

Anticoagulación oral en Atención Primaria

Altirriba J, Aparicio P

Médico de Familia del EAP Poble Sec/Montjuïc (Barcelona), España
Médico de Familia del EAP Figueres (Girona), España
Miembros del grupo de Trabajo de *Anticoagulació en Atenció Primària*
de la *Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària* (CAMFIC)

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante oral (TAO) está hoy en día ampliamente difundido en la población y en el caso de nuestro país la atención primaria juega un papel relevante en su control. La población joven, como la de los centros penitenciarios, muchas veces requiere de este tratamiento por motivos diferentes a la fibrilación auricular, muchas veces en relación con valvulopatías o situaciones de hipercoagulabilidad congénitas o adquiridas. La posibilidad de obtener mediante coagulómetros portátiles el INR de los pacientes ha permitido que los médicos de atención primaria asuman la indicación de esta terapia y el control de estos pacientes en coordinación con los servicios de hematología. La aparición de nuevas alternativas terapéuticas (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban, los llamados “ACOD”) ha permitido ampliar las opciones de anticoagulación oral en algunos casos, aunque todavía existen restricciones por parte de las autoridades sanitarias para su uso generalizado. No requieren monitorización sistemática de su efecto e interaccionan con muchos menos fármacos que sus predecesores. Este artículo repasa las diferentes indicaciones de la terapia anticoagulante oral de acuerdo con las nuevas recomendaciones, así como los escenarios clínicos en los que se debe utilizar.

Palabras Clave: prisiones; fibrilación auricular; tromboembolismo; atención primaria; terapia; España; prevención de enfermedades; anticoagulantes.

ORAL ANTICOAGULATION IN PRIMARY CARE

ABSTRACT

Oral anticoagulant therapy is currently widespread in the population and primary care plays an important role in its control in Spain. Younger populations, such as those in prisons, often require this treatment for reasons other than atrial fibrillation, often in relation to valvular or congenital or acquired hypercoagulability situations. The possibility of obtaining the INR by portable coagulometers has allowed primary care physicians to tackle the indication of this therapy and the control of these patients in coordination with haematology services. The emergence of new therapeutic alternatives (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban and Edoxaban, the so called “ACOD”) has permitted the expansion of options for oral anticoagulation in some cases, since they do not require systematic monitoring of their effect and interact with far fewer drugs than their predecessors, although there are still restrictions by the health authorities on their widespread use. This article reviews the different indications of oral anticoagulant therapy according to the new recommendations as well as the clinical scenarios in which it should be used.

Keywords: prisons; atrial fibrillation; thromboembolism; primary health care; therapeutics; Spain; disease prevention; anticoagulants.

Fecha de recepción: 16/12/2016

Fecha de aceptación: 4/02/2017

INTRODUCCIÓN

Desde mediados del siglo pasado, el tratamiento anticoagulante oral (TAO) se ha convertido en la piedra angular para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica en las diferentes situaciones clínicas que la favorecen. Los primeros en usarse fueron los fármacos inhibidores de la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (AVK) ya que mediante su inhibición se consigue retrasar la formación del trombo. La determinación del INR con coagulómetros portátiles accesibles i rápidos, ha permitido en los últimos veinte años la descentralización del control de estos pacientes hacia su entorno más cercano: la atención primaria (o los centros penitenciarios en el caso que nos ocupa). La Warfarina y el Acenocumarol son los únicos dos fármacos comercializados en nuestro entorno, aunque existen el mundo otros AVK con diferentes propiedades farmacodinámicas que al fin y al cabo producen el mismo efecto. Más recientemente, en el curso de la última década, la aparición de nuevos anticoagulantes llamados “de acción directa” (ACOD) ya que actúan directamente en la última parte de la cascada de la coagulación, concretamente sobre el factor Xa (Dabigatran) o bien directamente sobre la trombina (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban) han simplificado aún más el tratamiento y la prevención de la enfermedad tromboembólica, al no requerir monitorización sobre su efecto y por interactuar con un menor número de alimentos y fármacos que los AVK.

En los últimos años las previsiones sobre el progresivo envejecimiento de la población y el aumento de indicaciones para la prescripción de estos fármacos para prevenir la enfermedad tromboembólica hacen que la población susceptible de ser tratada con ellos crezca de una manera casi exponencial, especialmente por el aumento de la prevalencia de la Fibrilación Auricular (FA) y por la evidencia incontestable de que estos fármacos previenen eficazmente el ictus cardioembólico y el embolismo sistémico que se asocian a su presencia (cuando se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular).

JUSTIFICACIÓN DEL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE A NIVEL EXTRA-HOSPITALARIO

Durante las últimas décadas diversos factores han contribuido a la progresiva implicación de la atención primaria (AP) en el control de estos pacientes, que hasta hace bien poco eran controlados mensual-

mente en consultas especializadas de hemostasia a nivel hospitalario, con la consiguiente molestia para el paciente y saturación de estos servicios que tras asumir la atención primaria el control de la coagulación del paciente de bajo riesgo tromboembólico, puede priorizar su atención en los pacientes de alto riesgo. Esto ha mejorado la accesibilidad de muchos pacientes al tratamiento que anteriormente, por motivos exclusivamente logísticos era muy complejo, como el caso de los pacientes muy mayores (frecuentemente los subsidiarios de ser tratados) o en atención domiciliaria o en situación de reclusión en centros penitenciarios, permitiéndose así una atención integral del paciente y de las diferentes situaciones clínicas intercurrentes que pasan a ser asumidas por un único actor: El médico de familia. El desarrollo de la AP, con una mejor formación de los médicos y con la implicación de enfermería ha permitido este paso de manera gradual. Como se ha comentado antes, la estandarización de la monitorización del efecto sobre la coagulación de los fármacos antivitaminas K mediante la determinación del INR con coagulómetros portátiles ha permitido la obtención de este valor estandarizado a nivel extrahospitalario. Mediante herramientas informáticas para compartir los resultados entre Atención primaria y hospital y el uso de programas de distribución de la dosis total semanal (DTS) el médico de familia puede fácilmente generar las pautas de dosis del AVK y coordinarse con el hematólogo de referencia.

INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

La indicación principal del TAO es la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. En Atención Primaria, debido a la gran prevalencia de FA, la gran mayoría de los pacientes anticoagulados lo están para prevenir el ictus cardioembólico y la embolia sistémica asociadas al a presencia de esta arritmia. No obstante, en poblaciones más jóvenes, como en la de los centros penitenciarios, los motivos de anticoagulación pueden ser muy diversos, tal y como se describen en la Tabla 1.⁽¹⁾

Prevención del embolismo de origen cardiaco

Fibrilación auricular aislada (“no valvular”)

La FA aislada o “no valvular” hace referencia a la presencia de FA sin presencia de estenosis mitral moderada o severa o de válvulas cardiacas artificiales de cualquier localización.⁽²⁾

Tabla 1. Indicaciones de la terapia anticoagulante oral.

INDICACIÓN	DURACIÓN	INR(AVK)
TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TVP/TEP)	· Causas reversibles: 3-6 m · Idiopática: 6-12 meses · Causas persistentes o Recurrentes: INDEFINIDA	2-3
PAT. VALVULAR		
VALVULOPATIA MITRAL REUMÁTICA (+ FA o embolismo previo o AI > 55mm)	· Indefinida	2-3
PRÓTESIS BIOLÓGICAS	· 3 meses · 3-12 meses : si embolismo · Indefinida: si FA/Trombo AI	2-3
PRÓTESIS MECÁNICAS	Indefinida	Mitral: 2,5-3,5 Aórtica: 2-3 *
OTRAS ENFERMEDADES CARDIACAS		
FIBRILACIÓN AURICULAR **	Indefinida	2-3
MIOCARDIOPATIA DILATADA (si FA o FE <25%)	Indefinida	2-3
IAM (Pacientes de alto riesgo)	De 1 a 6 meses dependiendo de la extensión y del tipo de Stents y de la antiagregación.	2-3

AVK: en pacientes en tratamiento con cumarínicos TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolismo pulmonar, FA: fibrilación auricular AI : aurícula izquierda, FE fracción de eyección, IAM: infarto agudo de miocardio

* INR 2-3 si: prótesis mecánica en posición aórtica, bivalva St. Jude i v. bivalvas Carbomedics o de disco basculante

Medtronic-Hall en ausencia de FA y de crecimiento AI

** Si CHADS₂ ≥ 2 o CHA₂DS₂-VAS_c ≥ 2 (hombres) o CHA₂DS₂-VAS_c ≥ 3 (mujeres)

Se asocia con un riesgo de mortalidad del doble en mujeres y de 1,5 veces más en hombres, independientemente de otras comorbilidades. El envejecimiento poblacional y el aumento de detección de la llamada FA silente, ha hecho que la prevalencia actual supere el 3% en la población general.^(3,4) Uno de cada cuatro ciudadanos de la Unión Europea la desarrollará durante su vida adulta, con unas previsiones de 120.000 a 215.000 nuevas FA al año. Para el año 2030, se espera una prevalencia en Europa de unos 14-17 millones de pacientes⁽⁵⁾. Como se ha comentado antes, la presencia de FA junto a determinados factores de riesgo cardiovascular, hacen que el paciente requiera de TAO para disminuir el riesgo de enfermedad cardioembólica. Estos factores y el riesgo de ictus que confieren se recogen en la escala CHA₂DS₂-VAS_c (Tabla 2).⁽⁶⁾

Esta escala fue diseñada para tener en cuenta aquellos factores “menores” que aumentaban el riesgo de sufrir un evento cardioembólico y que la anterior escala CHADS₂ no contemplaba. Una puntuación en la escala CHA₂DS₂-VAS_c igual a o superior a 2 en varones y de 3 en mujeres implica un riesgo anual demasiado alto y la anticoagulación, salvo contraindicación, está justificada en estos casos.⁽⁷⁾ No se recomienda anticoagular valores de 0 y tampoco de 1 punto en mujeres, mientras que varones con valores de 1 punto

y mujeres con 2 puntos, merecen una evaluación cuidadosa y consensuada con el paciente del riesgo beneficio de la opción de anticoagular. La alternativa de antiagregar a estos pacientes tal y como proponían las anteriores guías, ha quedado descartada en la actual debido a nuevas evidencias respecto a la seguridad de los antiagregantes y la aparición de nuevas alternativas a los AVK.⁽⁸⁾

El objetivo del tratamiento antitrombótico en pacientes con valvulopatía es reducir la mayor incidencia de enfermedad tromboembólica que su presencia conlleva. La TAO en pacientes con valvulopatías se realizará con AVK, en nuestro medio con acenocumarol o warfarina. Los nuevos anticoagulantes orales no tienen indicación en la fibrilación auricular asociada a valvulopatía.

Valvulopatías nativas⁽⁹⁾

ESTENOSIS MITRAL

El embolismo sistémico afecta a un 10-20% del conjunto de pacientes con estenosis mitral, con una incidencia del 5% anual y una mortalidad de hasta el 16%. La presencia de Fibrilación Auricular en estos pacientes, consecuencia del crecimiento auricular izquierdo, incrementa el riesgo de embolismo de 3 a

Tabla 2. Escala CHA₂DS₂-VAS_cValoración del riesgo de ictus en la fibrilación auricular: CHA₂DS₂-VAS_c

Factores de riesgo de ictus	Puntuación
Insuficiencia cardiaca/disfunción ventricular	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Ictus/AIT/ evento embólico	2
Enfermedad vascular*	1
Edad 65-74 años	1
Sexo femenino	1

* cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica. Presencia de placa aórtica o carotídea.

Puntuación CHA ₂ DS ₂ -VAS _c	Riesgo AVC/Año
0	Cercano a cero
1	1,3% (1 de cada 77)
2	2,2% (1 de cada 45)
3	3,2% (1 de cada 31)
4	4% (1 de cada 25)

7 veces y esta asociación es tan dramática que, en el mes posterior a la aparición de la FA, hasta en una tercera parte de los casos se produce el primer evento embólico. Después de un primer evento la recurrencia llega a ser de un 10% anual. Esto hace que incluso en ausencia de FA, esté indicado anticoagular con cumarínicos (INR 2-3, excepto en recurrencias: 2,5-3,5) las estenosis mitrales con aurículas izquierdas mayores de 55 mm de diámetro o con historia de embolismo previo. La presencia de calcificaciones valvulares en ausencia de estos otros factores, no es un criterio de anticoagulación.

INSUFICIENCIA MITRAL

La incidencia de embolismo en la insuficiencia mitral es inferior a la de la Estenosis mitral, siendo esta inferior al 3% anual. Esto hace que sólo la aparición de FA en estos pacientes justifique la anticoagulación con cumarínicos, con un INR de entre 2-3.

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

Se trata de una anomalía bastante frecuente, afectando a un 3-6% de la población general. En ausencia de otros factores de riesgo, presenta una incidencia muy baja de embolismo lo que sólo justifica la anticoagulación con cumarínicos (INR: 2,5-3,5) en presencia de AVC previo o de aparición de FA.

ANULOPLASTIA MITRAL

La incidencia de eventos embólicos aunque baja, no es despreciable, especialmente en los tres primeros meses tras la reparación valvular, por lo que se aconseja la anticoagulación (INR 2-3) con cumarínicos durante este periodo. En presencia de AVC previo, FA o presencia de trombos en cavidades cardíacas, también se recomienda anticoagulación a largo término.

VALVULOPATIA AÓRTICA:

En la valvulopatía aórtica aislada en ritmo sinusal la incidencia de embolismo es muy baja, siendo inferior al 1,1% anual y muchos émbolos son calcáreos por lo que no existe indicación para la anticoagulación. La anticoagulación con cumarínicos solamente estaría indicada en las disfunciones severas del ventrículo izquierdo (FE<35%) o tras aparición de FA.

Prótesis valvulares⁽⁹⁾

PRÓTESIS BIOLÓGICAS:

La incidencia de eventos embólicos a largo plazo es muy baja, inferior al 3% anual, especialmente en la sustitución aórtica (inferior al 1% anual). No obstante en los tres primeros meses tras la sustitución esta incidencia aumenta considerablemente, por lo que se aconseja la anticoagulación (INR 2-3) con cumarínicos

durante este periodo. En presencia de AVC previo, FA o presencia de trombos en cavidades cardíacas, también se recomienda anticoagulación a largo término.

PRÓTESIS VALVULARES MECÁNICAS:

La presencia de una válvula mecánica confiere un importante riesgo de TE de origen cardíaco por lo que la anticoagulación deberá mantenerse indefinidamente. El riesgo aumenta en los primeros tres meses tras la implantación, si la prótesis es mitral y si hay otros factores de riesgo que favorezcan el TE. Se han descrito, a pesar de ella, hasta un 2% de eventos anuales. Por ello de forma general se propone aumentar el rango de anticoagulación hasta un de INR de 2,5-3,5. En pacientes de bajo riesgo (sin FA, ni otros factores predisponentes a TE) portadores de ciertas prótesis aórticas (St Jude Medical, On-X, Carbomedics, Medtronic Hall) está recomendado un nivel más moderado de anticoagulación (INR: 2-3)

IV Síndrome coronario agudo

Alrededor de un 1% de los infartos agudos de miocardio presentan un ictus cardioembólico durante la convalecencia. Diversos factores añadidos lo favorecen, como la edad, la hipertensión, la FA, un ictus previo o una fracción de eyección reducida. Los infartos de miocardio en cualquier localización pueden ser la causa de formación de trombos, pero son los de cara anterior extensos con disquinesia los que más frecuentemente se asocian a la formación de trombos intramurales. El desprendimiento de todo o parte de ellos desde las cavidades cardíacas izquierdas puede causar un ictus embólico y por ello la presencia de un trombo documentado intraventricular o un aneurisma ventricular es motivo de anticoagulación. Se recomienda mantener un INR entre 2 y 3 con una duración de uno a seis meses, dependiendo de factores que incrementen el riesgo de sangrado, como si la antiagregación es con uno o más fármacos.⁽¹⁰⁾

Prevención del tromboembolismo venoso

El tromboembolismo que se genera en el árbol venoso profundo es favorecido por diversos factores algunos modificables y otros no. El tromboembolismo venoso (TV) puede generar problemas a nivel venoso periférico (trombosis venosa profunda —TVP—) o viajar por el torrente venoso y alojarse a nivel pulmonar (tromboembolismo pulmonar —TEP—). El objetivo de la TAO en estos pacientes es la prevención primaria o secundaria de estos eventos.

El TV es un trastorno frecuente en la Atención primaria, con una prevalencia estimada de alrededor

de un 3% y una incidencia de 120 a 180 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año. Se puede producir por varias razones: inmovilización prolongada de una extremidad o traumatismo, bien por trastornos congénitos o adquiridos de la coagulación o incluso puede aparecer de manera espontánea sin que se pueda identificar las causa (idiopático o esencial).

Tras un primer episodio el tratamiento con TAO se debe mantener de 3 a 6 meses o hasta confirmación de la resolución del TV si se ha solucionado la causa que lo motivó.

Sin embargo, la mayoría de pacientes que reciben TAO en atención primaria no lo hacen para el tratamiento del primer episodio, ya que normalmente se hace cargo de este y del estudio posterior el servicio de hematología, debido a la alta probabilidad de recidivas en el primer año y porque normalmente, una vez suspendida la anticoagulación, y a no ser que haya un agente causal muy evidente, se hace un estudio hospitalario de los factores que pueden producir la hipercoagulabilidad. (déficit de antitrombina III o de las proteínas C y S, síndrome antifosfolípido, presencia del factor V Leiden, mutación del gen de la protombina, altos niveles de homocisteína...). Los pacientes a los que se les identifiquen factores no modificables favorecedores de la formación del TV deberán seguir tratamiento la mayoría de las veces de manera indefinida y habitualmente es la atención primaria quien se responsabiliza del TAO.

CONTRAINDICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN

Las consecuencias de la enfermedad tromboembólica suelen ser devastadoras y en muchos casos incapacitantes o mortales. Por ello, los motivos para no anticoagular a un paciente que se puede beneficiar de TAO deben estar claramente justificados y se deberá evaluar cuidadosamente el riesgo/beneficio de no iniciarla o retirarla.

Las contraindicaciones se describen en la tabla 3.^(11,12)

Para evaluar el riesgo de sangrado (que no para contraindicar la TAO), se recomienda usar la escala HASBLED (tabla 4) que sirve para identificar y actuar sobre los posibles factores que incrementen el riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados. Una puntuación superior a 3 se relaciona con alto riesgo de sangrado y se deben extremar los esfuerzos en este subgrupo de población para evitar eventos hemorrágicos (intensificar controles INR, suspender medicamentos gastrolesivos, etc).^(13,14)

Tabla 3. Contraindicaciones de la Anticoagulación oral.

ABSOLUTAS

- Hipersensibilidad/Alergia.
- Gestación (AVK en primer trimestre por riesgo de malformaciones).
- Procesos hemorrágicos activos.
- Diatesis hemorrágicas graves.
- Hemorragia intracraneal reciente.

RELATIVAS

- Falta de cooperación por parte del paciente o de supervisión (deterioro cognitivo, enfermedad mental, alcoholismo...).
- Enfermedades que comporten riesgo inasumible de caídas (trastornos de la marcha, síncope, convulsiones, alcoholismo...).
- Gestación. (AVK en tercer trimestre por riesgo de sangrado durante el parto).
- Malabsorción intestinal severa.
- Diátesis hemorrágica i/o discrasias sanguíneas hemorrágicas (trombocitopenia, hemofilia, leucemia, púrpura).
- Intervenciones quirúrgicas recientes (o previstas) del sistema nervioso central u oftalmológicas.
- Úlcera gastroduodenal activa.
- Hemorragias en los últimos 6 meses del tracto gastroduodenal, urogenital o respiratorio.
- Hemorragia cerebrovascular entre 2 semanas y 2 meses.
- Pericarditis con derrame pericárdico, endocarditis lenta.
- Hipertensión arterial no controlada (TAS > 160 mm Hg).
- Insuficiencia hepática y/o renal grave.
- Amenaza de aborto o aborto incompleto.
- Retinopatía hemorrágica.

Tabla 4. Características de la Escala HAS-BLED.

Letra	Característica clínica*	Puntos
H	Hipertensión	1
A	Función renal y hepática alteradas (un punto cada una)	1 o 2
S	Accidente cerebrovascular	1
B	Sangrado	1
L	INR lábil	1
E	Edad avanzada (> 65 años)	1
D	Fármacos o alcohol (un punto cada uno)	1 o 2
		Máximo 9 puntos

INR: razón normalizada internacional.

* «Hipertensión» se define como presión arterial sistólica > 160 mmHg. «Función renal alterada» se define como la presencia de diálisis crónica o trasplante renal o creatinina sérica $\geq 200 \mu\text{mol/l}$. «Función hepática alterada» se define como enfermedad hepática crónica (p. ej., cirrosis) o evidencia bioquímica de trastorno hepático significativo (p. ej., bilirrubina > 2 veces el límite superior normal, en asociación con aspartato aminotransferasa/alaninaminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 veces el límite superior normal, etc.). «Sangrado» se refiere a historia previa de sangrado y/o predisposición al sangrado, p. ej., diátesis, anemia, etc. «INR lábil» se refiere a valor de INR inestable/elevado o poco tiempo en el intervalo terapéutico (p. ej., < 60%). «Fármacos o alcohol» se refiere al uso concomitante de fármacos, como antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de alcohol, etc.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL: FÁRMACOS

En los centros penitenciarios y para evitar un mal uso de los mismos, los anticoagulantes forman parte del grupo de fármacos que requieren observación directa de su ingesta por personal cualificado (TDO). Esto garantiza en esta población una co-

recta adherencia al tratamiento, factor poco o mal controlado a nivel de la población general en el que los olvidos de dosis o sobredosificaciones constituyen una de las causas más frecuentes de alteraciones del INR.

Existen dos grupos de anticoagulantes orales: los AVK i los ACOD. Resumimos a continuación sus características más importantes:

Fármacos antivitamina K (AVK) ⁽¹¹⁾

Los AVK inhiben la síntesis de los factores dependientes de la vitamina K, concretamente los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S. Como que la vitamina K es la responsable de que estas moléculas pasen de precursores inactivos a proteínas activas, mediante su inhibición se consigue actuar en la cascada de la coagulación dificultando la formación de fibrina y por consiguiente del trombo. Esto hace que todos ellos tengan en común que su efecto se revierte mediante la administración de Fitomenadiol (Vitamina K)

Existen varios AVK. El Dicumarol es la molécula original, a partir de la cual se extrajeron diversos preparados de síntesis. La Warfarina es la más utilizada en los países anglosajones y, por tanto, la protagonista de la mayor parte de publicaciones sobre anticoagulantes orales y presente en el mundo. En España se comercializa con el nombre de Aldocumar® con las presentaciones de 1, 3, 5 y 10 mg.

El acenocumarol o nicumalone es el anticoagulante más difundido en España. Recibe el nombre de Sintrom® y tiene dos presentaciones de 4 mg y de 1 mg (Sintrom4® y Sintrom Uno®).

La farmacocinética del acenocumarol y la warfarina es similar solo se diferencian en el periodo de inicio de acción y en la vida media de eliminación, que son mayores para la warfarina (4-5 días frente a los 2-3 días del Acenocumarol)

Existen otras moléculas como la fluindiona (Previscan®) utilizada en Francia o el Femprocuron y el Acetato de etilo de vida media más corta y que usados en otros países de Europa.

Los pacientes que toman AVK requieren controles periódicos y ajustes continuos de dosis (DTS) en base a la variabilidad de su INR y presentan numerosas interacciones con fármacos y alimentos, con la

consiguiente repercusión en la calidad de vida de estos pacientes.

Fármacos anticoagulantes de acción directa (ACOD) ^(15, 8, 16, 17, 18, 19)

Los hasta ahora conocidos como ‘nuevos anticoagulantes orales’ (“NACOs” o más correctamente “ACODs”) son inhibidores directos de la trombina (Dabigatran) o del factor X activado (Rivaroxaban, Apixaban y Edoxaban), pueden administrarse a dosis fijas y no precisan de monitorización sistemática ni ajuste de dosis para asegurar su eficacia y su seguridad. Entre sus indicaciones se encuentra la profilaxis de la tromboembolia venosa en cierta cirugía ortopédica, el tratamiento y prevención de la tromboembolia de origen venoso (TVP y TEP), y la prevención del ictus en pacientes con FA no valvular (FA en ausencia de estenosis mitral moderada/severa o de prótesis mecánica cardiaca). Las pruebas de laboratorio disponibles no indican con exactitud el grado de anticoagulación que producen, y además éste varía en función del intervalo entre dosis. Por ello es necesario tener en cuenta las posibles, aunque escasas, interacciones farmacológicas y la función renal del paciente. Debido a sus propiedades farmacocinéticas están contraindicados en la insuficiencia Renal con Clcr <15 ml /min (Clcr <30 ml /min en el caso de Dabigatran) y hepática grave (asociada a coagulopatía). Esto condiciona que dependiendo de la situación clínica del paciente se deban comprobar con más o menos regularidad estos parámetros en analíticas de control. Todos ellos disponen de al menos dos presentaciones posológicas para adaptarse al riesgo hemorrágico del paciente, que será determinado esencialmente por su función renal y en algunos casos por la edad, el peso o la presencia de fármacos potenciadores de su efecto (Tabla 5).

Tabla 5. Resumen de las diferentes posologías de los ACOD.

Indicación	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN	EDOXABAN
Profilaxis de la tromboembolia venosa en cirugía ortopédica: prótesis de cadera/ rodilla	Inicio 110mg c/24h Luego 220mg c/24h DR: Inicio 75mg LUEGO 150mg c/24h	10 mg c/24h	2,5mg c/12h	30 mg c/24h
Tratamiento de la TVP/ TEP y prevención de recurrencias	150 C/12h	Inicio:15mg/12h Luego: 20 c/24h DR: 15 c/24h	Inicio: 10mg/12h Luego: 5mg/12h (>6 meses:2,5mg c/12)	60 mg c/24h DR: 30 mg c/24h
Prevención del ictus cardioembólico/ ES en pacientes con FA	150 MG c/12h DR: 110 MG c/12h (75 mg en EE.UU.)	20mg c/24h DR: 15mg c/24h	t5mg c/12h DR: 2,5mg c/12h	60 mg c/24h DR: 30 mg c/24h

DR: Dosis reducida (según riesgo hemorrágico para cada producto)

En los Estudios de no inferioridad en los que se comparaban con Warfarina, solo demostraron reducir el riesgo de AVC isquémico Dabigatran 150 mg y Apixaban mientras que Dabigatran 110 mg, Apixaban y Edoxaban reducen el riesgo de Hemorragia mayor. Todos los ACOD reducen de forma significativa el AVC hemorrágico, aunque en el caso concreto de hemorragias de origen digestivo los pacientes tratados con Dabigatran 150, Rivaroxaban o Edoxaban 60 mg parecen sufrir más episodios que los tratados con warfarina.

DABIGATRAN (Pradaxa®):⁽¹⁶⁾

Posee una acción muy específica y selectiva sobre la trombina, tanto libre como unida al trombo. Se administra por vía oral, a dosis fija, una o dos veces al día, según sea la indicación (en FA siempre dos veces al día). Su inicio de acción es rápido, entre 3 y 6 horas. Tiene una vida media de 14 a 17 horas y se elimina, en un 80%, por vía renal. En Europa tiene comercializada las dosis de 110 y 150 mg, que son usadas en base a la indicación, a la presencia de fármacos que potencien su acción (como el Verapamilo) a la edad, el riesgo hemorrágico y la función renal del paciente. Está contraindicado en la insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml / min) y no ha demostrado interferencias con otros fármacos de uso común. Recientemente se ha autorizado en Europa un agente reversor de su efecto de uso hospitalario. A diferencia de los otros ACOD, es dializable.

RIVAROXABAN (Xarelto®)⁽¹⁷⁾

Es un inhibidor potente y selectivo del factor Xa. Se administra a dosis fijas por vía oral una vez al día (o dos veces en el caso de las primeras semanas del tratamiento del TEP y la TVP). Existen cuatro dosis comercializadas de 2,5 10, 15 y 20 mg (estas dos últimas únicas autorizadas en la FA) que, como en el caso anterior, se usaran dependiendo de la indicación y del riesgo hemorrágico. Contiene lactosa, se recomienda ingerir el comprimido con alimentos y se puede triturar. El pico de acción se alcanza a las 2-4 horas, y tiene una vida media de 5-9 horas. Una tercera parte del fármaco se elimina por vía renal sin metabolizar (el resto metabolizada por vía biliar y renal). Está contraindicado en la insuficiencia renal terminal (Clcr <15 ml / min) y se debe usar a dosis bajas y con precaución en Clcr de entre 15 y 30 ml / min.. Como los otros ACOD su efecto anticoagulante no se puede cuantificar con exactitud, pero se sabe que prolonga el tiempo de protrombina y reduce el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA). No se dispone de agente reversor en la actualidad, pero en hemorragias severas puede ser útil la administración de complejo protombínico.

APIXABAN (Eliquis®) ^(18,21)

Es un inhibidor selectivo y reversible del factor Xa. Es de absorción oral, contiene lactosa y la ingesta de alimentos no afecta a su absorción. Su pico plasmático se alcanza las 3h y su semivida puede oscilar entre 8 y 15h. Se administra dos veces al día y tiene comercializadas las dosis de 2,5 y 5 mg, que se usaran de según el riesgo hemorrágico del paciente. Está contraindicado en la insuficiencia renal terminal (Clcr <15 ml / min) y se debe usar a dosis bajas y con precaución en Clcr de entre 15 y 30 ml / min . Aproximadamente el 25% se excreta vía renal, mientras el resto lo hace vía digestiva. La alteración de las pruebas de hemostasia es similar a la que produce el Rivaroxabán. Carece de agente reversor ; la administración de concentrado de factores de complejo protrombínico puede ser de utilidad en caso de hemorragia severa.

EDOXYABAN (Lixiana®) ⁽¹⁹⁾

Su mecanismo de acción también consiste en la inhibición directa, rápida (1-2 horas) y reversible del factor X activado y su excreción es del 50% por vía renal. No contiene lactosa Hay tres dosis disponibles: 15, 30 y 60 mg y su administración es siempre una vez al día dejando la dosis de 30 mg para los pacientes de mayor riesgo hemorrágico o que tomen fármacos que aumenten considerablemente su efecto (Dronedarona, Ciclosporina , Eritromicina). Ha sido evaluado y aprobado para la prevención del tromboembolismo venoso y para la prevención del ictus cardioembólico en la FA. La alteración de las pruebas de hemostasia es aparentemente similar a las que producen los otros dos fármacos inhibidores del Xa y también dispone de agente reversor.

Elección del anticoagulante en pacientes con fa no valvular que requieren tratamiento anticoagulante oral ⁽²⁴⁾

Considerando los datos de eficacia y seguridad evaluados por las autoridades reguladoras europea sobre los ACOD y las potenciales ventajas e inconvenientes asociados a su uso respecto a los AVK, el sistema nacional de salud (SNS) ha publicado las siguientes recomendaciones para la elección del tipo de anticoagulante:

Situaciones en las que los AVK son los recomendados en el marco del SNS

- Pacientes ya en tratamiento con AVK y buen control de INR. En estos pacientes no se recomienda cambiar a ACOD.
- Nuevos pacientes con fibrilación auricular no valvular en los que esté indicada la anticoa-

gulación. En estos casos se recomienda iniciar AVK, salvo que exista algún criterio justifique iniciar con ACOD

- Fibrilación auricular con afectación valvular; los AVK son los anticoagulantes orales de elección.

Situaciones en que los ACOD pueden considerarse una opción terapéutica en el marco del SNS

- Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso de acenocumarol o warfarina.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia intracranial (HIC)
- Pacientes con ictus isquémico que presenten criterios clínicos y/o de neuroimagen de alto riesgo de HIC
- Pacientes en tratamiento con AVK que sufran episodios tromboembólicos graves a pesar de un buen control de INR.
- Pacientes que han iniciado tratamiento con AVK en los que no es posible mantener un control de INR dentro de rango (2-3) a pesar de un buen cumplimiento terapéutico. Se considera control subóptimo un tiempo en rango terapéutico inferior al 65% del total, calculado por el método de Rosendaal en los últimos 6 meses.
- Imposibilidad de acceso al control de INR convencional.

MANEJO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL CON FÁRMACOS ANTIVITAMINA K ^(11, 12)

Inicio del tratamiento

En el inicio del tratamiento con derivados de la cumarina no se utilizarán dosis de carga y según el fármaco, acenocumarol o warfarina, la edad del paciente y su estado de nutrición se hará con una u otra dosis. El primer control de INR será al cuarto o sexto día:

1.1. Si pautamos acenocumarol iniciaremos con 3 mg /día (21 mg/sem) en menores de 80 años o 2 mg/día (14 mg/sem) en mayores de 80 años o en pacientes

malnutridos, durante 3 días. El primer control se hará al cuarto día y el segundo dependerá del resultado del INR. Si no estuviera en rango se haría a los 3 o 4 días y si lo estuviera a los 6 u 8 días.

1.2. Si el fármaco pautado es warfarina se iniciará con 5 mg/día (35 mg/sem) en pacientes menores de 80 años o 3 mg/día (21 mg/sem) en mayores de 80 años o malnutridos durante 5 días con el primer control al sexto día. El segundo control se hará a los 5 días si está fuera de rango y entre los 6 y 8 si está en rango.

En este primer control se aplicará la modificación de dosis como se expone en la tabla 7, doblando el porcentaje sugerido.

Habrá que matener el tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) hasta que el paciente presente un INR en rango.

Continuación del tratamiento anticoagulante oral con fármacos antivitaminas K ⁽¹²⁾

El INR objetivo depende de la patología por la que se indica la prevención de la enfermedad tromboembólica, pudiendo ser, tal como se ha comentado anteriormente, entre 2 y 3 o entre 2,5 y 3,5.

De todas formas se puede aceptar como buen control aquel INR que corresponde al objetivo +/- el 10% (1,8-3,3). Éste INR no comportará cambios en la dosificación cuando se obtiene de forma aislada, pero si cuando se repite en más de una determinación seguida.

Al encontrar un INR fuera de rango, antes de variar la dosis de cumarínico, habrá que interrogar errores en la toma, olvido o duplicado, cambios en la medicación habitual, enfermedades intercurrentes, cambios en la dieta o ingesta de alcohol.

En la tabla 7 se resume la actitud a seguir ante los distintos resultados de INR:

Si el INR obtenido es superior a 7 hay que diferenciar la actitud según sea tratamiento con acenocumarol o warfarina por la diferente vida media de cada fármaco:

2.1.1. Acenocumarol: suspender la anticoagulación y nuevo control en 24-48 horas. En el caso de presencia de sangrado activo administrar vitamina K oral (0,3 o 0,5 cc) si es leve con nuevo control a las 24 horas y cuando el sangrado sea moderado o grave remitir a Urgencias Hospitalarias.

Tabla 6. Inicio tratamiento con dicumarínicos

	<80 años	>80 años o malnutrición	Días	Día control
Acenocumarol	3 mg/día (21 mg/sem)	2 mg/día (14 mg/sem)	3 días	4º día
Warfarina	5 mg/día (35 mg/sem)	3 mg/día (21 mg/sem)	5 días	6º día

2.1.2. Warfarina: en este caso siempre se administrará vitamina K (0,3 o 0,5 cc) y se remitirá a urgencias dependiendo de la presencia de sangrado. Si es moderado o grave se pedirá valoración en urgencias y si se trata de un sangrado leve no y se repetirá control en 24-48 horas.

COMPLICACIONES Y SITUACIONES ESPECIALES

Olvido de dosis ^(11, 25, 26)

Cuando algún paciente olvida la toma a la hora habitual, si se acuerda el mismo día, deberá tomar dicha dosis, si se acuerda al día siguiente apuntará el olvido y tomará dosis correspondiente a aquel día.

Si correspondiera descansar algún día de la semana y se olvida descansará al día siguiente.

Aquellos pacientes que no toman la misma dosis cada día cuando se confundan deberán corregir la dosis al día siguiente.

Interacciones farmacológicas y dietéticas

Fármacos AVK

Farmacológicas ⁽¹¹⁾

Son muchas las interacciones farmacológicas de esta familia. La mayoría de los estudios están hechos con warfarina pudiéndose extrapolar muchas de ellas al acenocumarol.

Tabla 7. Actitud a seguir según INR

Resultado INR	Conducta a seguir	Siguiente control
<1,5	Aumentar 20 %	7 días
1,5 – 1,7	Aumentar 10 %	14 días
1,8 – 3,2	Mantener dosis	28 días
3,3 – 4,9	Disminuir 10 % dosis	14 días
5,0 – 7,0	Disminuir 20 % dosis No tomar dosis del día	7 días

Los mecanismos son múltiples: el catabolismo de los factores de la coagulación por parte de las hormonas tiroideas, interferencia en la síntesis de factores de la coagulación por los anticonceptivos y tiazidas, aumento de la conjugación hepática por las hormonas tiroideas, aumento de la afinidad a receptores de los ACO también por la hormonas tiroideas, desplazamiento de proteínas plasmáticas por las sulfonilureas o acción sobre la flora intestinal productora de vitamina K o sobre su absorción por parte de los aminoglucósidos.

Los anticoagulantes también pueden interferir en la acción de otros fármacos como sucede con las sulfonilureas aumentando la posibilidad de hipoglucemias al usarse concomitantemente con dicumarínicos.

Como regla general, ante la posibilidad de una interacción relevante, habrá que hacer controles de INR para ajustar la dosis siempre que se inicien nuevos fármacos, se retiren o se modifiquen dosis.

Debemos considerar dos situaciones: tratamientos para enfermedades crónicas y agudas.

Enfermedades crónicas: podríamos considerar que no hay interacciones pues si se altera el INR se ajustará la dosis de AVK. Es por este motivo que se recomienda introducir el nuevo fármaco 3-4 días antes del control de INR y así se podrá ajustar la dosis de dicumarínico. Esta misma práctica también se seguirá cuando se retire un fármaco.

Enfermedades agudas: se intentará administrar fármacos sin interacciones o con las mínimas posibles. De todas formas siempre se pueden hacer controles de INR y modificar dosis si fuera necesario.

En la siguiente tabla encontramos aquellos fármacos que no interfieren de forma relevante.

Dieta ⁽¹¹⁾

La acción de los dicumarínicos es disminuir la activación de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Esta vitamina se obtiene de la dieta y de la producción en la flora intestinal. Si varía la aportación cambia la eficacia del tratamiento.

Hay estudios que demuestran que una dieta muy rica en vitamina K (superior a 250 mcg/día) frente a una dieta con una aportación controlada de vitamina K produce un descenso importante del INR, aumentando el riesgo tromboembólico. Por este motivo que se recomienda a los pacientes en tratamiento con fármacos AVK una aportación estable de vitamina K (65 a 80 mcg/día). Si se produce una variación en la dieta por algún motivo habrá que tener presente la posibilidad de variaciones en el INR y por tanto pudiera ser necesaria la de dosis del dicumarínico.

El consumo crónico de alcohol disminuye los efectos de la warfarina. Cuando hay una hepatopatía de base éste actúa como un potenciador.

Las variaciones del consumo de bebidas alcohólicas pueden dificultar en control del tratamiento haciéndolo muy difícil. De todas formas no hay que suprimir un consumo moderado de éstas.

Preparados de herboristería ⁽¹¹⁾

De manera general no se recomiendan los productos de herboristería por el riesgo de interferencia en muchas ocasiones difícil de establecer.

Tabla 8. Fármacos recomendados con AVK

Fármacos recomendados con AVK		
Antiinflamatorios: Diclofenaco Ibuprofeno, fenoprofeno Nabumetona Celecoxib, rofecoxib Glucocorticoides	Antibióticos y antiparasitarios: Amoxicilina Amoxicilina+ác Clavulámico Cloxacilina Josamina Ofloxacina Norfloxacina Mebendazol Ác. Pipemídico	Hopotensores y vasodilatadores Nifedipino Nitritos (todos) Verapamilo Atenolol, propranolol Metildopa Prazosina Captopril, enalapril Irbesartan, losartan Bisoprolol, carvedilol
Analgésicos: Paracetamol Dextropropoxifeno Codeína i dihidrocodeína Tramadol	Antogotosos: Alopurinol Colquicina	Cadiotónicos, diuréticos i asociados: Glucósidos cardíacos (todos) Diuréticos (todos) Potasio
Ansiolíticos: Benzodiazepinas	Antihistamínicos: Todos	Laxantes: Lactulosa Supositorios de glicerina
Antidepresivos: Mianserina Amitriptilina Venlafaxina Duloxetina	Antimigrañosos: Ergotamina Triptanes	Hipoglucemientes: Insulinas Abtidiabéticos orales (todos menos sulfunilureas)
Antiácidos: Almagato Magaldrato Pantoprazol	Antiparkinsonianos: Levodopa Biperideno	Otros: Bifosfonatos Sildenafil Anticonceptivos
Antitusígenos: Codeína Dextrometorfano	Antitusígenos: Codeína	
	Mucolíticos: Sin asociaciones, todos	
	Broncodilatadores: Todos	

Anticoagulantes directos ^(15, 23)

A diferencia de los AVK los inhibidores directos tienen presentan pocas interacciones farmacológicas con la dieta. De todas formas hay que tener presente que estos fármacos son el sustrato de la gp-P y que los anti Xa se metabolizan, en parte, por el citocromo P450 3A4 pudiendo presentar interacciones por estos motivos.

Los inductores de la gp-P pueden disminuir la concentración plasmática de los ACOD por lo que no se recomienda la administración concomitante con rifampicina, carbamacepina o fenitoína.

Los inhibidores de la gp-p podrán aumentar las concentraciones de ACOD por lo que hay que administrarlos con precaución. Están contraindicados los antimicóticos imidazólicos (ketoconazol, itraconazol,

...). El dabigatran esta contraindicado con ciclosporina y tacrólimus.

No hay que administrar junto a inhibidores de la proteasa (ritonavir) dabigatran, rivaroxaban o apixaban.

Habrá que reducir la dosis de dabigatran al administrarlo conjuntamente con verapamilo. La dronedarona aumenta hasta un 100% la actividad del dabigatran por lo que no se recomienda su uso concomitante al igual que con el rivaroxaban.

Actitud ante las hemorragias ^(8, 11, 27, 28)

Al pautar el tratamiento anticoagulante aunque ya se ha tenido en cuenta el riesgo de hemorragia con la escala HASBLED, será importante intentar actuar sobre los factores que pueden favorecer el sangrado.

La actitud a tomar ante las hemorragias dependerá de la importancia y de la localización del sangrado.

Diferenciaremos e tipos de hemorragia:

Hemorragias poco significativas, donde podemos encontrar la pequeñas hemorragias y las de menor importancia.

Se entienden como pequeñas hemorragias pequeños sangrados gingivales, nasales, hematomas cutáneos, menstruación más abundante de lo normal. En estos casos se recomienda control evolutivo y realización de INR de forma opcional.

Dentro de las hemorragias de menor importancia podemos encontrar epistaxis no severas, hemorragias subconjuntivales, equimosis grandes y espontaneas en localizaciones no peligrosas. Según la intensidad y localización se suspenderá la anticoagulación oral (AVK o ACOD) uno o dos días o hasta que del INR sea inferior a 2 y se continuará después con la dosis habitual previa determinación de INR.

Cuando la suspensión sea superior a un día habrá que valorar la posibilidad de administrar heparina.

Hemorragias importantes no peligrosas para la vida o moderadas

Entre éstas encontramos las epistaxis o gingivorragias de repetición, hematuria, equimosis grandes y espontaneas, ...En estos casos es obligada la determinación de INR en el caso de toma de AVK. Se administrará tratamiento de soporte, reemplazamiento de fluidos, transfusión sanguínea, tratamiento de la causa de sangrado (por ejemplo gastroscopia) y considerar la administración de vitamina K en caso de fármacos AVK o considerar carbón activado si la ingesta de ACOD fuera reciente.

Hemorragias graves o con riesgo vital

Cefalea brusca espontánea o cualquier signo de focalidad neurológica que pueda indicar sangrado intracraneal, sangrado digestivo severo expresado como melenas o hematemesis, sangrado respiratorio como hemoptisis, Se trata de urgencias hospitalarias y habrá que añadir al tratamiento sintomático cuando sea necesario, vitamina K endovenosa (fármacos AVK), concentrados de complejo protrombótico, plasma fresco congelado y reemplazamiento de plaquetas.

En el caso de los ACOD considerar los antídotos específicos, Idarucizumab, ya comercializado en nuestro país, para el Dabigatran o el Andexanet alpha para los inhibidores directos del factor Xa, aún en estudios pre comercialización.

Inyectables y vacunas ^(11, 12, 30)

La vía de elección será siempre la subcutánea. La vía intramuscular (IM) se intentará evitar siempre que sea posible. Si fuera necesaria dicha vía se recomienda la administración en la zona media del músculo deltoides o en la cara externa del cuádriceps en caso de deltoides atróficos, no en glúteo. El volumen máximo a administrar será de 3 ml y cuando se requiera mayor volumen se repartirá entre los dos deltoides.

Será recomendable un INR previo en rango terapéutico en los 3 días anteriores y hacer compresión en el punto de inyección entre 8 y 10 minutos posteriormente.

En referencia a la administración de vacunas se recomienda la vía subcutánea (SC) profunda (45 grados) o IM en deltoides. La vacuna antigripal puede administrarse IM llegándose a encontrar menos efectos secundarios que cuando se administra SC en un grupo reducido de pacientes. ⁽²⁹⁾

Cuando hay que administrar medicaciones especiales como hormonas que requieren agujas de gran diámetro i administración subcutánea, siempre que no exista alternativa, habrá que comprobar el INR i si está en margen terapéutico administra-la haciendo compresión entre 15 y 20 minutos en el punto de punción una vez administrada.

Extracciones dentales i otros procedimientos odontológicos ^(11, 12, 32, 33, 34)

Como recomiendan la mayoría de guías de manejo de los anticoagulantes orales y también el metaanálisis de Yang et al, no hay un mayor riesgo de sangrado en los pacientes sometidos a una extracción dental hayan o no discontinuado el tratamiento anticoagulante oral. ⁽³¹⁾

En el caso de los fármacos AVK será necesario la realización de un INR previo, 24 horas antes, para comprobar que esta en márgenes terapéuticos.

En los pacientes que siguen tratamiento con ACOD, actualmente, no hay suficiente conocimiento para establecer unas recomendaciones con un alto nivel de evidencia. En el caso que nos ocupa la mayoría de la bibliografía consultada, al ser un procedimiento de bajo riesgo, recomienda limitar las extracciones a un máximo de 2 o 3 y no suspender el tratamiento anticoagulante. Si que recomienda realizar la intervención unas 12 horas después de la última dosis i no tomar la siguiente dosis de ACOD hasta asegurar una buena hemostasia, alrededor de 6 horas después.

Para disminuir la hemorragia en la zona de extracción la compresión de la zona tendrá que durar más tiempo del habitual y se utilizará ácido tranexámico, en algunas ocasiones se puede ser necesaria una sutura

hemostática y siempre compresión con gasa empapada con ácido Tranexámico durante 30 minutos.

Posteriormente a la intervención se recomendará enjuagarse durante 2 minutos con una ampolla de ácido tranexámico cada 6 horas aún en ausencia de sangrado y seguir una dieta blanda i evitar comidas i bebidas calientes durante 48 horas.

Anticoagulantes ante exploraciones complementarias y cirugía ^(12, 22, 35)

La suspensión de la TAO y sustitución por HBPM como terapia puente era la actitud recomendada, pero las últimas ediciones de las guías de práctica clínica dejan muy clara esta actitud para aquellos pacientes en que el riesgo trombótico es alto y el hemorrágico de la exploración o intervención también pero cuando éste es bajo o moderado cada vez se recomienda menos; sobretodo después de la publicación en agosto de 2015 del estudio Perioperative Brinding Anticoagulation in Patients wiht Atrial Fibrillation donde se demuestra que la terapia puente con HBPM durante el perioperatorio no se asocia con una reducción del ictus y/o embolismo sistémico y si con un aumento significativo del riesgo de hemorragia.⁽³⁵⁾

Para decidir la actitud a seguir hay que tener en cuenta el riesgo trombótico del paciente y el riesgo hemorrágico de la intervención o del procedimiento.

El riesgo trombótico del paciente se puede observar en la siguiente tabla según la indicación de la TAO sea por la presencia de una válvula cardíaca mecánica, fibrilación auricular no valvular o tromboembolismo venoso.

El riesgo hemorrágico de los procedimientos quirúrgicos se resume en la siguiente tabla.

En la tabla 11 se expresa el riesgo hemorrágico de los procedimientos endoscópicos más comunes.

Teniendo en cuenta los riesgos expresados en la tablas anteriores y su combinación se pueden tomar las siguientes decisiones:

Pacientes en tratamiento con AVK ⁽¹²⁾

No suspensión: se hará INR en las 24 horas previas al procedimiento o intervención para asegurar que se encuentra en rango terapéutico.

Suspensión y reinicio: se retirará el tratamiento con acenocumarol 3 días antes de la intervención o 5 si tomara warfarina sin añadir HBPM. Se reiniciará la pauta de AVK el mismo o al siguiente día del procedimiento en riesgo hemorrágico moderado o cuando el curso post-operatorio lo permita en los procedimientos con riesgo hemorrágico alto. Se iniciará con la pauta habitual del paciente y al 4º o 6º día, según sigan tratamiento con acenocumarol o warfarina, se hará control de INR actuando según resultado.

Siempre será necesario valorar la posibilidad de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa habitual a partir de las 6-12 horas post intervención.

Terapia puente: se retirará el tratamiento con acenocumarol 3 días antes del procedimiento (5 en caso de warfarina) añadiendo tratamiento con HBPM.

En el caso de acenocumarol la última toma será el día -5 y el día -3 se iniciará tratamiento con HBPM a dosis terapéutica hasta 24 horas antes de la intervención y el día +1, si las circunstancias lo permiten, se empezará el acenocumarol junto a HBPM a dosis terapéuticas hasta encontrar INR en rango terapéutico a los 4 días o más adelante.

Tabla 9. Estratificación del riesgo trombótico.

RIESGO	Válvula cardíaca mecánica	Fibrilación Auricular	Tromboembolismo venoso
ALTO	Prótesis mitrales Prótesis aórtica de bola o disco pivotante Ictus o AIT < 6 meses	CHADS > 5 Ictus o AIT reciente (< 3 meses) Valvulopatía reumática	ETEV (TVP y/o TEP) reciente (< 3 meses) Trombofilia de alto riesgo
MODERADO	Prótesis aórtica de doble disco asociada a 1 o más: -Fibrilación auricular -Insuficiencia cardíaca -Ictus/AIT -Diabetes -HTA -> 75 años	CHADS>3	ETEV < 1 año ETEV recurrente Otras trombofilias Cáncer activo (6 últimos meses o en tto. paliativo)
BAJO	Prótesis aórtica bivalva sin otros factores de riesgo	CHADS ≤ 2 (sin ACV)	1 único episodio de ETEV >1 año

Tabla extraída del Protocolo de maneig de la TAO amb Fàrmacs antivitaminà K, Àrea Inegral de Salut Barcelona Esquerra, Consorci Sanitari de Barcelona

Tabla 10. Riesgo hemorrágico de los procedimientos quirúrgicos.

ALTO	C. cardíaca Neurocirugía C. ortopédica C. mayor abdominal C. oncológica mayor Punción lumbar Biopsia hepática Biopsia renal	Nefrostomía percutánea Nefrolitotomía percutánea C. Vascular mayor C. vesicoprostática C. plástica reconstructiva C. Torácica Ablación FA
MODERADO	Implantación marcapasos Ablación TPSV Estudio electrofisiológico Conizaciones C. de la incontinencia urinaria C. reparadora uretral Toracocentesis, Paracentesis Extracciones dentales múltiples, cordalectomia, implantes, c. Periodontal, c. oral	
BAJO	Exéresis de lesiones cutáneas C. menor peneoescretal C. de cataratas (con anestesia no retrobulbar) Higiene bucodental, raspado gingival, odontología conservadora, exodoncia simple Colocación vías centrales Infiltraciones de partes blandas i intrarticulares periféricas PAAF tiroides y ganglionares	

Tabla extraída del Protocol de maneig de la TAO amb Fàrmacs antivitaminas K, Àrea Inegral de Salut Barcelona Esquerra, Consorci Sanitari de Barcelona.

Tabla 11. Riesgo hemorrágico de los procedimientos endoscópicos.

ALTO	Polipectomía de colon o gástrica > 5 mm Coagulación o ablación con láser Papilotomía endoscópica Dilataciones neumáticas o con bujías de estenosis benignas o malignas Colocación de PEG PAAF guiada por endoscopia RTU prostática RTU tumores vesicales
MODERADO	Biopsia transbronquial Biopsia prostática transrectal Ureterorenoscopia Litotricia con láser
BAJO	Gastroscofia y colonoscopia Biopsia endoscópica Polipectomía endoscópica < 5 mm (gástrica o de colon) ERCP diagnóstica i colocación de stens biliares (sin papilotomía) Ecografía endoscópica Cistoendoscopia diagnóstica

Tabla extraída del Protocol de maneig de la TAO amb Fàrmacs antivitaminas K, Àrea Inegral de Salut Barcelona Esquerra, Consorci Sanitari de Barcelona.

Tabla 12. Anticoagulantes ante exploraciones complementarias y cirugía.

PACIENTE	INTERVENCIÓN		
	Riesgo hemorrágico bajo	Riesgo hemorrágico moderado	Riesgo hemorrágico alto
Riesgo trombotico bajo	No suspensión	Suspensión y reinicio	Suspensión y reinicio
Riesgo trombotico moderado	No suspensión	Suspensión y reinicio	Suspensión y reinicio
Riesgo trombotico alto	No suspensión	Terapia Puente	Terapia Puente

Tabla extraída del Protocolo de maneig de la TAO amb Fàrmacs antivítamina K, Àrea Inegral de Salut Barcelona Esquerra, Consorci Sanitari de Barcelona.

Aquellos pacientes que siguen tratamiento con warfarina la última dosis será el día -6 i se empezará la HBPM el día -3. El primer control post-intervención será al 6º día.

Pacientes en tratamiento con ACOD (20, 22, 24, 32, 33)

En este caso no es posible establecer unas recomendaciones con alto nivel de evidencia, actualmente se basan en recomendaciones de expertos o en directrices publicadas por grupos de trabajo o sociedades científicas.

En el caso de los fármacos inhibidores directos el tiempo de suspensión, cuando proceda estará relacionado, además de con el riesgo hemorrágico de la intervención o procedimiento y trombotico, con la función renal del paciente.

No suspensión: se procurará realizar el procedimiento unas 12 horas después de la última toma y se la tomará siguiente dosis una 6 horas después de la intervención o procedimiento.

Suspensión y reinicio: en los procedimientos de moderado o alto riesgo de hemorragia se recomendará suspender el fármaco. El momento de la suspensión dependerá del riesgo de hemorragia, del fármaco y de la función renal del paciente. Se reiniciará el tratamiento anticoagulante una vez esté asegurada la hemostasia a las 12-24 horas pudiendo ser a las 48-72 horas cuando el riesgo hemorrágico de la intervención o procedimiento es muy alto. El efecto anticoagulante, en condiciones normales, aparece a las 2 horas de la administración del ACOD.

Siempre será necesario valorar la posibilidad de profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa habitual a partir de las 6-12 horas post intervención

Terapia puente: en general, dado que su vida media es corta y el efecto anticoagulante disminuye rápidamente tras suspender la medicación no será necesaria la HBPM, excepto en indicaciones de muy alto riesgo trombotico (la mayoría de los ACOD tienen indicaciones de bajo riesgo trombotico), pues están contraindicados en prótesis valvulares y no financiados, en España, en la enfermedad tromboembólica venosa y pulmonar.

En la siguiente tabla, 13, se expone el tiempo a suspender el ACOD antes de la intervención dependiendo del riesgo hemorrágico, la función renal y el fármaco.

Paso de AVK a ACOD o a la inversa (15, 33)

Por norma general cuando hay que cambiar de AVK a ACOD se empezará el tratamiento con ACOD cuando encontremos un INR inferior o igual a 2.

Por el contrario, cuando haya que cambiar a AVK dependerá si hablamos de dabigatrán o de los inhibidores del factor Xa. Para el primero tendremos en cuenta el aclaramiento de creatinina: si es igual o superior a 50 mL/min se iniciará acenocumarol 2 días antes de la suspensión y 3 días si se tratara de warfarina. Cuando el aclaramiento de creatinina se encuentre entre 31 y 50 mL/min se iniciará acenocumarol 1 día antes de la suspensión y para warfarina 2 días. Cuando el aclaramiento es inferior a 30 mL/min se suspenderá el dabigatrán y cuando el TTPa sea inferior a 2 se iniciará el AVK.

En el caso de los inhibidores directos del factor Xa se administrarán simultáneamente al AVK haciendo INR a los dos días. Se seguirá la coadministración hasta encontrar el INR superior a 2.

Tabla 13. Tiempo de suspensión ACOD antes de procedimiento según fármaco, riesgo hemorrágico y función renal.

Fármaco	Función renal Riesgo hemorrágico	Aclaramiento >80		Aclaramiento 50-80		Aclaramiento 50-30		Aclaramiento 30-15	
		Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto	Bajo	Alto
Dabigatrán		24 h	48 h	36 h	72 h	48 h	96 h	Contraindicado	
Rivaroxabán, Apixabán, Edoxabán		24 h	48 h	24 h	48 h	24 h	48 h	36 h	48 h

CORRESPONDENCIA

Jordi Altirriba Vives
Institut Català de la Salut
email: altirriba@gencat.cat

REFERENCIAS

- Hirsh J, Guyatt G, Albers G, Harrington R, Schünemann H. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. CHESt. 2008; 133: p. 71S-109S.
- Camn A, Lip G, de Caterina R, Savelieva R, Atar D, Hohnloser S, et al. Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2012; 33: p. 2719-47.
- Haim M, Hoshen M, Reges O, Rabi Y, Balicer R, Leibowitz M. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(e001486).
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees K, Tyrrell P, et al. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack; a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014; 45: p. 520-5.
- Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GY, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013; 34: p. 2746-51.
- 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: p. 263-72.
- Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study 2012. *Eur Heart J*; 33(12).
- Kirchhoff P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS 2016. *Europace*. 2016 Nov; 18(11): p. 1609-78.
- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. A report of American College of Cardiology/American Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(22): p. e-57-e185.
- Gordon HG, Akl EA, Crowther M, Gutterman D, Schünemann HJ. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141(2): p. 7s-47s.
- Enfedaque B, Mourelo M, Sant E, Altirriba J, Aparicio P, Ballester MM, et al. Prevenció de la malaltia tromboembòlica en Atenció Primària. Barcelona: SCMFIC; 2014.
- Area Integral de Salut Barcelona Esquerra, Consorci Sanitari de Barcelona. Protocol de Maneig de la teràpia Anticoagulant Oral amb fàrmacs anti-vitamina K. Barcelona: Consorci Sanitari de Barcelona; 2016.
- Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLES) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov; 138(5): p. 1093-1100.
- Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLEd score. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(2): p. 173-80.
- Arellano E, Escolar G. Anticoagulants orals directes en la prevenció de l'ictus i l'embòlia sistèmica en pacients amb fibril·lació auricular no valvular. *Butlletí d'Informació Terapèutica*. 2015; 26(9).
- Connolly S, RE-LY Steering Committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12): p. 1139-51.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, ROCKET AF investigators, et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *N Engl J med*. 2011; 365(10): p. 833-91.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11): p. 981-92.
- Giugliano R, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22): p. 2093-2104.
- Heidbuchel H, Verhamme P, Alins M, Antz M, Diener H, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *European Society of Cardiology*. 2015 Ago; doi:10.1093/europace/euv309.

21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thrombolism. *N Engl J Med.* 2013;(368): p. 699-708.
22. Alonso Roca R. Terapia puente en Anticoagulación Oral. Actualización en Medicina de Familia. 2016 Marzo; 12(3): p. 147-51.
23. Escolar G, García-Frade J, López-Fernández M, Roldán-Schilling V. Guía sobre los nuevos anticoagulantes orales. Madrid: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2013.
24. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016.
25. Protocol per al control dels anticoagulants orals antagonistes de la vitamina K. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2010.
26. Servei d'Atenció Primària Muntanya-Dreta Àmbit d'atenció Primària Barcelona Ciutat i Vall Hebron Hospitals, ICS. Protocol per al control dels pacients amb tractament d'anticoagulants orals. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2014.
27. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idaruzimab for dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;(373): p. 2600-08.
28. Siegal DM, Curmutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity. *N Engl J Med.* 2015;(373): p. 2413-24.
29. Ballester MM, Aballí-Acosta M, Maudos-Pérez MT, Iglesias-Pérez B, Casajuana-Brunet J, Losada-Doval G, et al. Intramuscular route for the administration of the anti-flu vaccine in patients receiving oral anticoagulation therapy. *Med Clin.* 2005;(124): p. 291-4.
30. Guyatt H, Akl E, Crowter M, Gutterman D, Schünemann H. Antitrobotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th Ed American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 142(2): p. 7s-47s.
31. Yang S, Shi Q, Liu J, Li J, Xu J. Should oral anticoagulant therapy be continued during dental extraction? A meta-analysis. *BMC oral Health.* 2016; DOI 10.1186/s12903-016-0278-9.
32. Criterios y recomendaciones generales para el uso de los Anticoagulantes Orales directos (ACOD). Oviedo: Servicio de Salud del Principado de Asturias; 2016.
33. Nuevos anticoagulantes orales. Guía de manejo ante diversas situaciones clínicas. Complejo Asistencial Universitario de León, Sacyl. León: Junta de Castilla y León; ca2015.
34. Beltran C, Morelo M. Atenció primària basada en l'evidència. Barcelona: 3 Clics; 2016.
35. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2015 Agosto; 373(9): p. 823-33.