



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

DAB406

pas Anticoagulación oral

Anticoagulación oral

Patrocinado por



<http://www.anticoagulante.es>



Actividad
acreditada con
4,3 créditos
(N.º Exp. 07-AFDC-02666.1/2014)





*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

Anticoagulación oral

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares

*Director de la Fundación para
la Formación del Consejo General
de Colegios Oficiales de Médicos*

Coordinador Científico:

Dr. José María Lobos Bejarano

*Coordinador Científico del Comité
Español Interdisciplinar de Prevención
Cardiovascular. Especialista en Medicina
Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid*

Autores:

Dr. Alfonso Cruz Jentoft

*Jefe de Servicio de Geriátria.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid*

Dr. José María Lobos Bejarano

*Coordinador Científico del Comité Español
Interdisciplinar de Prevención Cardiovascular.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid*

Dr. Luis Manzano Espinosa

*Jefe de Sección de Medicina Interna.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid*

Dr. Alfonso Martín Martínez

*Coordinador Sección de Arritmias Cardiacas.
Sociedad Española de Medicina de Urgencias
y Emergencias. Jefe de Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Universidad Alfonso X, Madrid*

D.^a M.^a Antonia Minguito Lobo

*Enfermera. Centro de Salud Jazmín,
Área 4, Madrid*

Dr. Leopoldo Pérez de Isla

*Jefe de la Unidad de Imagen Cardiovascular.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario
San Carlos, Madrid*

Dr. Vicente Vicente García

*Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia*



Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.fomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-281-3
Depósito Legal: M-31915-2014

Sumario

Prólogo	7
Introducción <i>Dr. José María Lobos Bejarano</i>	9
1. Conceptos, indicaciones y precauciones de uso de los anticoagulantes orales <i>Dr. Leopoldo Pérez de Isla, Dr. Vicente Vicente García</i>	11
2. Manejo del paciente anticoagulado: estrategia terapéutica y pautas de actuación	23
A. En la fibrilación auricular no valvular <i>Dr. Alfonso Martín Martínez</i>	23
B. En la enfermedad tromboembólica venosa <i>Dr. Luis Manzano Espinosa</i>	33
C. En miocardiopatías y valvulopatías <i>Dr. Leopoldo Pérez de Isla</i>	39
3. Control terapéutico, interacciones, sobredosificación y toxicidad <i>Dr. Vicente Vicente García</i>	47
4. Manejo del paciente anticoagulado en situaciones especiales	59
A. Pacientes mayores de 80 años <i>Dr. Alfonso Cruz Jentoft</i>	59
B. Sangrado activo <i>Dr. Alfonso Martín Martínez</i>	67
C. Paciente que precisa cirugía (puente con HBPM) <i>Dr. Alfonso Cruz Jentoft</i>	75
5. Coordinación entre niveles asistenciales. Seguimiento y educación sanitaria del paciente anticoagulado <i>Dr. José María Lobos Bejarano, M.ª Antonia Minguito Lobo</i>	83
Test de evaluación para acreditación	93

Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2014, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación y seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín

Presidente FFOMC

D.^a M.^a Mercedes Vinuesa Sebastián

*Directora General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*

Introducción

Se estima que el número de pacientes anticoagulados de forma crónica actualmente en España supera las 800.000 personas, la gran mayoría con los anticoagulantes orales clásicos o antivitamina K (AVK), como el acenocumarol (\approx 90%) o la warfarina. Esta cifra crece cada año, debido al aumento de sus principales indicaciones. La fibrilación auricular (FA), principal indicación de terapia anticoagulante a largo plazo, se espera que aumente notablemente su prevalencia en las próximas décadas, y además, en función de las nuevas evidencias, las indicaciones de anticoagulación son cada vez más amplias. Junto a la FA, las principales indicaciones de anticoagulación son los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Tanto el tromboembolismo arterial (representado por el ictus cardioembólico) como el venoso (embolia de pulmón, trombosis venosa profunda) representan una causa principal de mortalidad y morbilidad en España y el mundo occidental, asociada a un enorme coste social y sanitario. Puesto que a menudo las consecuencias de los episodios embólicos son devastadoras, la prevención mediante el tratamiento antitrombótico adecuado supone la piedra angular en el tratamiento médico de estos pacientes. Desde hace décadas, la anticoagulación se ha llevado a cabo con agentes AVK, que se han mostrado muy eficaces en la prevención del ictus en pacientes con FA, así como en la prevención y tratamiento de la ETV y otras situaciones de alto riesgo embólico.

En los últimos años, han sido desarrollados y evaluados clínicamente nuevos anticoagulantes directos con una única diana terapéutica (inhibidores directos de la trombina, inhibidores del factor Xa) que son activos por vía oral y pueden ser utilizados a dosis estandarizadas en cada patología o situación clínica, sin que precisen monitorización de parámetros biológicos de la coagulación en condiciones normales de uso. Actualmente, existen tres agentes (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) autorizados y comercializados en España para la prevención primaria de la ETV en artrodesis de cadera o rodilla, para la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular y para la prevención secundaria y tratamiento de la ETV (rivaroxaban), contextos en los que distintos ensayos clínicos han proporcionado resultados positivos (no inferioridad, superioridad), lo que ha permitido su autorización por las agencias reguladoras en los últimos años (FDA, EMA, etc.).

La llegada de los nuevos anticoagulantes orales supone un cambio sustancial en la gestión clínica del paciente anticoagulado, que debe llevarse a la práctica de forma paulatina y progresiva conforme aumenta nuestra experiencia y según vamos asistiendo a los resultados de nuevos estudios y registros del “mundo real”.

Solo una inadecuada indicación o utilización de estos agentes podría arrojar sombras sobre el escenario actual. No debemos olvidar que son agentes igualmente anticoagulantes, de modo que su principal efecto adverso continuará siendo el sangrado. Por tanto, muchas de las precauciones de uso inherentes a su efecto farmacológico van a ser similares a las de los AVK. De igual forma, no debemos caer en el error de relajar el seguimiento clínico por la ausencia de monitorización del *International Normalized Ratio* (INR). La adherencia al tratamiento es crucial y debe promoverse de forma activa involucrando más aún al paciente.

En este nuevo paradigma, el papel de los profesionales debe reforzarse, sobre todo el de aquellos en los que recae fundamentalmente el seguimiento de los pacientes anticoagulados: médicos de familia, hematólogos y, de forma destacada, los profesionales de enfermería. A ellos, junto con cardiólogos, neurólogos, internistas, geriatras, médicos de urgencias y todos los profesionales implicados en el enorme y cambiante territorio de la anticoagulación, dedicamos esta pequeña obra en la que hemos puesto nuestro mayor entusiasmo.

Dr. José María Lobos Bejarano

*Coordinador Científico del Comité Español
Interdisciplinar de Prevención Cardiovascular.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid*

Conceptos, indicaciones y precauciones de uso de los anticoagulantes orales

Dr. Leopoldo Pérez de Isla

*Jefe de la Unidad de Imagen Cardiovascular. Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid*

Dr. Vicente Vicente García

*Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Conceptos generales de los anticoagulantes orales (antivitamina K y nuevos anticoagulantes orales)

Desde hace unos 60 años, el uso de fármacos antitrombóticos cuya administración es oral, como la warfarina y el acenocumarol, también conocidos como cumarínicos, vienen jugando un papel muy destacado en la prevención de eventos tromboembólicos⁽¹⁾. En los últimos años se han ido sumando nuevos anticoagulantes orales (NACO), que también ejercen de forma eficaz su acción antitrombótica, si bien tienen mecanismo de acción muy diferente y distintas características farmacológicas⁽²⁾. La tabla 1 nos resume algunas de esas diferencias.

MECANISMO DE ACCIÓN

Warfarina y acenocumarol interfieren en el metabolismo de la vitamina K, de ahí que se conozcan como fármacos antivitamina K (AVK). En concreto, estos fármacos impiden que los factores de la coagulación II, VII, IX y X, así como inhibidores del sistema de la coagulación, como las proteínas C y S, adquieran capacidad funcional. Ejercen su mecanismo de acción bloqueando el proceso de gammacarboxilación de todas estas proteínas, estructura que es crucial para que se lleve adelante de forma adecuada el proceso de la coagulación sanguínea. En definitiva, la acción anticoagulante se expresa al verse afectada la funcionalidad de diferentes proteínas del sistema hemostático –proteínas vitamina K dependientes–. Se trata pues de un mecanismo anticoagulante indirecto. Para ejercer su acción, en cierta medida tiene que competir con la presencia de vitamina K aportada a través de la alimentación.

Tabla 1. Características de los anticoagulantes AVK y NACO*

	AVK		NACO		
	Acenocumarol	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxaban	Apixaban
Diana	Factores II, VII, IX, X, proteína C y S		Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Dosificación y periodicidad	Variable según control cada 24 h		Fija cada 12 h	Fija cada 24 h	Fija cada 12 h
Vida media	8 h	36-42 h	12-14 h	8-13 h	8-13 h
Necesidad control biológico	Sí		No	No	No
Aclaramiento renal	No		Sí (80%)	Sí (66%)*	Sí (25%)
Potencial interacción con fármacos	Amplia interacción		Interacción más restringida		
Interacción con citocromo	Sí		No	Sí	Sí

* La mitad se elimina por riñón como fármaco inactivo.

Los anticoagulantes orales (ACO) que han aparecido en los últimos años tienen un mecanismo de acción muy diferente a los AVK. Dabigatrán ejerce una acción directa bloqueando de forma reversible a la trombina. Rivaroxaban y apixaban son fármacos que bloquean de forma reversible al factor X activo (FXa). En estos casos se trata de mecanismos directos de acción anticoagulante en una única diana, la trombina o el FXa. El mecanismo de acción de los NACO no se ve afectado por la dieta.

ABSORCIÓN Y METABOLISMO

La warfarina y el acenocumarol se absorben de forma rápida y completa en el estómago y yeyuno, alcanzando el pico de concentración plasmática aproximadamente a las 2 horas de su ingesta. Tienen una vida media muy diferente, mientras que para la warfarina es de 36 a 42 horas, para el acenocumarol es solo de unas 8 horas. Ambos cumarínicos se eliminan a nivel hepático por enzimas del retículo endoplásmico del hepatocito a través del sistema de los citocromos, lo que explica el gran número de interacciones farmacológicas que poseen. Por otra parte, estudios far-

macogenéticos han puesto de manifiesto cómo diferentes polimorfismos genéticos, tanto de los citocromos (CYP2C9*2 y CYP2C9*3) como de genes que codifican enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K (VKORC1), modulan el potencial efecto anticoagulante de los fármacos cumarínicos⁽¹⁾.

Los NACO también se absorben de forma rápida. Dabigatrán se administra como un profármaco, que adquiere rápidamente su capacidad funcional. En el metabolismo de dabigatrán, rivaroxaban y apixaban juegan un papel la glicoproteína P o el citocromo P450, o ambos. Este punto explica que tengan una interacción con fármacos mucho menor que los cumarínicos, aunque existe con algunos.

Tanto la warfarina como el acenocumarol se excretan como metabolitos sin actividad biológica a través de las heces y la orina. Los NACO se eliminan en buena parte por el riñón, si bien con intensidad diferente entre ellos, siendo dabigatrán el que tiene una mayor eliminación renal y apixaban el que posee menor eliminación renal (tabla 1). Ello hace que el uso de los NACO exija una valoración inicial y un control periódico de la función renal, a diferencia de los cumarínicos.

EFFECTO ANTICOAGULANTE

En el nivel anticoagulante que se alcanza con los cumarínicos inicialmente no hay una relación lineal dosis-respuesta. Hay varios factores que influyen en el tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta alcanzar el nivel de anticoagulación terapéutico. Participa el nivel basal de los factores vitamina K dependientes, los polimorfismos genéticos del paciente que participan en el metabolismo del AVK, la alimentación, la toma de otros fármacos, etc. Para alcanzar los niveles de anticoagulación adecuados se necesitan varios días. Es por ello que en determinadas circunstancias, como es el caso del tromboembolismo venoso, sea necesario hacer coincidir las primeras dosis de cumarínicos con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Adicionalmente, la amplia variabilidad en la respuesta anticoagulante individual hace obligatorio un control biológico estrecho. Una vez alcanzado y estabilizado el nivel de anticoagulación, también serán necesarios controles periódicos para mantenerse en rango terapéutico, como veremos más adelante⁽¹⁾.

Los diferentes NACO ejercen su acción anticoagulante de forma rápida, alcanzando su máximo pico entre las 2 y 3 h. La vida media de todos ellos es igualmente parecida, oscilando entre 8 y 12 h aproximadamente. Por tanto, la acción anticoagulante resulta más previsible y estable que con los cumarínicos, no precisando un control biológico. El inicio de anticoagulación no necesita la adición de HBPM⁽²⁾.

Indicaciones de los anticoagulantes orales

A continuación, se resumen cuáles son en la actualidad las principales indicaciones de anticoagulación oral (tabla 2).

Tabla 2. Principales situaciones en las que se indica anticoagulación oral en la actualidad

- Fibrilación auricular no valvular.
- Fibrilación auricular valvular.
- Enfermedad tromboembólica venosa.
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Cardiopatías congénitas.
- Insuficiencia cardiaca.
- Hipertensión arterial pulmonar.
- Infarto de miocardio.

FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR

Una forma habitual de clasificar a la fibrilación auricular (FA) es en “valvular” y “no valvular”. El término FA no valvular se utiliza para dar a entender que la FA no está relacionada ni con enfermedad valvular reumática (fundamentalmente la estenosis mitral) ni con prótesis valvulares cardíacas. Hay abundante evidencia científica que respalda el uso del abordaje basado en factores de riesgo para la estratificación de las probabilidades de sufrir un ictus cerebrovascular (IC) en pacientes con FA. Por otra parte, también se puede estimar el riesgo de sangrado. En base a ambos riesgos y siempre bajo la premisa de buscar un adecuado balance riesgo-beneficio para el paciente, se debe establecer la indicación de anticoagulación oral en pacientes con FA no valvular. Los pacientes con FA paroxística deben ser considerados con un riesgo similar de IC a aquellos pacientes con FA persistente o permanente⁽³⁾.

La escala CHADS₂ (*cardiac failure, hypertension, age ≥ 75, diabetes, stroke x2*) estima la probabilidad de sufrir un IC en base a la presencia de una serie de factores de riesgo (insuficiencia cardiaca congestiva -ICC-, hipertensión arterial, edad ≥ 75, diabetes mellitus e IC previo)⁽⁴⁾. Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como no incluir algunos factores de riesgo hoy día reconocidos. Actualmente se recomienda un abordaje basado en la escala CHA₂DS₂-VASc (insuficiencia cardiaca congestiva, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, IC, enfermedad

vascular, edad 65-74 y sexo)⁽⁵⁾. Por otra parte, el riesgo de sangrado es evaluado mediante diferentes métodos, siendo la escala HAS-BLED (tabla 3) la más empleada⁽⁶⁾. Esta permite realizar una evaluación del riesgo de hemorragia y permite reconocer los factores de riesgo hemorrágico corregibles. Para aquellos pacientes con una puntuación HAS-BLED ≥ 3 , se recomienda precaución a la hora de anticoagular y mantener revisiones regulares, así como intentar modificar los factores de riesgo hemorrágico potencialmente reversibles, si bien esta escala no establece una contraindicación formal de anticoagulación.

Tabla 3. Modelo HAS-BLED para la estratificación de riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por FA. Los pacientes con puntuación mayor o igual a 3 puntos tienen un alto riesgo hemorrágico

Factores de riesgo	Puntuación
Hipertensión no controlada	1
Insuficiencia hepática	1
Insuficiencia renal	1
Ictus previo	1
Hemorragia previa	1
INR inestable	1
Edad > 65 años	1
Abuso de alcohol	1
Consumo de fármacos*	1

* Antiagregantes, AINE, corticoides, otros factores que aumenten el riesgo de sangrado.

Hasta hace poco, los únicos ACO disponibles eran los AVK (acenocumarol y warfarina). En caso de no utilizar AVK, a menudo se prescribía ácido acetilsalicílico (AAS) en su lugar⁽⁷⁾. La evidencia sobre la eficacia del AAS en este escenario clínico es muy débil. No hay evidencias de descenso de la mortalidad cardiovascular o total

con AAS en la población con FA. Por otra parte, el riesgo de hemorragias graves o hemorragias intracraneales no es significativamente distinto que con los ACO, especialmente para los ancianos⁽⁸⁾. Por tanto, actualmente las guías⁽³⁾ recomiendan la antiagregación solo en aquellos pacientes que rechazan el tratamiento anticoagulante. Como alternativa para los pacientes en los que la ACO está indicada pero que por distintos criterios que se abordarán más adelante no son candidatos apropiados a los AVK, disponemos de los NACO).

Actualmente se recomienda que aquellos pacientes con un riesgo bajo (edad < 65 y FA aislada) no empleen ningún tratamiento y que los pacientes con FA con uno o más factores de riesgo de IC reciban una terapia eficaz de prevención basada en el empleo de anticoagulación oral⁽³⁾.

FIBRILACIÓN AURICULAR VALVULAR

Se trata de aquella FA asociada a una valvulopatía, fundamentalmente estenosis mitral, o a la presencia de una prótesis valvular cardiaca. Los únicos tratamientos anticoagulantes admitidos en esta indicación son los AVK, siendo la experiencia con los NACO inexistente o negativa. En el capítulo 2 se recogen detalladamente las diferentes indicaciones de anticoagulación oral en esta situación.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

El tratamiento ACO se emplea en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP), en el tratamiento y prevención de la recurrencia de la TVP y en la prevención del embolismo pulmonar (EP) en pacientes tras una TVP o un EP⁽⁹⁾. La anticoagulación inicial se realiza con anticoagulantes parenterales, por lo que queda fuera del ámbito de esta obra. Los fármacos empleados clásicamente para el manejo de estas situaciones clínicas han sido los AVK, si bien recientemente se han incorporado a estas indicaciones los NACO. Se estudiarán detalladamente las indicaciones específicas en el capítulo 2.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

En sí misma, la miocardiopatía hipertrófica (MCH) no es una indicación de anticoagulación, pero en ella la incidencia de FA está muy aumentada, y cuando esta aparece, se establece la indicación⁽¹⁰⁾. Los AVK son los agentes recomendados en este caso.

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Cuando existen trombos intracardiacos, arritmias auriculares o enfermedad tromboembólica venosa, la indicación de anticoagulación está establecida⁽¹¹⁾. Fuera de estas situaciones la evidencia científica es escasa.

INSUFICIENCIA CARDIACA

La indicación para la anticoagulación oral en la insuficiencia cardiaca, tanto con función sistólica deprimida como preservada, es la coexistencia con FA. No existe evidencia de que la anticoagulación oral reduzca la morbimortalidad en comparación con placebo o AAS en ausencia de FA⁽¹²⁾.

Al margen de esta, independientemente del ritmo de base, durante un ingreso hospitalario o si se prevé un encamamiento superior a 3 días en domicilio, debe utilizarse una HBPM para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con ICC no anticoagulados.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Existe una alta predisposición a los fenómenos trombóticos y tromboembólicos en pacientes con hipertensión pulmonar arterial⁽¹³⁾, así como una tendencia a que se asocien factores de riesgo no específicos de tromboembolismo venoso, incluyendo la insuficiencia cardiaca y la inmovilidad. Los posibles beneficios de la anticoagulación oral deben valorarse frente a los riesgos, ya que en algunos de ellos existe un mayor riesgo de sangrado. Los únicos agentes indicados en estos pacientes son los AVK.

INFARTO DE MIOCARDIO

Se establece la indicación de anticoagulación oral si coexisten otras situaciones de alto riesgo tromboembólico, como la FA o una prótesis valvular cardiaca. En los pacientes con trombos en el ventrículo izquierdo, debe mantenerse la anticoagulación al menos durante 3-6 meses⁽¹⁴⁾.

Precauciones de uso de los anticoagulantes orales

El mecanismo de acción general de la terapia antitrombótica se fundamenta en su capacidad para rebajar la actividad funcional del sistema hemostático, bien en la interacción endotelioplaquetaria (antiagregantes plaquetarios) o generando un estado de hipocoagulabilidad (anticoagulación). Por tanto, la mayor precaución a la hora de utilizar un agente antitrombótico es la posible complicación hemorrágica. Por otra parte, hay que tener también muy presente que mantener un estado de anticoagulación por debajo del nivel requerido se asocia con una mayor aparición de eventos tromboembólicos, y una excesiva anticoagulación conlleva un mayor riesgo hemorrágico. Es por ello que conseguir estabilidad en la anticoagulación es un elemento fundamental para evitar las complicaciones embólicas o hemorrágicas.

La anticoagulación con AVK requiere alcanzar y mantener un rango terapéutico ajustado al *International Normalized Ratio* (INR). Por el contrario, los NACO se administran a dosis fija y ejercen una acción inmediata, presentando una respuesta previsible y

estable. Si bien este es un aspecto relevante, hay otras situaciones a tener presentes con el uso de los ACO, ya sean AVK o NACO.

En un capítulo posterior se revisarán con mayor detenimiento aspectos específicos que hay que tener presentes con el uso de ACO como es la dificultad que tienen algunos pacientes en alcanzar el rango terapéutico de anticoagulación, la interacción con fármacos, su uso ante situaciones especiales (realización de procedimientos invasivos, intervenciones quirúrgicas, etc.). En las siguientes líneas haremos unas consideraciones de carácter más general referidas a la indicación de anticoagulación en pacientes ancianos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática y durante el embarazo.

ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES ANCIANOS

Está bien establecido que, aunque el tratamiento anticoagulante supone un mayor riesgo en pacientes de edad avanzada, no existe una contraindicación exclusivamente por la edad. Hay que tener muy presente que los pacientes ancianos tienen un riesgo de presentar complicaciones tromboembólicas más alto⁽¹⁵⁾.

En pacientes de edad avanzada incrementa la presencia de comorbilidades, como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia renal, etc., que pueden contribuir a aumentar el riesgo hemorrágico. De igual forma, la toma concomitante de antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y alteraciones dietéticas pueden facilitar la aparición de complicaciones hemorrágicas.

Es especialmente importante en pacientes ancianos un control estricto de la presión arterial y del uso de otros fármacos, así como una dieta estable y un control estricto del INR en aquellos que estén en tratamiento con AVK, en especial los que presenten más fluctuaciones del INR. En este subgrupo de pacientes, si no se alcanza una estabilidad adecuada a pesar de un buen cumplimiento terapéutico, los NACO pueden ser una opción a considerar por su mayor estabilidad⁽¹⁶⁾.

Finalmente, los pacientes de edad avanzada suelen presentar un deterioro de la función renal, aspecto que trataremos a continuación.

INSUFICIENCIA RENAL

Los anticoagulantes con acción AVK no se acumulan en pacientes que sufren una insuficiencia renal. Por ello, el tratamiento con esos fármacos, guiado según el INR, no debe variar del de los pacientes con función renal normal⁽¹⁾.

Los NACO presentan eliminación renal en distinto grado (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban, por este orden), lo que hace obligatorio antes de iniciar el tratamiento con alguno de esos fármacos evaluar el filtrado glomerular (eFG). El eFG se estima de forma precisa mediante una fórmula que parte de la creatinina sérica, edad, sexo y raza (MDRD-4). El aclaramiento de creatinina (CrCl) se estima mediante la fórmula de Crockoff-Gault, algo más antigua, pero que se aproxima mucho al eFG en los pacientes con insuficiencia renal (IR). La IR se define por debajo de un eFG < 60 ml/min/1,73 m² (equivalente a CrCl < 60 ml/min). En caso de una IR grave (definida como eFG < 30 ml/min) no se debe utilizar dabigatrán. Para rivaroxaban o apixaban con eFG entre 15 y 30 ml/min se debe realizar una estrecha vigilancia, teniendo siempre presente la valoración del riesgo-beneficio. Todos los NACO están formalmente contraindicados si el eFG cae por debajo de 15 ml/min.

En pacientes con una IR moderada (eFG entre 30 y 60 ml/min) no están contraindicados los NACO, pero deben ajustarse a las recomendaciones de la Ficha Técnica de cada uno de ellos. Debe prestarse especial atención ante la interrupción previa antes de una cirugía programada (requieren ajustes de dosis), existiendo indicaciones concretas para estas situaciones.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

Se define la insuficiencia hepática como la presencia de hepatopatía grave que compromete la función hepática, más allá de la elevación persistente de transaminasas, por ejemplo, anemia, leucopenia y/o trombopenia por hiperesplenismo; afectación de la síntesis de los factores de la coagulación; hipoalbuminemia, o elevación franca de la bilirrubina (> 2 mg/ml).

Si bien la insuficiencia hepática puede modificar el INR, ya que los factores vitamina K dependientes se sintetizan en el hígado, el INR terapéutico a alcanzar en un paciente con insuficiencia hepática no debe diferir del de un paciente con función hepática normal, teniendo en cuenta que el riesgo de sangrado está aumentado. Posiblemente variará la dosis de AVK para alcanzar el rango terapéutico, y en algunos pacientes puede ser difícil mantener un rango terapéutico estable. El uso parenteral de HBPM puede estar recomendado en estas situaciones.

El uso de los NACO en pacientes con insuficiencia hepática está contraindicado, siendo más prudente el uso de HBPM si la anticoagulación es necesaria.

ASOCIACIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES CON ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS Y PACIENTES CON TROMBOPENIA

La asociación de anticoagulantes, AVK o NACO, con antiagregantes incrementa el riesgo de hemorragia. Su asociación no está contraindicada, pero debe realizarse con las debidas precauciones, limitando su uso a las estrictas indicaciones de la asociación.

Respecto a pacientes con trombopenia, parece aconsejable en todos los casos valorar el riesgo trombótico, hemorrágico e intensidad de la trombopenia. En términos generales, si el recuento de plaquetas es superior a 50.000/ul no debe modificarse la terapia anticoagulante, si las plaquetas son inferiores a esa cifra se puede plantear el cambio del anticoagulante, ya sea AVK o NACO, a HBPM.

EMBARAZO

No es aconsejable el uso de AVK durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, pues pueden ocasionar malformaciones fetales. Se recomiendan preferentemente las HBPM en las mujeres gestantes. En el caso de pacientes portadoras de prótesis mecánicas valvulares, se recomienda el uso de HBPM en el primer y tercer trimestre, pudiendo utilizarse AVK en el segundo. En el caso de mujeres gestantes con enfermedad tromboembólica venosa, la tendencia actual es usar HBPM durante todo el embarazo.

No hay experiencia del uso de NACO durante el embarazo, por tanto no deben utilizarse.

Bibliografía

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost* 2013;110:1.087-107.
2. Soff GA. A New generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:569-74.
3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2.369-429.
4. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2.864-70.

5. 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.
6. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest* 2012 June 21.
7. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Lewalter T, Goette A, et al. AFNET registry investigators. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost* 2011;105:1.010-23.
8. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. BAFTA investigators; Midland Research Practices Network (MidReC). Warfarin vs. 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.
9. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant treatment of pulmonary embolism: a case controlled study. *Lancet* 1960;1:1.309-12.
10. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2.517-24.
11. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010;31:2.915-57.
12. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. The WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012;366:1.859-69.
13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
14. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;2.569-619.
15. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2007;115:2.689-96.
16. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Manejo del paciente anticoagulado: estrategia terapéutica y pautas de actuación

A. En la fibrilación auricular no valvular

Dr. Alfonso Martín Martínez

*Coordinador Sección de Arritmias Cardíacas. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.
Jefe de Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Severo Ochoa. Universidad Alfonso X, Madrid*

Fibrilación auricular y tromboembolismo arterial

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente en la práctica diaria⁽¹⁻⁴⁾, y constituye un problema de salud pública por su incidencia y prevalencia crecientes⁽¹⁾, por la morbimortalidad a la que se asocia y por los costes que genera^(5, 6). La FA afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes debido a los propios síntomas o a sus complicaciones^(7, 8), fundamentalmente el desarrollo de episodios de tromboembolismo arterial a distancia, que suceden en el 70-90% de los casos en la circulación cerebral^(9, 13). Así, la FA es un factor independiente para el desarrollo de ictus (cuyo riesgo incrementa 5 veces frente a la población general)⁽¹⁴⁾, constituye la causa más frecuente de ictus cardioembólico y es la responsable del 25% del total de los ictus (el segundo factor de riesgo en frecuencia tras la hipertensión arterial)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Además, los ictus asociados a FA son de mayor extensión anatómica, y por tanto presentan mayor mortalidad y discapacidad asociadas, con una tasa de recurrencias más elevada que los ictus de otras etiologías⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Por último, el riesgo de embolia depende de la coexistencia de determinados factores de riesgo y es independiente del tipo de FA (paroxística, persistente o permanente), por lo que no deben hacerse diferencias en la prescripción de profilaxis antitrombótica⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Trombopprofilaxis en la fibrilación auricular

Dado que el ictus suele ser la primera manifestación del embolismo arterial en la FA y la alta morbimortalidad que conlleva, resulta evidente la importancia de establecer lo más precozmente posible una profilaxis adecuada (idealmente en el primer contacto médico con el paciente con riesgo embólico). La prevención del tromboembolismo es la mayor prioridad en la estrategia de tratamiento de la FA, independientemente del ámbito asistencial en que el paciente haya sido diagnosticado⁽¹⁰⁻¹³⁾.

La anticoagulación ha demostrado en ensayos clínicos y metaanálisis reducir el riesgo de ictus en pacientes con FA de forma significativa (RRR 64% warfarina vs. placebo), muy superior a los antiagregantes plaquetarios, y por ello se considera la terapia de elección en los pacientes de alto riesgo de tromboembolia⁽¹⁰⁻¹⁶⁾. Existen varios agentes anticoagulantes de utilidad para este fin: heparina (principalmente durante la cardioversión), fármacos dicumarínicos (los de más amplia experiencia y de mayor utilización en la actualidad) y los nuevos anticoagulantes dirigidos a una única diana terapéutica, inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (rivaroxaban y apixaban)⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Estos fenómenos embólicos pueden presentarse en tres situaciones clínicas diferentes y en todas ellas la anticoagulación constituye la profilaxis más efectiva⁽¹⁰⁾:

- FA asociada a valvulopatía mitral o prótesis valvular, cuyas peculiaridades se exponen en el siguiente capítulo.
- Durante la restauración del ritmo sinusal.
- Trombopprofilaxis a largo plazo en la FA no valvular.

Trombopprofilaxis durante la restauración del ritmo sinusal

El riesgo de embolia se incrementa tras la cardioversión, especialmente si la duración del episodio ha sido prolongada. La complicación embólica puede acontecer durante el procedimiento o, más frecuentemente, en los días o semanas posteriores debido a la presencia de aturdimiento auricular poscardioversión⁽¹⁷⁾. Por ello, el factor decisivo a la hora de establecer una adecuada trombopprofilaxis en la restauración del ritmo sinusal es la duración del episodio⁽¹⁰⁾. Esto no siempre es fácil de determinar por los síntomas, y dado que la seguridad debe primar sobre

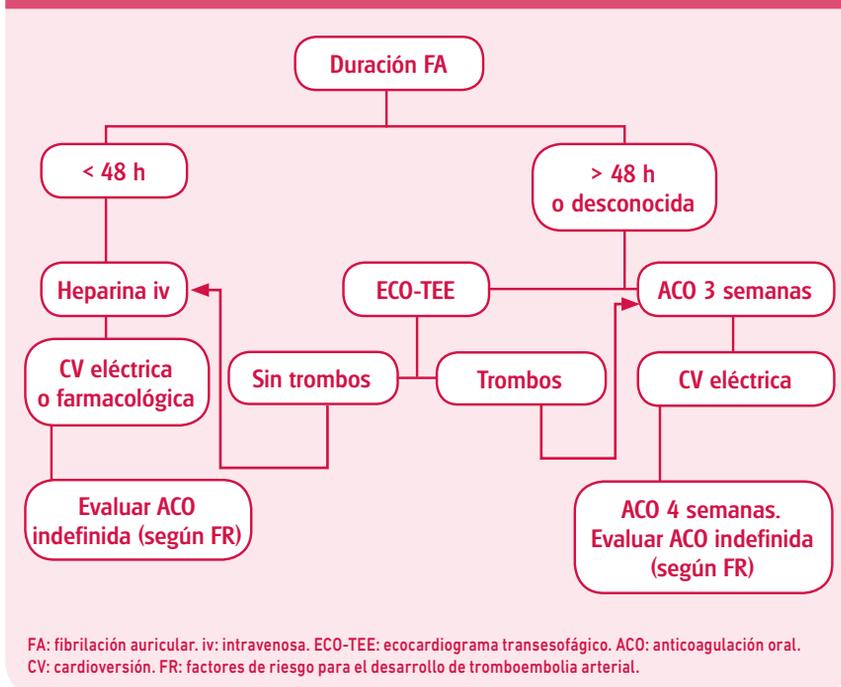
la efectividad, si no se tiene la certeza de una duración del episodio inferior a 48 horas, debe manejarse al paciente como si fuera de duración prolongada (mayor de 48 horas)(10-13).

Si la FA tiene *menos de 48 horas de evolución* y en ausencia de valvulopatía mitral o antecedentes de embolismo previo, se considera que el riesgo embólico es bajo y se puede intentar realizar la cardioversión con seguridad tras administrar una dosis de heparina(10-13, 18). Si la duración del episodio es *superior a 48 horas o desconocida* (35%), o cuando existe valvulopatía mitral o antecedentes de embolismo arterial, el riesgo de embolismo es alto, por lo que se precisa la anticoagulación 3 semanas antes y 4 semanas después del intento de cardioversión(10-13), con heparina, dicumarínicos [International Normalized Ratio (INR) 2-3] o dabigatrán. Esta última opción permite programar la cardioversión del paciente a fecha fija (3 semanas tras el inicio de dabigatrán), se facilita la logística del proceso, se evitan demoras (la anticoagulación con dicumarínicos con frecuencia tarda en alcanzar un INR adecuado y estable) y puede contribuir a mejorar la efectividad de esta estrategia (cuanto más precoz, mejores son sus resultados)(10-13). Por otro lado, en los pacientes anticoagulados previamente, la cardioversión puede realizarse con seguridad en los que reciben dicumarínicos o dabigatrán, siempre que el cumplimiento terapéutico sea correcto(9, 10).

Una estrategia alternativa consiste en realizar un *ecocardiograma transesofágico* y, si no se detectan trombos intracardiacos, administrar 1 dosis de heparina previa a la cardioversión y continuar con anticoagulantes orales (ACO) 4 semanas tras el intento(10-13, 19). Esta estrategia es coste-efectiva, evita demoras en la cardioversión (lo que aumenta su efectividad) e incrementa el número de pacientes elegibles para el control del ritmo, en particular dentro del relevante número de episodios de duración desconocida(10, 11). En caso de hallarse trombos en la aurícula izquierda, se debe proceder a la anticoagulación oral durante un mínimo de 3 semanas y repetirlo para comprobar la desaparición de los mismos previa a la cardioversión(10-13).

El riesgo de embolismo no difiere entre la cardioversión eléctrica o farmacológica por lo que las indicaciones de profilaxis son las mismas(11). Las recomendaciones sobre la profilaxis tromboembólica de la FA también son aplicables al *flutter auricular*(10, 11). La mayoría de los pacientes en los que se realiza una cardioversión presentan factores de riesgo que hará aconsejable mantener la anticoagulación de manera indefinida, por lo que en todos los casos se debe evaluar el riesgo embólico a largo plazo(11). El algoritmo a seguir para la tromboprofilaxis en la restauración del ritmo sinusal se detalla en la figura 1.

Figura 1. Algoritmo de trombopprofilaxis durante la restauración del ritmo sinusal en la FA no valvular



Trombopprofilaxis a largo plazo en la FA no valvular

Dadas las catastróficas consecuencias del ictus asociado a FA, y que la profilaxis más eficaz es la más precoz, la trombopprofilaxis es siempre una estrategia de manejo a plantear e iniciar en todos los ámbitos asistenciales ante todo paciente con FA, sea cual sea su motivo de consulta⁽¹⁰⁾. Para facilitar la labor de prescripción de trombopprofilaxis en la práctica diaria se han establecido escalas de estratificación del riesgo⁽¹⁰⁻¹³⁾, y en nuestro ámbito geográfico se recomienda aplicar la escala de riesgo de CHA₂DS₂-VASc⁽²⁰⁾, desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología y recomendada por las principales sociedades científicas de España (tabla 1)^(10, 11). Según esta escala, los pacientes con FA y una puntuación de 2 o más puntos se deben anticoagular, mientras que en los pacientes con una puntuación de 0 (edad menor a 65 años, con FA aislada y sin factores de riesgo) se recomienda no administrar ningún tratamiento antitrombótico u, opcionalmente, antiagregación^(10, 11).

Tabla 1. Esquemas de estratificación del riesgo de tromboembolia y hemorragia para la tromboprofilaxis a largo plazo en la FA no valvular

Escala CHA₂DS₂-VASc (riesgo de tromboembolia)

Factor de riesgo	Puntuación
C (<i>cardiac failure</i>): insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular izquierda	1
H (<i>hypertension</i>): hipertensión arterial	1
A (<i>age</i>): edad ≥ 75 años	2
D (<i>diabetes</i>): diabetes mellitus	1
S (<i>stroke</i>): ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo	2
V (<i>vascular</i>): enfermedad arterial: infarto de miocardio, arteriopatía periférica o placa aórtica complicada	1
A (<i>age</i>): edad ≥ 65 años	1
Sc (<i>sex category</i>): sexo (femenino)	1

Escala HAS-BLED (riesgo de sangrado)

Factor de riesgo	Puntuación
H : hipertensión arterial no controlada (PAS > 160 mmHg)	1
A : alteración de la función hepática ¹ y/o renal ² (1 punto cada una)	1 o 2
S (<i>stroke</i>): ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) previo	1
B (<i>bleeding</i>): antecedentes de sangrado	1
L : INR lábil ³	1
E : edad avanzada (> 65 años)	1
D (<i>drugs</i>): fármacos ⁴ o alcohol (1 punto cada uno)	1 o 2

(1) La función hepática anormal es definida como la presencia de hepatopatía crónica avanzada (p.ej. cirrosis) o anormalidad bioquímica evidente (p. ej. bilirrubina > 2 x valor normal, en asociación con AST/ALT/ALP > 3 x valor normal, etc.).

(2) Creatinina sérica ≥ 200 μmol/l (2,2 mg/dl).

(3) Menos del 60% del tiempo en rango terapéutico (TRT) de forma persistente.

(4) Antiagregantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), corticoides, otros.

Para los pacientes con una puntuación de 1 (salvo el sexo femenino), se recomienda la anticoagulación oral, aunque en algunos casos la antiagregación puede ser aceptable (dificultad del cumplimiento terapéutico, elección del paciente)^(10, 11, 20). Se ha demostrado también un riesgo embólico en el *flutter* auricular, por lo que se recomienda el mismo esquema terapéutico que en la FA⁽¹⁰⁻¹³⁾. La anticoagulación se puede realizar con dicumarínicos, con un objetivo de INR entre 2 y 3 (2,5-3,5 en pacientes con prótesis valvular mecánica)^(10, 13). Sin embargo, y a pesar de su efectividad, su utilización en la práctica diaria es insuficiente en todos los ámbitos asistenciales. Ello es debido, al menos en parte, a que presentan múltiples inconvenientes (rango terapéutico estrecho y difícil de mantener, frecuentes interacciones, efecto no predecible que conlleva la necesidad de controles periódicos) que reducen su efectividad e incrementan sus efectos adversos (sobre todo hemorrágicos, en particular a nivel intracraneal)⁽²¹⁾.

De acuerdo con las sociedades científicas y sus guías de práctica clínica, los nuevos anticoagulantes orales (NACO) de acción directa están aceptados para su utilización en los pacientes con FA no valvular y alto riesgo de embolia^(10, 13) tal y como recogen en detalle las agencias reguladoras (European Medicine Agency, www.ema.europa.eu). En España, las condiciones y recomendaciones para su utilización se incluyen en el Informe de Posicionamiento Terapéutico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽²²⁾.

EVALUACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO Y CONTRAINDICACIONES PARA LA ANTICOAGULACIÓN

Además de valorar el riesgo tromboembólico, es fundamental valorar también de forma paralela y sistemática el riesgo hemorrágico antes de decidir la opción terapéutica más adecuada⁽¹⁰⁻¹³⁾. En general, existen pocas contraindicaciones absolutas para la anticoagulación (tabla 2)⁽¹¹⁾, y en cualquier caso, se debe tener en cuenta que la consecuencia de no anticoagular a un paciente con FA puede ser devastadora^(23, 24). De un modo práctico, es conveniente aplicar un esquema de estratificación del riesgo hemorrágico, como el HAS-BLED⁽²⁵⁾, adoptado por la mayoría de sociedades científicas⁽¹⁰⁻¹³⁾, y en el que se considera de alto riesgo de sangrado una puntuación igual o superior a 3 (tabla 1). Se debe tener en cuenta que muchos factores de riesgo hemorrágico también lo son de riesgo isquémico, por lo que es frecuente que los pacientes con un riesgo isquémico alto también puntúen alto en la escala HAS-BLED. Por ello,

una puntuación alta en dicha escala no contraindica el tratamiento anticoagulante, sino que indica la necesidad de un control más estricto de la anticoagulación (o, en algunos casos, un nuevo anticoagulante con menor riesgo de sangrado)^(10, 11). Una puntuación alta en la escala solamente debería influir en la decisión terapéutica cuando la indicación de anticoagulación es menos evidente (CHA₂DS₂-VASC = 1)^(10, 11). El algoritmo de prescripción de tromboprolifaxis a largo plazo en FA no valvular se detalla en la figura 2.

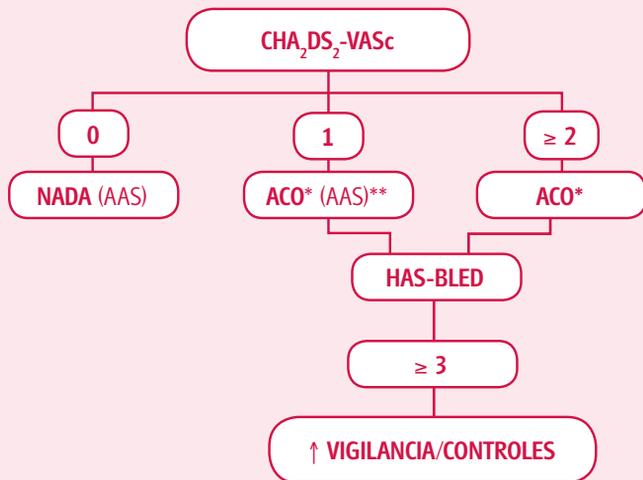
Tabla 2. Contraindicaciones formales para la anticoagulación oral.

- Hemorragia grave en los últimos 6 meses.
- Alteraciones graves de la hemostasia.
- Complicaciones hemorrágicas previas por anticoagulantes.
- Embarazo o lactancia.
- Crisis convulsivas mal controladas.
- Traumatismo grave o cirugía recientes (últimos 3 meses).
- Cumplimiento terapéutico o seguimiento previsiblemente deficientes.
- Hepatopatía crónica avanzada (estadio C de Child-Pugh).
- Hipertensión arterial mal controlada (PAS > 180 mmHg).
- Alcoholismo, consumo de sustancias de abuso.
- Demencia grave.
- Esperanza de vida < 6 meses.

En resumen, la anticoagulación es el pilar del manejo terapéutico de los pacientes con FA. Por ello es imprescindible evaluar el riesgo embólico y el riesgo hemorrágico de cada paciente individual en todos los ámbitos asistenciales, tal como recomiendan las Guías de práctica clínica⁽¹⁰⁻¹³⁾. En nuestro país, la prescripción de la anticoagulación oral en el ámbito del Sistema Nacional de Salud ha de realizarse de acuerdo al Informe de Posicionamiento Terapéutico de la AEMPS⁽²²⁾.

Figura 2. Algoritmo de prescripción de tromboprolifaxis a largo plazo en la FA no valvular

EVALUACIÓN SISTEMÁTICA DEL RIESGO EMBÓLICO Y HEMORRÁGICO



CHA₂DS₂-VASc: escala de estratificación del riesgo de embolia.

AAS: antiagregantes plaquetarios (ácido acetilsalicílico).

ACO: anticoagulación oral.

HAS-BLED: escala de estratificación del riesgo de hemorragia.

*ACO: anticoagulación oral:

– Acenocumarol (INR: 2-3).

– Alternativa: inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (rivaroxaban, apixaban).

**AAS: solo si el paciente rechaza la ACO tras información detallada del riesgo/beneficio.

Bibliografía

1. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104:1.534-9.
2. Miyasaka I, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000. *Circulation* 2006;114:119-25.

3. Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006;27:949-53.
4. Del Arco C, Martín A, Laguna P, Gargantilla P. Analysis of current management of atrial fibrillation in the acute setting: GEFAUR-1 study. *Ann Emerg Med* 2005;46:424-30.
5. Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, et al. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004;147:121-6.
6. Stewart S, Murphy N, Walker A, McGuire A, McMurray JJV. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90:286-92.
7. Thrall G, Lane D, Carroll D, Lyp GI. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2006;119:448 e1-e19.
8. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
9. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke. Concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803-8.
10. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010;12:1.360-420.
11. Martín A, Fernández-Lozano I, Coll-Vinent B, et al. Management of patients with atrial fibrillation in emergency departments (update 2012). A consensus document of the arrhythmia division of the Spanish Society of Emergency Medicine and Electrophysiology and Arrhythmia Section the Spanish Society of Cardiology. *Emergencias* 2012;24:300-24.
12. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused update on the management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2011;123:104-23.
13. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141:7S-47S.
14. Wolf PA, Abbot RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Heart Study. *Stroke* 1991;22:983-8.
15. Medi C, Hankey GJ, Freedman SB. Stroke risk and antithrombotic strategies in atrial fibrillation. *Stroke* 2010;41:2.705-13.
16. 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.
17. Fatkin D, Kuchar DL, Thoburn CW, Feneley MP. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for "atrial stunning" as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307-16.
18. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, Silverman DI, Manning WJ. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997;126:615-20.

19. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, Apperson-Hansen C, Asinger RW, Black IW, et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001;344:1.411-20.
20. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a new factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
21. Ogilvie IM, Newton N, Welner SA, Coswell W, Lip GYH. Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am J Med* 2010;123:638-45.
22. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
23. Man-Son-Hing M, Laupacis A. Anticoagulant-related bleeding in older persons with atrial fibrillation: Physicians' fears often unfounded. *Arch Intern Med* 2003;163:1.580-6.
24. Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009;151:297-305.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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;138:1.093-100.

Manejo del paciente anticoagulado: estrategia terapéutica y pautas de actuación

B. En la enfermedad tromboembólica venosa

Dr. Luis Manzano Espinosa

Jefe de Sección de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) engloba dos expresiones clínico-patológicas de la misma enfermedad, la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). En su conjunto, constituye una causa muy importante de morbimortalidad cardiovascular, especialmente en pacientes hospitalizados. Su incidencia en Europa se estima en 148 casos de TVP y 95 de EP por cada 100.000 personas al año. Al menos el 60% de las muertes por EP acontecen en pacientes cuyo diagnóstico pasó inadvertido⁽¹⁾.

La ETE es además un factor relevante de morbilidad a largo plazo. Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con EP sufrirá hipertensión pulmonar y hasta un 30% de los casos con TVP presentará síndrome posttrombótico⁽²⁾.

En la fase aguda, la anticoagulación es una parte esencial del manejo de estos pacientes. Sin un tratamiento anticoagulante adecuado, el 50% de los enfermos con TVP proximal sufrirán una EP, y más del 25% de los casos de EP presentarán una recurrencia en la fase aguda⁽³⁾.

Por otra parte, después de finalizar la terapia anticoagulante por un episodio agudo, e independientemente de la duración de la misma, el riesgo de ETE recurrente sigue siendo alto, ya que alrededor del 40% de los pacientes sufrirá una recurrencia durante los 10 años siguientes al primer evento⁽⁴⁾. Este riesgo es mayor en aquellos pacientes en los que el episodio de ETE no se asocia a ningún factor desencade-

nante conocido. La incertidumbre que conlleva la posibilidad de recurrencias en un paciente determinado ha generado posiciones diferentes en cuanto a la duración de la anticoagulación.

Anticoagulación en la fase aguda de la ETEV

Ante la evidencia de ETEV se debe iniciar inmediatamente tratamiento anticoagulante. En ocasiones, basta una sospecha elevada, sobre todo en el caso de EP, para indicar la anticoagulación mientras se concluye la evaluación diagnóstica. En el momento actual se dispone de los siguientes agentes farmacológicos:

- **Heparina de bajo peso molecular (HBPM)** (enoxaparina, dalteparina, nadroparina, bemiparina, tinzaparina).

Constituye el tratamiento de elección de la fase aguda tanto de la TVP como de la EP hemodinámicamente estable. Las evidencias obtenidas a partir de metaanálisis demuestran que el tratamiento con HBPM se asocia a una menor mortalidad y riesgo de hemorragia, en comparación con heparina no fraccionada (HNF)⁽⁵⁾. En el caso de la enoxaparina, la dosis habitual es 1 mg/kg de peso cada 12 horas o 1,5 mg/kg de peso al día por vía subcutánea.

- **HNF intravenosa en perfusión continua.**

En la actualidad su uso ha quedado relegado a las siguientes situaciones⁽⁶⁾:

- EP agudo con inestabilidad hemodinámica. En esta circunstancia no existen estudios con otros agentes farmacológicos.
- Riesgo hemorrágico elevado. La administración en perfusión iv de HNF posibilita la supresión inmediata del efecto anticoagulante, tras la suspensión del fármaco, en el caso de que se produzca una hemorragia.
- Pacientes en los que se plantea trombolisis. Habitualmente estos casos son anticoagulados mientras se decide la trombolisis. Tras la suspensión de la HNF en perfusión continua, se puede proceder sin demora a la administración de trombolíticos.
- Enfermos en los que la absorción subcutánea pudiera estar alterada, como en sujetos con obesidad mórbida o anasarca.
- Insuficiencia renal grave definida por aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30 ml/min (ver más adelante en casos especiales).

A diferencia de la HBPM y fondaparinux, su dosis debe ajustarse según la monitorización del tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT).

■ Fondaparinux.

Comparado con HNF, la eficacia y seguridad de fondaparinux es similar a la de HBPM. Fondaparinux se ha comparado directamente con HBPM en TVP (no en EP), con resultados similares en cuanto a mortalidad, recurrencia de tromboembolismo venoso y sangrado mayor⁽⁷⁾.

■ Tratamiento trombolítico.

Su uso se limita fundamentalmente a aquellos casos con EP e inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica < 90 mmHg o un descenso de la misma \geq 40 mmHg respecto a la basal del paciente), siempre que no exista un riesgo incrementado de sangrado. Tras el tratamiento trombolítico se pautará anticoagulación parenteral⁽³⁾.

■ Antivitamina K (AVK) (acenocumarol o warfarina).

Es el tratamiento anticoagulante a largo plazo estándar. Puede iniciarse el mismo día que se comienza la anticoagulación parenteral. La pauta habitual consiste en la administración durante al menos 5 días de HBPM, HNF o fondaparinux, simultáneamente con la toma de un AVK, hasta conseguir un *International Normalized Ratio* (INR) entre 2,0 y 3,0, durante al menos 24 horas, en cuyo momento se continuará solo con AVK⁽³⁾.

■ Nuevos anticoagulantes orales (NACO).

En el momento actual existen evidencias aportadas por ensayos clínicos sobre la utilidad de los NACO (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) en la ETEV, comparados con AVK, con o sin anticoagulación parenteral previa⁽⁸⁻¹²⁾. Por ahora, los autorizados en España para esta indicación son rivaroxaban y dabigatrán, aunque este último se encuentra pendiente de precio y reembolso por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) para esta indicación.

De forma simplificada, se puede concluir que en la ETEV todos ellos han demostrado un efecto similar a la warfarina, en reducción de morbilidad y prevención de recurrencias, y una menor incidencia de complicaciones hemorrágicas.

Duración del tratamiento anticoagulante en la ETEV

Este es un tema controvertido, cuya toma de decisión requiere una evaluación individualizada en cada paciente. Se ha comprobado que la warfarina (no hay estudios con acenocumarol en este área), consigue reducir en un 90% el riesgo de recurrencias de ETEV, pero a costa de un aumento de los eventos hemorrágicos.

Los principales factores que se han asociado a un aumento del riesgo de recurrencias de ETEV son: ETEV no provocada, EP o TVP proximal, persistencia de factores predisponentes, antecedentes de dos o más episodios, varón, elevación mantenida del dímero D y trombosis venosa o disfunción ventricular derecha residual^(3, 13). Es preciso ponderar estos factores con el riesgo de sangrado.

En el momento actual, la recomendación general es mantener la anticoagulación al menos durante 3 meses. Se aconseja prolongarla en las siguientes situaciones clínicas⁽³⁾:

- **Episodio de ETEV no provocada (sin un factor desencadenante identificado):** entre 3 y 6 meses. Si el riesgo de sangrado es bajo-moderado se puede plantear la anticoagulación indefinida.
- **ETEV recurrente no provocada** (dos o más episodios) o con síndrome antifosfolípido: indefinidamente si el riesgo de sangrado es bajo-moderado.
- **ETEV con presencia mantenida de algún factor predisponente**, pero potencialmente reversible: continuar la anticoagulación hasta la resolución del factor predisponente. En los pacientes con múltiples episodios de ETEV provocada (por ejemplo, inmovilización permanente) no se recomienda habitualmente anticoagulación mantenida convencional. En estos casos sería aconsejable plantear una de las pautas propuestas para prevención primaria.

Existen también estudios de extensión de anticoagulación con los NACO (dabigatrán, rivaroxaban y apixaban) comparados con warfarina o placebo⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Al igual que se comentaba previamente, los resultados indican que la eficacia es similar a la de warfarina (no hay ensayos controlados aleatorizados ni otros estudios clínicos con acenocumarol; empíricamente se asume como similar a warfarina, con una vida media, inicio y final de acción algo más corta, pero no se dispone de estudios clínicos ni solo ni comparado con warfarina), con una menor incidencia de eventos hemorrágicos, mientras que en relación al placebo, hay una clara reducción de recurrencias, pero a expensas de un incremento de episodios hemorrágicos.

Prevención primaria de la ETEV

Está indicada en pacientes sometidos a un procedimiento quirúrgico con riesgo de complicación tromboembólica (cirugía de sustitución de rodilla o cadera). Los fármacos más utilizados siguen siendo las HBPM, aunque los NACO tienen también la indicación autorizada, su uso es aún limitado⁽³⁾. En aquellos casos en los que el periodo de tratamiento se prolonga hasta 4-5 semanas después de la cirugía, como

en la sustitución de cadera, puede ser preferible la administración de un NACO tras el alta, por su mayor comodidad de uso.

En las situaciones de prevención primaria por causas médicas, el tratamiento preventivo no se debe prolongar más allá del alta y se debe utilizar HBPM. Los NACO no están por el momento autorizados en estos pacientes.

Casos especiales en la anticoagulación por ETEV

■ Insuficiencia renal.

- En los pacientes con un CrCl < 30 ml/min se debe utilizar enoxaparina, como HBPM, a la mitad de dosis, o HNF. Fondaparinux está contraindicado⁽³⁾. Los AVK pueden utilizarse, al igual que los NACO (rivaroxaban es el único aprobado en España) a dosis reducidas, de acuerdo a lo establecido en su Ficha Técnica.
- En caso de insuficiencia renal muy grave (CrCl < 15 ml/min) el tratamiento de elección es la HNF⁽³⁾. La experiencia con AVK es muy limitada y los NACO están contraindicados.

■ Enfermedad maligna.

- El tratamiento de elección es la HBPM, no solo en la fase inicial, sino durante todo el periodo de anticoagulación⁽³⁾. Los AVK se consideran menos eficaces y seguros que la HBPM. No existe evidencia con los NACO, ya que tener una neoplasia activa ha sido en general criterio de exclusión de los ensayos clínicos.

■ Embarazo.

- Se considera de elección la HBPM⁽³⁾. Los AVK tienen potenciales efectos teratogénicos. No existe evidencia con los NACO.

■ Contraindicación o ineficacia de la anticoagulación.

En estos pacientes se planteará la implantación de un filtro en la vena cava.

Bibliografía

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist, Brecht JG, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE) Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-64.
2. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707.

3. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S.
4. Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1.630-63.
5. Van Dongen CJ, Van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.
6. Valentin KA, Hull RD. Anticoagulation in acute pulmonary embolism. *UpToDate* 2013; nov 22.
7. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovela F, et al. Matisse Investigators. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2.342-52.
9. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. for the RE-COVER II trial investigators. Treatment of Acute Venous Thromboembolism with Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2013 Dec 16. [Epub ahead of print].
10. EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1.287-97.
11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2.499-510.
12. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
13. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005;294:706-15.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.
15. Cohen AT, Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012;107:1.035-43.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-18.

Manejo del paciente anticoagulado: estrategia terapéutica y pautas de actuación

C. En miocardiopatías y valvulopatías

Dr. Leopoldo Pérez de Isla

*Jefe de la Unidad de Imagen Cardiovascular. Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid*

Fibrilación auricular valvular

Se denomina fibrilación auricular (FA) valvular a la asociada a una valvulopatía, fundamentalmente estenosis mitral, o a la presencia de una prótesis valvular cardiaca. Los únicos tratamientos anticoagulantes admitidos en esta indicación son los antagonistas de la vitamina K (AVK). En la FA valvular los nuevos anticoagulantes orales (NACO) no están recomendados o están formalmente contraindicados. En las tablas 1 y 2 se recogen las principales pautas de manejo de anticoagulación en FA valvular⁽¹⁻³⁾.

El manejo antitrombótico debe dirigirse al control efectivo de los factores de riesgo modificables para el tromboembolismo, además de la prescripción de fármacos antitrombóticos⁽⁴⁾. Se debe tener siempre en cuenta que el primer mes del posoperatorio es un periodo de alto riesgo de trombosis, especialmente en pacientes con una prótesis mecánica en posición mitral⁽⁵⁾. Además, durante este periodo, la intensidad de la anticoagulación está sujeta a una mayor variabilidad, por lo que debe realizarse un control más frecuente. En el caso de que se implante una prótesis valvular biológica transcatóter o de que se realice una reparación percutánea tipo borde-borde de una válvula mitral, aunque no existe evidencia científica clara al respecto, se suele emplear una combinación de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) asociada a una tienopiridina durante los primeros meses, seguida del empleo de AAS o una tienopiridina de forma aislada. Todo ello, siempre que no exista otra indicación de anticoagulación oral, como la presencia de una FA.

Tabla 1. Manejo de la anticoagulación oral en pacientes con FA valvular^(1, 2)

Situación clínica	Anticoagulante de elección	Objetivo de INR	Duración de la anticoagulación oral
Estenosis mitral asociada a:			
■ FA			
■ Embolismo previo			
■ Trombo en AI			
■ Valorar indicación si:	AVK	2,0-3,0	De por vida
– Contraste espontáneo en ecocardiograma			
– AI con diámetro > 50 mm o volumen > 60 ml/m ²			
Prótesis biológica en posición mitral	AVK	2,0-3,0	3 meses**
Reparación valvular mitral	AVK	2,0-3,0	3 meses**
Prótesis biológica en posición tricúspide	AVK	2,0-3,0	3 meses**
Prótesis biológica en posición aórtica	AAS a dosis bajas***	–	–
Prótesis mecánica en posición mitral	AVK	Consultar tabla 2	De por vida*
Prótesis mecánica en posición tricúspide	AVK	Consultar tabla 2	De por vida*
Prótesis mecánica en posición aórtica	AVK	Consultar tabla 2	De por vida*

AI: aurícula izquierda. AVK: antagonistas de la vitamina K. INR: *International Normalized Ratio*.

* Debe considerarse agregar dosis bajas de AAS en pacientes con prótesis mecánica posterior a un tromboembolismo a pesar de un INR adecuado o que padezcan enfermedad aterosclerótica concomitante.

** La anticoagulación oral se retirará siempre que no exista otra indicación de anticoagulación, como la presencia de fibrilación auricular.

*** Se cuestiona la necesidad de anticoagulación durante 3 meses tras el implante de una prótesis biológica en posición aórtica.

Tabla 2. Objetivo de INR recomendado en prótesis valvulares mecánicas⁽³⁾

Riesgo de trombosis derivado del paciente

Riesgo de trombosis derivado del tipo de prótesis.	El paciente presenta al menos una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> ■ Prótesis en posición mitral. ■ Prótesis en posición tricúspide. ■ TE previo. ■ FA. ■ Estenosis mitral. ■ FEVI < 35%. 	El paciente no presenta ninguna de las características anteriores.
--	---	--

Riesgo bajo:

<ul style="list-style-type: none"> ■ Carbomedics. ■ Medtronic Hall. ■ St Jude Medical. ■ ON-X. 	3,0	2,5
--	-----	-----

Riesgo medio:

<ul style="list-style-type: none"> ■ Otras prótesis bidisco. 	3,5	3,0
---	-----	-----

Riesgo alto:

<ul style="list-style-type: none"> ■ Lillehei-Kaster. ■ Omniscience. ■ Starr-Edwards. ■ Bjork-Shiley. ■ Otras prótesis monodisco. 	4,0	3,5
--	-----	-----

FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TE: evento tromboembólico.

Miocardiopatía hipertrófica

La asociación de miocardiopatía hipertrófica (MCH) a episodios de FA paroxística se relaciona con un aumento en el riesgo de tromboembolismo sistémico. Se recomienda el inicio de la anticoagulación tras un primer episodio de FA paroxística, así como en el caso de la FA persistente y permanente. Los AVK son los agentes recomendados en pacientes con MCH con riesgo de tromboembolismo⁽⁶⁾.

Cardiopatías congénitas

Dentro de las cardiopatías congénitas, se incluye un gran número de malformaciones que son difíciles de agrupar. Desde un punto de vista práctico, podemos decir que después de una cirugía de Fontan (separación de los retornos venosos, sistémico y pulmonar, en pacientes sin un ventrículo subpulmonar, para que estén "en serie") existe estasis sanguínea en la aurícula derecha y alteraciones de la coagulación que pueden predisponer a la trombosis. La posibilidad de que en estos pacientes exista un embolismo pulmonar recurrente que curse de manera subclínica ha llevado a establecer una recomendación, no aceptada por todos los autores, de anticoagulación de por vida, basada en recomendaciones de expertos y no en una clara evidencia científica⁽⁷⁾. Por otra parte, siempre que existan trombos intracardiacos, arritmias auriculares o enfermedad tromboembólica venosa, la indicación de anticoagulación está claramente establecida en cualquier cardiopatía congénita⁽⁸⁾.

Insuficiencia cardiaca

La única indicación para anticoagulación en la insuficiencia cardiaca, tanto con reducción de la función sistólica como cuando esta se encuentra conservada, es la presencia de FA. No existe evidencia de que la anticoagulación oral reduzca la morbimortalidad en ausencia de FA en comparación con placebo o AAS⁽⁹⁾.

Hipertensión arterial pulmonar

Existe una alta prevalencia de lesiones trombóticas vasculares en estudios *post mórtem* de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática⁽¹⁰⁾. También se han demostrado alteraciones de la coagulación y de la fibrinólisis en estos pacientes. Además, en ellos suelen coexistir situaciones que favorecen la aparición de enfermedad tromboembólica venosa, como la insuficiencia cardiaca y la inmovilidad. Es por todos estos motivos por lo que en muchos pacientes con HAP se establece la indicación de anticoagulación oral. La evidencia a favor de la utilidad de la anticoagulación oral en pacientes con HAP idiopática, hereditaria o secundaria a anorexígenos está basada en estudios retrospectivos monocéntricos. Los posibles beneficios de

la anticoagulación oral deben sopesarse frente a los riesgos en pacientes con otras formas de HAP, especialmente cuando existe un mayor riesgo de sangrado, como la asociada a hipertensión portopulmonar con varices esofágicas graves. Además, es importante conocer que los pacientes con HAP que reciben terapia con prostaglandinas intravenosas a largo plazo son generalmente anticoagulados en ausencia de contraindicaciones, debido en parte al riesgo adicional de trombosis asociada al catéter. El objetivo aconsejado para el *International Normalized Ratio* (INR) en pacientes con HAP idiopática es de entre 2,0 y 3,0⁽¹¹⁾.

Infarto de miocardio

No se precisa anticoagulación oral salvo que exista una situación de riesgo embólico, como FA, prótesis cardíacas mecánicas o un tromboembolismo venoso asociado. La “triple terapia”, que combina AAS, antagonistas de los receptores de adenosina-difosfato (ADP) (generalmente clopidogrel) y anticoagulación oral, se recomienda en pacientes con una de estas tres situaciones para reducir la probabilidad de complicaciones tromboembólicas y minimizar el riesgo de trombosis del *stent*⁽¹²⁾. Sin embargo, la triple terapia se asocia con un incremento en las complicaciones mayores de sangrado, y debe ser administrada el tiempo más breve posible. Esta es un área de controversia, donde falta evidencia, y los consensos de expertos han tratado de aportar algoritmos para la toma de decisiones⁽¹³⁾. Por otra parte, en los pacientes que deban recibir un *stent* y tengan indicación de anticoagulación oral, se debe intentar emplear un *stent* metálico y no un *stent* liberador de fármaco o recubierto para minimizar la duración de la triple terapia y así reducir el riesgo de sangrado. En los pacientes con trombos en el ventrículo izquierdo, se debe iniciar y mantener la anticoagulación oral por un mínimo de 3 meses⁽¹⁴⁾.

Manejo de la anticoagulación en procedimientos quirúrgicos no cardíacos

En caso de necesitar interrumpir el tratamiento anticoagulante porque el paciente vaya a ser sometido a una cirugía no cardíaca, se recomiendan las siguientes pautas. Para la mayoría de las cirugías menores (extracciones dentales, cirugía de cataratas...) y aquellos procedimientos en que una hipotética hemorragia se pueda detener fácilmente, no se recomienda interrumpir la anticoagulación, solo determinar el INR el día de la intervención y emplear técnicas de hemostasia adecuadas. Los procedimientos de cirugía mayor requieren un INR inferior a 1,5. En pacientes con una prótesis valvular mecánica, la anticoagulación oral debe ser interrumpida antes de la cirugía y sustituida por heparina no fraccionada (HNF) intravenosa. Las

heparinas de bajo peso molecular (HBPM) no están indicadas en pacientes con prótesis valvulares mecánicas, pero en situaciones especiales pueden considerarse una alternativa⁽³⁾ administrando la última dosis de HBPM 12 horas antes de la cirugía. La HNF se debe suspender 4 horas antes de la cirugía (tabla 3)⁽¹⁵⁾. En general, no se debe suspender la anticoagulación ni la antiagregación para realizar un cateterismo cardiaco.

Tabla 3. Terapia puente de AVK con HNF o HBPM en pacientes/ procedimientos de alto y bajo riesgo tromboembólico y hemorrágico

Riesgo tromboembólico bajo/bajo riesgo de sangrado:

- Continuar la terapia con AVK con INR en rango terapéutico.

Riesgo tromboembólico bajo/alto riesgo de sangrado:

- Interrumpir el anticoagulante 5 días antes del procedimiento.
- Profilaxis con HBPM 1 vez al día o HNF iv 1 día después de interrumpir el AVK. Última HBPM 12 horas antes del procedimiento o HNF 4 horas antes del procedimiento.
- Reiniciar el AVK después del procedimiento.
- Continuar la HBPM o HNF hasta que el INR regrese a niveles terapéuticos.

Riesgo tromboembólico alto:

- Interrumpir el anticoagulante 5 días antes del procedimiento.
- Tratamiento con HBPM 2 veces al día o HNF iv 1 día después de interrumpir el AVK. Última HBPM 12 horas antes del procedimiento o HNF 4 horas antes del procedimiento.
- Reiniciar el AVK después del procedimiento.
- Continuar la HBPM o HNF hasta que el INR regrese a niveles terapéuticos.

Bibliografía

1. Nowell J, Wilton E, Markus H, Jahangiri M. Antithrombotic therapy following bioprosthetic aortic valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:578-85.
2. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, Pavie A, Kolh P, Lockowandt U, Nashef SA. EACTS Audit and Guidelines Committee. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:73-92.
3. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society

- of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012 Oct;33(19):2451-96.
4. Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-71.
 5. Laplace G, Lafitte S, Labeque JN, Perron JM, Baudet E, Deville C, et al. Clinical significance of early thrombosis after prosthetic mitral valve replacement: a postoperative monocentric study of 680 patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1.283-90.
 6. Olivetto I, Cecchi F, Casey SA, Dolara A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001;104:2.517-24.
 7. Cheung YF, Chay GW, Chiu CS, Cheng LC. Long-term anticoagulation therapy and thromboembolic complications after the Fontan procedure. *Int J Cardiol* 2005;102:509-13.
 8. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, De Haan F, Deanfield JE, Galie N, et al. Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010 Dec;31(23):2.915-57.
 9. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, Levin B, Freudenberger RS, Teerlink JR, et al. The WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012 May 17;366(20):1.859-69.
 10. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-7.
 11. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009 Oct;30(20):2.493-537.
 12. Wijns W, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010;31:2.501-55.
 13. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: a North American perspective: executive summary. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:522-34.
 14. Reeder GS, Lengyel M, Tajik AJ, Seward JB, Smith HC, Danielson GK. Mural thrombus in left ventricular aneurysm: incidence, role of angiography, and relation between anticoagulation and embolization. *Mayo Clin Proc* 1981;56:77-81.
 15. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery; European Society of Cardiology (ESC), Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009 Nov;30(22):2.769-812.

Control terapéutico, interacciones, sobredosificación y toxicidad

Dr. Vicente Vicente García

*Jefe de Servicio de Hematología y Oncología Médica.
Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia*

Control terapéutico

CUMARÍNICOS (ANTIVITAMINA K)

En capítulos anteriores se ha insistido en el hecho de que el mecanismo de acción de los anticoagulantes orales (ACO) con acción antivitaminas K (AVK) se puede ver afectado por diferentes factores, desde polimorfismos genéticos que modulan el metabolismo de la vitamina K, hasta cuestiones nutricionales (contenido de vitamina K en la dieta), presencia de otras comorbilidades en el paciente y la potencial interacción con un amplio espectro de fármacos⁽¹⁾. Este hecho hace que exista una importante variabilidad interindividual. Por otra parte, es necesario mantener a los pacientes en un rango terapéutico definido, pues fuera del mismo se incrementa el riesgo de la aparición de eventos tromboembólicos o hemorrágicos⁽¹⁾. Todo ello hace obligatorio realizar un control biológico periódico y también es crucial una adecuada e intensa educación sanitaria del paciente que va a ser anticoagulado, y aquí el profesional de enfermería juega un papel fundamental. Este último aspecto se trata específicamente en un capítulo más adelante.

Algunas ventajas que aportan los nuevos anticoagulantes orales (NACO) es que se usan a dosis fijas, que tienen una respuesta predecible y mantenida, y su interacción con la alimentación y con otros fármacos es baja⁽²⁾. Por ello, el control biológico en condiciones habituales no es necesario. Sin embargo, será conveniente disponer de un control biológico ante situaciones extraordinarias que pueden acontecer, como es una intervención quirúrgica de urgencia, episodio hemorrágico, necesidad de conocer si el cuadro clínico está relacionado con la toma o no del fármaco, etc.⁽³⁾.

La terapia con AVK se monitoriza con el tiempo de protrombina (TP) y obligadamente se expresa mediante la *International Normalized Ratio* (INR), que evita desviaciones relacionadas con la tromboplastina utilizada. El INR que se nos proporciona a diario

se alcanza con la siguiente fórmula $INR = (TP \text{ paciente} / TP \text{ del control normal}) \text{ ISI}$; en definitiva, expresa el cociente del tiempo de protrombina observado en el paciente dividido por el tiempo de protrombina de un control normal, y ese resultado es elevado al Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) de la tromboplastina usada. Habitualmente se utilizan tromboplastinas recombinantes con un valor de ISI cercano a 1. De esta forma se consiguió un lenguaje común en la expresión del nivel de anticoagulación con AVK, sin depender de la diferencia de reactivos o cambios metodológicos según donde se realizaba la determinación. El valor de INR requerido habitualmente en el mayor número de situaciones que necesitan anticoagulación para tratamiento y prevención de tromboembolismo se encuentra entre 2 y 3, si bien hay situaciones específicas en que ese valor puede ser diferente.

El control del INR se puede obtener de una muestra de sangre citratada obtenida mediante venopunción, o bien de una pequeña cantidad de sangre obtenida por punción capilar del pulpejo del dedo. Habitualmente, el INR calculado es gestionado por un programa de anticoagulación, bajo la supervisión generalmente del hematólogo o del médico de Atención Primaria, de acuerdo con el modelo de gestión que se tenga implantado en el área hospitalaria o de salud, estableciendo y registrando la dosis de fármaco que debe tomar el paciente. La determinación debe realizarse antes de tomar la dosis del día, y de esa forma se puede realizar el ajuste de dosis si fuese necesario.

Los controles de INR deben ser más frecuentes cuando se inicia la anticoagulación, pues los factores ya comentados y las diferencias individuales en la respuesta a los AVK tienen un papel notorio. Es precisamente el periodo inicial de la anticoagulación, hasta que se alcanza un INR estable, una fase donde pueden aparecer más complicaciones. No existe un esquema rígido de dosificación para iniciar la anticoagulación, la experiencia del personal sanitario responsable es importante, y deberá tener en consideración una serie de hechos como los siguientes:

- a) La edad del paciente, teniendo presente que el requerimiento de dosis generalmente disminuye con la edad, y la vida media del fármaco puede sufrir modificaciones.
- b) La dieta y toma de fármacos adicionales.
- c) El índice de masa corporal, pues pacientes con índices elevados pueden requerir dosis un poco mayores.
- d) Comorbilidades que puedan afectar la función hepática.
- e) Finalmente, hay que tener en cuenta el tipo de anticoagulante que vamos a utilizar, pues el acenocumarol tiene una vida media mucho más corta que la warfarina.

Como ya hemos comentado, no existen pautas de inicio rígidas, pero es importante tener muy presente todo lo que acabamos de exponer. En ausencia de las situaciones comentadas se pueden plantear los esquemas de inicio que referimos a continuación.

Inicio y mantenimiento de anticoagulación con acenocumarol

En pacientes de edad ≤ 70 años la dosis puede ser de 3 mg/día durante 3 días. Se puede plantear una reducción de dosis de inicio conforme aumenta la edad; así, en aquellos mayores de 70 años y menores de 80, reducir a 2 mg/día, y en caso de edades avanzadas, iniciar con 1 mg/día.

El INR se tiene que controlar al 3.^{er}-4.^o día del inicio, y si no hubiese alcanzado el nivel requerido, se aconseja incrementar la dosis muy paulatinamente con controles frecuentes (ver guías clínicas o protocolos *ad hoc*). Una vez que se alcanza el rango terapéutico, se debe mantener la misma dosis e ir alargando la frecuencia de los controles hasta realizarse cada 4 a 6 semanas (paciente estable).

Hay que tener presente que los ajustes de dosis en pacientes que llevan tiempo anticoagulados se deben realizar teniendo en cuenta la dosis total semanal. Debemos recordar que el cambio propiciado en el INR por el cambio de dosis del fármaco no aparece, como mínimo, hasta las 36 h. Si hubiese una desviación relevante del INR es necesario intentar encontrar el motivo de la variación, para evitar la permanencia del factor responsable en las siguientes semanas.

Inicio y mantenimiento de anticoagulación con warfarina

Las directrices generales indicadas para el inicio de anticoagulación con acenocumarol se pueden también aplicar a la warfarina. En pacientes de edades inferiores a los 70 años la dosis de inicio es de 7,5 mg/día durante 5 días. En aquellos pacientes mayores de 70 años y menores de 80, se puede reducir a 5 mg/día, y en caso de edades avanzadas, iniciar con 2 mg/día.

El primer INR de control se debe realizar al 5.^o día, y a partir de ese momento se puede seguir una conducta similar a la que se seguiría en el tratamiento con acenocumarol, si bien hay que tener presente que estamos utilizando dosis diferentes de fármaco y que la vida media de la warfarina es mucho más larga que la del acenocumarol, y por tanto es esperable que los cambios en el INR sean más lentos que los que se observan cambiando la dosis de acenocumarol.

Puede darse la situación en que determinados pacientes requieran dosis muy bajas de acenocumarol, y teniendo en cuenta la presentación del fármaco, en ocasiones puede ser problemática su administración. En esos casos se puede cambiar a warfarina, utilizando la presentación farmacológica más baja (de 1 mg). Debemos tener presente que 1 mg de acenocumarol equivale, aproximadamente, a 2-2,5 mg de warfarina.

Tiempo en rango terapéutico (TRT)

Hace algunos años se comenzó a evaluar el tiempo que permanecían en rango terapéutico los pacientes anticoagulados con dicumarínicos, pero el objetivo era principalmente aplicar estos estudios como control de calidad de las Unidades de Anticoagulación hospitalarias⁽⁴⁾. Con la aparición de los NACO, el TRT se utilizó como un parámetro para evaluar el tiempo que se mantenían bien anticoagulados los pacientes que tomaban warfarina. Los resultados conseguidos en los ensayos clínicos confirmaban que el mejor dato esperable no cumplía la expectativa de superar el 70% en rango terapéutico^(5, 6).

En el cálculo del TRT se han propuesto tres métodos:

- a) Estudio longitudinal, que consiste en investigar el porcentaje de resultados de INR que están dentro del margen terapéutico correspondiente durante un periodo específico. En este caso deben incluirse todas las determinaciones del periodo.
- b) Evaluación transversal de los ficheros, en la que se valora el porcentaje de resultados dentro del margen terapéutico en la última determinación de INR de cada paciente.
- c) El tercer procedimiento es el conocido como método de Rosendaal, que resulta de la interpolación lineal entre 2 INR que permite calcular el tiempo en que el paciente está en rango terapéutico. Se diseñó para evaluar los eventos asociados al grado de anticoagulación para poder establecer rangos terapéuticos adecuados. Su descripción y primera aplicación se realizó en pacientes con prótesis valvulares mecánicas⁽⁴⁾.

En la actualidad no hay datos sólidos que manifiesten la superioridad de uno de los procedimientos indicados sobre los otros dos. Al parecer, el método de Rosendaal suele dar valores más bajos. Es importante, para interpretar correctamente el TRT, excluir el inicio de la terapia. Se recomienda al menos 3 meses, evitar periodos donde tengan lugar eventos intercurrentes como cirugía o episodios hemorrágicos, y finalmente es necesario considerar posibles diferencias si el paciente toma acenocumarol o warfarina.

Precisamente, un motivo admitido para plantear el cambio de AVK a NACO es tener un INR con un TRT bajo (< 65% calculado con el método de Rosendaal e inferior al 60% con uno de los otros dos métodos)⁽⁷⁾.

NACO

Pruebas generales de coagulación

Los pacientes que están en tratamiento antitrombótico con alguno de los nuevos anticoagulantes no necesitan control biológico. Pero como ya hemos indicado, en

determinadas situaciones el contar con una prueba de laboratorio puede ser de ayuda, especialmente en situaciones en que es necesario que el paciente se someta a procedimientos con elevado riesgo de sangrado, como puede ser la cirugía de urgencia, procedimientos cruentos, o bien ante la sospecha de situaciones de sobredosificación de fármaco.

Se ha estudiado el efecto que tiene la toma de estos fármacos sobre las pruebas biológicas comunes de coagulación, TP y tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). Aunque se han visto prolongaciones variables en esos tiempos de coagulación, se ha comprobado que no guardan una estrecha relación con el nivel de anticoagulación, y se desconoce con precisión su asociación a riesgo hemorrágico(8, 9).

A diferencia de con los AVK, donde el cambio en el nivel plasmático de anticoagulación varía poco, de ahí que el tiempo de extracción de la muestra no sea especialmente relevante, con los NACO sí lo es. El motivo es que estos fármacos alcanzan su máximo nivel plasmático, y por tanto de acción anticoagulante, aproximadamente a las 2 h de ingerir el fármaco, y a su vez tienen una rápida vida media, de aproximadamente 12 h. Ello hace que el tiempo de realización de la prueba desde la ingesta del anticoagulante sea importante, pues ese periodo determina de forma notable los niveles de anticoagulación circulantes(9).

Dabigatrán, que tiene una acción antitrombina, puede prolongar de forma variable tanto el TP como el TTPA, aunque ejerce un mayor efecto sobre este último. Estas pruebas no se recomiendan para valorar la acción de este fármaco. Por el contrario, el tiempo de trombina (TT) es muy sensible a la presencia de dabigatrán en el plasma y puede ser utilizado para comprobar la ausencia de efecto de este anticoagulante. Sobre esta prueba se ha venido trabajando y se han desarrollado variedades de la misma, como el Hemoclot® y el tiempo de trombina diluido(10). Más adelante abordamos este aspecto.

Rivaroxaban y apixaban, cuya acción anticoagulante es bloquear el factor X activado (FXa), prolongan también el TTPA y el TP, y, a diferencia de dabigatrán, la prueba que se prolonga más es el TP, incluso describiendo una relación lineal dosis-respuesta(9, 11). Sin embargo, se han observado resultados diferentes dependiendo del tipo de reactivo utilizado, o incluso del coagulómetro usado para la determinación. Por otra parte, *sería necesario realizar en cada laboratorio curvas de calibración específicas, utilizando varias dosis de anticoagulante.*

Ante las dificultades indicadas, el grupo de trabajo del Subcomité de Control de Anticoagulación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) no aconseja, hasta que no se alcance una estandarización apropiada, el uso de estas pruebas generales del sistema hemostático, como el TP y el TTPA, como medidas

fiables y útiles para establecer el grado de anticoagulación, y el potencial riesgo hemorrágico, de los pacientes que están en tratamiento anticoagulante con estos NACO⁽³⁾.

Pruebas específicas de coagulación

Como ya hemos indicado previamente, dabigatrán ejerce su acción anticoagulante bloqueando la trombina circulante. El tiempo de trombina, o sus variedades, podrían ser una herramienta útil que aporte información de la cantidad de anticoagulante circulante⁽¹⁰⁾. En los últimos años se ha comprobado que el test de ecarina, o el tiempo de trombina diluido, utilizando unas muestras calibradoras adecuadas con diferentes concentraciones de dabigatrán, pueden ser de gran utilidad para alcanzar el objetivo propuesto. De hecho, ya está prevista la comercialización de estas pruebas de tiempo de trombina diluido.

Al igual que se ha trabajado en buscar variedades del tiempo de trombina para aplicar al control de dabigatrán cuando sea necesario, también se ha trabajado en la dosificación de actividad anti-FXa para cuantificar la actividad anticoagulante plasmática en pacientes que toman rivaroxaban o apixaban^(9, 11). Los resultados conseguidos utilizando los calibradores adecuados también son muy prometedores y también es muy posible que podamos contar pronto con estas técnicas en los Laboratorios de Hemostasia.

Pruebas de trombofilia hereditaria

En pacientes que están tomando anticoagulantes clásicos (AVK), con el fin de detectar un estado de trombofilia hereditaria, no es posible medir la actividad funcional de los inhibidores de coagulación, ya que también son vitamina K dependientes, como la proteína C y la proteína S. Tampoco es recomendable estudiar la resistencia a la proteína C activada (RPCa). Sin embargo, sí pueden determinarse los niveles funcionales y antigénicos de antitrombina.

En pacientes que están tomando alguno de los nuevos anticoagulantes orales no se aconseja realizar estudios biológicos funcionales, ya que los NACO pueden modificar con diferente intensidad distintos parámetros, como los niveles de antitrombina, proteínas C y S, y dar resultados artefactuados en la determinación de la resistencia a la proteína C activa (RPCa) y anticoagulante lúpico. En definitiva, no se deben realizar estudios biológicos de trombofilia en pacientes con NACO. Obviamente no hay inconveniente alguno para aplicar los estudios genéticos, como el factor V Leiden o la protrombina 201210A/G, independientemente del anticoagulante que estén tomando.

Interacción con otros fármacos

ANTIVITAMINA K

Los cumarínicos interaccionan con una amplia lista de fármacos, especialmente los que tienen su metabolismo relacionado con el citocromo. Hay grandes listas de fármacos de diferente aplicación con potenciales interacciones con los dicumarínicos⁽¹²⁾. Interacciones que actúan potenciando el efecto anticoagulante o bien bloqueando su acción. Entre los agentes que interaccionan se encuentran antibióticos, antifúngicos, antidepressivos, antiagregantes plaquetarios, amiodarona, antiinflamatorios, acetaminofeno y remedios alternativos. Una larga relación de fármacos que ha sido definida como la lista de las 8 "A", por la inicial de todos los fármacos implicados⁽¹²⁾. También algunas estatinas ampliamente utilizadas, como la simvastatina y la rosuvastatina, potencian el efecto de los cumarínicos⁽¹³⁾. Ciertos productos de herboristería, cada vez más utilizados, como el ginkgo biloba, el pomelo, la manzanilla, los arándanos y la salvia también potencian el efecto anticoagulante de estos fármacos⁽¹²⁾.

Entre aquellos que tienen capacidad importante de bloquear el efecto anticoagulante de los cumarínicos están la rifampicina, los barbitúricos o la carbamazepina, entre otros. El efecto bloqueador de la actividad anticoagulante no es inmediato, sino que se alcanza a lo largo de varias semanas. La retirada del fármaco no devuelve el efecto anticoagulante de las cumarinas de forma inmediata, sino que se requiere tiempo, siendo progresiva y lenta, de ahí la necesidad de un control más intenso. También hay productos de herboristería que tienden a inhibir el efecto anticoagulante de las cumarinas, como la hierba de San Juan, el té verde, el ginseng o la soja.

NACO

Si bien la experiencia clínica con el uso de los NACO es todavía limitada, las interacciones farmacológicas parecen mucho menores que con AVK, pero no inexistentes (tabla 1) y vienen moduladas por el papel en la absorción de los fármacos que juega la glicoproteína P y el papel de los citocromos en el metabolismo de esos fármacos. El papel de los citocromos en el metabolismo de dabigatrán es bajo, de ahí que no modifique a través de esa vía el metabolismo de fármacos cuyo metabolismo sigue la vía de los citocromos. La tabla 1 nos resume la interacción de dabigatrán, apixaban y rivaroxaban con distintos fármacos⁽¹⁴⁾. De todas esas interacciones, está clara la fuerte interacción de los tres fármacos con determinados antifúngicos, como ketonazol, itraconazol, posaconazol y vo-

riconazol, potenciándose la acción anticoagulante. Al contrario, disminuyen su efecto antitrombótico cuando hay combinación con rifampicina, carbamazepina, y con barbitúricos y anticonvulsivantes, como fenitoína y fenobarbital. Dabigatrán potencia su efecto en presencia de amiodarona y dronedarona, y rivaroxaban incrementa su acción anticoagulante en presencia de inhibidores de la proteasa con acción anti-HIV.

Tabla 1. Interacciones farmacológicas de los NACO

		Dabigatrán	Apixaban	Rivaroxaban
Atorvastatina	P-gp/ CYP3A4	+ 18%	No datos	No efecto
Digoxina	P-gp	No efecto	No datos	No efecto
Verapamil	P-gp/ CYP3A4 (débil)	+ 2–180%	No datos	Efecto menor
Diltiazem	P-gp/ CYP3A4 (débil)	No efecto	+40%	Efecto menor
Quinidina	P-gp	+ 50%	No datos	+50%
Amiodarona	P-gp	+ 12–60%	No datos	Efecto menor
Dronedarona	P-gp/CYP3A4	+ 70–100%	No datos	No datos aún
Ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol	P-gp y BCRP/ CYP3A4	+ 140–150%	+ 100%	> + 160%
Fluconazol	CYP3A4	No datos	No datos	+ 42%
Ciclosporina, tacrolimus	P-gp	No datos	No datos	+ 50%
Claritromicina, eritromicina	P-gp/ CYP3A4	+ 15–20%	No datos	+ 30–54%
Inhibidor proteasa HIV	P-gp y BCRP/ CYP3A4	No datos	Incremento	> + 153%
Rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	P-gp y BCRP/ CYP3A4/CYP2J2	- 66%	- 54%	> - 50%
Antiácidos	Absorción GI	- 12-30%	No datos	No efecto

Sobredosificación

AVK

La hemorragia de diferente gravedad puede acompañar la sobredosificación de los AVK. Como ya se indicó en el capítulo 1, existen diferentes modelos para estratificar el riesgo hemorrágico. La escala HAS-BLED es útil para valorar el riesgo en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados⁽¹⁵⁾. La conducta a seguir ante un problema hemorrágico en un paciente que toma AVK depende de al menos dos circunstancias: la intensidad y localización de la hemorragia y su relación con el nivel de anticoagulación. En primer lugar debemos asegurar si la hemorragia está relacionada con una excesiva anticoagulación o se trata de un problema local o relacionado con otra causa específica. La intensidad y localización, que en definitiva pueden expresar la gravedad del cuadro hemorrágico, deben ser también bien tipificadas. El tratamiento de la hemorragia con AVK o NACO se aborda en otro capítulo.

NACO

De igual manera que con los AVK, la sobredosificación de los NACO puede inducir complicaciones hemorrágicas. Es importante recordar que todos ellos, en distinta medida, tienen una eliminación renal –mayor dabigatrán y menor apixaban–, y en casos de aclaramientos de creatinina muy bajos se puede acumular el fármaco y facilitar la aparición de complicaciones hemorrágicas. En el capítulo 1 tratamos ese aspecto.

De los tres anticoagulantes, el único que es dializable, pues se une menos a proteínas plasmáticas, es dabigatrán, aspecto a tener en cuenta en caso de sobredosificación del fármaco acompañada de complicaciones hemorrágicas⁽¹⁶⁾.

Toxicidad

AVK

El acenocumarol y la warfarina son fármacos generalmente muy bien tolerados y no ocasionan toxicidades relevantes. Su mayor peligro, como hemos repetido en numerosas ocasiones, es que tengan una mala dosificación y no se alcance un rango terapéutico adecuado. La hemorragia y la trombosis podrán ser la consecuencia. Las toxicidades estrictamente relacionadas con estos fármacos son excepcionales. Se han descrito casos de necrosis cutánea especialmente en la primera semana de

tratamiento, debido a la caída brusca de las proteínas C y/o S, que ocasiona el inicio de la terapia anticoagulante en pacientes con deficiencias heterocigóticas de esos inhibidores de la coagulación. Ello da lugar a una trombosis en la microcirculación subcutánea.

Es raro encontrar reacciones alérgicas cutáneas a estos fármacos, y se han descrito algunos casos de alopecia. En las situaciones indicadas puede ser útil el cambio de acenocumarol por warfarina o viceversa para solucionar el problema⁽¹⁾.

NACO

No hay referencias de alergias específicas a los nuevos anticoagulantes. Se han descrito complicaciones hemorrágicas en el tracto gastrointestinal en pacientes con NACO, pero no son muy diferentes a las ocasionadas por warfarina⁽¹⁷⁾. Debido a la presencia de ácido tartárico en la cápsula para favorecer la absorción de dabigatrán, algunos pacientes con este fármaco pueden presentar molestias gástricas que les lleva a cambiar de agente anticoagulante. En los ensayos clínicos pivotaes (RE-LY y ROCKET AF) se observó una mayor incidencia de hemorragia digestiva con dabigatrán o rivaroxaban respecto al comparador (warfarina). En ambos casos, la tasa de protección gástrica en los pacientes incluidos en los ensayos resultó muy baja (< 20%), a pesar de que un 40% de los pacientes recibían de forma simultánea tratamiento antiagregante.

Bibliografía

1. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). *Thromb Haemost* 2013;110:1.087-107.
2. Soff GA. A New generation of oral direct anticoagulants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:569-74.
3. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, Elalamy I, Buller H, Ageno W. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2013;11:756-60.
4. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
5. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndrome. *JACC* 2012;59:1.413-25.

6. Matchar DB, Samsa GP, Cohen SJ, Oddone EZ, Jurgelski AE. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organizations: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51.
7. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
8. Douxfils J, Mullier F, Robert S, Chatelain B, Dogné JM. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. *Thromb Haemost* 2012;107:985-97.
9. García D, Barrett YC, Ramacciotti E, Weitz JI. Laboratory assessment of the anticoagulant effects of the next generation of oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2013;11:245-52.
10. Hapgood G, Butler J, Malan E, Chunilal S, Tran H. The effect of dabigatran on the activated partial thromboplastin time and thrombin time as determined by the Hemoclot thrombin inhibitor assay in patient plasma sample. *Thromb Haemost* 2013;110:308-15.
11. Samama MM, Contant G, Spiro TE, Perzborn E, Guinet C, Gourmelin Y, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012;107:379-87.
12. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. *CMAJ* 2007;177:369-71.
13. Simonson SG, Mitchell PD, Lasseter K, Gibson G, Schneck DW. Effect of rosuvastatin on warfarin pharmacodynamics and pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2005;45:927-34.
14. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. European Heart Rhythm Association. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
15. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Valdés M, Vicente V, Lip GY. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a 'real world' anticoagulated atrial fibrillation population. *Chest* 2012;143:179-84.
16. Khadzhyrov D, Wagner F, Formella S, Wiegert E, Moschetti V, Slowinski T, et al. Effective elimination of dabigatran by haemodialysis. A phase I single-centre study in patients with end-stage renal disease. *Thromb Haemost* 2013;109:596-605.
17. Desai J, Kolb JM, Weitz JI, Aisenberg J. Gastrointestinal bleeding with the new oral anticoagulants-defining the issues and the management strategies. *Thromb Haemost* 2013;110:205-12.

Manejo del paciente anticoagulado en situaciones especiales

A. Pacientes mayores de 80 años

Dr. Alfonso Cruz Jentoft

Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

La prevalencia de fibrilación auricular (FA) es superior al 10% en los octogenarios, llegando a afectar a alrededor de un tercio de las personas mayores hospitalizadas en Medicina Interna o Geriatría⁽¹⁾. Por otro lado, la mayoría de los ictus cardioembólicos se producen en personas mayores, y estos ictus tienen mayor morbilidad y mortalidad que los causados por otros mecanismos⁽²⁾.

Todos los índices de valoración del riesgo de ictus en la FA consideran el papel de la edad como uno de los principales factores de riesgo. Así, todas las personas que hayan cumplido los 80 años parten de una puntuación CHADS₂ de al menos 1 punto y una puntuación CHA₂DS₂-VASc de al menos 2 puntos. La prevalencia de los demás factores de riesgo incluidos en estas escalas también aumenta con la edad. Como consecuencia, la mayoría de las personas –sí no todas– mayores de 80 años con FA crónica tendrían indicación de iniciar un tratamiento anticoagulante oral (ACO) para la prevención del ictus cardioembólico. No existe una edad a la que la anticoagulación esté contraindicada, ya que el riesgo de ictus se dobla por cada década de vida.

Los pacientes muy mayores con FA no valvular están generalmente infradiagnosticados e infratratados, aunque existe una enorme variabilidad⁽³⁾. Las tasas de uso de anticoagulantes con esta indicación se reducen conforme aumenta la edad, de forma que, cuando está indicado, solo un 60% de los pacientes de 75 a 85 años (y hasta solo un 30% en mayores de 85 años) con FA reciben tratamiento anticoagulante⁽⁴⁾. La situación parece similar en España⁽⁵⁾.

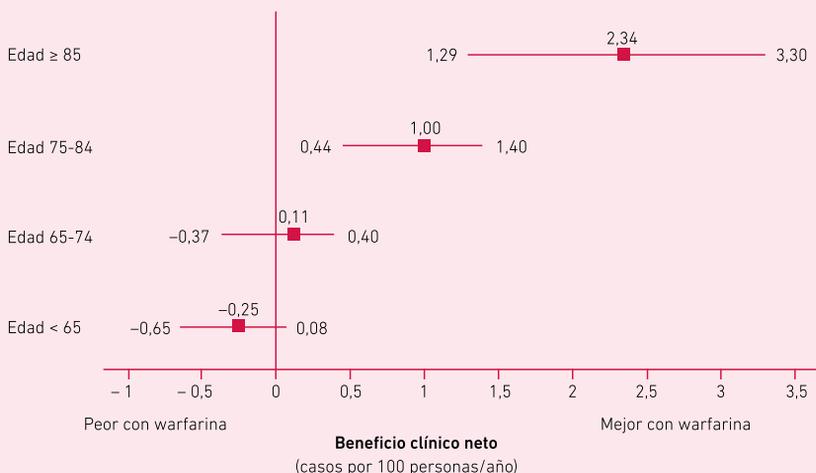
Este hecho no puede explicarse por las contraindicaciones reales de los anticoagulantes y podría reflejar el temor de los médicos a tratar un grupo de población

complejo, el desconocimiento de los beneficios del tratamiento, el sobrestimar el riesgo o una cierta discriminación no consciente de los pacientes mayores⁽⁶⁾.

ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K (AVK) EN LOS MAYORES

Los ACO reducen la incidencia de ictus en cualquier paciente con FA más que ningún otro grupo de medicamentos, como se ha descrito previamente. El estudio BAFTA, que comparó la anticoagulación con warfarina con la antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes mayores de 75 años (edad media 81,5 años), confirmó que los beneficios encontrados en otras poblaciones con el uso de warfarina se mantienen en las personas muy mayores (riesgo relativo de ictus con warfarina de 0,48 respecto a AAS) sin aumentar el riesgo hemorrágico⁽⁷⁾. El estudio ATRIA encontró que el beneficio clínico neto de la warfarina es máximo precisamente en personas mayores de 85 años⁽⁴⁾.

Figura 1. El beneficio clínico neto de la anticoagulación es máximo en las personas mayores de 85 años



Tomado de DE Singer, et al.⁽⁴⁾.

Como se ha dicho, para conseguir el máximo beneficio de la warfarina (y por extensión de otros AVK, como el acenocumarol, usado de forma preferente en España) se recomienda mantener un *International Normalized Ratio* (INR) objetivo de 2,0 a 3,0. Esto puede ser más difícil en los pacientes mayores por muchas razones, incluyendo un mayor riesgo de interacciones con otros medicamentos, el aumento de la variabilidad de la farmacocinética de los AVK con la edad, o la discapacidad física o cognitiva. La necesidad de llevar a cabo controles rutinarios y las precauciones dietéticas pueden suponer una carga mayor en estos pacientes que en los más jóvenes. Las personas mayores tardan más en alcanzar un INR terapéutico desde que inician un tratamiento con AVK. Por tanto, los profesionales sanitarios que atienden a pacientes muy mayores tienen que aprender estrategias para optimizar el ajuste y seguimiento de este tratamiento⁽⁸⁾.

La edad también aumenta el riesgo hemorrágico en pacientes que toman AVK, si bien lo hace en un orden de magnitud menor que la reducción del riesgo de ictus. El riesgo de caídas, citadas con frecuencia como causa de no prescripción de ACO, no ha demostrado por sí solo ser un factor de riesgo independiente de hemorragias⁽⁹⁾.

LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (NACO) EN LOS MAYORES

Aunque los ensayos clínicos iniciales de estos medicamentos no estaban dirigidos específicamente a las personas mayores, no tenían un límite superior de edad, por lo que subanálisis realizados a posteriori ofrecen algunos datos sobre su eficacia y seguridad en personas mayores⁽¹⁰⁾. En el estudio RE-LY, con dabigatrán, un 40% de los sujetos tenían 75 o más años. No se encontró interacción entre la edad y los parámetros de eficacia. Las tasas de hemorragia en los mayores fueron del 4,43% con dabigatrán 110 mg, 5,10% con dabigatrán 150 mg y 4,37% con warfarina. Las tasas de hemorragia intracraneal en los mayores fueron significativamente menores con dabigatrán que con warfarina. En el estudio ROCKET AF, con rivaroxaban, un 38% de los sujetos tenían 75 o más años y la edad tampoco modificó la eficacia de este fármaco. Las tasas de hemorragia mayor o clínicamente relevantes fueron similares en todos los subgrupos de edad. Por último, en el estudio ARISTOTLE, con apixaban, el 31% de los pacientes tenían 75 o más años, de nuevo sin que existiera interacción de la edad con la eficacia ni con las tasas de hemorragia mayor.

En resumen, con los datos disponibles no hay razón para pensar que el beneficio clínico de los nuevos anticoagulantes (al igual que sucede con la warfarina) se reduzca con la edad⁽¹¹⁾, lo que supone de nuevo que el beneficio clínico neto de los anticoagulantes (medido como reducción en el número absoluto de ictus) aumenta con la edad.

COSTE DEL TRATAMIENTO EN PERSONAS MAYORES

Los estudios de coste-efectividad con los nuevos anticoagulantes frente a los AVK, que tienen en sí mismos numerosos problemas metodológicos, no han realizado generalmente subanálisis específicos en la población mayor de 80 años, en la que coincide un riesgo más elevado de ictus incapacitante con una esperanza de vida más limitada, ambos factores fundamentales en el análisis farmacoeconómico. Además, en ellos cobra más peso el coste indirecto ligado a las necesidades de asistencia. Algunos estudios han sugerido que el beneficio podría ser mayor conforme aumenta la edad, pero esta afirmación está lejos de ser demostrada⁽¹²⁾. El resultado depende mucho de las características del sistema sanitario y de la asignación de costes de los estudios. No se pueden hacer por tanto en este momento recomendaciones específicas para personas mayores de 80 años basadas en el coste.

EL PROBLEMA DE LAS INTERACCIONES

Las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes, que se explicaron en otro capítulo, aumentan con la edad en paralelo con el aumento en el número de medicamentos que toman las personas al envejecer y enfermar. La warfarina y otros AVK tienen una larga (y bien conocida) lista de interacciones farmacológicas, pero esto no supone por sí mismo una contraindicación para su uso, sino la adopción de determinadas medidas de precaución. Las guías clínicas recomiendan medir con mayor frecuencia el INR en personas que toman medicamentos simultáneos con el AVK, y hacerlo cuando se produzca un cambio de dosis de uno de ellos y cuando se inicie o suspenda un tratamiento con potencial de interacción. Esta recomendación es útil a cualquier edad, y debe aplicarse también en relación con la toma de suplementos dietéticos.

Un problema específico con los AVK más frecuente en los mayores es la malnutrición, en la que puede existir una deficiencia evidente u oculta de vitamina K que complique el manejo del anticoagulante. Debe considerarse siempre esta posibilidad y corregirse en personas mayores con bajo peso, baja ingesta de alimentos, que hayan perdido peso recientemente, o pacientes institucionalizados.

Los nuevos anticoagulantes tienen menos interacciones que los AVK, pero no por ello se puede suponer que están exentos de ellas (ver capítulo 3), por lo que deben recordarse en pacientes polimedicados. Además, la exclusión de muchos fármacos comunes en los ensayos clínicos y el corto tiempo de experiencia clínica impiden conocer con precisión todas las interacciones que puedan tener y su relevancia, especialmente en edades muy avanzadas.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La prevalencia de la insuficiencia renal aumenta con la edad, como consecuencia de cambios fisiológicos y del impacto de las enfermedades en el sistema renal. Estos cambios son relevantes en cuanto a la eficacia, el riesgo y la necesidad de ajuste de dosis de muchos medicamentos en las personas de edad muy avanzada. Existe una gran variabilidad en la función renal entre unos y otros individuos en personas muy mayores.

Los NACO se eliminan en su mayoría por vía renal en distinto grado, siendo dabigatrán el que presenta una mayor eliminación renal. Todos los NACO están contraindicados en presencia de insuficiencia renal avanzada (eFG \leq 15 ml/min) y en particular dabigatrán también lo está desde un eFG \leq 30 ml/min. En presencia de insuficiencia renal grave (eFG entre 15 y 29 ml/min) podrían utilizarse rivaroxaban o apixaban a dosis más bajas que las habituales (ver Ficha Técnica específica), pero siempre con gran precaución. Resulta por esto sumamente importante estimar o medir la función renal en todas las personas que toman nuevos anticoagulantes, ajustando la dosis según la función renal. Esto parece de especial importancia en personas muy mayores y de bajo peso corporal y situaciones en las que la función renal puede empeorar transitoriamente (deshidratación, hipovolemia, etc.).

ANTICOAGULACIÓN EN LAS RESIDENCIAS

La prevalencia de FA en las residencias puede ser superior al 15% de las personas ingresadas. Las indicaciones para la anticoagulación son las mismas que las de quienes viven en su domicilio, pero se plantean algunos problemas específicos. Los pacientes que reciben AVK pueden tener problemas logísticos para las determinaciones del INR y para modificar su dieta de forma adecuada, especialmente en las residencias pequeñas o menos medicalizadas. La coordinación del médico de la residencia con los médicos de Atención Primaria y los distintos especialistas involucrados puede plantear también retos específicos. Estos problemas se resuelven con una organización sistemática de la atención a estos pacientes.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ANTICOAGULACIÓN EN PERSONAS MAYORES DE 80 AÑOS

Considerando todos los elementos anteriores, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

- Las personas mayores de 80 años con FA permanente o no permanente deben recibir tratamiento ACO en función de su riesgo embólico, en ausencia de contraindicaciones formales.

- El tratamiento antiagregante no es una opción aceptable, salvo en aquellos en que exista una contraindicación para la anticoagulación y no para la antiagregación, situación muy poco frecuente⁽¹³⁾.
- Las caídas o la edad muy avanzada no son contraindicación *per se* para la anticoagulación oral. Las personas mayores tienen las mismas contraindicaciones a la anticoagulación que las de otras edades.
- Puede ser una opción aceptable no iniciar tratamiento anticoagulante en aquellas personas con un deterioro físico completo (dependencia completa para las actividades de la vida diaria –AVD– básicas, incapacidad de caminar) o una demencia en fase terminal. En estos casos, no está indicado tampoco el tratamiento antiagregante.
- Como norma general, el tratamiento anticoagulante inicial debe ser un AVK a dosis ajustadas (tabla 1).
- Los nuevos anticoagulantes pueden ser una alternativa viable en algunos casos:
 - Cuando resulte imposible conseguir una anticoagulación estable y segura con AVK (esto sucederá con más frecuencia en personas mayores que en las más jóvenes).
 - Cuando existan aspectos sociofamiliares o logísticos que impidan, compliquen gravemente o aumenten el coste de la monitorización de los AVK.
 - Cuando existan contraindicaciones relevantes de los AVK con otros medicamentos que no puedan suspenderse, que compliquen significativamente el manejo del paciente.

Tabla 1. Dosificación y titulación de dosis de los ACO en personas mayores de 80 años

Fármaco	Dosis de inicio	Observaciones
Acenocumarol*	2 mg el primer día, 1 mg el segundo día	Medir INR el 3. ^{er} día y ajustar la dosis
Warfarina	2,5 mg al día durante 4 días	Medir INR al 5. ^o día y ajustar la dosis
Apixaban	2,5 mg cada 12 h	
Dabigatrán	110 mg cada 12 h	
Rivaroxaban	15 mg una vez al día	

* No hay acuerdo sobre la forma de dosificación más adecuada. Esta recomendación se basa en van den Bemt PM, et al. Eur J Clin Pharmacol 2002 Jun;58(3):203-8.

Bibliografía

1. López Soto A, Formiga F, Bosch X, García Alegría J, en representación de los investigadores del estudio ESFINGE. [Prevalence of atrial fibrillation and related factors in hospitalized old patients: ESFINGE study]. *Med Clínica* 2012 Mar 17;138(6):231-7.
2. Chen R-L, Balami JS, Esiri MM, Chen L-K, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010 May;6(5):256-65.
3. Corvol A, Gulsvik AK, Kuper IMJA, Phylaktou P, Myrstad M, Somme D, et al. Use of anticoagulants for atrial fibrillation in different countries. Cyprus, France, Netherlands, Norway. *Eur Geriatr Med* 2013;[Epub ahead of print].
4. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009 Sep 1;151(5):297-305.
5. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Ibáñez CL, Anguita M, et al. Outcomes and safety of antithrombotic treatment in patients aged 80 years or older with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011 May 15;107(10):1489-93.
6. Tulner LR, Van Campen JPCM, Kuper IMJA, Gijzen GJPT, Koks CHW, Mac Gillavry MR, et al. Reasons for undertreatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging* 2010 Jan 1;27(1):39-50.
7. Mant J, Hobbs FDR, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GYH, 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 Aug 11;370(9586):493-503.
8. Tan KM, Tallon E, Noone I, Hughes G, O'Shea D, Crowe M. Difficulties encountered by the very elderly with atrial fibrillation on warfarin attending an outpatient anticoagulant monitoring service. *Eur Geriatr Med* 2012 Apr;3(2):78-81.
9. Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012 Nov;33(21):2719-47.
10. Deedwania PC. New oral anticoagulants in elderly patients with atrial fibrillation. *Am J Med* 2013 Apr;126(4):289-96.
11. Ogbonna KC, Jeffery SM. Risk versus benefit on non-vitamin k dependent anticoagulants compared to warfarin for the management of atrial fibrillation in the elderly. *Drugs Aging* 2013 Jul; 30(7):513-25.
12. Coyle D, Coyle K, Cameron C, Lee K, Kelly S, Steiner S, et al. Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2013 Jun;16(4):498-506.
13. Corvol A, Legendre C, Jean C, Lahjibi-Paulet H, Saint-Jean O, Somme D. Anticoagulation versus aspirin for geriatric patients with atrial fibrillation: is there still any doubt? *J Am Geriatr Soc* 2010 Feb;58(2):398-400.

Manejo del paciente anticoagulado en situaciones especiales

B. Sangrado activo

Dr. Alfonso Martín Martínez

Coordinador Sección de Arritmias Cardíacas. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Jefe de Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Severo Ochoa. Universidad Alfonso X, Madrid

Anticoagulación oral y hemorragia

La complicación más grave del tratamiento con fármacos anticoagulantes en la práctica diaria es la aparición de hemorragia aguda, bien causada por un exceso de actividad de los fármacos, o por la aparición de una hemorragia de otro origen que se ve agravada por el efecto inhibitor de la hemostasia de los anticoagulantes⁽¹⁻⁴⁾. Independientemente del fármaco implicado, es necesario conocer las técnicas de reversión de la actividad anticoagulante y evaluar de forma sistemática tres niveles de actuación: evaluación general, estratificación de la gravedad (determinación del lugar anatómico del sangrado, su magnitud y repercusión) y finalmente, el tratamiento específico de cada tipo de hemorragia en función de su gravedad y localización⁽⁵⁻⁸⁾.

Reversión de la actividad anticoagulante

La administración de sustancias que antagonicen la acción del anticoagulante o que permitan la realización de una hemostasia eficaz (por síntesis de factores o aportando directamente trombina o sus precursores) constituye un escalón fundamental en el manejo del sangrado activo en el paciente anticoagulado^(1, 3, 5-10).

La vitamina K (vía oral o intravenosa) antagoniza el efecto de los dicumarínicos (acenocumarol, warfarina), pero es de una eficacia limitada en hemorragias graves, ya que su latencia de acción depende de la síntesis endógena de nuevos factores para corregir la alteración de la hemostasia, lo que conlleva inevitablemente varias horas (4-6 horas tras administración intravenosa) para completar el proceso^(3, 4, 6, 7). Por el

momento no existe antídoto para los inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor Xa (rivaroxaban, apixaban)(1, 5, 8), aunque se encuentran en fase avanzada de desarrollo sustancias antagonistas específicas (anticuerpos monoclonales) frente a dabigatrán y rivaroxaban(11, 12).

Las sustancias procoagulantes (complejo protrombínico, factor VII, FEIBA, plasma fresco congelado) no son propiamente antídotos (no antagonizan al fármaco anticoagulante), sino preparados que aportan factores y otras sustancias de la cascada de la coagulación que pueden contribuir a la generación de trombina y por tanto a la hemostasia en pacientes que tienen esta alterada por el uso de fármacos anticoagulantes u otras enfermedades que produzcan coagulopatía(1, 3, 9, 13). De todos ellos es el complejo protrombínico (derivado del plasma humano que aporta los factores II, VII, IX y X y contribuye a la generación de trombina y su consiguiente efecto hemostático) el más utilizado y constituye la opción de elección en las hemorragias graves asociadas a dicumarínicos(3, 5, 6); en el caso de los nuevos anticoagulantes, la experiencia de uso es limitada, por lo que las recomendaciones son fundamentalmente empíricas y deben ser tomadas con precaución(1, 5, 7-11, 15-17). Debe recordarse que estos agentes no están exentos de complicaciones, en especial trombóticas, por lo que su uso debe reservarse a las hemorragias graves que no responden a las medidas generales o a las situaciones críticas(1, 7-9, 11, 16, 17).

Evaluación del paciente anticoagulado que presenta un sangrado activo

En todos los pacientes es necesario determinar si los anticoagulantes se encuentran implicados en la génesis o agravamiento de la hemorragia (es decir, determinar el grado de actividad anticoagulante presente en el momento de la evaluación clínica) mediante test de coagulación rutinarios, que darán una información cuantitativa en el caso de los dicumarínicos y una visión cualitativa en el de los inhibidores directos de la trombina o del factor Xa, muy útil en situaciones de urgencia (ver capítulo 3)(1, 7, 8, 11, 18). También es preciso conocer los posibles condicionantes de su acción (tiempo transcurrido desde la última dosis, semivida de eliminación, función renal) para establecer el tiempo de aclaramiento del fármaco (especialmente importante en los inhibidores directos de la trombina o del factor Xa). Para precisar la repercusión del sangrado, además de la evaluación clínica debe realizarse un hemograma con recuento de plaquetas (son de gran importancia como coadyuvantes de la hemostasia)(1, 7-9, 11).

Resulta capital en la toma de decisiones determinar la localización anatómica, magnitud y repercusión clínica del sangrado. La localización del área de sangrado no solo

tiene importancia pronóstica, sino que además es fundamental para la decisión del tratamiento hemostático local. Por ello debe procederse a la identificación del punto sangrante mediante los procedimientos clínicos (exploración, sondajes, etc.) o instrumentales (endoscopias, radiodiagnóstico) apropiados, que, en ocasiones (endoscopias, Radiología Intervencionista), pueden también realizar técnicas de hemostasia en el mismo acto(1, 8, 9, 11). Por último debe procederse a cuantificar la magnitud del sangrado y su repercusión (tanto hemodinámica como la existencia de anemización), evaluar los factores propios del paciente (comorbilidad, repercusión sintomática, riesgo de secuelas) y en base a estos factores estratificar la gravedad del sangrado(8-11, 13). Así, las hemorragias en pacientes anticoagulados pueden dividirse en leves, moderadas-graves o con riesgo vital/afectación de órgano crítico (de especial gravedad por su riesgo vital o de secuelas graves: del sistema nervioso central, pericárdica, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental)(1, 7-9, 11, 13).

Tratamiento del sangrado activo en pacientes anticoagulados

Si los resultados de los test de coagulación están por debajo del intervalo terapéutico (ver capítulo 3)(18), el papel de los anticoagulantes en la hemorragia es menor o inexistente, y debe procederse a manejar al paciente según el procedimiento habitual para cada tipo de sangrado(9, 11). Si el paciente se halla en intervalo terapéutico o sobredosificado se procederá según los criterios anteriormente enunciados.

HEMORRAGIA LEVE

El tratamiento fundamental es la *hemostasia local* (compresión mecánica, ligadura, sutura, hemostasia con sustancias químicas o eléctrica). En determinadas situaciones (por ejemplo, sangrado dental tras manipulación) puede ser útil la administración local de un agente hemostático, como el *ácido tranexámico*, habitualmente bien tolerado y sin efectos adversos relevantes(7-9, 11). Respecto al manejo de la anticoagulación, dependerá del fármaco utilizado:

- **Dicumarínicos:** se administrará vitamina K por vía oral o parenteral dependiendo de la situación clínica (especialmente en caso de sobredosificación), y se reanudará el tratamiento a las 12-24 horas de la resolución del sangrado(3, 4, 6).
- **Inhibidores directos de la trombina o del factor Xa:** si la hemorragia persiste, puede optarse por suspender la siguiente dosis del fármaco(7-9, 11).

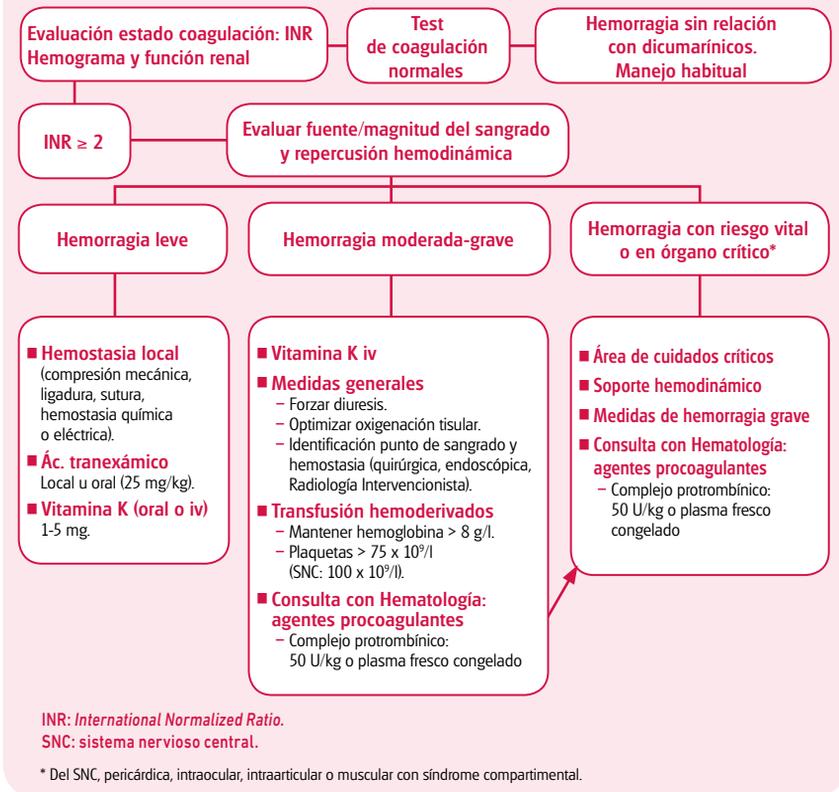
HEMORRAGIA MODERADA O GRAVE

En primer lugar deben plantearse unas *medidas generales* encaminadas a mantener la estabilidad del paciente y una adecuada eliminación del fármaco⁽⁶⁻¹¹⁾:

- **Mantener una diuresis eficaz** y evitar así la acumulación del fármaco y su efecto anticoagulante, y garantizar una adecuada oxigenación tisular, ya que esta puede verse comprometida por la anemia aguda y la consiguiente pérdida de capacidad de transporte de oxígeno global de la sangre.
- **Reducir la absorción del fármaco:** administración de carbón activado en el caso de dabigatrán y apixaban (en las 2 horas siguientes a la última dosis) si el nivel de conciencia del paciente y la localización de la hemorragia lo permiten^(7-9, 11).
- **Técnicas de depuración del fármaco:** en el caso de dabigatrán, si la situación clínica del paciente lo permite, puede extraerse de la circulación mediante hemodiálisis (50-60% tras 4 horas de diálisis) o, si no hay disponibilidad de la misma, hemofiltración con carbón activado^(7-9, 11).
- **Identificar el lugar de sangrado** y realizar, siempre que sea posible, hemostasia local para detener la hemorragia (cirugía, endoscopia, Radiología Intervencionista)^(8, 9, 11).
- **Transfusión de hemoderivados:** para garantizar la estabilidad hemodinámica y una adecuada oxigenación tisular debe plantearse la transfusión de concentrados de hemáties, y si existe trombopenia asociada deben transfundirse plaquetas para garantizar una correcta participación en la hemostasia^(7-9, 11, 13).
- **Manejo de la anticoagulación:** 1) Dicumarínicos: administración sistémica de vitamina K intravenosa y, si el sangrado persiste o la hemorragia es grave, administración de un agente hemostático como el complejo protrombínico^(3, 5, 6, 14). 2) Inhibidores directos de la trombina o del factor Xa: en los pacientes con sangrado moderado, y en la gran mayoría de hemorragias graves, las medidas de soporte y eliminación (junto con la suspensión del fármaco) citadas son suficientes para corregir la situación (aprovechando la ventaja de su corta semivida de eliminación, ≈ 10-12 horas)^(5, 7-9, 11, 19). Dada la experiencia clínica limitada en esta situación con los agentes hemostáticos, deben reservarse para pacientes que no respondan a las medidas citadas o en sangrados con riesgo vital o en órgano crítico^(7-9, 11).

Si la respuesta a estas medidas es insuficiente, debe plantearse pasar al siguiente escalón terapéutico.

Figura 1. Manejo del sangrado agudo en pacientes en tratamiento con anticoagulantes dicumarínicos

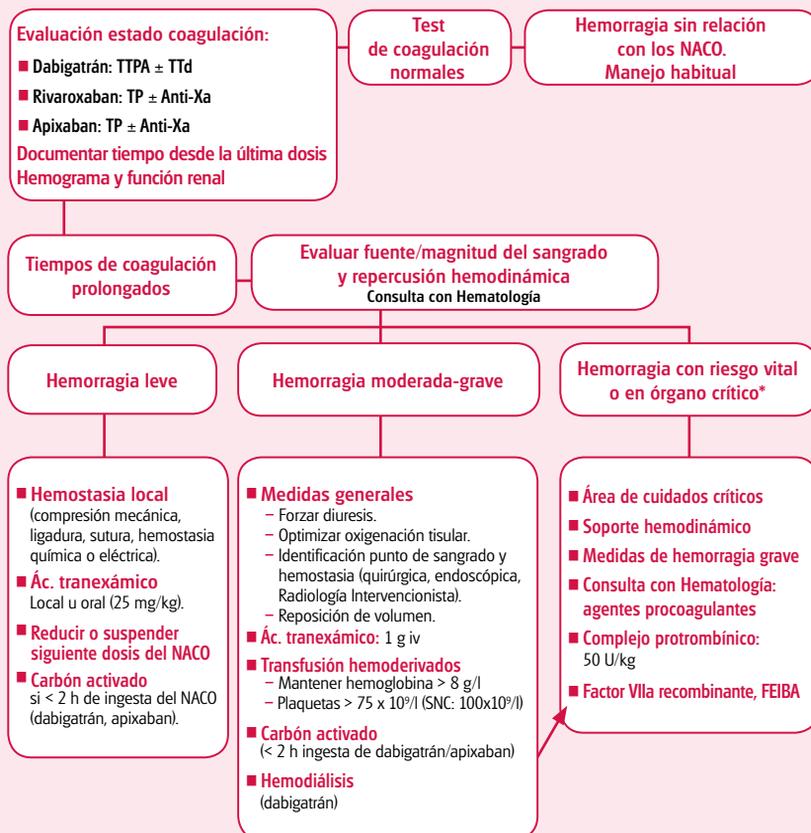


HEMORRAGIA CON RIESGO VITAL O EN ÓRGANO CRÍTICO

Por su situación clínica, es conveniente su manejo en un área de cuidados críticos y administrar las medidas de *soporte hemodinámico avanzado* que requieren^(9, 11). En estos pacientes deben administrarse las *medidas generales* al igual que en el apartado anterior y, dada la gravedad del sangrado, debe plantearse la *administración de agentes hemostáticos (procoagulantes)*, para lo cual es aconsejable con-

sultar con el especialista en Hematología (en especial en el caso de los inhibidores directos de la trombina o del factor Xa) y planificar el tratamiento de acuerdo a la situación clínica, estado de actividad anticoagulante, localización del sangrado y expectativas de eliminación del fármaco^(3, 5-11, 13-17).

Figura 2. Manejo del sangrado agudo en pacientes en tratamiento con inhibidores directos de la trombina (dabigatrán) o del factor X activado (rivaroxaban, apixaban)



TTPA: tiempo parcial de tromboplastina activado. TTd: tiempo de trombina diluido. TP: tiempo de protrombina. Xa: factor X activado. NACO: nuevos anticoagulantes orales inhibidores directos de la trombina o del factor X activado. SNC: sistema nervioso central. FEIBA: complejo coagulante con actividad de corrección del inhibidor del factor VIII.

* Del SNC, pericárdica, intraocular, intraarticular o muscular con síndrome compartimental.

Por último, en todos los casos en los que se ha producido una hemorragia en relación con la anticoagulación oral, tras la resolución del cuadro y en conjunto con el especialista en Hematología (en especial en el caso de los inhibidores directos de la trombina o del factor Xa), es imprescindible evaluar las causas del sangrado y el riesgo de nuevos episodios para planificar un control y seguimiento más estrechos del paciente y su tratamiento^(8, 9, 11, 16). También es crucial incidir en las medidas de educación sanitaria sobre los factores coadyuvantes de la hemorragia que debe evitar el paciente y la búsqueda y reconocimiento precoz de signos de hemorragia aguda⁽⁷⁾.

Bibliografía

1. Peacock WF, Gearhart MM, Mills RM. Emergency management of bleeding associated with old and new oral anticoagulants. *Clin Cardiol* 2012;35:730-7.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1998;114(Supl. 5):445S-69S.
3. Wiedermann CJ, Stockner I. Warfarin-induced bleeding complications—clinical presentation and therapeutic options. *Thromb Res* 2008;122(Supl. 2):S13-8.
4. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1.692-711.
5. Sánchez M, Escolar G, Reverter JC. Hemorragias en pacientes anticoagulados: utilidad real de los antídotos y modo de actuación con los nuevos anticoagulantes orales. *Emergencias* 2013;25:482-90.
6. Baker RI, Coughlin PB, Gallus AS, Harper PL, Salem HH, Wood EM. Warfarin Reversal Consensus Group. Warfarin reversal: consensus guidelines, on behalf of the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2004;181:492-7.
7. Escolar G, García J, López MF, et al. Guías sobre los nuevos anticoagulantes orales. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia/Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. En <http://www.seth.es/index.php/guias-clinicas/guias-clinicas-nacionales.html>.
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
9. Siegal DM, Crowther MA. Acute management of bleeding in patients on novel oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2013;7:489-98.
10. Hartman SK, Teruya J. Practice guidelines for reversal of new and old anticoagulants. *Dis Mon* 2012;58:448-61.

11. Alikhan R, Rayment R, Keeling D, et al. The acute management of haemorrhage, surgery and overdose in patients receiving dabigatran. *Emerg med J* 2014;31:163-8. epub Feb 22 doi: 10.1136/emered-2012-201976.
12. Schiele F, Van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013, epub March 8. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468207.
13. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, et al. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466-74.
14. Desmettre T, Dehours E, Samama CM, et al. Reversal of Vitamin K Antagonist (VKA) effect in patients with severe bleeding: a French multicenter observational study (Optiplex) assessing the use of Prothrombin Complex Concentrate (PCC) in current clinical practice. *Crit Care* 2012;16:R185.
15. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijkens MK, et al. Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011;124:1573-9.
16. Miesbach W, Seifried E. New direct oral anticoagulants-current therapeutic options and treatment recommendations for bleeding complications. *Thromb Haemost* 2012;108:625-32.
17. Dzik WS. Reversal of drug-induced anticoagulation: old solutions and new problems. *Transfusion* 2012;52(Supl. 1):45S-55S.
18. Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013;11:756-60.
19. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JL. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:1-22.

Manejo del paciente anticoagulado en situaciones especiales

C. Paciente que precisa cirugía (puente con HBPM)

Dr. Alfonso Cruz Jentoft

Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Manejo de la anticoagulación oral en pacientes que precisan cirugía o procedimientos invasivos

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) que reciben tratamiento anticoagulante pueden precisar todo tipo de intervenciones quirúrgicas, mayores o menores, urgentes o programadas. También son sometidos a procedimientos diagnósticos invasivos. A menudo se ha subestimado la frecuencia con que esta situación se produce. En el estudio RE-LY, un 25% de los pacientes fue sometido al menos a una intervención o procedimiento invasivo en el plazo de 2 años del estudio.

MODIFICACIÓN DE LOS RIESGOS EN EL PERIODO PERIOPERATORIO

En el periodo inmediatamente anterior y posterior a las intervenciones o procedimientos cambia el equilibrio de riesgos y beneficios que ha llevado a recomendar el uso de un anticoagulante para la prevención del ictus en la FA crónica. En general, aumenta tanto el riesgo de ictus como de hemorragia, pero ambos lo pueden hacer en grados diferentes en distintos individuos y situaciones.

Para juzgar el riesgo tromboembólico arterial no es exacto considerar que este riesgo es una fracción del riesgo anual proporcional a los días que dura el periodo perioperatorio o periprocedimiento, ya que la cirugía puede aumentar el riesgo tromboembólico por el estrés y la activación de mecanismos procoagulantes. Un estudio reciente documentó que el riesgo de ictus perioperatorio se duplica en los pacientes con FA respecto a los que no sufren dicha arritmia⁽¹⁾. Tener un índice

CHADS₂ de 5 a 6 indica un alto riesgo tromboembólico. A este riesgo se suma, como es bien sabido, el riesgo de tromboembolismo venoso, que tiene sus propias recomendaciones preventivas⁽²⁾.

Por otro lado, la gran mayoría de las intervenciones quirúrgicas o técnicas invasivas conllevan un riesgo mayor o menor de sangrado, que dependen de la intervención, el lugar y las características individuales del paciente.

Además, en determinadas cirugías el paciente no podrá ingerir alimentos o fármacos por vía oral durante un tiempo, lo que obliga a buscar alternativas parenterales al anticoagulante oral (ACO) si este no puede suspenderse.

Por tanto, en la práctica clínica habitual, los responsables de la atención de un paciente anticoagulado que precisa una técnica o intervención electiva o urgente se plantean habitualmente varias preguntas:

- a) ¿Se puede o debe suspender temporalmente la anticoagulación oral en estos pacientes, o el riesgo embólico es demasiado elevado? ¿Durante cuánto tiempo puede hacerse con seguridad?
- b) En caso de suspenderse el ACO, ¿cuánto tiempo antes de la intervención hay que hacerlo? ¿Es preciso usar otro anticoagulante parenteral de forma transitoria (lo que se conoce como anticoagulación puente)? ¿Durante cuánto tiempo?
- c) ¿Qué diferencias existen entre los distintos ACO?

TOMA DE DECISIONES Y ANTICOAGULACIÓN PUENTE

Existen dos problemas que dificultan la toma de decisiones en este entorno. La primera es que la evidencia en la que basar la toma de decisiones es escasa. La segunda es que la gran variedad de combinaciones entre el beneficio y el riesgo obligan a una estricta individualización de cada decisión.

Una revisión sistemática reciente de la anticoagulación puente con heparina en pacientes anticoagulados encontró solamente 34 estudios, muy heterogéneos en cuanto a su metodología y calidad (solo uno de ellos era un ensayo clínico aleatorizado y controlado)⁽³⁾. En esta revisión, si bien la heterogeneidad hace que haya que evaluar los resultados con cuidado, la tasa de sucesos tromboembólicos fue del 0,6-0,9% y la tasa de hemorragias mayores del 4,2%. La anticoagulación puente produjo una reducción no significativa de los sucesos tromboembólicos (OR 0,8) y un aumento significativo de las hemorragias mayores (OR 3,6) frente a otras estrategias. Dado que estos resultados se basan en estudios observacionales y muchas veces retrospectivos, se han puesto en marcha varios estudios prospectivos en pacientes anticoagulados con un riesgo CHADS₂ ≥ 1 ⁽⁴⁾.

En consecuencia, la mayoría de las guías clínicas en este entorno se basan en evidencia poco sólida o en recomendaciones de expertos. *A priori*, no se recomienda el uso de una anticoagulación puente sistemática como norma general para todos los pacientes con FA no valvular, sino que se sugiere basar la decisión en cada paciente en una evaluación cuidadosa del riesgo tromboembólico y del riesgo hemorrágico relacionados con el procedimiento o la cirugía⁽⁵⁾. A la hora de interpretar la evidencia, es importante en esta situación clínica valorar el riesgo absoluto de cada uno de estos riesgos más que el riesgo relativo, de forma que la magnitud de ambos sean comparables. Es lógico que en un entorno perioperatorio el riesgo hemorrágico cobre más importancia.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO TROMBOEMBÓLICO Y HEMORRÁGICO EN LA CLÍNICA

Cuando se juzga que el riesgo tromboembólico es elevado, se recomienda usar una anticoagulación puente, procedimiento que podría no aportar beneficios en personas con bajo riesgo tromboembólico. Aunque no está bien validado en este entorno, una forma de juzgar el riesgo tromboembólico en estos pacientes es mediante los antecedentes de enfermedad cerebrovascular y la escala CHADS₂, que podrían distinguir entre pacientes de riesgo alto, moderado y bajo (tabla 1).

Tabla 1. Estratificación del riesgo tromboembólico perioperatorio en pacientes con FA no valvular

Categoría

Alto riesgo (> 10%/año de tromboembolismo arterial, > 10%/mes de tromboembolismo venoso)	CHADS ₂ 5 o 6 puntos, accidente isquémico transitorio (AIT) o ictus previo
Riesgo intermedio (4-10%/año de tromboembolismo arterial, 4-10%/mes de tromboembolismo venoso)	CHADS ₂ 3 o 4 puntos
Bajo riesgo (< 4%/año de tromboembolismo arterial, < 4%/mes de tromboembolismo venoso)	CHADS ₂ 0 a 2 puntos sin accidente isquémico transitorio o ictus previo

Basada en referencia 7.

El otro riesgo a considerar es el riesgo hemorrágico de la cirugía o procedimiento que se va a llevar a cabo. Muchos cirujanos y anestelistas exigen un *International Normalized Ratio* (INR) $< 1,5$ o incluso una normalización del INR antes de realizar el procedimiento quirúrgico, si bien esto podría no ser necesario en todos los casos. Los mejores estudios sobre el riesgo disponibles están hechos en procedimientos invasivos cardiológicos. Hoy día parece establecido que el riesgo hemorrágico no exige suspender la anticoagulación oral cuando se coloca un dispositivo cardiaco (como un marcapasos o un desfibrilador implantable) o se realiza una ablación por radiofrecuencia. La terapia puente tampoco parece aportar nada cuando se realiza una coronariografía con colocación de un *stent*⁽⁶⁾. Esta estrategia de mantenimiento del ACO es cada vez más frecuente, y de hecho se recomienda en pacientes con riesgo tromboembólico moderado o alto en intervenciones y procedimientos de bajo riesgo hemorrágico, como la intervención de cataratas, la cirugía cutánea o la mayoría de los procedimientos dentales o cardiacos no quirúrgicos⁽⁷⁾, que suponen hasta un tercio de las intervenciones en pacientes con FA crónica⁽⁴⁾.

En general, disponemos de datos suficientes para clasificar la mayoría de las cirugías y procedimientos en función de su riesgo hemorrágico (tabla 2).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA LA ANTICOAGULACIÓN PUENTE

Por el momento, las recomendaciones de distintas guías son variables y están cambiando rápidamente. La Sociedad Española de Cardiología recomienda, cuando se decide no utilizar anticoagulación puente, retirar la warfarina o el acenocumarol 5 días antes de la cirugía. Considera razonable llevar a cabo procedimientos quirúrgicos o diagnósticos que conlleven un riesgo de sangrado en presencia de una anticoagulación subóptima hasta las 48 h, sin sustituir por heparina, teniendo en cuenta el bajo riesgo de tromboembolia durante este periodo. Recomienda también restaurar el tratamiento con antivitamina K (AVK) a las dosis previas de mantenimiento (sin dosis de carga) la noche de la cirugía (o la mañana siguiente), asumiendo que la hemostasia es correcta. Si se debe intervenir quirúrgicamente o realizar un procedimiento cuando el INR todavía está elevado ($> 1,5$), se puede usar una dosis baja de vitamina K oral (1-2 mg) para normalizarlo⁽⁸⁾.

En cuanto a la anticoagulación puente, la tabla 3 muestra unas recomendaciones razonables en función del equilibrio de riesgos. Sin embargo, debe recordarse que este enfoque individualizado está lejos de haber demostrado prospectivamente su eficacia. Uno de los pocos estudios prospectivos de cohortes (realizado entre 1997 y 2003) usó una estrategia de individualización del riesgo en 386 procedimientos en pacientes con FA sometidos a cirugía electiva. Se mantuvo la anticoagulación en 44, se usó heparina en 204 (retirando la warfarina 4-5 días antes) y no se usó ningún anticoagulante en el resto. El riesgo acumulado de tromboembolismo y hemorragia no se vio influido por el uso o no de terapia puente⁽⁹⁾.

Tabla 2. Riesgo hemorrágico en algunas intervenciones frecuentes**Alto riesgo de hemorragia mayor**

Recambio de válvula cardíaca.

Cirugía de *bypass* coronario.

Reparación de aneurisma de aorta abdominal.

Cirugía urológica, de cabeza y cuello, abdominal, de cáncer de mama.

Neurocirugía.

Laminectomía.

Resección transuretral de próstata.

Polipectomía, esfinterectomía biliar, dilatación de esófago, colocación de gastrostomía.

Cirugía vascular y general.

Extracciones dentales múltiples.

Cirugía mayor (duración > 45 minutos).

Bajo riesgo de hemorragia mayor

Colecistectomía.

Histerectomía abdominal.

Endoscopia digestiva alta con biopsia, *stent* biliopancreático sin esfinterotomía.

Inserción de marcapasos o desfibrilador.

Extracción dental única.

Prótesis de cadera o rodilla, cirugía de hombro, mano o pie, artroscopia.

Legrado.

Escisión de neoplasia cutánea.

Herniorrafia abdominal.

Cirugía de hemorroides, reparación de hidrocele.

Cirugía ocular.

Broncoscopia.

Retirada de una vía central.

Biopsias de piel, vejiga, próstata, tiroides, mama o ganglios linfáticos.

Basada en referencia 7.

Tabla 3. Recomendaciones para la anticoagulación puente de la *European Society of Cardiology (ESC)* y la *European Society of Anaesthesiology (ESA)*, adaptadas según las guías del *American College of Chest Physicians*

Bajo riesgo tromboembólico/bajo riesgo de hemorragia

Seguir con la anticoagulación oral con INR en intervalo terapéutico.

Bajo riesgo tromboembólico/alto riesgo de hemorragia

Interrumpir el AVK 5 días antes del procedimiento.

Comenzar con una HBPM una vez al día, empezando 1 día después de suspender el acenocumarol o 2 días después de suspender la warfarina.

Administrar la última dosis de HBPM 24 horas antes del procedimiento.

Reintroducir la HBPM a la misma dosis a las 48-72 horas tras el procedimiento (no antes), si se ha conseguido la hemostasia.

Reintroducir el anticoagulante oral 12-24 horas después de la cirugía a la dosis habitual. Aumentar la dosis un 50% los dos primeros días según la situación de hemostasia.

Mantener la HBPM hasta que el INR alcance el intervalo terapéutico.

Alto riesgo tromboembólico

Interrumpir el AVK 5 días antes del procedimiento.

Comenzar con una HBPM dos veces al día, empezando 1 día después de suspender el acenocumarol o 2 días después de suspender la warfarina.

Administrar la última dosis de HBPM 24 horas antes del procedimiento.

Reintroducir la HBPM a la misma dosis durante 1-2 días más (al menos 48 h si el riesgo hemorrágico es muy alto) tras el procedimiento, si se ha conseguido la hemostasia.

Reintroducir el anticoagulante 12-24 horas después de la cirugía a la dosis habitual. Aumentar la dosis un 50% los dos primeros días según la situación de hemostasia.

Mantener la HBPM hasta que el INR alcance el intervalo terapéutico.

Cirugía urgente

En pacientes que toman AVK y precisan reversión urgente de la anticoagulación para una cirugía de alto riesgo hemorrágico.

Administrar vitamina K oral o iv a dosis bajas (2,5-5 mg).

Si se precisa con mayor rapidez puede añadirse plasma fresco congelado.

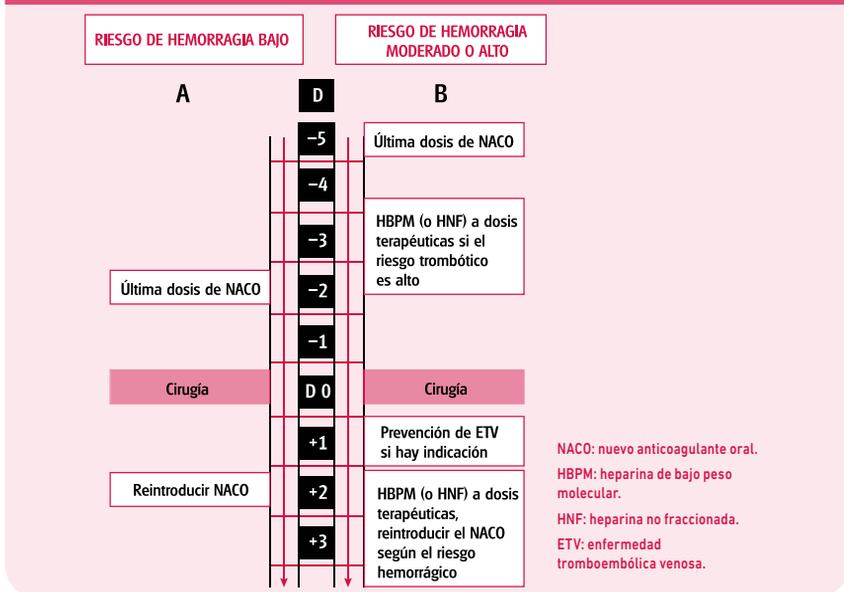
Basadas en referencia 12, si bien esta guía se encuentra actualmente en proceso de revisión y actualización por parte de varias sociedades científicas, modificadas con las recomendaciones de referencia 7.

AVK: antivitamina K; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; INR: *International Normalized Ratio*.

Todas las recomendaciones anteriores están hechas con AVK. Si los datos con ellos son escasos, con los nuevos anticoagulantes son aún menores. Su tiempo de acción es más predecible que el de los AVK, y su inicio de acción más rápido, por lo que podrían usarse en muchos casos sin anticoagulación puente. Sin embargo, no tienen aún un antídoto que permita la reversión rápida de la acción anticoagulante.

La variabilidad de la práctica clínica actual es muy grande con los nuevos anticoagulantes. Un reciente estudio canadiense encontró que durante la colocación de un marcapasos o desfibrilador, los cardiólogos suspenden el nuevo anticoagulante en el 82% de los casos, en la mayoría de los casos sin anticoagulación puente, reintroduciendo el anticoagulante en las primeras 48 horas en las personas de alto riesgo(10). Por el momento, puede ser razonable adoptar las recomendaciones ofrecidas por el Grupo Francés de Hemostasia Perioperatoria (figura 1)(11).

Figura 1. Recomendaciones para el uso perioperatorio de los nuevos anticoagulantes



Bibliografía

1. Kaatz S, Douketis JD, Zhou H, Gage BF, White RH. Risk of stroke after surgery in patients with and without chronic atrial fibrillation. J Thromb Haemost JTH 2010 May;8(5):884-90.

2. Gould MK, García DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(Suppl. 2):e227S-77S.
3. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012 Sep 25;126(13):1.630-9.
4. Healey JS, Brambatti M. Periprocedural management of oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: approach in the era of new oral anticoagulants. *Can J Cardiol* 2013 Jul;29(Suppl. 7):S54-9.
5. Garwood CL, Hwang JM, Moser LR. Striking a balance between the risks and benefits of anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: clinical updates and remaining controversies. *Pharmacotherapy* 2011 Dec;31(12):1.208-20.
6. Lahtela H, Rubboli A, Schlitt A, Karjalainen PP, Niemelä M, Vikman S, et al. Heparin bridging vs. uninterrupted oral anticoagulation in patients with Atrial Fibrillation undergoing Coronary Artery Stenting. Results from the AFCAS registry. *Circ J Off J Jpn Circ Soc* 2012;76(6):1.363-8.
7. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, Mayr M, Jaffer AK, Eckman MH, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb;141(Suppl. 2):e326S-50S.
8. Miembros del Grupo de Trabajo, Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, et al. Actualización de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el manejo de la fibrilación auricular de 2010, elaborada en colaboración con la Asociación Europea del Ritmo Cardíaco. *Rev Española Cardiol* 2013 Jan;66(1):54.e1-54.e24.
9. Wysokinski WE, McBane RD, Daniels PR, Litin SC, Hodge DO, Dowling NF, et al. Periprocedural anticoagulation management of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2008 Jun;83(6):639-45.
10. Nascimento T, Birnie DH, Healey JS, Verma A, Joza J, Bernier ML, et al. Managing novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation undergoing device surgery: Canadian survey. *Can J Cardiol* 2014 Feb;30(2):231-6.
11. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llaou JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 Dec;104(12):669-76.
12. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, De Hert S, Eeckhout E, Fowkes G, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery: the Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2010 Feb;27(2):92-137.

Coordinación entre niveles asistenciales. **Seguimiento y educación sanitaria del paciente anticoagulado**

Dr. José María Lobos Bejarano

*Coordinador Científico del Comité Español Interdisciplinar de Prevención Cardiovascular.
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid*

M.^a Antonia Minguito Lobo

Enfermera. Centro de Salud Jazmín, Área 4, Madrid

Por sus enormes implicaciones, tanto en términos de beneficio clínico individual como de salud pública, el primer objetivo del tratamiento del paciente con fibrilación auricular (FA) es la prevención del tromboembolismo. Para ello, todos los pacientes que presentan riesgo embólico deben ser candidatos a la anticoagulación oral indefinida, salvo que el riesgo de sangrado sobrepase al beneficio esperado. Con los anticoagulantes clásicos, mantener el *International Normalized Ratio* (INR) el mayor tiempo posible en rango terapéutico tiene consecuencias clínicas directas, por lo que es un objetivo prioritario⁽¹⁾.

Modelos de gestión del paciente anticoagulado: papel de la Atención Primaria

La monitorización del INR, y en general el modelo de gestión del control y seguimiento del paciente anticoagulado, han cambiado en los últimos tiempos de forma visible. En una mayoría de las comunidades autónomas se procedió a una descentralización progresiva hacia el ámbito de Atención Primaria, lo que parece justificado debido a la proximidad, accesibilidad, disponibilidad de la técnica (coagulómetros portátiles) y conocimiento cercano de la historia personal y familiar del paciente. Se estima que en torno al 70-75% de los pacientes anticoagulados en España se siguen crónicamente en Atención Primaria⁽²⁾, con un papel central de los profesionales de enfermería que va más allá de la mera realización de la técnica. Este seguimiento está consensuado, protocolizado y coordinado con los Servicios de Hematología hospitalarios. La mayoría de los pacientes no necesitan, desde hace tiempo, desplazarse al hospital o a un la-

boratorio especializado para el control del INR, sino que se realiza en su propio centro de salud y se ajusta el tratamiento en el mismo acto, o bien de forma diferida por el hematólogo, según el modelo instaurado en cada comunidad autónoma. Adicionalmente, es responsabilidad de Atención Primaria reforzar la adherencia terapéutica, controlar los factores de riesgo (FR) o condiciones patológicas que suelen estar presentes (diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía...), ya que la pluripatología y la polifarmacia suelen ser la norma en este contexto. Por tanto, el control del INR debe ser una parte de la gestión integral del paciente crónico anticoagulado⁽³⁾.

Recientemente, ha sido evaluado en más de 2.000 pacientes de todas las comunidades autónomas en España, el perfil de los pacientes con FA atendidos en Atención Primaria⁽²⁾. La edad promedio está en torno a los 75 años, con predominio de la FA permanente (78%), sin diferencias significativas por sexo. Presentan abundantes factores de riesgo (75% hipertensión arterial -HTA-, 30% obesidad, 26% diabetes) y comorbilidad frecuente (tabla 1). En torno a un 80% reciben tratamiento anticoagulante, alcanzando un buen control del INR un 66% de ellos.

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio FIATE

Características demográficas	
Edad en años, media ± DE	74,1 (11,04)
Mujeres % (IC _{95%})	50,7 (48, 57-52, 83)
Factores de riesgo cardiovascular (en %)	
Hipertensión arterial	75,3
Diabetes mellitus	27,2
Tabaquismo activo	9,4
Dislipemia	43,6
Obesidad	30,6

Tabla 1. Características de los pacientes en el momento de la inclusión en el estudio FIATE (continuación)

Enfermedad cardiovascular (en %)	
Ictus previo	9,8
Cardiopatía isquémica	17,6
Valvulopatía	22,6
Miocardopatía	8,2
Insuficiencia cardiaca	20,5
Arteriopatía periférica sintomática	4,5
Insuficiencia renal	9,6
Embolismo pulmonar	1,6
Otras enfermedades o FR (en %)	
SAHS*	3,2
EPOC**	12,9
Hipertiroidismo	3
Consumo habitual de alcohol	11,9
Abuso de alcohol	4,8

* SAHS: síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
 ** EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El tiempo y la carga de trabajo que implica este proceso no es un asunto menor, pero forma parte del seguimiento y manejo del paciente crónico, una responsabilidad inequívoca de la Atención Primaria⁽⁴⁾. De igual modo, los protocolos de anticoagulación oral de las áreas sanitarias y las Guías de los Servicios Regionales o Autonómicos de Salud⁽³⁾ recogen bien los criterios de derivación a Hematología según cada circunstancia: para el inicio o titulación de dosis (solo 1 de cada 10 se realiza en Atención Primaria), pacientes complejos o de difícil control hasta que estén estables, o pacientes de especial alto riesgo de tromboembolismo (por

ejemplo, pacientes con prótesis valvulares mecánicas, pacientes con eventos tromboembólicos a pesar de anticoagulación, etc.), o especial alto riesgo hemorrágico. Los criterios de derivación deben ser flexibles y adaptarse a las situaciones locales, en función del desarrollo de los programas asistenciales y de la experiencia de los profesionales en cada comunidad. Por tanto, la coordinación (Enfermería, Medicina de Familia, Atención Especializada) es también un tema crucial en el seguimiento continuo de estos pacientes.

Papel de Hematología. Manejo coordinado

Se estima que actualmente al menos un 25% de los pacientes anticoagulados con FA se siguen controlando básicamente en Hematología, además de los modelos mixtos, que están aumentando mucho (realización de la técnica de medición del INR en el centro de salud por el profesional de enfermería y ajuste de dosis en el Laboratorio de Hemostasia, con transmisión de los datos por vía electrónica en el mismo día)⁽⁴⁾. En cualquier caso, la idiosincrasia del tratamiento anticoagulante obliga a no prescindir, en absoluto, de la participación activa del hematólogo, absolutamente necesaria en múltiples situaciones: resistencia a los dicumarínicos, dificultad anormal para mantener el INR en rango terapéutico, sangrados o tromboembolismos con INR en rango, elaboración de protocolos de interrupción de la anticoagulación oral (terapia puente con heparina de bajo peso molecular –HBPM–) durante la realización de procedimientos terapéuticos o diagnósticos, pacientes de alto riesgo, etc. Debe trabajarse en base a protocolos y programas de atención comunes entre Atención Primaria y Hematología que recojan de forma explícita los criterios de derivación y las competencias de cada profesional en función de las necesidades y recursos de cada área sanitaria.

Adherencia al tratamiento

Se ha señalado como inconveniente del uso de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) una posible disminución de la adherencia al tratamiento, ya que el cumplimiento con los antivitamina K (AVK) parece *a priori* difícil de superar debido a los controles exhaustivos y a la selección previa de los pacientes. La mayoría de los nuevos anticoagulantes tienen poca influencia sobre los parámetros actualmente más ampliamente disponibles de la coagulación (por ejemplo, los que podrían solicitarse desde Atención Primaria), si bien puede conocerse si un paciente está bajo tratamiento a través de distintos parámetros disponibles en el Laboratorio de Hemostasia, pudiendo evaluarse en caso de una hemorragia activa, si el fármaco está contribuyendo significativamente a la misma^(5, 6). Aun así, la experiencia es aún limitada en este contexto y se está trabajando en la síntesis y desarrollo de kits diagnósticos específicos para cada agente (por ejemplo, tiempo de trombina diluido específico) que faciliten la actuación clínica en determinadas circunstancias como las descritas⁽⁶⁾.

Una de las ventajas de los NACO es su efecto predecible, que hace innecesaria la realización de controles para ajustar sus dosis. Otro elemento relevante es su corta vida media, que hace que su efecto caiga rápidamente (12-24 horas tras la toma). Aunque se dispusiese de métodos adecuados para la determinación del efecto anticoagulante, estos serían altamente dependientes del momento de la toma de la medicación en relación al de la extracción de la muestra de sangre. Por tanto, conseguir un adecuado cumplimiento terapéutico es de crucial importancia. En las recientes Guías de la *European Heart Rhythm Association* (EHRA)⁽⁷⁾ (tabla 2) se recogen las recomendaciones principales para mejorar el cumplimiento terapéutico, que incluyen tanto estrategias de educación sanitaria para pacientes y familiares como aspectos organizativos de la atención o el uso de las tecnologías de información y comunicación.

Tabla 2. Cuestiones a plantear durante el seguimiento del paciente con FA anticoagulado

	Intervalo	Comentario
Cumplimiento	Cada visita	<ol style="list-style-type: none"> 1. Contaje de comprimidos: valorar cumplimiento. 2. Educar sobre un estricto calendario de tomas de la medicación. 3. Informar sobre ayudas al cumplimiento: cajas especiales, aplicaciones de teléfonos móviles, alarmas, etc.
Tromboembolismo	Cada visita	<ol style="list-style-type: none"> 1. Circulación sistémica (ictus, AIT, embolismo periférico). 2. Circulación pulmonar (TVP, TEP).
Sangrado	Cada visita	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sangrados gastrointestinales molestos: ¿medidas preventivas posibles? (IBP, hemorroidectomía...). Motivar a los pacientes para continuar el tratamiento. 2. Sangrado con riesgo vital o para la calidad de vida: ¿es posible la prevención? ¿Es necesario revisar la indicación o la dosificación de la anticoagulación?

Tabla 2. Cuestiones a plantear durante el seguimiento del paciente con FA anticoagulado (continuación)

Otros efectos secundarios	Cada visita	1. Evaluar cuidadosamente su relación con NACO: decidir la continuidad (y motivación), supresión temporal (con tratamiento puente), o cambio del fármaco anticoagulante.
	Intervalo	Comentario
Medicaciones concomitantes	Cada visita	1. Vigilar medicamentos con receta, y medicamentos de venta libre. 2. También el uso temporal de otros fármacos puede conferir riesgo.
Análisis de sangre	Anual Semestral Trimestral Según indicación	1. Hemoglobina, función renal y hepática. 2. Función renal si CrCl 30-60 ml/min, o toma de dabigatrán, o edad > 75 años o frágil. 3. Función renal si CrCl 15-30 ml/min. 4. Si cualquier condición intercurrente puede tener impacto en la función renal o hepática.

AIT: accidente isquémico transitorio; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; IBP: inhibidores de la bomba de protones; NACO: nuevos anticoagulantes orales; CrCl: aclaramiento de creatinina.

Una de las aportaciones de los NACO podría ser, en casos seleccionados, permitir el acceso al tratamiento de aquellos pacientes que hasta ahora no eran candidatos para el tratamiento con AVK por seguridad de uso o por imposibilidad de una monitorización adecuada^(4, 5). Esta indicación, junto con el resto de indicaciones aceptadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)⁽⁶⁾, en que los NACO pueden ser una opción en pacientes con FA no valvular para la prevención del ictus, se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Situaciones en pacientes con FA no valvular en las que los NACO serían una opción adecuada

- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica a los AVK.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal (HIC) (si beneficio de la ACO > riesgo hemorrágico).
- Pacientes con ictus isquémico con criterios clínicos o de neuroimagen de alto riesgo de HIC.
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufren ictus u otros embolismos a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango terapéutico (2-3) a pesar de un buen cumplimiento (umbral 60% en rango).
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

Se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) sea inferior al 65% (Rosendaal). Si no está disponible, se considerará que el control de INR es inadecuado cuando el porcentaje de valores de INR dentro del rango terapéutico sea inferior al 60%. En cualquiera de los supuestos, el periodo de valoración es de, al menos, los últimos 6 meses, excluyendo los INR del primer mes o periodos de cambio.

Informe de Posicionamiento Terapéutico UT/V4/23122013. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, España). Criterios y recomendaciones generales para el uso de NACO en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. 23 de diciembre de 2013.

En la elección inicial del tratamiento, cardiólogos, neurólogos, internistas, hematólogos y médicos de familia (y obligatoriamente la coordinación estrecha entre ellos) tienen un papel fundamental con el fin de seleccionar los mejores candidatos. Los pacientes habrán de ser revisados también frecuentemente en Atención Primaria, con la implicación inequívoca de los profesionales de enfermería^(3, 4). Con mayor flexibilidad que con los AVK y adaptado a las particularidades de cada paciente, será necesario un programa de seguimiento estrecho que garantice el cumplimiento, incluyendo educación sanitaria intensa y la colaboración estrecha del paciente y la familia⁽⁷⁾.

En cualquier caso, los pacientes estarán igualmente anticoagulados, de modo que habrán de mantenerse las precauciones y recomendaciones pertinentes (prevenir traumatismos, evitar determinados fármacos que puedan favorecer sangrado, precauciones ante procedimientos o pequeñas intervenciones, acudir ante la aparición de hematomas o pequeños sangrados, etc.) y un seguimiento estrecho⁽⁹⁾. Este importante cambio de paradigma obliga a desarrollar un programa de adherencia y seguimiento que optimice los resultados clínicos que se esperan del nuevo tratamiento y prevenga posibles complicaciones (tablas 4 y 5).

Tabla 4. NACO: propuesta de actuación programada en Atención Primaria y seguimiento

- Revisión en Consulta de Enfermería:
 - A los 14 días del inicio.
 - Cada mes, hasta 3 primeros meses.
 - Después, cada 2 meses (individualizar según adherencia, edad, comorbilidad, polimedicación, riesgo de sangrado, etc.).
- Revisión programada en consulta médica:
 - Al mes y a los 3 meses del inicio.
 - A los 6 meses (hemograma, función renal).
 - Posteriormente cada 3-6 meses (individualizar).
 - Siempre que se considere en la Consulta de Enfermería.
 - Continuar según protocolo de crónicos.
 - Las visitas deben coincidir en la agenda con las de Enfermería de forma coordinada.

Tabla 5. Paciente con NACO: contenido de las visitas en Atención Primaria

- Adherencia al tratamiento (test de Morisky).
- Posibles efectos adversos (dispepsia, sangrado de cualquier localización, otros).
- Control de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca.
- Control de hemograma, función renal y hepática (a los 6 meses y a los 12 meses) o si se presentan enfermedades intercurrentes.
- Sintomatología en relación con la arritmia y/o enfermedad de base.
- Educación/información paciente y familia.
- Refuerzo positivo (optimizar adherencia).

Justificación de un seguimiento estrecho

La necesidad de un seguimiento estrecho desde Atención Primaria de los pacientes con NACO se basa en los siguientes puntos. Tanto el médico como el profesional de enfermería, por su accesibilidad y responsabilidad en la continuidad de cuidados en

el paciente crónico, deben tener un papel primordial en el seguimiento del paciente anticoagulado^(8, 9).

- El hecho de que no se precise monitorización de INR no debería relajar el seguimiento. Se trata de pacientes igualmente anticoagulados, en general de edad avanzada, con enfermedades crónicas, abundante comorbilidad y polimedicados.
- Se trata de un nuevo grupo farmacológico sobre el que la experiencia es aún limitada en práctica clínica, sobre todo en Atención Primaria. Esto confiere una característica particular a los primeros años de seguimiento.
- Debe considerarse que el paciente debe acudir al centro de salud al menos cada 2-3 meses para renovar la medicación (visado de inspección) y generalmente lo hace para el control de sus enfermedades crónicas asociadas (hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, EPOC, cardiopatía isquémica, etc.).
- Es crucial la participación del paciente y su implicación para una óptima adherencia.
- Deben ser comunicados los efectos adversos significativos mediante los cauces habituales (Tarjeta Amarilla).

Bibliografía

1. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: A systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
2. Lobos JM, Del Castillo JC, Mena A, Alemán JJ, Cabrera A, Pastor A, Barón-Esquivias G. Características de los pacientes y abordaje terapéutico de la fibrilación auricular en Atención Primaria en España: Estudio FIATE. *Med Clin (Barc)* 2013;141:279-86.
3. Sociedad Andaluza de Calidad Asistencial. Indicadores de calidad y seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Informe técnico 2/2012.
4. Del Castillo-Rodríguez JC, Fernández-Lozano I. El cambio de paradigma en la prevención de ictus en la fibrilación auricular. Retos y oportunidades emergentes para el médico de familia. *Aten Primaria* 2013;1(Supl. 45):5-17.
5. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141(Suppl. 2):e44S-88S.

6. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Fecha de publicación 23 de diciembre de 2013. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
7. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs253.
8. European Heart Rhythm Association Practical Guidelines on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;15:625-51.
9. Polo García J. Nuevos anticoagulantes frente a anticoagulantes clásicos: ventajas e inconvenientes. *Semergen* 2013;39(Supl. 1):10-16.

Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en anticoagulación oral es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 30 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

