al dabigatrán cercana a la referencia para el día 7 después de suspender el tratamiento con rifampicina. No se observó un incremento adicional en la biodisponibilidad después de otros 7 días.

Medicación conjunta con inhibidores plaquetarios:

Ácido acetilsalicílico (AAS): El efecto de la administración concomitante del etexilato de dabigatrán y el ácido acetilsalicílico (AAS) respecto al riesgo de sangrados fue estudiado en pacientes con fibrilación auricular en un estudio de fase II, en el cual se administró concomitantemente y aleatoriamente AAS. Con base en el análisis de regresión logística, la administración conjunta de AAS y 150 mg de etexilato de dabigatrán dos veces al día, puede incrementar el riesgo de cualquier sangrado de 12% a 18% y 24% con 81 mg y 325 mg de AAS, respectivamente. A partir de los datos recopilados en el estudio de fase III, RE-LY, se observó que la medicación conjunta de AAS o clopidogrel con etexilato de dabigatrán en dosis de 110 ó 150 mg dos veces al día puede incrementar el riesgo de sangrado mayor. La tasa más elevada de eventos de sangrado por medicaciones conjuntas con AAS o clopidogrel, sin embargo, también fue observada para warfarina.

AINEs administrados para analgesia perioperatoria de corto plazo han demostrado no estar asociados con incrementos en el riesgo de sangrado cuando se suministraron junto con etexilato de dabigatrán. Existe evidencia limitada respecto al uso de medicación regular con AINEs con vidas medias menores de 12 horas durante el tratamiento con etexilato de dabigatrán y esto no ha sugerido un riesgo de sangrado adicional.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

AINEs aumenta el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento en el estudio RE-LY

Clopidogrel: En un estudio de fase I en voluntarios varones sanos jóvenes, la administración concomitante de etexilato de dabigatrán y clopidogrel no resultó en una prolongación adicional de los tiempos de hemorragia capilar (CBT, por sus siglas en inglés) comparada con la monoterapia con clopidogrel. Además, el AUC_{T,ss} y C_{max,ss} de dabigatrán y las mediciones de coagulación para el efecto del dabigatrán, TTPa, ECT o TT (anti FIIa), o la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) como medición del efecto del clopidogrel permanecieron esencialmente inalteradas en comparación con el tratamiento combinado y las respectivas monoterapias. Con una dosis de carga de 300 ó 600 mg de clopidogrel, el AUC_{T,ss} y C_{max,ss} de dabigatrán se incrementaron en aproximadamente 1.3 a 1.4 veces (+30 a 40%). (ver en la subsección AAS).

Antiagregantes plaquetarios u otros anticoagulantes: El uso concomitante de dabigatrán y antiagregantes plaquetarios u otros anticoagulantes puede aumentar el riesgo de sangrado (ver Advertencias y precauciones especiales).

Co-medicación con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS):

ISRS en el estudio RE-LY aumentan el riesgo de sangrado en todos los grupos de tratamiento

Medicación conjunta con agentes que elevan el pH gástrico

Los cambios en la exposición al dabigatrán determinados por el análisis farmacocinético de la población causados por los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiácidos no fueron considerados clínicamente relevantes puesto que la magnitud del efecto fue menor (disminución fraccionaria en la biodisponibilidad no significativa para los antiácidos y 14.6% para los IBPs).

Pantoprazol: Cuando el etexilato de dabigatrán se administró conjuntamente con pantoprazol, se observó una reducción del área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática de dabigatrán de aproximadamente el 30%. El pantoprazol y otros inhibidores de la bomba de protones fueron administrados con etexilato de dabigatrán en ensayos clínicos y no se observaron efectos sobre el sangrado o la eficacia.

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio de fase III, RE-LY, la medicación conjunta con IBP no resultó en niveles mínimos y en promedio, sólo concentraciones post-dosis ligeramente reducidas (-11%). En consecuencia, la medicación conjunta de IBP no pareció estar asociada con una mayor incidencia de evento vascular cerebral o EES, especialmente en comparación con la warfarina, y por ende, la reducida biodisponibilidad por la administración conjunta de pantoprazol pareció no tener relevancia clínica.

Ranitidina: La administración de ranitidina junto con el etexilato de dabigatrán no tuvo efecto significativo en el grado de absorción del dabigatrán.

CONTRAINDICACIONES:

- Hipersensibilidad conocida al dabigatrán o al etexilato de dabigatrán o a alguno de los excipientes de la fórmula.
- Insuficiencia renal severa (depuración de la creatinina <30 ml/min).
- Pacientes con manifestaciones hemorrágicas, con diátesis hemorrágica o con alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia.
- Lesiones orgánicas con riesgo de sangrado clínicamente significativo, incluyendo EVC hemorrágico dentro de los últimos 6 meses.
- Tratamiento concomitante con ketoconazol sistémico (ver interacciones)
- **Pacientes con válvulas cardíacas protésicas.**

PRECAUCIONES GENERALES:*Riesgo hemorrágico:*

Al igual que con todos los anticoagulantes, PRADAXAR® deberá usarse con precaución en condiciones que aumenten el riesgo de sangrado. Puede ocurrir sangrado en cualquier lugar durante la terapia con PRADAXAR®. Una caída inexplicable en la hemoglobina y/o hematocrito o en la presión sanguínea pueden conducir a una búsqueda de un sitio de sangrado.

El tratamiento con PRADAXAR® no requiere monitoreo de la acción anticoagulante. La prueba INR no es confiable en los pacientes con PRADAXAR® se han reportado resultados falsos positivos (INR elevado). Por lo tanto, las pruebas de INR no se deben realizar.

Se disponen de pruebas de actividad anticoagulante, como el tiempo de trombina (TT), tiempo de coagulación de la ecarina (ECT) y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) para detectar la actividad excesiva de dabigatrán. La anticoagulación relacionada con el uso de dabigatrán puede ser evaluada por la ECT o TT. Si no están disponibles el ECT, y el TT la prueba de TTPa proporciona una aproximación de la actividad anticoagulante de PRADAXAR®

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En pacientes con fibrilación auricular en el estudio RE-LY **tratados con 150 mg 2 veces al día**, un TTPa de más de 2,0 a 3,0 veces el límite normal se asoció con un mayor riesgo de hemorragia.

Estudios de farmacocinética demostraron un incremento en la exposición al fármaco en pacientes con función renal reducida incluyendo deterioro de la función renal relacionado con la edad. PRADAXAR® está contraindicado en casos de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min).

Los pacientes que desarrollen insuficiencia renal aguda deben suspender el uso de PRADAXAR®.

Factores como una disminución en la función renal (depuración de creatinina 30 – 50 ml/min), edad ≥ 75 años de edad o medicación conjunta con inhibidores potentes de la gp-P, están asociados con incremento en los niveles plasmáticos de dabigatrán. La presencia de uno o más de estos factores puede aumentar el riesgo de sangrado (ver dosificación y forma de administración).

El uso concomitante de PRADAXAR® con los siguientes tratamientos no ha sido estudiado y puede incrementar el riesgo de sangrado: heparinas no fraccionadas (excepto en dosis necesarias para mantener la permeabilidad del catéter arterial o venoso central) y derivados de la heparina, heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fondaparinux, desirudina, agentes trombolíticos, antagonistas de los receptores GPIIb/IIIa, ticlopidina, dextrano, sulfpirazona, rivaroxaban, prasugrel, antagonistas de la vitamina K, y los inhibidores de la gp-P, itraconazol, tacrolimus, ciclosporina, ritonavir, tipranavir, nelfinavir y saquinavir.

El uso concomitante de dronedarona aumenta la exposición a dabigatrán y no se recomienda **(Ver Poblaciones especiales)**.

El uso concomitante de tricagelol incrementa la exposición del dabigatrán y puede presentar interacción farmacodinámica, la cual puede resultar en un aumento en el riesgo de sangrado.

El riesgo de sangrado puede ser mayor en pacientes tratados concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS) **o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina/norepinefrina (ISRSN).**

El uso de agentes fibrinolíticos para el tratamiento del EVC isquémico agudo:

El uso de agentes fibrinolíticos para el tratamiento del EVC isquémico agudo se puede considerar si el paciente presenta un tiempo de trombina (TT), o tiempo de coagulación ecarina (ECT), o Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPa) que no sobrepase el límite superior normal (ULN) en función del rango de referencia local.

En condiciones donde existe un aumento en el riesgo de hemorragia (por ejemplo, biopsia reciente o traumatismo mayor, endocarditis bacteriana) se requiere por lo general, una observación estrecha (en busca de signos de sangrado o anemia).

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor:

Los AINES administrados para una analgesia perioperatoria a corto plazo han demostrado que no están asociados con un aumento en el riesgo de sangrado cuando se administran junto con PRADAXAR®. Existe evidencia limitada respecto al uso de medicación regular con AINES con vidas medias de menos de 12 horas durante el tratamiento con PRADAXAR®, y dicha evidencia no ha sugerido riesgo de sangrado adicional.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La administración conjunta de antiplaquetarios (incluyendo el AAS y el clopidrogel) y tratamientos con AINES aumenta el riesgo de sangrado. **Específicamente, el riesgo de sangrado grave, incluyendo sangrado gastrointestinal, se incrementa con la toma concomitante de antiplaquetarios o inhibidores potentes de la P-gp en los pacientes de ≥75 años de edad.**

Ante una sospecha clínica de sangrado, se sugiere la implementación de las medidas apropiadas, como una prueba de detección de sangre oculta en heces, o una medición de los valores de hemoglobina para detectar un posible descenso de dicho parámetro

Interacción con inductores de la gp-P

El uso concomitante de PRADAXAR® con el potente inductor de la gp-P rifampicina, reduce las concentraciones plasmáticas de dabigatrán. Otros inductores de la gp-P, como la Hierba de San Juan o carbamazepina también se espera que reduzcan las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, y deben ser administrados conjuntamente con cuidado (ver "interacciones" y "poblaciones especiales").

Cirugía e intervenciones:

Los pacientes que reciben PRADAXAR® que han sido sometidos a cirugía o a procedimientos invasivos tienen un mayor riesgo de sangrado. Por consiguiente, las intervenciones quirúrgicas pueden requerir de la suspensión temporal de PRADAXAR® (ver también "Farmacocinética").

Fase preoperatoria

Debido a un mayor riesgo de hemorragia PRADAXAR® puede ser suspendido temporalmente con antelación a un procedimiento invasivo o quirúrgico. Si es posible, se debe suspender PRADAXAR® al menos 24 horas antes de un procedimiento invasivo o quirúrgico. En pacientes que presentan un riesgo de sangrado mayor o en una cirugía mayor en donde se requiera una hemostasia completa, puede considerarse suspender PRADAXAR® de 2 a 4 días antes de la cirugía. La depuración de dabigatrán en pacientes con insuficiencia renal puede tomar más tiempo. Esto debe considerarse antes de cualquier procedimiento (tabla 8 ver también "Farmacocinética").

La Tabla 8 resume las reglas interrupción antes de procedimientos invasivos o quirúrgicos.

Función Renal (CrCL ml/min)	Vida media estimada (horas)	Suspender dabigatrán antes de la cirugía electiva	
		Riesgo elevado de sangrado o cirugía mayor	Riesgo estándar
≥ 80	~ 13*	2 días antes	24 hr antes
≥ 50-< 80	~ 15*	2-3 días antes	1-2 días antes
≥ 30-< 50	~ 18*	4 días antes	2-3 días antes (> 48 horas)

*Para más detalles, véase el tabla 7 Farmacocinética

PRADAXAR® está contraindicado en pacientes con disfunción renal severa (depuración de creatinina <30 ml/min) pero en caso de que esto ocurra, se debe suspender el uso de PRADAXAR® al menos 5 días antes de una cirugía mayor.

Si se requiere una intervención aguda, PRADAXAR® debe suspenderse temporalmente. Si es posible, la cirugía/intervención debe retrasarse al menos 12 horas después de la última dosis. Si no es posible retrasar la cirugía, entonces, el riesgo de sangrado puede aumentar. El riesgo de sangrado debe ser sopesado junto con la urgencia de la intervención. (Para cardioversión favor de revisar dosis y administración)

Anestesia espinal / anestesia epidural / punción lumbar:

Los procedimientos como una anestesia espinal pueden requerir de una función hemostática completa.

El riesgo de hematoma espinal o epidural puede incrementarse en casos de punción traumática o repetida y por el uso prolongado de los catéteres epidurales. Después de remover un catéter, debe transcurrir un intervalo de cuando menos 1

hora antes de la administración de la primera dosis de PRADAXAR®. Estos pacientes requieren observación frecuente buscando signos y síntomas neurológicos de hematoma espinal o epidural.

Periodo posterior al procedimiento

Reanude el tratamiento una vez que se haya logrado la hemostasia completa.

Excipientes:

El producto contiene el excipiente amarillo ocaso (E 110), el cual puede ocasionar reacciones alérgicas.

EFFECTOS EN LA HABILIDAD PARA MANEJAR Y OPERAR MAQUINARIA:

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo: No se dispone de información clínica de exposición durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial para humanos.

Las mujeres en edad fértil deben evitar embarazarse durante el tratamiento con PRADAXAR® y si están embarazadas, no deben ser tratadas con PRADAXAR®, a menos que el beneficio esperado sea superior al riesgo.

Lactancia

No se cuenta con datos clínicos. Como precaución, se debe suspender la lactancia.

Fertilidad: No existen datos clínicos disponibles. Estudios de reproducción en animales no mostraron efecto adverso sobre la fertilidad o el desarrollo postnatal del recién nacido.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Se ha evaluado la seguridad de PRADAXAR® en **38,008** pacientes **en 11 ensayos clínicos, de los cuales 23,352 pacientes fueron tratados con PRADAXAR®.**

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

En los estudios de prevención primaria de TEV después de una cirugía ortopédica mayor, un total de **10,795** pacientes fueron tratados en **6** estudios controlados con al menos una dosis de **etexilato de dabigatrán (150 mg una vez al día, 220 mg una vez al día, enoxaparín)**. De **los 10,795** pacientes, **6,684** fueron tratados con 150 mg ó 220 mg de etexilato de dabigatrán, una vez al día.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En el estudio RE-LY que investigó la prevención de EVC y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular, un total de **12,042** pacientes fueron **tratados con** etexilato de dabigatrán. De ellos, **6,059** fueron tratados con etexilato de dabigatrán 150 mg, dos veces al día, mientras que **5,983** recibieron dosis de 110 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

En los estudios de tratamiento de TVP aguda/EP (RE-COVER, RE-COVER II), un total de 2,456 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad para el etexilato de dabigatrán. Todos los pacientes fueron tratados con etexilato de dabigatrán 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) recurrente y la muerte relacionada:

En los estudios de prevención de la TVP recurrente /EP (RE-MEDY, RE-SONATE [4,5]) un total de 2.114 pacientes fueron tratados con dabigatrán etexilato; 552 de dichos 2.114 pacientes eran pacientes que habían pasado del estudio RE-COVER (tratamiento de la TVP/EP) al estudio RE-MEDY y están contabilizados en los totales de pacientes de los dos tipos de eventos de TVP/EP, agudos y recurrentes. Todos los pacientes fueron tratados con un dabigatrán etexilato 150 mg dos veces al día.

En total, alrededor de 9% de los pacientes tratados por cirugía electiva de cadera o rodilla (tratamiento a corto plazo hasta por 42 días), 22% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención de EVC y embolismo sistémico (tratamiento a largo plazo, hasta por 3 años), **14% de los pacientes tratados por TVP aguda/EP (tratamiento a largo plazo, hasta por 6 meses) y 15% de los pacientes tratados por prevención de TVP recurrente/EP (tratamiento a largo plazo hasta por 36 meses)** experimentaron eventos adversos.

Sangrado

El sangrado es el efecto secundario más relevante de PRADAXAR®; dependiendo de la indicación, el sangrado de cualquier tipo o severidad se presentó en aproximadamente el 14% de los pacientes tratados a corto plazo, por cirugía de reemplazo electivo de cadera o rodilla y en el tratamiento a largo plazo anualmente en 16.5% de los pacientes con fibrilación auricular tratados para la prevención de EVC y el embolismo sistémico **y en el 14.4 % de los pacientes con TVP aguda /EP. En el estudio de RE-MEDY, de TVP recurrente /EP, el 19.4 % de los pacientes tuvieron algún sangrado, mientras que en el estudio RE-SONATE el porcentaje de pacientes con algún sangrado fue del 10.5 %.**

El sangrado mayor o severo puede ocurrir, aunque es rara su frecuencia en estudios clínicos, e independientemente de su localización, puede producir discapacidad, poner en riesgo la vida o incluso producir desenlaces fatales.

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

En general las tasas de sangrado fueron similares entre los grupos de tratamiento y no fueron diferentes significativamente.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

El sangrado mayor cumplió uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrado asociado con una reducción en la hemoglobina de al menos 20 gramos por litro o conducente a una transfusión de cuando menos 2 unidades de sangre o concentrado celular;
- Sangrado sintomático en un área u órgano crítico; intraocular, intracraneal, intraespinal o intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal, sangrado intra-articular o sangrado pericárdico.

Los sangrados mayores fueron clasificados como riesgosos para la vida si cumplían uno o más de los siguientes criterios:

- Sangrado fatal; sangrado intracraneal sintomático; reducción en la hemoglobina de al menos 50 gramos por litro; transfusión de al menos 4 unidades de sangre o concentrado celular; un sangrado asociado con hipotensión que requiere el uso de agentes inotrópicos intravenosos; un sangrado que requirió intervención quirúrgica.

Los sujetos que fueron aleatorizados a etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día y 150 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados riesgosos para la vida, EVC hemorrágico y sangrado intracraneal en comparación con warfarina [p<0.05]. Ambas concentraciones de dosis de etexilato de dabigatrán también tuvieron una tasa de sangrado total más baja estadísticamente significativa. Los sujetos aleatorizados a etexilato de dabigatrán 110 mg dos veces al día tuvieron un riesgo significativamente menor de sangrados mayores comparados con warfarina (razón de riesgo 0.80, p=0.0026)

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

La definición de los eventos de sangrado grave (ESG) se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (International Society on Thrombosis and Haemostasis). Un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

Sangrado fatal

Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, como ser sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática.
Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En un análisis de datos combinados de los dos estudios pivote (RE-COVER y RE-COVER II) en el tratamiento de la TVP aguda /EP, los sujetos aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron tasas más bajas de los siguientes eventos de sangrado, las cuales fueron estadísticamente significativas:

Eventos de sangrado graves (razón de riesgo 0,60 (0,36, 0,99))

Eventos de sangrado graves o clínicamente relevantes (ESCR) (razón de riesgo 0,56 (0,45, 0,71))

Cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,67 (0,59, 0,77))

Todas estas tasas fueron superiores en comparación con la warfarina.

Los eventos de sangrado de ambos tratamientos se contabilizan a partir de la primera toma de dabigatrán etexilato o warfarina tras la discontinuación de la terapia parenteral (período de tratamiento oral solamente). Esto incluye todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con dabigatrán. Todos los eventos de sangrado que se produjeron durante el tratamiento con warfarina están incluidos, excepto los que se produjeron durante el lapso de superposición entre la warfarina y la terapia parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

La definición de los ESG se generó de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasis (International Society on Thrombosis and Haemostasis). En el estudio RE-MEDY, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

Sangrado fatal

Sangrado sintomático en una zona o un órgano críticos, como ser sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado retroperitoneal, sangrado intraarticular o sangrado pericárdico, o sangrado intramuscular con síndrome compartimental. Para que un sangrado en una zona o un órgano críticos se clasificara como un ESG, el mismo debía estar asociado con una presentación clínica sintomática, Sangrado que provoca un descenso en los niveles de hemoglobina de 20 g/L (1,24 mmol/L) o más, o que conduce a una transfusión de 2 o más unidades de sangre completa o de glóbulos rojos.

En el estudio RE-MEDY, los pacientes aleatorizados a dabigatrán etexilato tuvieron un número significativamente menor de eventos de sangrado en comparación con la warfarina en lo que respecta a las siguientes categorías: eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes (razón de riesgo 0,55 (0,41, 0,72), p < 0,0001) y cualquier evento de sangrado (razón de riesgo 0,71 (0,61, 0,83), p < 0,0001).

En el estudio RE-SONATE, un evento de sangrado se calificaba como un ESG si cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

Sangrado fatal

Asociado con un descenso en el nivel de hemoglobina de 2 g/dl o más

Condujo a transfusión de ≥ 2 unidades de concentrado de células sanguíneas o sangre completa

Se produce en una zona crítica: sangrado intracraneano, sangrado intraespinal, sangrado intraocular, sangrado pericárdico, sangrado intraarticular, sangrado intramuscular con síndrome compartimental, sangrado retroperitoneal

En el estudio RE-SONATE, las tasas de ESG fueron bajas (2 pacientes con ESG (0,3 %) para dabigatrán etexilato versus 0 pacientes con ESG (0 %) para placebo. Las tasas de eventos de sangrado graves o eventos de sangrado clínicamente relevantes fueron más altas con dabigatrán etexilato que con el placebo (5,3 % versus 2,0 %).

Efectos secundarios

Las reacciones adversas clasificadas por los términos preferidos según SOC y MedDRA, reportados de cualquier grupo de tratamiento por población de todos los estudios controlados, se presentan en los listados siguientes. La Tabla 8 enumera los efectos secundarios identificados aplicables a **todas las** indicaciones. La Tabla 9 enumera los efectos secundarios específicos para la indicación que fueron identificados.

Los efectos secundarios están asociados generalmente con el mecanismo de acción farmacológico del etexilato de dabigatrán y representan los eventos asociados de sangrado que pueden presentarse en las diferentes regiones anatómicas y órganos.

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor: En pacientes tratados para la prevención de TEV después de una cirugía de reemplazo de cadera o rodilla, las incidencias observadas de efectos secundarios del etexilato de dabigatrán estuvieron dentro del rango de la enoxaparina.

Prevención del accidente cerebrovascular y la embolia sistémica y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Las incidencias observadas de efectos secundarios de etexilato de dabigatrán en pacientes tratados para la prevención de eventos vasculares cerebrales en pacientes con fibrilación auricular estuvieron dentro del rango de la warfarina excepto los trastornos gastrointestinales que aparecieron en una tasa superior en los brazos de etexilato de dabigatrán.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

La frecuencia general de efectos secundarios en pacientes recibiendo PRADAXAR® para el tratamiento de TVP aguda/EP fue menor para PRADAXAR® en comparación con la warfarina (14,2% vs 18,9%).

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

La frecuencia general de eventos secundarios en los pacientes tratados para la prevención de la TVP/EP recurrente fue más baja para PRADAXAR® en comparación con la warfarina (14,6 % versus 19,6 %), en tanto que en comparación con el placebo la frecuencia fue más alta (14,6 % versus 6,5 %).

Tabla 8:	Efectos secundarios identificados a partir de los estudios de prevención primaria de TEV después de un programa de cirugía ortopédica mayor, la Prevención de EVC tromboembólico y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular, <u>el Tratamiento de TVP aguda y/o PE y muerte relacionada y la</u>
----------	---

	<u>Prevención de TVP recurrente y/o PE y muerte relacionada.</u>
--	---

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.
Anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico.
Hipersensibilidad al fármaco incluyendo urticaria, exantema y prurito, broncoespasmo, **angioedema, reacción anafiláctica.**

Trastornos del sistema nervioso.
Hemorragia intracraneal.

Trastornos vasculares.
Hematoma, hemorragia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales.
Epistaxis, hemoptisis.

Trastornos gastrointestinales.
Hemorragia gastrointestinal, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náusea, úlcera gastrointestinal **incluyendo úlcera esofágica,** gastroesofagitis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómito, disfagia.

Trastornos hepatobiliares.
Función hepática anormal.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo.
Hemorragia cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y óseo.
Hemartrosis.

Trastornos renales y urinarios.
Hemorragia urogenital.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.
Hemorragia en el lugar de la inyección, hemorragia en el lugar del catéter.

Lesiones, intoxicaciones y complicación de los procedimientos.
Hemorragia traumática, hemorragia en el lugar de la incisión.

Tabla 9:	Efectos secundarios específicos adicionales identificados por indicación.
----------	---

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor.

Trastornos vasculares.
Hemorragia en la herida.

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración.
Flujo sangrante.

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos.
Hematoma posterior al procedimiento, hemorragia posterior al procedimiento, anemia post-quirúrgica, flujo posterior al procedimiento, secreción de la herida.

Procedimientos quirúrgicos y médicos.
Drenaje de la herida, drenaje posterior al procedimiento.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Ninguno

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Ninguno

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Ninguno

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

El uso concomitante de PRADAXAR® con tratamientos que actúan sobre la hemostasia o la coagulación incluyendo los antagonistas de la vitamina K pueden aumentar notablemente el riesgo de sangrado. (Ver precauciones generales).

El etexilato de dabigatrán y el dabigatrán no son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y no ejercen efectos *in vitro* sobre las enzimas del citocromo P450 en humanos. Por lo tanto, no se esperan interacciones medicamentosas relacionadas con el etexilato de dabigatrán ni con el dabigatrán (ver poblaciones especiales).

Interacciones con la glicoproteína-P:

Inhibidores de la glicoproteína-P:

El etexilato de dabigatrán es un sustrato para el transportador de flujo de gp- P. La administración concomitante de inhibidores de la Gp-P (por ejemplo, amiodarona, verapamil, quinidina, ketoconazol sistémico, **dronedarona**, **ticagrelor** y claritromicina) se espera que resulte en un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán

La administración concomitante de ketoconazol sistémico está contraindicado

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Para los otros inhibidores de la gp-P antes mencionados no se requieren ajustes de PRADAXAR® en **esta** indicación.

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor.

Para el uso concomitante de inhibidores de la gp-P y PRADAXAR® en **esta** indicación, por favor consulte la sección "de dosificación y administración" y "poblaciones especiales".

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Para los otros inhibidores de la gp-P antes mencionados no se requieren ajustes de PRADAXAR® en esta indicación.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Para los otros inhibidores de la gp-P antes mencionados no se requieren ajustes de PRADAXAR® en esta indicación.

Amiodarona: La exposición al dabigatrán en sujetos sanos incrementó **1.6 veces (60%)** en presencia de la amiodarona (ver poblaciones especiales).

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY las concentraciones no se incrementaron más de 14% y no se observó un incremento mayor del riesgo de hemorragia

Verapamil: Cuando PRADAXAR® (150 mg) fue coadministrada con verapamil oral, la C_{max} y AUC de dabigatrán aumentaron, aunque la magnitud de este cambio difiere, dependiendo del tiempo de administración y la formulación de verapamil (ver poblaciones especiales).

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

En los pacientes del estudio RE-LY las concentraciones no se incrementaron más de 21% y no se observó un incremento mayor del riesgo de hemorragia

Quinidina: La exposición al dabigatrán en sujetos sanos aumentó en 1.5 veces (+53%) en presencia de la quinidina (ver "poblaciones especiales").

Claritromicina: La exposición al dabigatrán en sujetos sanos incrementó en aproximadamente un 19% en presencia de claritromicina, sin preocupación alguna respecto a la seguridad clínica (ver poblaciones especiales).

Ketoconazol:

La exposición a dabigatrán se incrementó por un factor de 2,5 (+ 150 %) tras la administración de dosis únicas y múltiples de ketoconazol por vía sistémica (ver "Contraindicaciones" y "Poblaciones especiales"). [16]

Dronedarona: La exposición al dabigatrán incrementó en 2,1 veces (+ 114%) después de una dosis única o 2,4 veces (+136%) después de dosis múltiples de dronedarona, respectivamente (Ver Poblaciones especiales).

Ticagrelor: La exposición al dabigatrán en sujetos sanos se incrementó en 1,46 veces (+46%) en presencia de ticagrelor en estado estacionario o 1,73 veces (+ 73%) cuando una dosis de carga de ticagrelor se administró simultáneamente con una dosis única de 75 mg de etexilato de dabigatrán.

Sustrato de la glicoproteína-P

Digoxina: En un estudio realizado con 24 sujetos sanos, cuando PRADAXAR® fue coadministrada con digoxina, no se observaron cambios en la digoxina, ni cambios relevantes clínicos en la exposición al dabigatrán (ver poblaciones especiales).

Inductores de glicoproteína-P:

Después de 7 días de tratamiento con 600 mg de rifampicina una vez al día el AUC_{0-∞} y la C_{max} totales de dabigatrán fueron reducidos en un 67% y 66%, respectivamente, en comparación con el tratamiento de referencia.

El uso concomitante con inductores de la gp-P (por ejemplo, rifampicina) reduce la exposición a dabigatrán y debe ser evitado (ver precauciones generales y poblaciones especiales).

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

Han sido observados algunos cambios no significativos en los niveles de enzimas hepáticas (ver reacciones adversas).

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Se llevaron a cabo estudios de teratología hasta con 200 mg/Kg. (equivalente a base libre) en ratas y conejos. Se observó un ligero efecto en la morfogénesis de los fetos en ratas a 200 mg/Kg. (equivalente a base libre). No se apreciaron efectos teratogénicos en conejos.

En el estudio de fertilidad en ratas, no se apreciaron hallazgos parenterales notables desde el punto de vista toxicológico. Con respecto a los parámetros de la camada, una ligera disminución en el cuerpo lúteo y un incremento en la pérdida de pre-implantación llevaron a una reducción en el número medio de implantaciones en el grupo con dosis de 200 mg/Kg. (equivalente a base libre).

Estudios exhaustivos *in Vitro* e *in vivo* no revelaron evidencia de un potencial mutagénico.

Se realizaron estudios de toxicidad oral aguda en ratas y ratones. En ambas especies, la dosis letal aproximada después de una administración oral única fue superior a 2000 mg/kg. En perros y monos Rhesus, la administración oral de 600 mg/Kg. de etexilato de dabigatrán no indujo ningún cambio toxicológicamente significativo.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas durante un máximo de 26 semanas en ratas y 52 semanas en monos Rhesus, se usaron dosificaciones hasta de 300 mg/Kg. (equivalente a base libre). Habitualmente, estas dosis fueron toleradas notablemente por ambos, ratas y monos Rhesus. Los problemas de sangrado se observaron en asociación con traumatismos (por ejemplo toma de muestras de sangre) durante las primeras 4-6 horas después de la administración y están directamente relacionados con la actividad farmacodinámica del dabigatrán.

En los estudios de toxicología de por vida en ratas y ratones, no hubo evidencia de un potencial tumorigeno de **etexilato de dabigatrán** hasta dosis máximas de 200 mg/Kg. (equivalente a base libre).

Fertilidad: No existen datos clínicos disponibles. Estudios de reproducción en animales no mostraron efecto adverso sobre la fertilidad o el desarrollo postnatal del recién nacido.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral.

PRADAXAR® cápsulas **puede tomarse** con o sin alimentos. **PRADAXAR®** debe **ingerirse** con **un vaso de** agua. No abrir la cápsula.

Cuadro dosificación:

Prevención de eventos Tromboembólicos Venosos (ETV) en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor.	Prevención de evento vascular cerebral (EVC), embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular	Prevención de trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o embolia pulmonar (EP) y prevención de muerte relacionada.	Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP) aguda y /o embolia pulmonar (EP) y prevención de muerte relacionada.
La dosis recomendada de PRADAXAR® es 220 mg una vez al día administrada en 2 cápsulas de 110 mg.	La dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg vía oral, tomada como una cápsula de 150 mg dos veces al día. La terapia debe continuar de por vida.	La dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg tomada como una capsula de 150 mg dos veces al día, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.	Las dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg tomada como una cápsula de 150 mg dos veces al día. La terapia puede continuar de por vida dependiendo en el riesgo individual del paciente.

*Adultos:**Prevención de TEV en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor:*

La dosis recomendada de PRADAXAR® es 220 mg una vez al día administrada en 2 cápsulas de 110 mg. Los pacientes con daño renal moderado presentan un aumento en el riesgo de sangrado, para dichos pacientes, la dosis recomendada de PRADAXAR® es de 150 mg una vez al día, tomada como 2 cápsulas de 75 mg.

Prevención de TEV después de una cirugía de reemplazo de rodilla: el tratamiento con PRADAXAR® deberá iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la finalización de la cirugía con una cápsula única (110 mg) y continuarse con 2 cápsulas de 110mg una vez al día para un total de 10 días. Si no se puede garantizar la hemostasia, se deberá retrasar el inicio del tratamiento. Si no se comienza con el tratamiento el día de la cirugía, entonces éste deberá dar inicio con 2 cápsulas de 110mg una vez al día.

Prevención de TEV después de una cirugía de reemplazo de cadera: el tratamiento con PRADAXAR® deberá iniciarse por vía oral dentro de las 1-4 horas posteriores a la finalización de la cirugía con una cápsula única (110 mg) y continuarse con 2 cápsulas de 110mg una vez al día para un total de 28 - 35 días. Si no se puede garantizar la hemostasia, se deberá retrasar el inicio del tratamiento. Si no se comienza con el tratamiento al día de la cirugía, entonces éste deberá dar inicio con 2 cápsulas de 110mg una vez al día.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg vía oral, tomada como una cápsula de 150 mg dos veces al día. La terapia debe continuar de por vida.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

La dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg tomada como una cápsula de 150 mg dos veces al día, luego del tratamiento con un anticoagulante parenteral durante un mínimo de 5 días. El tratamiento debe continuarse por un lapso de hasta 6 meses.

Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

La dosis diaria recomendada de PRADAXAR® es de 300 mg tomada como una cápsula de 150 mg dos veces al día. La terapia puede continuar de por vida dependiendo en el riesgo individual del paciente.

*Niños:***Prevención de TEV en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor:**

PRADAXAR® no ha sido investigado en pacientes menores de 18 años de edad. No se recomienda el tratamiento con PRADAXAR® en niños.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

PRADAXAR® no ha sido investigado en pacientes menores de 18 años de edad. No se recomienda el tratamiento con PRADAXAR® en niños.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda aguda (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:**PRADAXAR® se encuentra bajo investigación en pacientes menores de 18 años de edad.****La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Por lo tanto, el tratamiento en niños con PRADAXAR® no es recomendado.****Prevención de la trombosis venosa profunda recurrente (TVP) y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:****PRADAXAR® se encuentra bajo investigación en pacientes menores de 18 años de edad.****La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida. Por lo tanto, el tratamiento en niños con PRADAXAR® no es recomendado.****Insuficiencia renal.**

La función renal debe ser evaluada mediante el cálculo de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXAR ® para excluir a los pacientes con insuficiencia renal grave (es decir, depuración de creatinina <30ml/min) No se cuenta con información para respaldar el uso de PRADAXAR ® en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina<30 ml/min). No se recomienda el tratamiento con PRADAXAR ® para esta población (ver “Contraindicaciones”)

Mientras este en tratamiento la función renal debe ser evaluada en ciertas situaciones clínicas cuando se sospecha que la función renal podría disminuir o empeorar (como la hipovolemia, la deshidratación, y con ciertas medicaciones concomitantes, etc.)

Dabigatrán puede ser dializado; existe experiencia clínica limitada en los estudios clínicos para demostrar la utilidad de esta medida en los estudios clínicos.

Prevención de TEV en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis deberá reducirse a 150 mg de PRADAXAR ® tomados una vez al día en forma de 2 cápsulas de 75 mg en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina de 30-50 ml/min).

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ajuste de dosis. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg vía oral, administrada como una cápsula de 150 mg dos veces al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:**No se requiere ajuste de dosis en pacientes con una función renal por arriba de 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg vía oral, administrada como una cápsula de 150 mg dos veces al día.****Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:****No se requiere ajuste de dosis en pacientes con una función renal por arriba de 30 ml/min. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg vía oral, administrada como una cápsula de 150 mg dos veces al día.****En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) la función renal debe ser evaluada por lo menos una vez al año.****Ancianos:**

Los estudios farmacocinéticos en sujetos de edad avanzada muestran un aumento en la exposición al fármaco relacionado con el deterioro de la función renal de estos pacientes. Véase también la dosis y la administración en pacientes con insuficiencia renal

Prevención de TEV en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:**Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXAR® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min). La función renal también debe ser evaluada en situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, y con la coadministración de ciertos medicamentos, etc).**

No se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deberán ser tratados con 220 mg de PRADAXAR® tomados una vez al día en forma de 2 cápsulas de 110 mg.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:**Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXAR® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min). La función renal también debe ser evaluada al menos una vez al año en los pacientes tratados con PRADAXAR® o con mayor frecuencia, según sea necesario, en situaciones clínicas en la**

que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, y con la coadministración de ciertos medicamentos, etc).

Los pacientes de 80 años o mayores, deben ser tratados con una dosis diaria de 220 mg por vía oral administrados como una cápsula de 110 mg dos veces al día

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXAR® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min). La función renal también debe ser evaluada al menos una vez al año en los pacientes tratados con PRADAXAR® o con mayor frecuencia, según sea necesario, en situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, y con la coadministración de ciertos medicamentos, etc).

No se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada vía oral, como una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Debido a que la insuficiencia renal puede ocurrir frecuentemente en pacientes de edad avanzada (mayores de 75 años), la función renal debe ser evaluada a través de la depuración de creatinina (CrCl) antes de iniciar el tratamiento con PRADAXAR® para excluir del mismo a los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor a 30ml/min). La función renal también debe ser evaluada al menos una vez al año en los pacientes tratados con PRADAXAR® o con mayor frecuencia, según sea necesario, en situaciones clínicas en la que se sospecha que la función renal podría disminuir o deteriorarse (como hipovolemia, deshidratación, y con la coadministración de ciertos medicamentos, etc).

No se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada vía oral, como una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Peso:

No se requiere ajustar la dosis.

Uso concomitante de PRADAXAR® con inhibidores potentes de la glicoproteína-P, es decir, amiodarona, quinidina o verapamil:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:

La dosis debe reducirse a 150 mg de PRADAXAR® tomados una vez al día en forma de 2 cápsulas de 75 mg en pacientes que reciben de manera simultánea PRADAXAR® y amiodarona, quinidina o verapamil (ver "Interacciones").

Se debe evitar iniciar el tratamiento con verapamil en pacientes que han sido sometidos a cirugía ortopédica mayor y que ya están siendo tratados con PRADAXAR®. También se debe evitar el inicio simultáneo de tratamiento con PRADAXAR® y verapamil.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

No se requiere ajuste de dosis, los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg vía oral, en cápsulas de 150 mg dos veces al día.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

No se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada vía oral, como una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

No se requiere ajustar la dosis. Los pacientes deben ser tratados con una dosis diaria de 300 mg administrada vía oral, como una cápsula de 150 mg dos veces al día.

Pacientes con riesgo de hemorragia

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

La presencia de los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de sangrado: por ejemplo, edad \geq 75 años, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min), el tratamiento concomitante con fuertes inhibidores de la gp- P (ver "poblaciones especiales"), **antiplaquetarios** o sangrado gastrointestinal previo (ver "Advertencias y precauciones especiales"). Para los pacientes con uno o más de uno de estos factores de riesgo, reducir la dosis diaria a 220 mg, administrada como 110 mg dos veces al día de acuerdo al criterio del médico tratante.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

La presencia de los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de sangrado: por ejemplo, edad \geq 75 años, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) o sangrado gastrointestinal previo (ver "Advertencias y precauciones especiales").

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes que presenten sólo un factor de riesgo.

Existe evidencia clínica limitada para pacientes con factores de riesgo múltiples.

En estos pacientes, PRADAXAR® sólo debe ser administrado si los riesgos esperados superan los riesgos de sangrado.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

La presencia de los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de sangrado: por ejemplo, edad \geq 75 años, insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30-50 ml / min) o sangrado gastrointestinal previo (ver "Advertencias y precauciones especiales").

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes que presenten sólo un factor de riesgo.

Existe evidencia clínica limitada para pacientes con factores de riesgo múltiples.

En estos pacientes, PRADAXAR® sólo debe ser administrado si los riesgos esperados superan los riesgos de sangrado.

Cambio del tratamiento con PRADAXAR® a un anticoagulante parenteral:

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor: Espere 24 horas después de la última dosis antes de cambiar de PRADAXAR® a un anticoagulante parenteral.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular: Espere 12 horas después de la última dosis, antes de cambiar de PRADAXAR® a un anticoagulante parenteral.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Espere 12 horas después de la última dosis, antes de cambiar de PRADAXAR® a un anticoagulante parenteral.

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Espere 12 horas después de la última dosis, antes de cambiar de PRADAXAR® a un anticoagulante parenteral.

Cambio del tratamiento con anticoagulantes parenterales al tratamiento con PRADAXAR®

PRADAXAR® deberá ser administrada de 0-2 horas antes del momento previsto para la administración de la siguiente dosis de la terapia alternativa, o al momento de la interrupción, en caso de tratamiento continuo (por ejemplo HNF intravenosa).

Cambio de los antagonistas de la Vitamina K a PRADAXAR®

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

Se debe suspender el antagonista de la vitamina K. PRADAXAR® puede ser administrada tan pronto como el INR sea <2.0 .

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:

Se debe suspender el antagonista de la vitamina K. PRADAXAR® puede ser administrada tan pronto como el INR sea <2.0 .

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:

Se debe suspender el antagonista de la vitamina K. PRADAXAR® puede ser administrada tan pronto como el INR sea <2.0 .

Cambio de PRADAXAR® a antagonistas de Vit. K

Prevención de eventos vasculares cerebrales, embolismo sistémico y reducción de mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:

EL inicio de los AVK debe ajustarse de acuerdo con la depuración de creatinina del paciente de la siguiente manera:

- Depuración de creatinina \geq 50 ml / min, iniciar AVK tres días antes de suspender dabigatrán
- Depuración de creatinina \geq 30 - <50 ml / min, iniciar AVK dos días antes de suspender dabigatrán.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:**El inicio de los AVK debe ajustarse de acuerdo con la depuración de creatinina del paciente de la siguiente manera:**

- **Depuración de creatinina \geq 50 ml / min, iniciar AVK tres días antes de suspender dabigatrán**
- **Depuración de creatinina \geq 30 - <50 ml / min, iniciar AVK dos días antes de suspender dabigatrán.**

Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:**El inicio de los AVK debe ajustarse de acuerdo con la depuración de creatinina del paciente de la siguiente manera:**

- **Depuración de creatinina \geq 50 ml / min, iniciar AVK tres días antes de suspender dabigatrán**
- **Depuración de creatinina \geq 30 - <50 ml / min, iniciar AVK dos días antes de suspender dabigatrán.**

Cardioversión

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Los pacientes pueden permanecer con PRADAXAR® mientras se lleva a cabo la cardioversión.

Si se salta una dosis

Prevención de eventos tromboembólicos venosos en pacientes que han sido sometidos a una cirugía ortopédica mayor:
Continúe con las dosis diarias restantes de PRADAXAR® a la misma hora, el día siguiente.
No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales saltadas.

Prevención de EVC, embolismo sistémico y reducción de la mortalidad vascular en pacientes con fibrilación auricular:
Una dosis de PRADAXAR® que se olvidó puede todavía tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis saltada.
No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales saltadas.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) aguda y/o la embolia pulmonar (EP) y prevención de la muerte relacionada:**Una dosis de PRADAXAR® que se olvidó puede todavía tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis saltada. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales saltadas.****Prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) recurrente y/o la embolia pulmonar (EP) y la muerte relacionada:****Una dosis de PRADAXAR® que se olvidó puede todavía tomarse hasta 6 horas antes de la siguiente dosis programada. A partir de las 6 horas previas a la siguiente dosis programada, se debe omitir la dosis saltada. No tome una dosis doble para compensar las dosis individuales saltadas.****MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL:**

La sobredosis después de la administración de PRADAXAR®, puede conducir a complicaciones hemorrágicas debido a sus propiedades farmacodinámicas. No se dispone de un antídoto específico que contrarreste el efecto farmacodinámico de PRADAXAR®. Las dosis de PRADAXAR® superiores a las recomendadas, exponen al paciente a un aumento en el riesgo de sangrado. La anticoagulación excesiva puede requerir la suspensión de PRADAXAR®. En el caso de complicaciones hemorrágicas, se debe suspender el tratamiento e investigar el origen del sangrado. Dado que el dabigatrán se excreta principalmente por vía renal, se debe mantener una diuresis adecuada.

Se debe iniciar un tratamiento estándar adecuado, por ejemplo hemostasia quirúrgica según se indique y reemplazo del volumen sanguíneo. Además, se debe considerar el uso de sangre fresca o plasma fresco congelado. Puesto que la unión a proteínas es baja, el dabigatrán es dializable, sin embargo existe experiencia clínica limitada en el uso de diálisis en este entorno. **(Ver Poblaciones Especiales)**

Se pueden considerar los concentrados de complejo de protrombina activada (por ejemplo FEIBA), o Factor VIIa recombinante o concentrados de los factores de coagulación II, IX o X. Existe alguna evidencia experimental para respaldar el papel de estos agentes para revertir el efecto anticoagulante del dabigatrán, aunque todavía no se ha demostrado de manera sistemática su utilidad en entornos clínicos. Se debe considerar la administración de concentrados plaquetarios en los casos donde esté presente la trombocitopenia o se hayan usado fármacos antiplaquetarios de acción prolongada. Todos los tratamientos sintomáticos deben ser administrados a juicio del médico.

PRESENTACION(ES):

Caja con envase de burbuja con 10, 30 o 60 cápsulas de 75, 110mg o 150mg.

RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO:

Envase de burbuja:

Consérvese a temperatura ambiente a no mayor de 25°C y en lugar seco.

Frasco:

Consérvese a temperatura ambiente a no mayor de 25°C y en lugar seco.

Una vez abierto el producto debe utilizarse dentro de los siguientes 30 días.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Dosis, la que el médico señale.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo ni en la lactancia.

El frasco contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvase dentro del envase.

Este producto contiene Amarillo No. 6, el cual puede causar reacciones alérgicas.

NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Hecho en Alemania por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.
Binger Strasse 65,
55216 Ingelheim/Rhein, Alemania

Distribuido por:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.
Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, C.P. 16090.
Delegación Xochimilco, México D.F.

Ó

Hecho en Alemania por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.
Binger Strasse 65,
55216 Ingelheim/Rhein, Alemania

Distribuido por:
Boehringer Ingelheim Promeco S.A. de C.V.
Calle del Maíz No. 49, Col. Barrio Xaltocan, C.P. 16090.
Delegación Xochimilco, D.F. México

Acondicionado en Alemania por:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG.
Binger Strasse 173,
55216 Ingelheim/Rhein, Alemania

Reg. Núm. 358M2008 SSA
Clave de IPP: 133300415U0001
Marca Registrada®