



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Conocimiento y perfil de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales de cardiólogos en Uruguay, 2015

Br. Camila Cheguhem, Br. Juan Martino, Br. Pilar Sosa, Br. Diego Viana,

Orientadores: Dr. Pedro Grosso, Dra. Noelia Speranza

**Departamento de Métodos Cuantitativos, Departamento de Farmacología y
Terapéutica.**

INDICE

Resumen -----	pág. 3
Antecedentes y Justificación -----	pág. 3
Objetivos -----	pág. 6
Metodología -----	pág. 7
Resultados -----	pág. 8
Discusión -----	pág. 10
Conclusiones -----	pág. 13
Bibliografía -----	pág. 13
Agradecimientos-----	pág. 15
Tablas -----	pág. 16
Anexos -----	pág.19

Conocimiento y perfil de prescripción de los nuevos anticoagulantes orales de cardiólogos en Uruguay, 2015

Br. Camila Chegüem*, Br. Juan Martino*, Br. Pilar Sosa*, Br. Diego Viana*, Dr. Pedro Grosso**, Dra. Noelia Speranza***

*Estudiantes de grado de Facultad de Medicina, UdelaR. **Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR. ***Profesora Agregada del Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, UdelaR.

RESUMEN

Los anticoagulantes orales directos (ACOD) que actualmente se encuentran disponibles en Uruguay son rivaroxaban y dabigatrán. Estos fármacos son de reciente comercialización y aún no se encuentran incluidos dentro del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) de nuestro país. Esto determina que pueden no estar incluidos en las prestaciones que obligatoriamente deben brindar las instituciones de salud. Están aprobados para uso en trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, prevención de embolias en pacientes con fibrilación auricular no valvular y rivaroxaban además en el tratamiento del síndrome coronario agudo.

El presente trabajo tuvo como objetivo investigar el perfil de prescripción de los ACOD de cardiólogos de Uruguay.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal mediante la aplicación de una encuesta a cardiólogos de Uruguay.

Se encuestaron a 74 médicos cardiólogos (56) y cardiólogos en formación (18), de los cuáles la mayoría eran de Montevideo, de 41 a 60 años, trabajadores del sub-sector privado.

Se evidenció un adecuado perfil del conocimiento farmacoterapéutico sobre los ACOD, sobre todo vinculado a sus indicaciones de uso. Es escaso el número de cardiólogos o cardiólogos en formación que utilizan o utilizaron estos medicamentos. Esto puede deberse principalmente a la falta de acceso y a que no están incluidos en el FTM.

Se considera de importancia la necesidad de continuar con estudios post-comercialización a nivel internacional y nacional para caracterizar sus usos y sus riesgos, que ayuden a determinar el rol de estos medicamentos en la práctica clínica.

Palabras clave: *Rivaroxaban*

Dabigatrán

Prescripción de Medicamentos

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

La anticoagulación es una terapéutica necesaria en diversas enfermedades tromboembólicas, que requiere un manejo cuidadoso por parte de los médicos y los pacientes. Al actuar en etapas decisivas de la formación de coágulos, todos los fármacos de este grupo aumentan el riesgo de

hemorragias. Hasta el momento los anticoagulantes de mayor uso son los derivados cumarínicos como warfarina y las heparinas como las heparinas fraccionadas y las de bajo peso molecular (HBPM)¹.

En el año 2008 se introdujeron al mercado los anticoagulantes orales directos (ACOD), que se caracterizan por inhibir en sitios más específicos la cascada de la coagulación, con un inicio de acción rápido a dosis fijas. Los ACOD que actualmente se encuentran disponibles en Uruguay son rivaroxaban y dabigatrán, que se diferencian entre sí por el sitio de acción y algunas variables farmacocinéticas.

Los estudios clínicos que validaron las aprobaciones de uso de estos nuevos medicamentos, los mostraron como fármacos anticoagulantes eficaces, comparables con HBPM, y cuyo valor agregado estaría dado por su administración oral, la no necesidad de monitorización plasmática y por poseer menos interacciones que warfarina. No obstante, al ser nuevos medicamentos, su perfil de efectividad y seguridad debe ser continua y estrechamente evaluados, ya que la experiencia de uso aún es limitada en la práctica clínica y aún son escasos los estudios clínicos postcomercialización (estudios de fase IV del desarrollo de medicamentos).^{2,3}

Rivaroxaban fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en 2008 para la prevención del tromboembolismo pulmonar (TEP) y trombosis venosa profunda (TVP) y en 2011 por la Food and Drug Administration (FDA). En 2011 la EMA aprueba el uso para prevención de embolia en FA no valvular mientras que la FDA lo aprueba en 2012. Ese mismo año es aprobado para el tratamiento de TEP/TVP por ambas organizaciones. En 2013 la EMA aprueba el uso para prevención secundaria post síndrome coronario agudo (SCA).^{4,5}

En 2008 la EMA aprueba el uso de dabigatrán para la prevención de TEP/TVP, y en 2011 lo hace para la prevención de embolia en FA no valvular. La FDA en 2010 aprueba ambas indicaciones.^{6,7}

Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor Xa altamente selectivo, competitivo y dosis dependiente. Su absorción es rápida, no se ve afectada por los alimentos y alcanza concentraciones máximas de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido. Tiene una biodisponibilidad oral de 80 a 100% y una alta unión a proteínas plasmáticas. Presenta una vida media de 7 a 11 horas. Aproximadamente $\frac{2}{3}$ se metaboliza, posteriormente la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El $\frac{1}{3}$ restante se excreta directamente por vía renal. Se metaboliza mediante el sistema de citocromos (CYP3A4 y CYP2J2) y por mecanismo independientes al mismo. El principal efecto adverso es la hemorragia (ocular, conjuntival, epistaxis, hemoptisis, gingivorragia, sangrado gastrointestinal, equimosis, etc) pudiendo ocasionar anemia, mareos, cefalea, hipotensión, prurito, exantema, insuficiencia renal. Presenta interacciones farmacológicas con inhibidores del CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp) como los antimicóticos azólicos ketoconazol, itraconazol, voriconazol; o inhibidores de la proteasa del VIH como ritonavir. A su vez no se recomienda su utilización asociada a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros antitrombóticos.^{4,5}

La pauta de administración de rivaroxaban para la prevención de embolias sistémicas en FA no valvular depende de la función renal del paciente: si el clearance de creatinina (ClCr) es mayor a 50 ml/min se utilizan 20 mg vía oral (v/o) por día, si el ClCr es entre 30-50 ml/min se utilizan 15 mg v/o por día. Rivaroxaban no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr menor a 30 ml/min).^{4,8}

Rivaroxaban fue aprobado para su uso en FA a partir de los resultados del estudio ROCKET-AF, estudio doble ciego que incluyó de manera randomizada 14.264 pacientes con FA no valvular. Se comparó rivaroxaban en dosis de 20 mg en una toma diaria con la warfarina a dosis ajustadas para mantener un INR entre 2 y 3. La variable que se utilizó para evaluar la eficacia fue la presencia de

ictus o embolia sistémica. El estudio concluyó que rivaroxaban es no inferior a warfarina en eficacia, sin incremento de sangrado mayor, con menor presencia de pacientes con sangrado intracraneal.⁹ En un análisis post-hoc del ROCKET-AF se evidenció que la eficacia de rivaroxaban era similar a la de warfarina en cuanto a resultados de eventos tromboembólicos en pacientes con FA, sea con o sin enfermedad valvular. Sin embargo el sangrado fue más frecuente en los pacientes que recibieron rivaroxaban en el subgrupo con FA valvular. El sangrado intracraneal fue significativamente inferior entre los pacientes con FA no valvular que recibieron rivaroxaban pero no entre los pacientes con FA valvular.¹⁰

Dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina (factor IIa) competitivo y reversible. Tras la administración oral, el dabigatrán etexilato se transforma rápida y completamente en dabigatrán, alcanzando concentraciones máximas en 0,5 a 2 horas con una vida media de 12-14 horas. Su biodisponibilidad oral es de 6,5%. Un 30-35% se une a proteínas. 85% de la dosis administrada se elimina por la orina y 6% por vía fecal, menos de 10% presenta metabolismo hepático. Al igual que rivaroxaban el principal efecto adverso es la hemorragia, que puede acompañarse de anemia. También se han descrito dispepsia y aumento de transaminasas, entre otros. Interacciona con ácido acetilsalicílico, clopidogrel, AINE, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN). La dosificación aprobada es de 110 mg v/o cada 12 horas ó 150 mg cada 12 horas valorando riesgo tromboembólico y riesgo de sangrado. Dabigatrán no debe ser usado en pacientes con insuficiencia renal severa (ClCr menor a 30 ml/min).^{6,8}

La evidencia clínica de la eficacia de dabigatrán etexilato en pacientes con FA deriva del estudio RE-LY, un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, que comparó dos dosis de dabigatrán etexilato (110 mg y 150 mg dos veces al día) con warfarina a dosis ajustadas para mantener el INR entre 2 y 3 en 18.113 pacientes con fibrilación auricular con riesgo moderado a alto de ictus y embolia sistémica. El estudio concluyó que dabigatrán etexilato, a una dosis de 110 mg dos veces al día, no es inferior a la warfarina en la prevención del ictus, con menos sangrado mayor y sangrado intracraneal. Dabigatrán administrado a dosis de 150 mg dos veces al día, en comparación con warfarina redujo significativamente el riesgo de ictus y embolia sistémica con menos sangrado intracraneal y equivalente sangrado mayor. Mejorando la monitorización del INR, los beneficios observados para dabigatrán en comparación con warfarina disminuyeron.¹¹

Un estudio que comparó el uso de dabigatrán versus el uso de warfarina en pacientes con prótesis valvular mecánica mostró como resultado que el uso de dabigatrán se asociaba a mayores rangos de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas comparado con warfarina, mostrando el uso de dabigatrán como no beneficioso y de riesgo excesivo en este tipo de pacientes, obligando al ensayo a ser terminado prematuramente.¹²

Por otra parte varios estudios clínicos controlados de fase 3 llevados a cabo en pacientes con tromboembolismo venoso sintomático se vio que el uso de anticoagulantes orales directos fue no inferior a los anticoagulantes convencionales en la prevención de su recurrencia y están asociados a menor sangrado.³

Uno de los aspectos que despierta mayor interés es el lugar que ocupa la monitorización paraclínica de los ACOD. Se ha estudiado intensamente cuál sería el test de laboratorio más adecuado que brinde información precisa del efecto anticoagulante, fundamentalmente en poblaciones e individuos especiales.¹³

Por el momento el test ideal para monitorizar el efecto de rivaroxaban sería la dosificación de unidades de inhibición del factor Xa (anti-Xa), aunque estos no se encuentran estandarizados ni se utilizan en la práctica clínica habitual. Rivaroxaban además prolonga el tiempo de protrombina (TP) y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activado (KPTT), siendo el TP el método más sensible

para detectar el nivel de rivaroxaban en plasma, sin encontrarse una relación clara con la intensidad del efecto. El KPTT es un indicador aproximado de la intensidad de la anticoagulación alcanzada con dabigatrán y es una prueba ampliamente disponible. Sin embargo, para TP y KPTT se necesitan reactivos específicos y calibrados, y tener en cuenta que los resultados deben interpretarse con precaución. Métodos más precisos son el tiempo de coagulación con ecarina (TCE) para dabigatrán (que tiene un coeficiente de correlación de 0.92 con su concentración plasmática, comparada con 0.86 para el tiempo de trombina (TT) y 0.85 para TP) y los métodos basados en la actividad de anti-factor Xa para rivaroxaban.^{8, 13}

Otro aspecto de gran relevancia del punto de vista clínico es el manejo de los sangrados mayores en pacientes tratados con estos anticoagulantes. A diferencia de warfarina, no existen estrategias establecidas para la reversión inmediata del efecto anticoagulante con los ACOD. En caso de sangrados mayores o que comprometen la vida se puede intentar el uso de agentes protrombóticos, lo cual requiere un balance muy cuidadoso y debe ser manejado por personal capacitado en hematología. En algunos casos puntuales para dabigatrán se puede realizar hemodiálisis de urgencia.⁸

Estos fármacos aún no se encuentran incluidos dentro del Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública (MSP) de nuestro país y esto determina que no estén incluidos en las prestaciones que obligatoriamente deben brindar las instituciones de salud y el acceso y disponibilidad de los mismos sea heterogénea.¹⁴

Como todo medicamento nuevo el mayor conocimiento de estos fármacos se centra en su perfil farmacológico, eficacia y seguridad medida en los ensayos clínicos controlados que determinaron su aprobación, pero aún es escaso sobre su efectividad (es decir beneficio en la práctica clínica habitual), de los riesgos asociados a un uso en poblaciones heterogéneas, por tiempo prolongado y de los efectos adversos poco frecuentes, y de su conveniencia (es decir las particularidades del uso en poblaciones especiales, con el uso concomitante de otros medicamentos, tipo de monitorización requerida, entre otros).

Dado que el uso de estos medicamentos cada vez es más frecuente, es necesario comenzar a conocer las características de uso en nuestro país y el conocimiento de los médicos sobre los mismos, de modo de poder contribuir a generar evidencia postcomercialización (estudios de fase IV del desarrollo de medicamentos).

OBJETIVOS

Objetivo general:

Investigar el perfil de prescripción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) rivaroxaban y dabigatrán de cardiólogos de Uruguay.

Objetivos específicos:

1. Describir el conocimiento teórico que tiene la población estudiada sobre el perfil farmacoterapéutico de rivaroxaban y dabigatrán.
2. Describir características de la prescripción de rivaroxaban y dabigatrán de la población estudiada.
3. Analizar factores que pueden influir en dicha prescripción.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal mediante la aplicación de una encuesta a cardiólogos de Uruguay.

Dado que este grupo farmacológico está indicado en pacientes con patologías que principalmente competen a la cardiología, se decidió seleccionar a este grupo de especialistas como población objetivo.

En Uruguay, al año 2010, figuran como cardiólogos en actividad, 513¹⁵, y alrededor de 80 cardiólogos en formación (residentes y posgrados). No se calculará un número preestablecido de médicos a los cuales aplicarles el cuestionario. Se intentó abarcar la población más heterogénea posible (con actividad laboral en el interior y Montevideo, de diferentes edades y con diferente vínculo con la Facultad de Medicina), de modo de hacer más representativa la muestra alcanzada.

Los cardiólogos se contactaron utilizando diferentes vías de comunicación (correo electrónico, teléfono o personalmente). Se accedió a los mismos a través de diferentes medios: Sociedad Uruguaya de Cardiología (SUC), servicios de Facultad de Medicina e instituciones prestadoras de servicios de salud. Asimismo para promover su oportuna realización se implementaron recordatorios por diferentes vías (carteles, correo electrónico, avisos por internet, en ateneos, entre otros).

El cuestionario fue elaborado por los autores, utilizando la aplicación Google Formularios (Anexo 1). Incluye preguntas relacionadas a los siguientes puntos a describir:

- Caracterización de la población: datos patronímicos y datos referentes al ámbito de trabajo de los cardiólogos (subsector de asistencia, vínculo con Facultad de Medicina, lugar de trabajo).
- Conocimiento del perfil farmacoterapéutico de los ACOD: eficacia, seguridad, interacciones, indicaciones aprobadas por agencias reguladoras internacionales y monitorización de rivaroxaban y dabigatrán.
- Perfil de prescripción de rivaroxaban y dabigatrán por los cardiólogos: usos, pautas posológicas y monitorización utilizada, notificación y manejo de eventos adversos.
- Factores que pueden influir en la prescripción de rivaroxaban y dabigatrán (fuentes de información, accesibilidad).

Se analizó el conocimiento en diferentes aspectos farmacoterapéuticos, para obtener información conceptual, sin predefinir valores de corte cuantitativos.

La realización del cuestionario fue anónima. Se solicitó consentimiento informado, explicando el objetivo del trabajo, la anonimidad de los datos y su uso con fines exclusivamente académicos.

Se adjunta en el anexo 2 la tabla de sistematización de las variables analizadas

Los datos recabados se ingresaron a una base Excel, analizandolas como frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se presentan en tablas. En caso de considerar pertinente realizar comparaciones se utilizó el test de chi cuadrado o test exacto de Fisher con un nivel de significancia de 5%, utilizando EPIDAT como herramienta para el análisis estadístico en caso que fuera necesario.

Las variables se describen según su frecuencia absoluta (Frec.Abs) y frecuencia relativa (Frec.Rel.)

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEI) de la Facultad de Medicina.

RESULTADOS

Se realizaron 74 encuestas a médicos cardiólogos recibidos y en formación.

Dado que no todos los encuestados contestaron todas las preguntas, para cada resultado se explicitó el número de encuestados sobre el que se basa el dato hallado.

Del total de encuestados que contestaron sobre su formación (n=72), 54 (75%) eran cardiólogos recibidos y 18 (25%) cardiólogos en formación. De los cardiólogos recibidos 6 eran docentes del Departamento de Cardiología de la Facultad de Medicina. En suma, se encuestaron 10,5% de los cardiólogos en actividad (considerando el último número disponible de cardiólogos en actividad en Uruguay del año 2010¹⁵) y 22.5 % de los cardiólogos en formación (según dato proporcionado por el Departamento de Cardiología del año 2015).

De los 70 médicos que respondieron sobre su edad, 29 (41,4%) estaban en el rango etario entre 25 y 40 años, 32 (45,7%) entre 41 y 60 años y 9 (12,8%) eran mayores de 60 años.

De los encuestados que contestaron sobre el lugar donde desempeñaban principalmente su actividad profesional (n=65), 10 (15,4%) correspondían al interior del país, de éstos 3 (4,6%) correspondían al sector público y 7 (10,7%) al sector privado; y 55 (84,6%) desempeñaban su actividad en Montevideo, de los cuales 36 (55,4%) lo hacían principalmente en el sector privado y 19 (29,2%) en el público. (Tabla 1)

Del total que contestaron sobre conocimiento farmacológico de los ACOD (n=67) 49 (73,1%) conocía y 18 (26,9%) desconocían su mecanismo de acción; 62 (92,5%) conocía las indicaciones aprobadas internacionalmente para estos fármacos y 5 (7,5%) las desconocía.

72 de los 74 encuestados respondieron sobre el tipo de FA en la que están indicados los ACOD en la prevención de eventos tromboembólicos y sobre su indicación o no en pacientes con prótesis valvular mecánica: 69 (95,8%) contestaron correctamente sobre el tipo de FA en la que se utilizan y 3 (4,2%) no lo hicieron; mientras que 71 (98,6%) tenían conocimiento acerca de que los ACOD no están indicados en pacientes con prótesis valvular mecánica y 1 (1,4%) no.

65 (91,5%) de 71 que contestaron sobre las contraindicaciones de los ACOD, sabían que la insuficiencia renal severa es una contraindicación para el uso de estos fármacos.

En cuanto a las interacciones farmacológicas, 56 (78,9%) de los 71 que contestaron, identificaron correctamente a amiodarona como medicamento con riesgo de interacción relevante con los ACOD.

48 (66,7%) de los 72 encuestados que contestaron sobre los efectos adversos lograron identificar a la hemorragia digestiva como efecto adverso frecuente y/o relevante relacionado al uso de estos medicamentos, mientras que 24 (33,3%) no lo hizo.

Con respecto a cuál es un estudio de laboratorio que podría ser útil para monitorizar el tratamiento con ACOD 25 (36,2%) consideraron de forma correcta que era mediante el uso del KPTT y 44 (63,8%) consideró otra opción. 5 encuestados no contestaron esta pregunta.

En cuanto a la pregunta acerca de si existe algún antídoto en caso de presentar sangrado mayor como efecto adverso 63 (86.3%) de los encuestados contestaron de manera correcta que no existe ninguno, mientras que 10 (13.7%) contestaron que sí. 1 no contestó esta pregunta. (Tabla 2)

Del total de los encuestados, 57 (77%) alguna vez prescribió algún ACOD: 34 (59,6%) de ellos prescribió alguna vez rivaroxaban, 2 (3,5%) prescribieron alguna vez únicamente dabigatrán y 21 (36,8%) ambos medicamentos.

De los 34 que prescribieron rivaroxaban 28 (84,8%) desarrollaban su actividad laboral principal en Montevideo mientras que 5 (15,2%) los hacían en el interior del país, 1 de los prescriptores de rivaroxaban no especificó lugar de desempeño de su actividad; con respecto a sus edades, 13 (38,2%) tenían entre 25 y 40 años, 14 (41%) entre 41 y 60 años, 5 (14,7%) más de 60 años y 2 (5,8%) no especificaron su edad.

De los 2 que prescribieron alguna vez únicamente dabigatrán, 1 realizaba su actividad en Montevideo y otro en el interior. De estos 2, 1 estaba en el rango etario entre 25 y 40 años y otro entre 41 y 60 años.

De los 21 que recetaron ambos medicamentos, 14 desarrolla su actividad laboral principal en Montevideo (87,5%) y 2 (14,3%) en el interior, 5 de estos 21 prescriptores no especificaron lugar de desarrollo de su labor; 6 (28,5%) tenían entre 25 y 40 años, 11 (52,3%) entre 41 y 60 años, 3 (14,3%) más de 60 años y 1 (4,8%) no especificó su edad.

17 (23%) no prescribió nunca estos fármacos: 9 (52,9%) de éstos, tenían entre 25 y 40 años, 6 (35,3%) entre 41 y 60 años, 1 (5,9%) más de 60 años y 1 no especificó su edad. (Tabla 3)

Acerca de los médicos que al momento de la encuesta tenían pacientes bajo tratamiento con ACOD, 7 (9.5%) tenían más de 10 pacientes bajo tratamiento, 23 (31.1%) tenían entre 3 y 10 pacientes, 14 (19%) menos de 3, y 30 (40.5 %) no tenían pacientes.

Sobre los efectos adversos, 7 (12,3%) contestaron que tuvieron algún paciente que presentó efectos adversos y 50 (87,7%) que no.

24 (33,3%) conocían sobre alguna vía de notificación de efectos adversos en nuestro país, mientras que 48 (66,7%) no conocían, 2 no contestaron esta pregunta. 4 (5,4%) de los encuestados notificó alguna vez sobre algún efecto adverso vinculado a los ACOD al Ministerio de Salud Pública (MSP), 70 (94, 6%) nunca lo hizo.

La principal vía por la que los pacientes de los encuestados accedieron a estos medicamentos fue por compra en farmacia externa (25, 51%), 18 (36.7%) por dispensación de farmacia del servicio asistencial y 6 (12.3%) por muestras médicas.

De los 74 que contestaron acerca de cuáles son las fuentes por las que acceden a información sobre los ACOD, 34 (45,9%) contestaron que fue a través de una única fuente, siendo la opción más frecuente “revista científica/guías de práctica clínica”. Los que contestaron que utilizaron más de una fuente de información, la combinación más frecuente fue “congreso + revista científica/guías de práctica clínica” (13, 18,1%); 3 de los encuestados respondieron que utilizan todas las fuentes de información. (Tabla 4) Si se considerara el total de respuestas marcadas para cada fuente de información, independientemente de si fue marcada como única fuente o combinada (n=140), las fuentes más frecuentemente referidas por los encuestados fueron: congreso (43) y revista científica/guías de práctica clínica (43), siguiendo en orden de frecuencia la opinión de expertos (21), libro de texto (17) y por último visitador médico (16)

De los encuestados, a 40 (54%) se les presentó en algún momento una situación en la que tuvieron pacientes con indicación de utilizar estos medicamentos y no lo hicieron. Las justificaciones de los encuestados fueron las enumeradas en la Tabla 5.

DISCUSIÓN

Es necesario contextualizar la interpretación de estos resultados en que el número de encuestas que se logró completar fue escaso. Si bien la representatividad en número fue insuficiente, se pudo obtener datos de especialistas tanto de Montevideo como el interior, de atención a nivel público y privado, y con y sin vínculo académico actual con la Facultad de Medicina. Esta heterogeneidad contribuye a dar mejor representatividad dentro de todo el universo de cardiólogos del país. Ante esta dificultad para la obtención de encuestas, tal como se planificó oportunamente, se diversificaron las vías por las cuales hacer llegar las encuestas a los cardiólogos más allá del envío a través del correo electrónico de la SUC: se realizaron visitas a los ateneos del Departamento de Cardiología, entregas de encuestas de manera personal en diferentes instituciones de salud tanto en Montevideo como en el interior: Durazno, Tacuarembó, Salto y Artigas; y envío del enlace de la encuesta por correo electrónico a cardiólogos de todo el país. Con estas estrategias se logró ampliar el número de encuestas a analizar, es decir se valoraron como intervenciones positivas, a pesar de lo cual el total de encuestas recibidas continuó siendo bajo. Posibles soluciones a este problema enfrentado sobre el escaso número de la muestra poblacional sería ampliar el tiempo de estudio o realizar visitas a otras instituciones de salud de otros departamentos.

Utilizando como herramienta la encuesta se buscó una aproximación a la descripción de la realidad actual sobre un fenómeno interesante como es la adaptación por parte de los médicos a la prescripción de fármacos que son nuevos y aún poco utilizados en la práctica clínica.¹⁶

La mayoría de los encuestados supieron responder de forma correcta casi todas las preguntas destinadas a evaluar conocimiento farmacoterapéutico (mecanismo de acción, indicaciones, contraindicaciones, interacciones, efectos adversos y antídoto), con excepción a la referida a los estudios de laboratorio utilizados para la monitorización, que tuvo respuestas diversas .

Considerando el porcentaje de respuestas para las preguntas de mecanismo de acción e indicaciones, las respuestas incorrectas fueron más frecuentes para identificar el mecanismo de acción que para identificar las indicaciones específicas de los ACOD en la FA. Esto podría deberse a que el médico clínico está más familiarizado con los conocimientos aplicables a la práctica clínica que a los conocimientos teóricos.

1 de cada 3 de los encuestados no supo identificar a la hemorragia digestiva como un efecto adverso frecuente y/o relevante de los ACOD y 1 de cada 5 no identificó a amiodarona como medicamento con riesgo de interacción relevante con los ACOD. Así mismo, casi 14% cree que existe un antídoto específico para el tratamiento de las complicaciones por ACOD. Esto puede deberse a que existe mayor información disponible vinculada a los beneficios que a los riesgos inherentes de este grupo terapéutico. Es frecuente que suceda esto con los medicamentos de reciente incorporación al mercado. Al interrogar en los que alguna vez habían prescrito ACOD la aparición de efectos adversos la mayoría no había tenido ninguno (88%)

Con respecto al conocimiento sobre monitorización paraclínica de los ACOD, fue la pregunta de conocimiento con más heterogeneidad de respuestas. Si bien se consideró correcta la respuesta de KPTT, como se ha desarrollado en la introducción, este estudio de laboratorio tiene una buena correlación con la intensidad de anticoagulación con dabigatrán, pero aún no está validado para tal fin. Para rivaroxabán el ensayo ideal sería un método basado en la actividad de anti-factor Xa,

aunque por el momento el TP es sensible para detectar la presencia de este fármaco en plasma.^{8, 13} Seguramente estas consideraciones sobre el estado del arte actual de la monitorización paraclínica de los ACOD pueda justificar la diversidad de respuestas halladas.

La utilización de los ACOD requiere un adecuado balance beneficio- riesgo. Uno de los aspectos más destacados es la necesidad de conocer la función renal del paciente para su adecuado uso.¹⁷ En este estudio se observó un elevado porcentaje de médicos (91,5%) que conocían que la insuficiencia renal severa es una contraindicación para el uso de estos medicamentos.

El sangrado es el efecto adverso más frecuente vinculado a los ACOD,^{4-7,18} y 66,7% de los encuestados lograron identificarlo correctamente. Así mismo la mayoría (86,3%) conocían la no existencia de antídoto para controlar este efecto adverso. El manejo básico de esta complicación debe incluir soporte y control local del sangrado, realizando una correcta reposición y suspendiendo siempre la medicación anticoagulante. Existen estudios experimentales sobre la utilización de factor VIIa recombinante o el concentrado del complejo de protrombina para revertir el efecto anticoagulante de dabigatrán y rivaroxaban, pero los mismos se encuentran en fases muy tempranas, no existiendo aún evidencia consistente. Un beneficio que los ACOD presentan es su corta vida media, lo que hace que luego de un período corto el efecto anticoagulante disminuye. Para dabigatrán 60-68% del fármaco puede removerse con hemodiálisis, no así el rivaroxaban que presenta mayor unión a proteínas plasmáticas.^{4-7, 19} Se destaca la importancia de que los profesionales que utilizan estos fármacos conozcan sus riesgos y sepan manejarlos de manera correcta.

Se observó que un porcentaje elevado de cardiólogos (33%) aún no utiliza estos fármacos en la práctica clínica diaria, o si lo hace tiene escaso número de pacientes en tratamiento. De éstos la mayoría eran médicos entre 25 y 40 años (8 de 29 de este grupo etario). De 77% que sí lo hizo, la mayoría utilizó rivaroxaban sobre dabigatrán. Este hecho se podría explicar por el mayor número de indicaciones de rivaroxaban para el uso por cardiólogos que dabigatrán, si bien en este trabajo no se evidenció que el uso para prevención secundaria post SCA fuera una indicación frecuente. Otras posibles causas podrían ser la disponibilidad en los vademecum institucionales de cada ACOD, las diferentes estrategias de marketing y la penetrancia de cada uno de los laboratorios fabricantes en el mercado uruguayo. Sería interesante continuar analizando posibles explicaciones para esta diferencia.

Se identificó una prescripción de rivaroxaban proporcionalmente igual en el interior (50%) como en Montevideo (50,9%); no se observaron grandes diferencias en la prescripción de acuerdo al grupo etario (44% de prescripción de rivaroxaban en menores de 60 y 55% en mayores de 60), tendencia que se repite en los encuestados que han prescripto ambos fármacos. Dado que no se alcanzó una muestra representativa no se realizaron comparaciones desde el punto de vista de la significancia estadística de estas diferencias.

A un importante número de encuestados se le presentó alguna situación donde ameritaba prescribir estos fármacos y no lo hizo por diferentes razones. Este estudio mostró que los principales motivos por los que no se realizó dicha prescripción fueron el difícil acceso a estos medicamentos y el hecho de no estar incluidos en el FTM. Otros trabajos a nivel internacional, en países donde el acceso a los ACOD no es una limitante para su uso, mencionan la falta de conocimiento y la ausencia de métodos paraclínicos para medir la actividad del fármaco como principales razones por las que se evita su uso.²⁰

Algo a destacar es que solamente un tercio de la población encuestada sabía de la existencia de vías de notificación de efectos adversos. Existe un sistema nacional de farmacovigilancia dentro del MSP desde hace varios años, cuya última normativa de funcionamiento fue actualizada en 2014²¹.

La notificación de reacciones adversas a medicamentos (RAM) se hace mediante un formulario al que se puede acceder por diferentes vías: la página de internet del MSP, por correo electrónico o vía telefónica. La escasa difusión de este sistema de notificación o el desconocimiento de los médicos sobre la necesidad y utilidad de notificar sospechas de RAM son factores que pueden explicar este bajo porcentaje. Se han identificado desde hace varias décadas algunos motivos para entender la falta de notificación, los llamados “pecados del potencial notificador”. Es interesante conocer que la actitud más frecuentemente asociada con el no reporte es la ignorancia, seguida por el miedo al ridículo y por la pereza. Por el contrario, los profesionales médicos más entrenados y capacitados son los que más comunican. Finalmente, es importante que el médico sepa que todo reporte es de utilidad, que la sola sospecha de que un medicamento haya podido participar o producir un cuadro clínico es suficiente para notificarlo, priorizando aquellas sospechas de reacciones graves²².

En los resultados se observa que la principal vía por la que los pacientes acceden a los ACOD fue la compra en farmacia externa, pudiendo explicarse por el hecho de que estos medicamentos no se encuentran en el FTM.

En cuanto a las fuentes de información se considera pertinente destacar que las fuentes mayormente utilizadas por los encuestados fueron las revistas científicas, guías de práctica clínica y los congresos. 16 de los encuestados refirieron utilizar como fuente de información los visitantes médicos, pero sólo 2 de ellos lo hacían como fuente única. A pesar de que el número es escaso y representa la fuente menos consultada, resulta interesante que se seleccione esta vía de información, por la calidad de la información y el sesgo que implica el origen de la misma. El desarrollo de alternativas terapéuticas en anticoagulación, que es una necesidad clínica muy pertinente, implica nuevos retos terapéuticos así como la necesidad de familiarizarse con las propiedades farmacológicas, la eficacia, la efectividad y la seguridad de las nuevas moléculas, con miras a brindarle al paciente una terapia adecuada. Es importante que esta información surja de fuentes de información independientes y calificadas, libres de conflictos de interés.

Es necesario continuar realizando evaluaciones como el iniciado en este estudio que contribuyan a caracterizar el uso, conocer las limitaciones que se puedan presentar a la hora de la prescripción, y continuar con estudios de farmacovigilancia para conocer más del perfil de riesgo de este grupo terapéutico. Dado que son medicamentos a los que aún no se accede en forma masiva y son nuevos en el mercado, la aparición de efectos adversos (sobre todo los menos frecuentes o los que puedan depender del tiempo de exposición al fármaco) está aún incompletamente caracterizada.

Los médicos, como prescriptores de medicamentos, contextualizados en un modelo de atención medicalizado, y considerando la velocidad del avance del conocimiento científico, del desarrollo de nuevas moléculas y la generación de evidencia, se enfrentan al desafío de mantenerse permanentemente actualizados (conocer “lo último”) siendo precavidos a la hora de seleccionar e indicar un tratamiento farmacológico a un paciente (prescribir “lo penúltimo”), dadas las limitaciones en la evidencia del lugar que tienen y tendrán en la práctica clínica y de su perfil de riesgo a mediano y largo plazo.

El hecho de que para estos medicamentos no se haya determinado el mejor método de monitorización paraclínica, y por tanto actualmente no se utilice ninguno en forma estandarizada, presenta ventajas pero también ciertos inconvenientes, como la imposibilidad de medir el nivel de anticoagulación, determinar la adherencia al tratamiento o detectar posibles interacciones. El otro aspecto relevante es la falta de antídoto para revertir los efectos de estos fármacos, lo cual es un gran inconveniente ante complicaciones hemorrágicas con riesgo vital o una intervención quirúrgica urgente.²³ Por tanto el camino que han de recorrer como medicamentos nuevos aún está en construcción para generar evidencia y experiencia de uso.

Sería interesante ahondar más en el análisis de los datos recabados, y realizar otros análisis en futuros estudios, en los que con una muestra suficiente de encuestados se evalúe la relación entre el conocimiento farmacoterapéutico y los encuestados que efectivamente prescriben ACOD, de modo de evidenciar si la prescripción es realizada de manera consciente y segura. También se podría analizar si existen diferencias relevantes en el conocimiento teórico entre los médicos del interior y de Montevideo, y comparar el acceso a las fuentes de información en base al lugar de procedencia y la edad.

Estos resultados podrían ser de utilidad para diseñar estrategias de educación médica continua para los médicos prescriptores de ACOD.

CONCLUSIONES

Esta es la primera evaluación sobre el perfil de prescripción de ACOD en nuestro país. El conocimiento farmacoterapéutico sobre rivaroxaban y dabigatrán fue adecuado entre los encuestados, sobre todo en aquellos aspectos vinculados a sus indicaciones en la práctica clínica.

En este estudio fue escaso el número de médicos cardiólogos y cardiólogos en formación que utilizan estos medicamentos, y los que sí lo hacen tienen pocos pacientes bajo tratamiento. Rivaroxaban fue el ACOD más prescrito entre los encuestados. Una de las principales causas identificadas para la no prescripción fueron la falta de acceso y su no inclusión en el FTM.

Se considera de importancia la necesidad de continuar con estudios post-comercialización a nivel internacional y nacional para caracterizar sus beneficios y riesgos, que ayuden a determinar el rol de estos medicamentos en la práctica clínica y sus atributos con respecto a los tratamientos ya disponibles, así como realizar tareas de educación médica continua para contribuir en la calidad de la prescripción de ACOD.

BIBLIOGRAFIA

1. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12a ed. México: Mc Graw-Hill; 2012.
2. Werdan K, Braun-Dullaeus R, Presek P. Anticoagulation in Atrial Fibrillation: NOAC's the Word. Dtsch Arztebl Int. 2013 Aug; 110(31-32): 523–524.
3. Yeh C, Gross P, Weitz J. Evolving use of new oral anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. BLOOD, Volume 124, Number 7, 14 August 2014. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/124/7/1020.full.pdf>
4. Ficha técnica Rivaroxabán (Xarelto®), EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
5. Full prescribing information (Xarelto®), FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s0011bl.pdf
6. Ficha técnica Dabigatrán (Pradaxa®), EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
7. Full prescribing information (Pradaxa®), FDA. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022512s0171bl.pdf

8. Tran H, Joseph J, Young L, McRae S, Curnow J, Nandurkar H, Wood P, McLintock C. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J. 2014 Jun;44(6):525-36.
9. Patel M., Mahaffey K, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation (ROCKET-AF) N Engl J Med 2011;365:883-91.
10. Breithardt G, Berkowitz S, Baumgartner H, Hellkamp A, et al. Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Comparison of the Effects of Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF. JACC, Vol 61, Issue 10. March 12, 2013.
11. Connolly S, Ezekowitz M, Phil Ch, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. (RE-LY). N Engl J Med 2009;361:1139-51.
12. Eickelboom J, Connolly S, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Mechanical Heart Valves. N Engl J Med 2013;369:1206-14.
13. Andrew D. Blann, PhD, Gregory Y.H. Lip, MD. Laboratory Monitoring of the Non-Vitamin K Oral Anticoagulants. JACC. Volume 64, Issue 11, 16 September 2014, Pages 1140-1142.
14. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM). Noviembre 2012. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/FTM_noviembre_2012.pdf
15. Demografía médica en el Uruguay. Disponible en: <http://www.smu.org.uy/sindicales/documentos/demografia.html#tabla2>
16. González A, Calleja V, López L, Padrino P, Puebla P. Los estudios de encuesta.UAM. Métodos de Investigación en Educación Especial. Curso 2009/10 Disponible en: https://www.uam.es/personal_pdi/stmaria/jmurillo/InvestigacionEE/Presentaciones/Encuesta_a_doc.pdf
17. Asadurian P. Anticoagulantes orales en cardiología. Tendencias en medicina. Agosto 2013; Año VIII N° 8 31-39. Disponible en: http://tendenciasenmedicina.com/Imagenes/imagenes08p/art_06.pdf
18. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2013;13(C):33-41 - Vol. 13 Núm.Supl.C DOI: 10.1016/S1131-3587(13)70057-8 Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/nuevos-anticoagulantes-orales-su-papel/articulo/90194342>
19. Aristizabal J, Restrepo A, Uribe W, Medina E, et al. Consideraciones prácticas para el uso de los nuevos anticoagulantes orales. Rev Colomb Cardiol 2012; 19(3): 135-141.
20. Slideshare®. Dificultades en la implementación de los nuevos anticoagulantes y cómo superarlas. Servicio de cardiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío. [Consultado 5 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://es.slideshare.net/casadelcorazon/dificultades-en-la-implementacin-de-los-nuevos-anticoagulantes-y-cmo-superarlas>.
21. Ordenanza N° 798 Ref. N° 001-3-2058/2014. Creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, Ministerio de Salud Pública (MSP), Montevideo 12 de Diciembre de 2014. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Ordenanza%20N%C2%B0%20798.pdf
22. Inman WHW. Assessment drug safety problems. In: Gent M, Shigmatsu I, editors. Epidemiological issues in reported druginduced illnesses. Honolulu, Ontario: McMaster University Library Press; 1976. p. 17-24.

23. Infac. Nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular no valvular: rivaroxaban, apixabán. 2012; 20 (5) [Consultado 5 de septiembre de 2015]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_20_n_5.pdf

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen especialmente a Noelia y Pedro por su apoyo constante y acompañamiento, siendo nuestro sostén académico en este emprendimiento.

Al Departamento de Farmacología y Terapéutica por abrirnos sus puertas y brindarnos un espacio de trabajo.

A la Sociedad Uruguaya de Cardiología.

Al Departamento de Métodos Cuantitativos.

A todos los cardiólogos, residentes y posgrados de cardiología que colaboraron con la investigación.

TABLAS

Tabla 1. Características basales de la población encuestada.

Característica	Frec.Abs. (Frec.Rel.)
Edad (años) n= 70	
25-40	29 (41.4%)
41-60	32 (45.7%)
>60	9 (12.8%)
Formación académica n= 72	
Cardiólogos recibidos	54 (75%)
Cardiólogos en formación	18 (25%)
Principal lugar de desempeño laboral n= 65	
Interior	10 (15.4%)
Montevideo	55 (84.6%)
Principal subsector de desempeño laboral n= 65	
Público	22 (33.8%)
Privado	43 (66.2%)

Tabla 2. Conocimientos farmacoterapéuticos sobre ACOD.

Concepto	Total respuestas Frec.Abs.	Total respuestas verdaderas Frec.Abs (Frec.Rel.)	Total respuestas falsas Frec.Abs.
Mecanismo de acción	67	49 (73.1%)	18 (26,9%)
Indicaciones aprobadas	67	62 (92.5%)	5 (7.5%)
Indicaciones en fibrilación auricular	72	69 (95.8%)	3 (4.2%)
Contraindicaciones	71	65 (91.5%)	6 (8.5%)
Interacciones	71	56 (78.9%)	15 (21.1%)
Efectos adversos	72	48 (66.7%)	24 (33.3%)
Monitorización paraclínica	69	25 (36.2%)	44 (63.8%)

Antídoto	73	63 (86.3%)	10 (13.7%)
-----------------	----	------------	------------

Tabla 3. Diferencias en el la prescripción de ACOD según grupo etario y lugar donde desempeña principalmente su actividad profesional.

ACOD	Rivaroxaban (n=34)	Dabigatrán (n=2)	Ambos (n=21)	Ninguno (n=17)
Montevideo	28	1	14	12
Interior	5	1	2	3
Sin dato de lugar	1	0	5	2
25 - 40 años	13	1	6	8
41 - 60 años	14	1	11	6
> 60 años	5	0	3	1
Sin dato de la edad	2	0	1	2

Tabla 4. Fuentes de información sobre ACOD utilizadas.

Fuente de Información	Frec. Abs. (Frec. Rel.)
Fuente única	n=34
Revistas científicas/ Guías de práctica clínica (d)	14 (19,4%)
Congreso (c)	13 (18,1%)
Visitador médico (b)	3 (4,2%)
Opinión de expertos (a)	2 (2,8%)
Libros de texto (e)	2 (2,8%)
Fuentes múltiples	n=40
c + d	13 (18,1%)
d + e	4 (5,6%)
a + b + c	3 (4,2%)
a + b + c + d + e	3 (4,3%)

a + e	2 (2,8%)
b + c	2 (2,8%)
a + c + d	2 (2,8%)
a + d + e	2 (2,8%)
a + b + c + e	2 (2,8%)
b + c + d + e	2 (2,8%)
a + c	1(1,4%)
b + d	1 (1,4%)
a + c + e	1 (1,4%)
b + c + d	1(1,4%)
a + b + d + e	1(1,4%)

Tabla 5. Justificaciones de los encuestados por no utilizar los ACOD

Justificaciones	Frec.Abs. (Frec.Rel)
Difícil acceso (e)	10 (25.6%)
No estar incluidos en el FTM (c)	9 (23.1%)
Falta de experiencia (b)	6 (15.4%)
c + e	6 (15.4%)
Difícil monitorización (f)	1 (2.7%)
Desconocimiento (a) + b	3 (7.7%)
b + f	1 (2.7%)
c + f	1 (2.7%)
a + b + Efectos adversos (d)	1 (2.7%)
c + e + f	1 (2.7%)

ANEXOS

1. CUESTIONARIO

Conocimiento y perfil de prescripción de los anticoagulantes orales directos de cardiólogos en Uruguay, 2015

Somos un grupo de estudiantes de 6° año y docentes del Departamento de Farmacología y terapéutica, que estamos llevando adelante una investigación en el contexto académico del curso curricular “Metodología Científica II” de la carrera Doctor en Medicina, de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

El presente estudio tiene como objetivo investigar el perfil de prescripción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) rivaroxaban y dabigatrán de médicos cardiólogos de nuestro país. Este grupo de trabajo considera importante profundizar en el conocimiento de este grupo de anticoagulantes de uso creciente, en vistas a promover el uso racional de los mismos.

Es un estudio observacional, descriptivo y transversal, que fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Facultad de Medicina, que se realizará mediante la aplicación de un cuestionario.

Este estudio cuenta con el aval de la Sociedad Uruguaya de Cardiología (SUC), organización que se encargará de la distribución del cuestionario entre sus socios.

Lo invitamos a participar realizando la siguiente encuesta, de opción múltiple, que le insumirá aproximadamente 5 minutos. En las preguntas de conocimiento (1 a 9) sólo una opción es correcta.

La misma será anónima y los resultados serán exclusivamente utilizados con fines académicos, sin implicación alguna para su práctica clínica habitual.

Se deja a disposición el teléfono contacto de la estudiante Pilar Sosa (099365167) y del docente Pedro Grosso (099361171), con el fin de ampliar información o evacuar cualquier duda

Respondiendo las preguntas a continuación usted autoriza a los investigadores a utilizar la información obtenida bajo las condiciones previamente mencionadas.

Desde ya, agradecemos por su colaboración.

Edad _____

Lugar donde desempeña su actividad laboral principal

- A- Montevideo Público
- B- Montevideo Privado
- C- Interior Público
- D- Interior Privado

Actualmente ¿tiene vínculo académico con la Facultad de Medicina?

- A- Sí, residente o posgrado de Cardiología
- B- Docente de cardiología
- C- No

1. **¿Cuál es el mecanismo de acción de los anticoagulantes orales directos?**
A- Dabigatrán es un inhibidor indirecto del factor II de la cascada de la coagulación
B- Dabigatrán es un inhibidor directo del factor II de la cascada de la coagulación
C- Rivaroxaban es un inhibidor directo del factor II de la cascada de la coagulación
D- Rivaroxaban es un inhibidor indirecto del factor Xa de la cascada de la coagulación
2. **¿Cuáles de estas indicaciones aprobadas a nivel internacional son compartidas por ambos ACOD, rivaroxaban y dabigatrán?**
A- Prevención y tratamiento de síndrome coronario agudo, tratamiento de arteriopatía obstructiva crónica de miembros inferiores
B- Prevención y tratamiento de tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda, prevención de embolia en fibrilación auricular
C- Prevención y tratamiento de tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda, tratamiento de síndrome coronario agudo
D- Prevención y tratamiento de tromboembolismo pulmonar/trombosis venosa profunda, prevención secundaria de síndrome coronario agudo
3. **¿Los ACOD están indicados en la prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular?**
A- Valvular
B- No valvular
C- Ambas
D- Ninguna
4. **¿Los ACOD están indicados en la prevención de trombosis de pacientes con prótesis valvular mecánica?**
A- SI
B- NO
5. **¿Cuál de las siguientes es una contraindicación para el uso de los ACOD?**
A- **Insuficiencia renal severa (ClCr < 30 ml/min)**
B- Bajo peso corporal (menor a 50 kg)
C- Insuficiencia Hepatocítica leve-moderada
D- Edad mayor a 60 años
6. **¿Cuál de los siguientes medicamentos presenta interacciones farmacológicas relevantes con los ACOD?**
A- Paracetamol
B- Amiodarona
C- Atenolol
D- Amoxicilina
7. **¿Cuál de estos es un efecto adverso frecuente y/o relevante de los ACOD?**
A- Hepatitis
B- Trombocitopenia
C- Hemorragia digestiva
D- Hipotensión
8. **Sabiendo que aún no existen estudios de laboratorio validados para monitorizar el tratamiento con ACOD. ¿Cuál de los siguientes estudios considera que podría ser útil?**
*
- A- INR

- B- KPTT**
- C- Fibrinógeno
- D- Tiempo de sangría

9. ¿Existen medicamentos antidotos para utilizar en caso de sangrado mayor en pacientes tratados con ACOD?

- A- SI
- B- NO**

10. ¿Alguna vez prescribió ACOD? *

- A- Dabigatrán
- B- Rivaroxaban
- C- Ambos
- D- Ninguna

11. ¿Para qué indicación/es?

- A- Prevención de embolia en fibrilación auricular no valvular.
- B- Prevención de embolia en fibrilación auricular valvular.
- C- Prevención de enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE).
- D- Tratamiento de ETEVE.
- E- Prevención secundaria post síndrome coronario agudo.
- F- No corresponde

12. ¿Cuántos pacientes tiene actualmente en tratamiento?

- A- Ninguno
- B- Menos de 3
- C- Entre 3 y 10
- D- Más de 10

13. ¿Alguno de los pacientes tratados presentó algún efecto adverso?

- A- SI
- B- NO
- C- No corresponde

14. ¿Conoce alguna vía de notificación de efectos adversos en nuestro país?

- A- SI
- B- NO

15. ¿Alguna vez notificó un efecto adverso vinculado a ACOD al Ministerio de Salud Pública?

- A- SI
- B- NO

16. La principal vía por la que sus pacientes accedieron o acceden a estos medicamentos fue o es:

- A- Dispensación en farmacia del servicio
- B- Compra en farmacia externa
- C- Muestras médicas
- D- No corresponde

17. ¿Cuáles son las principales fuentes por las que accede a la información sobre los ACOD? (marque la/s que corresponda/n)

- A- Opinión de expertos

- B- Visitador médico
- C- Congreso
- D- Revistas científicas/guía de práctica clínica
- E- Libros de texto

18. ¿Alguna vez se le presentó una situación en la que correspondía indicar estos medicamentos y no lo hizo?

- A- SI
- B- NO

19. Si responde SI, ¿por qué causa? (marque la/s que corresponda/n)

- A- Desconocimiento
- B- Falta de experiencia
- C- No estar incluidos en el Formulario Terapéutico de Medicamentos
- D- Efectos adversos
- E- Difícil acceso
- F- Difícil monitorización
- G- No corresponde