



## SUMARIO

Anticoagulación oral ..... 33

# ANTICOAGULACIÓN ORAL

## Introducción

En los últimos años numerosos ensayos clínicos han demostrado la utilidad de los anticoagulantes orales (ACO) en nuevas indicaciones lo que ha originado un crecimiento anual estimado del 20% en el número de pacientes anticoagulados. Dado que la práctica totalidad de estas prescripciones son realizadas por médicos de atención especializada y que este grupo de medicamentos requiere controles periódicos y un seguimiento especial, realizado habitualmente por el servicio de hematología, hemos considerado pertinente revisar las recomendaciones actuales existentes en la literatura médica.

## Descripción de anticoagulantes orales (ACO)

Los ACO actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio.

En España el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar® en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg) y es con este medicamento con el que se han realizado la mayor parte de estudios y ensayos clínicos.

Ambos medicamentos presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático excretándose por vía renal. Las diferencias fundamentales son farmacocinéticas, con una semivida y una duración de acción menor para el acenocumarol que para la warfarina (5-9 horas frente a 36-48 horas y 2-3 días frente a 2-5 días, respectivamente).

Es importante destacar que existe una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento debido a múltiples factores, tanto farmacocinéticos (absorción, aclaramiento metabólico) como farmacodinámicos (diferente relación concentración/efecto), y a otros como incumplimiento terapéutico, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas, procesos intercurrentes, etc. También se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida.

## Indicaciones

Las indicaciones de los ACO que se revisan a continuación están basadas en las recomendaciones realizadas en el documento de consenso elaborado en la sexta conferencia (año 2000) de terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians (ACCP).

## 1.- Prevención de tromboembolismo arterial

### 1.1. Fibrilación auricular (FA):

La FA asociada o no a patología valvular es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6 a 8 por 100 enfermos por año, según existan o no los siguientes factores de riesgo:

1.- edad > 65 años, especialmente mujeres > 75 años, 2.- insuficiencia cardiaca o reducción de la fracción de eyección (<30%), 3.- hipertensión no controlada (presión arterial sistólica > 160 mmHg), 4.- diabetes mellitus, 5.- trombo intraauricular, 6.- embolismo previo, 7.- cardiopatía isquémica, 8.- tiorotoxicosis.

*Fibrilación auricular no reumática:* Numerosos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria de accidentes isquémicos en fibrilación auricular no reumática, así como que el cociente normalizado internacional (INR) que ofrece mejor relación eficacia/seguridad es el comprendido entre 2 y 3. En base a estos ensayos clínicos se realizan las siguientes recomendaciones:

- Menores de 65 años y sin factores de riesgo es de elección el AAS (250-375 mg/día). Si existen factores de riesgo, anticoagular manteniendo el INR entre 2 y 3.
- Entre 65 y 75 años y sin factores de riesgo se recomienda el AAS (250-375 mg/día) o los ACO (INR entre 2 y 3). Si hay factores de riesgo, son de elección los ACO con INR entre 2 y 3.
- En pacientes > 75 años son de elección los ACO manteniendo un INR entre 2 y 3. Dado que este grupo presenta mayor riesgo hemorrágico se requieren controles más frecuentes.

Si está contraindicada la ACO se optará por AAS (250-325 mg/día) o, si con valores de INR correctos se presenta un episodio tromboembólico, se añade AAS (100mg/día) manteniendo el mismo INR o se aumenta el nivel de anticoagulación.

*Fibrilación auricular reumática:* Dada la elevada incidencia de episodios trombóticos en este tipo de pacientes (10 de cada 100/año) se recomienda anticoagular hasta INR comprendido entre 2 y 3, a pesar de la inexistencia de ensayos clínicos en esta situación. Si se produce un embolismo en el curso del tratamiento anticoagulante se recomienda elevar el INR a 2,5-3,5 o añadir AAS 100 mg/día y INR= 2-3.

*Fibrilación auricular y cardioversión electiva:* Se recomienda anticoagular hasta INR de 2 a 3 iniciando tratamiento 3 semanas antes y mantenerlo hasta 4 semanas después de la cardioversión si es el primer episodio de FA, pero si la FA es paroxística se debe mantener el tratamiento según factores de riesgo embólico.

## 1.2.- Prótesis valvulares cardíacas:

En esta situación los ACO han demostrado disminuir significativamente las complicaciones tromboembólicas en mayor cuantía que los antiagregantes, por lo que son de elección. Diferentes ensayos clínicos en esta indicación han demostrado que no existe más eficacia pero sí mayor incidencia de hemorragias cuando el INR sobrepasa el valor de 4,5 por lo que se recomienda mantener un INR por debajo de estos valores.

Las prótesis valvulares mecánicas precisan tratamiento anticoagulante a largo plazo. Durante los tres primeros meses después del recambio se recomienda administrar dicumarínicos manteniendo el INR entre 2,5 y 3,5. Después de los tres meses, se puede reducir a 2-3 en los pacientes con una prótesis aórtica moderna de doble hemidisco sin factores de riesgo asociados.

La asociación de dosis bajas de AAS (100 mg) con ACO (INR entre 2 y 3) reduce aún más los eventos embólicos y mortalidad vascular con un mínimo incremento de complicaciones hemorrágicas. Esta asociación debe considerarse siempre que exista un proceso embólico bajo tratamiento anticoagulante y en presencia de enfermedad coronaria o vascular periférica.

Las prótesis valvulares biológicas presentan una menor incidencia de tromboembolismo sin anticoagulación (1-3% anual), especialmente si el recambio es aórtico (0,5-1% anual); sin embargo, la incidencia durante los 3 primeros meses es muy superior por lo que se recomienda ACO en este periodo con un INR de 2-3. Si no existen factores de riesgo se recomienda cambiar a los tres meses a AAS (80-325 mg/día) pero, si el paciente tiene historia previa de embolismo, FA crónica o paroxística, presencia de trombo en aurícula derecha, aurícula izquierda dilatada (55 mm), disfunción ventricular o trombofilia, se recomienda mantener la ACO con un INR entre 2-3.

## 1.3. Infarto agudo de miocardio (IAM)

Los ACO han demostrado prevenir el embolismo sistémico en pacientes de alto riesgo que presenten IAM extenso, especialmente anterior, con función ventricular deprimida, y embolismo previo, FA o trombo mural. En estos casos deberán administrarse durante 3 meses postinfarto o indefinidamente si el paciente presenta FA. Se mantiene el INR entre 2 y 3. En pacientes con bajo riesgo de embolismo son de elección los antiagregantes.

Aunque los ACO han demostrado disminuir el riesgo de reinfarcto, muerte y ACV en pacientes que ya han sufrido un infarcto, el medicamento de elección para esta prevención secundaria es el AAS por su mejor relación beneficio/riesgo y no requerir controles hematológicos. La asociación de anticoagulantes a dosis bajas (INR=1,4) con AAS no ha demostrado reducir la incidencia de reinfarcto, ACV o muerte cardiovascular más que el AAS sólo.

## 1.4. Prolapso de la válvula mitral

Varios estudios han encontrado un aumento de la incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes mayores de 45 años portadores de prolapso mitral. A pesar de no haber ensayos clínicos que demuestren la eficacia de la anticoagulación oral en esta indicación, se recomienda su utilización en pacientes mayores de 65 años con FA e hipertensión arterial, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca o en aquellos con ACV previo. También en pacientes con accidente isquémico transitorio recurrente a pesar de estar tratados con AAS. En el resto se recomienda AAS. Se recomienda mantener un INR entre 2-3.

## 1.5. Otros

En la *calcificación de anillo mitral* se debe utilizar ACO sólo cuando hay fibrilación o embolismo previo (INR=2-3).

En la *miocardiopatía dilatada* está indicado anticoagular hasta INR entre 2 y 3 si la fracción de eyección es inferior al 30% y coexiste con fibrilación auricular y tromboembolismo previo o trombo intraventricular. Si es de origen isquémico o no isquémico en ritmo sinusal y sin factores de riesgo es preferible el AAS (250-325 mg/día).

## 2.- Prevención del tromboembolismo venoso

### 2.1. En pacientes quirúrgicos

En pacientes que van a sufrir cirugía general y ortopédica son de elección las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Los ACO están indicados especialmente en pacientes de muy alto riesgo, con un episodio previo de trombosis y/o los que van a sufrir inserción de prótesis de cadera o rodilla. Estos paciente reciben HBPM y además ACO inmediatamente después de la intervención o en el periodo perioperatorio manteniendo el INR entre 2 y 3. Se recomienda ACO durante 30 días.

**2.2. En enfermos encamados no quirúrgicos** se utilizan las HBPM aunque no han demostrado mas eficacia que las heparinas clásicas en disminuir la incidencia de TEP ni la mortalidad. Se indicarán de manera individualizada, en función del riesgo del paciente

### 3.- Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar (TEP):

La ACO es efectiva en prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con TVP o TEP. Esta profilaxis secundaria se inicia con HBPM y administrando al día siguiente los ACO. Cuando se obtenga el INR adecuado durante dos días consecutivos, se suspende la heparina (alrededor de 4-5 días). No se han observado ventajas clínicamente significativas en prolongar la administración conjunta de heparinas y ACO excepto en el embolismo pulmonar masivo y en la trombosis ileofemoral severa donde se recomienda mantener la heparina durante 10 días.

Se aconseja mantener la anticoagulación oral de 6 semanas a 3 meses en pacientes con trombosis distal sintomática o con trombosis distal o proximal posterior a cirugía o a una enfermedad médica limitada y de, como mínimo, 6 meses en pacientes con trombosis proximal idiopática. La anticoagulación indefinida estaría indicada en situaciones de trombosis recurrentes idiopática o trombofilia heredada o adquirida (déficit de antitrombina III, de proteínas C, proteína S, anticoagulante, etc.). El INR recomendado en todos los casos es entre 2 y 3.

### 4.- En qué pacientes son preferibles los antiagregantes

La prevención del tromboembolismo arterial en pacientes con arteriopatía periférica, en bypass aortocoronario, angor estable e inestable y prevención del reinfarcto no está indicada mediante anticoagulación oral sino mediante antiagregantes. En caso de angor inestable debe asociarse heparina. En la prevención del accidente isquémico cerebral no cardiogénico se recomienda utilizar AAS.

Los ACO tampoco son efectivos en la profilaxis secundaria del ictus isquémico cerebral cuando ha fallado la terapia antiagregante. De hecho se ha demostrado (Stroke Prevention in Reversible Ischemic Trial) que, en esta indicación, los ACO inducen un elevado número de complicaciones hemorrágicas mayores, mucho más numerosas que el AAS.

## Contraindicaciones y precauciones

La utilización de ACO durante el embarazo se ha asociado con el síndrome warfarínico-fetal, malformaciones del SNC, abortos espontáneos y mortinatos, prematuridad, y hemorragia. El periodo crítico de exposición es entre las 6 y 9 semanas de gestación. Si la madre requiere anticoagulación se optará por heparina o HBPM, al menos entre las

semanas 6-12 y a término. También son contraindicaciones absolutas la diátesis hemorrágica, la hemorragia activa y la intolerancia a dicumarínicos.

La contraindicación es relativa en caso de imposibilidad de realizar un tratamiento correcto, hipertensión arterial mal controlada, trastornos de la marcha, hepatopatía severa, aneurisma aórtico o intracraneal, cirugía reciente en el sistema nervioso central u oftalmológica, úlcera péptica o diverticulosis activa, neoplasias urológicas, digestivas o pulmonares.

En caso de pacientes mayores de 75 años existe mayor incidencia de hemorragias por lo que se recomienda comenzar con dosis menor y realizar controles con mayor frecuencia.

También es importante valorar, antes de iniciar el tratamiento, el riesgo individual de hemorragia, así como el consumo de alcohol o el incumplimiento terapéutico y tener en cuenta la influencia de factores como: complejos vitamínicos que contengan vitamina K, interacciones con medicamentos, cambios en la dieta y patología concomitante que puede alterar el INR.

### Efectos adversos

La complicación más importante de la anticoagulación oral es la hemorragia. Según distintos estudios el riesgo de sangrado aumenta con el INR (el riesgo aumenta dramáticamente con INR >4) las patologías asociadas (hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc.), la edad del paciente (mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años) o la asociación de determinados medicamentos (AAS, AINEs).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (p.e. hemorragia intracraneal) es mayor en ancianos, cuando existe historia de accidente cerebrovascular (ACV) o hemorragia gastrointestinal, FA, anemia o insuficiencia renal. No obstante, cuando aparece hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico se debe buscar otra causa subyacente.

Es importante destacar que el riesgo de sangrado es mayor durante los primeros meses de tratamiento.

Otro efecto adverso importante es la necrosis cutánea, la cual suele aparecer entre el tercer y octavo día de comenzar con el tratamiento y se asocia con déficit de proteína C o S (más raramente). Además puede aparecer: alopecia, diarrea, náuseas, prurito, urticaria.

### Interacciones

Clásicamente se ha dado gran importancia a las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales con otros medicamentos, por inducción e inhibición enzimática o por competición por la unión a proteínas plasmáticas o modificaciones de la flora intestinal. El enfoque actual de esta complicación es disponer de fármacos considerados preferidos para su asociación con ACO dentro de cada grupo terapéutico; p. ej. diclofenaco como aine, dipirona y paracetamol como analgésicos menores, pantoprazol como antiulceroso, etc. Sin embargo no debe existir miedo a prescribir un medicamento necesario por la posibilidad de que interactúe con el anticoagulante (p. ej. ciprofloxacino en osteomielitis por gram negativos) siempre que se conozca esta posibilidad, se comunique a hematología y se curse un control a los 10 días de comenzar con el tratamiento de manera que la pauta pueda ser ajustada. El mismo proceso se debe seguir cuando se retira aquel medicamento. Las interacciones más frecuentes e importantes se detallan en la tabla.

Los alimentos ricos vitamina K como verduras (grellos, espinacas, col, etc.) pueden modificar el INR del paciente.

### Potencian anticoagulación

AAS, ácido nalidíxico, alcohol, amiodarona, cimetidina, cefamandol, cefazolina, ciprofloxacino, clobibrato, cotrimoxazol, dextropropoxifeno, disopiramida, disulfiram, eritromicina, esteroides anabólicos, fenilbutazona, fenitoína, fluconazol, fluorouracilo, gemfibrozilo, heparina, ifosfamida, indometacina, isoniazida, itraconazol, ketoprofeno, lovastatina, metronidazol, miconazol, omeprazol, paracetamol, piroxicam, propafenona, norfloxacino, ofloxacino, propranolol, quinidina, salicatos tópicos, sulfipirazona, sulfisoxazol, sulindaco, tamoxifeno, tetraciclina, tolmetina, vacuna de la gripe

### Inhiben anticoagulación

Alimentos con alto contenido en vitamina K/nutrición enteral, azatioprina, barbitúricos, carbamazepina, ciclosporina, clordiazepóxido, colestiramina, dicloxacilina, etretinato, griseofulvina, nafcilina, sucralfato, trazodona.

Actualmente, lo que se recomienda al paciente es que no modifique su dieta de forma importante y no proporcionarle listados de alimentos prohibidos. En caso de que el paciente aumente su ingesta de verduras o modifique su alimentación (por ejemplo dieta para perder peso) se recomienda que se comunique a hematología.

### Dosificación

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los 2-3 días de iniciar la ACO, el efecto antitrombótico no se produce hasta que no haya una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 horas respectivamente). Por ello, cuando se requiere rapidez en la anticoagulación, se debe administrar simultáneamente HBPM y acenocumarol hasta que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II). Se suspende la heparina cuando se obtenga el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el ACO a la dosis indicada por hematología. Si el tratamiento no es urgente se comienza con acenocumarol 1-2 mg/día en dosis única y a la misma hora. Dado que la rapidez con la que se alcanza el efecto antitrombótico no depende de la dosis de anticoagulante (es más, elevadas dosis del mismo pueden disminuir la Proteína C aumentando el riesgo de trombosis), no está justificado dar dosis de carga de inicio. La dosis media semanal es de 16-17 mg.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedades concomitantes graves, déficit de vitamina K desnutrición o ancianos, se puede comenzar con 1 mg/día de acenocumarol.

Durante 1 o 2 semanas se recomienda realizar controles al tercer y cuarto día, para después espaciar éstos según los resultados, hasta conseguir unos INR adecuados. Se recomienda realizar un control a la semana del alta hospitalaria para valorar la repercusión de los hábitos de vida (actividad física, dieta, consumo de tabaco y alcohol) en el tratamiento.

La duración del tratamiento es indefinida excepto en el infarto por trombosis mural, las bioprótesis valvulares sin otro factor añadido y el TEP y el TEV secundario a postoperatorio. Los rangos terapéuticos recomendados se cifran en el mantenimiento de un INR entre 2 y 3 excepto en prótesis valvulares mecánicas en los que se recomienda INR entre 2,5 y 3,5.

## Control y seguimiento

El tratamiento ACO requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su monitorización se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:

$INR = \frac{TP \text{ plasma del paciente en segundos}}{TP \text{ plasma control en segundos}}^{ISI}$ .

ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas como reactivo. El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del TP es que los resultados interlaboratorio sean equivalentes y no dependan del reactivo utilizado.

Es conveniente realizar un control del INR a los 3-4 días de comenzar con la anticoagulación oral. Una vez conseguido un INR estable y deseado se espaciarán los controles (cada 4-5 semanas). Si el paciente requiere ajuste de dosis este se hará en función de la dosis total semanal aumentando o disminuyendo entre un 5-20%. Este cambio no se reflejará en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas evaluándose el resultado de las modificaciones hacia los 8 días.

Cuando se introduce un medicamento que potencialmente puede interactuar con el ACO se debe adelantar el control (a los 10 días después de comenzar el nuevo tratamiento) así como si el paciente presenta alguna nueva enfermedad o se sospecha de una reacción adversa debida al anticoagulante.

Se describe a continuación una pauta de ajuste de dosis teniendo en cuenta que el INR diana es 2-3:

- Pacientes con INR supratrapéutico pero menor de 5: Suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando esté en rango terapéutico.
- INR entre 5 y 9: si no hay sangrado significativo igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1 a 2,5 mg vía oral). Si se requiere revertir rápidamente la anticoagulación (p.e: por una urgencia quirúrgica), administrar de 2 a 4 mg de vitamina K vía oral hasta reducción del INR (lo que ocurrirá en 24 horas).
- Pacientes con INR mayor de 9 y menor de 20: suspender anticoagulante, administrar de 3 a 5 mg de vitamina K vía oral. Monitorizar INR y ajustar dosis (se puede administrar una dosis extra de vitamina K si es necesario).
- Pacientes con INR mayor de 20 con sangrado severo: suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg por infusión intravenosa lenta, suplementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K cada 12 horas.

En casos no urgentes se recomienda utilizar vitamina K por vía oral ( en vez de subcutánea), pues numerosos estudios han demostrado que disminuye el INR de manera eficaz y rápida.

Es fundamental que cuando se instaura un tratamiento ACO que el paciente abandone el Hospital con toda la información necesaria respecto a su tratamiento. Es conveniente explicar al paciente para que sirve la anticoagula-

ción, cómo debe tomar el medicamento (a la misma hora y siguiendo pauta de hematología), influencia de otros medicamentos y dieta en su terapia anticoagulante (no tomar ningún medicamento sin consultar a su médico, no cambiar la dieta, especial cuidado con AAS y aines y evitar laxantes oleosos). También es importante insistir en no aumentar o reducir la dosis en caso de olvido así como contraindicar las inyecciones intramusculares.

## Manejo de la ACO durante procesos invasivos (Protocolos del Servicio de Hematología):

### *Pauta para exodoncia o cirugía menor:*

En caso de exodoncia se recomienda enjuagues con ácido tranexámico o aminocaproico. Salvo elevado riesgo de sangrado no es necesario suspender el ACO asegurando que esté en rango terapéutico.

### *Pauta para cirugía programada en paciente anticoagulado:*

Suspender anticoagulante 3 días antes de la intervención. Dos días antes de la intervención administrar HBPM/24 horas, procurando que la hora de la inyección coincida 12 horas antes de la prevista para cirugía. No es preciso que el paciente ingrese con mayor antelación de la habitual. Es deseable realizar TP Y TTPA de comprobación previo a cirugía.

Cuando tolere vía oral y no haya riesgo de sangrado reanudar ACO a las dosis previas, comenzando por la más baja y manteniendo HBPM hasta que vuelva a alcanzar anticoagulación terapéutica.

Remitir al paciente a hematología para control de anticoagulación dentro de los 15 días siguientes a la intervención.

### *Pauta para cirugía programada en anticoagulados de alto riesgo (protesis valvular mecánica):*

Suspender acenocumarol 5 días antes de la intervención, ingresando esa tarde en el Hospital. A la mañana siguiente, iniciar a las 7 horas tratamiento con heparina sódica a dosis de 500 UI/hora, enviando a las 13 horas un tubo con EDTA (MALVA) y un tubo con citrato (AZUL) a hematología para modificar dosis. Se aumenta la dosis de heparina hasta conseguir una TTPA RATIO alrededor de 2.

El día de la intervención se suspenderá heparina 6 horas antes. Dos horas antes de la intervención se administrará calciparina subcutánea 5000 UI/12 horas hasta un total de 3 dosis.

A las 24 horas (72 horas en caso de neurocirugía) de salir de quirófano, reanudar la perfusión de heparina a dosis aproximadamente del 50% de la que había precisado en el preoperatorio. Actualmente se tiende a utilizar HBPM a dosis terapéuticas.

En función de situación clínica, drenajes y controles, ir aumentando lentamente dosis de heparina. Cuando tolere la vía oral y no haya riesgo de sangrado reanudar ACO.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Chest 2001; 119: 1S-320S).
- 2.- Revista Española de Cardiología 1999; 52 (10): 801-820.
- 3.- Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra 2000; 8(1).
- 4.- Información terapéutica del sistema nacional de salud 2001; 25: 93-104
- 5.- New England Journal of Medicine 2001; 345(20):1444-1451.
- 6.- Ann Neurol 1997; 42:857-865.