GUÍA PRÁCTICA DE ANTICOAGULACIÓN

Segunda edición

Gilberto Amed Castillo B., MD

EDITORIAL DISTRIBUNA

GUÍA PRÁCTICA DE ANTICOAGULACIÓN

Segunda edición

Gilberto Amed Castillo B., MD

EDITORIAL DISTRIBUNA

Colombia · México · Panamá · Estados unidos

Los editores y colaboradores presentan temas de actualidad en los cuales los procedimientos y la dosificación de los medicamentos están tomados de las recomendaciones actuales que aparecen en la literatura universal. Por lo tanto, ante los posibles errores humanos o cambios en la medicina, ni los editores, ni los colaboradores, ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de esta obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, y tampoco son responsables de los posibles errores u omisiones de resultados con la información obtenida. Sería recomendable recurrir a otras fuentes de información para tener certeza de que la misma en este escrito es precisa.

Esto es de particular importancia en relación con los fármacos nuevos o de uso no frecuente. Sería recomendable también consultar a las empresas farmacéuticas para conseguir información adicional si es necesario.

GUÍA PRÁCTICA
DE ANTICOAGULACIÓN
SEGUNDA EDICIÓN
© 2022 GRUPO DISTRIBUNA

ISBN: 978-958-5577-64-0

Editor:
Gilberto Amed Castillo B., MD

Corrección de estilo:
Casandra Duarte

Coordinadora editorial:
Ligia Villarraga

Diseño y diagramación:
Arley Bacares Tique

Impreso en Colombia
Printed in Colombia

GRUPO DISTRIBUNA
Bogotá, Colombia: Carrera 9 B n.º 117 A 05
Teléfonos: +571 2132379 - 2158335- 6202294
E-mail: suanny@libreriamedica.com
servicioalcliente@libreriamedica.com
Ciudad de México - CDMX, México:
PERNAMBUCO 853, Colonia, Lindavista Norte
Teléfono: +52 55 4544 5702
E-mail: ventas@libreriamedica.mx

HECHO DEPÓSITO LEGAL

Prohibida la reproducción parcial o total del material editorial o gráfico de esta publicación sin previa autorización escrita del editor. El esfuerzo y entrega de médicos colegas hicieron posible terminar este proyecto. Fotocopiarlo es una forma de irrespetarse e irrespetar el trabajo y dignidad de los autores.

Gracias por su apoyo al adquirir un original.

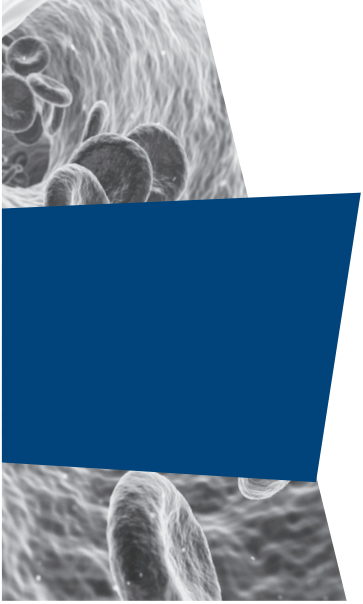
LA EDITORIAL

Para nosotros es muy importante su opinión acerca de esta obra. Escríbanos:
opinioneditorial@libreriamedica.com

Consulte el catálogo de publicaciones *on-line*

www.libreriamedica.com
www.ebookmedico.com

¿POR QUÉ PUBLICAMOS?
Nos motiva construir contenidos, información y conocimiento con excelencia y responsabilidad social. Exhortamos a nuestros lectores a aceptar el desafío de hacer de este cúmulo de valiosa información, experiencia, evidencia e investigación, plasmado en nuestros libros o procesos académicos facilitados, un elemento de impacto en el entorno social y asistencial donde cada uno se encuentre, y de esta manera poder brindar a la comunidad mayores y mejores posibilidades de calidad de vida.



COLABORADORES

Paula Catalina Bedoya S., MD
Médica general, Universidad Libre, Cali
Gerente médica, Cardioprevent IPS, Cali
Cali, Colombia
Capítulo 2

Gilberto Amed Castillo B., MD
Especialista en Medicina Interna, Universidad CES
Especialista en Cardiología, Universidad del Valle
Ex vicepresidente de la Sociedad Colombiana de Cardiología
Director científico, Cardioprevent IPS, Cali
Coordinador de la unidad cardiovascular, Clínica Imbanaco, Grupo Quirón Salud, Cali
Profesor de pregrado y posgrado, Pontificia Universidad Javeriana, Cali
Coordinador del comité de trombosis y anticoagulación, Sociedad Colombiana de Cardiología
Cali, Colombia
Capítulos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11

Rodolfo José Dennis V., MD
Especialista en Medicina Interna y Neumología, Pontificia Universidad Javeriana
Director Médico LaCardio, Bogotá
Magíster en Epidemiología Clínica, Universidad de Pensilvania
Miembro emérito, Asociación Colombiana de Medicina Interna
Fellow, American College of Physicians (ACP)
Profesor titular de Medicina, Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia
Capítulo 4

Carmen Cecilia Gómez F., MD
Especialista en Medicina Interna y Docencia Universitaria, Universidad El Bosque
Jefe de clínicas médicas y medicina interna, LaCardio, Bogotá
Fellow, American College of Physicians (ACP)
Profesora de Medicina Interna, Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia
Capítulo 4

Juan David López P., MD
Especialista en Medicina Interna, Universidad Libre, Cali
Especialista en Cardiología, Universidad del Valle
Especialista en Docencia Universitaria, Universidad ICESI
Coordinador de la especialización de Medicina Interna, Universidad ICESI
Cardiólogo de la unidad de insuficiencia cardíaca y trasplante cardíaco, Fundación Valle del Lili, Cali
Cali, Colombia
Capítulo 12

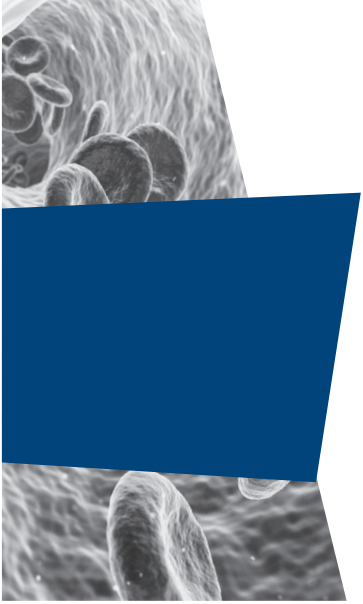
Ana Cristina Montenegro A., MD
Especialista en Medicina Interna, Universidad El Bosque
Especialista en Medicina Vascular, Universidad de Antioquia
Magíster en tratamiento anticoagulante, Universidad Católica de Murcia
Fellow, American College of Physicians (ACP)

Jefe de la Clínica de medicina interna vascular, Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá
Profesora, Universidad de los Andes y Universidad El Bosque
Bogotá, Colombia
Capítulos 3, 11

Carolina Murgueitio G., MD
Médica general, Pontificia Universidad Javeriana, Cali
Médica asistencial de cardiología, Cardioprevent IPS
Cali, Colombia
Capítulo 7

Maribel Plaza T., MD
Especialista en Medicina Interna, Universidad de Antioquia
Especialista en Medicina Vascular, Universidad de Antioquia
Médica internista vascular, Hospital San Vicente Fundación
Medellín, Colombia
Capítulo 5

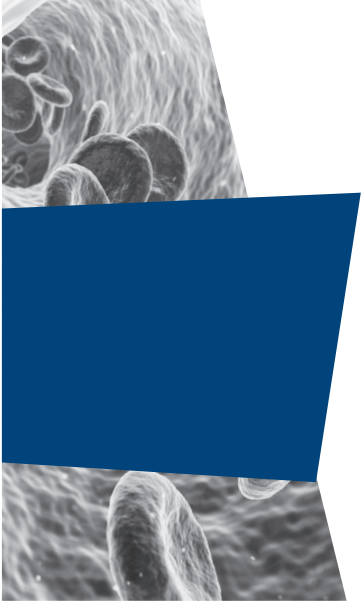
Álex Sotomayor J., MD
Especialista en Medicina Interna, Universidad ICESI
Fellow de cardiología, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili
Cali, Colombia
Capítulo 12



CONTENIDO

Introducción		IX
1	Historia de las terapias anticoagulantes *Gilberto Amed Castillo B., MD*	1
2	Anticoagulantes orales y parenterales *Gilberto Amed Castillo B., MD* *Paula Catalina Bedoya S., MD*	7
3	Tromboprofilaxis en el paciente médico y quirúrgico *Ana Cristina Montenegro A., MD* *Gilberto Amed Castillo B., MD*	15
4	Anticoagulación en tromboembolismo venoso *Carmen Cecilia Gómez F., MD* *Rodolfo José Dennis V., MD*	27
5	Terapia anticoagulante extendida después de un tromboembolismo venoso *Maribel Plaza T., MD*	43
6	Anticoagulación en la fibrilación auricular *Gilberto Amed Castillo B., MD*	49

7	Situaciones especiales para la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular *Gilberto Amed Castillo B., MD* *Carolina Murgueitio G., MD*	61
8	Fibrilación auricular en el paciente con enfermedad coronaria *Gilberto Amed Castillo B., MD*	69
9	Manejo perioperatorio del paciente anticoagulado *Gilberto Amed Castillo B., MD*	77
10	¿Cómo seleccionar el anticoagulante y la dosis más apropiada para cada paciente? *Gilberto Amed Castillo B., MD*	83
11	Prevención y tratamiento del sangrado durante la terapia anticoagulante *Ana Cristina Montenegro A., MD* *Gilberto Amed Castillo B., MD*	91
12	Otras indicaciones de la anticoagulación crónica *Juan David López P., MD* *Álex Sotomayor J., MD*	103



INTRODUCCIÓN

A finales de 2016 tuve la maravillosa experiencia de escribir con varios colegas la primera edición de la *Guía práctica de anticoagulación*. Durante los 2 años siguientes, con el apoyo de la industria farmacéutica, ese pequeño libro fue distribuido especialmente entre médicos generales y residentes de medicina interna de todo el país. Fue muy agradable poder compartir conocimientos y opiniones con muchos de los lectores de aquella primera edición, época en la que los nuevos anticoagulantes de acción directa apenas empezaban a posicionarse como la terapia antitrombótica preferida en fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Sin embargo, lo más interesante fue que después de casi 6 años de su publicación original, varios internistas y cardiólogos coincidieran en que aquel pequeño manual les había sido de mucha utilidad en la orientación y el manejo de sus pacientes anticoagulados, y que sería muy útil para los nuevos médicos contar con una versión actualizada debido a la gran cantidad de información publicada desde entonces.

Fue así como nos pusimos a la tarea de escribir y publicar esta segunda edición, con 5 capítulos más que la edición original, pero conservando la esencia de ser un manual práctico, de fácil y rápida consulta. Después de más de 10 años desde la publicación de los grandes estudios de anticoagu-

lantes directos en fibrilación auricular, la evidencia de cientos de miles de pacientes tratados en todo el mundo y los registros de la vida real, nos ha permitido cambiar dramáticamente la forma como se anticoagula a nuestros pacientes en la práctica diaria, y es precisamente esa visión la que queremos compartir con nuestros lectores. Agradezco inmensamente a todos los autores que trabajaron contrarreloj y lograron plasmar en sus capítulos lo más relevante y actualizado en relación con las terapias anticoagulantes, y al mismo tiempo, su visión personal con respecto al enfoque de los pacientes en las diferentes patologías que requieren anticoagulación.

Por su parte, la pandemia de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) nos llevó a fortalecer la educación médica virtual y poder interactuar con colegas de todo el mundo. Fue así como en 2021 logramos implementar el Diplomado Latinoamericano de Anticoagulación, en el cual participaron más de 3000 médicos de 16 países del Caribe, Centro y Suramérica. Eso nos confirmó que era fundamental contar con un soporte virtual para evitar que el libro se volviera muy denso y que quedara desactualizado rápidamente. La página web que sirve de apoyo a nuestro libro es una especie de curso avanzado en el que el lector puede profundizar sobre varios de los temas mencionados en la guía, conocer a los autores, resolver casos clínicos complejos en anticoagulación junto a expertos internacionales, informarse de las publicaciones más recientes sobre las terapias antitrombóticas y acceder a conferencias especiales dictadas por especialistas de diferentes áreas. Y lo mejor de todo es que mantenemos nuestra guía sencilla y práctica, de rápido y fácil acceso cuando el clínico requiera encontrar información oportuna.

Hemos hecho el máximo esfuerzo por no poner *información adicional*. Son 12 capítulos con contenido puntual que le permiten enfocar y tratar adecuadamente a los pacientes que requieran anticoagulación. Esta guía contiene toda la información básica que un médico debe conocer sobre la anticoagulación y espero que el lector disfrute de esta obra como todos los autores gozamos al escribirla.

Mi mayor respeto para usted, que ha decidido invertir parte de su tiempo leyendo esta obra, porque sin duda usted es de los que entiende que la educación médica nunca termina, y que estar actualizado es una de las mejores estrategias para ofrecerle seguridad a nuestros pacientes.

Dr. Gilberto Amed Castillo B.
Editor
www.trombosisyanticoagulacion.com

Ingrese ahora mismo a **www.trombosisyanticoagulacion.com** y regístrese para recibir información actualizada.

1 HISTORIA DE LAS TERAPIAS ANTICOAGULANTES

Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento y desarrollo de los anticoagulantes orales ha sido un tema de gran interés en la historia de la medicina para luchar contra las complicaciones trombóticas. En los últimos 15 años, los nuevos medicamentos anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K han demostrado ser eficaces y seguros en pacientes con fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Más recientemente, las investigaciones se han enfocado en nuevos objetivos terapéuticos, como el factor XI y el factor XII, con la idea de desarrollar medicamentos que ofrezcan un mejor perfil entre la eficacia y la seguridad.

Así que antes de entrar de lleno en lo que es la anticoagulación en la actualidad, recordemos aquellos hitos importantes en la historia de la anticoagulación.

TERAPIAS ANTITROMBÓTICAS ANTIGUAS

La descripción de "trombos" se encuentra en textos de la Antigua Grecia, aunque muchos consideran que la primera descripción de un caso documentado de trombosis venosa profunda es de 1271. Durante los siglos

XVII, XVIII y hasta finales del siglo XIX, las flebotomías fueron el principal tratamiento de las trombosis venosas, y desde finales del siglo XVIII ya se había propuesto que la oclusión de las venas se debía a coágulos de sangre. Muchas de esas flebotomías se realizaban con la aplicación de sanguijuelas, que se vendían en las farmacias europeas.

En 1856, Rudolf Virchow expuso algunas de las ideas más novedosas acerca de la formación de los trombos dentro de las venas y la migración a la circulación pulmonar. Estos conceptos empezaron a popularizarse hacia 1950 como la tríada de Virchow: estasis, daño de la pared vascular e hipercoagulabilidad, aunque probablemente no hayan sido originales del famoso patólogo.

A principios del siglo XX, Paul Morawitz desarrolló la "teoría clásica de la coagulación de la sangre", donde explica la conversión de protrombina en trombina y de fibrinógeno en fibrina. Durante los primeros años del siglo XX había mucho interés en el estudio de las complicaciones trombóticas y la mejor forma de tratarlas. Previamente, en 1884 se había identificado la hirudina, a partir de la saliva de las sanguijuelas, pero su obtención en cantidades adecuadas para emplearse terapéuticamente era muy complicada.

LA APARICIÓN DE LA HEPARINA Y LA WARFARINA

En 1916, Jay McLean, quien era estudiante de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, identificó extractos de hígado de perro que producían efecto anticoagulante *in vitro* y sangrado en animales de experimentación. Luego de 2 años, William Howell (profesor de McLean) y Emmett Holt extrajeron otra sustancia liposoluble, al parecer diferente de la de McLean, también del tejido hepático, a la que denominaron heparina. Durante los años siguientes, la heparina era simplemente un reactivo de laboratorio empleado para impedir que las muestras de sangre se coagularan, hasta que en 1933 Arthur Charles y David Scott lograron producir heparina pura cristalizada, lo que permitió su uso en humanos en 1935. Después de 2 años, Murray y Crafoord publicaron la primera serie de casos de uso de la heparina en tromboprofilaxis de pacientes quirúrgicos, y luego reportaron el uso de heparina en el tratamiento de las trombosis venosas.

Por otro lado, en la década de 1920 se habían documentado varios casos de un trastorno hemorrágico en ganado vacuno en Canadá y en la región de Dakota del Norte en Estados Unidos. Se concluyó que el heno del que se alimentaba el ganado se había contaminado con trébol dulce y que una sustancia, desconocida hasta entonces, había llevado a una marcada reducción de la actividad de la protrombina, lo que produjo complicaciones hemorrágicas. El profesor Karl Link, y su grupo en la Universidad de Wisconsin, analizaron desde 1933 las muestras en búsqueda de aquella misteriosa sustancia. Por aquella misma época, el bioquímico y fisiólogo danés Henrik Dam describió un trastorno hemorrágico en pollos asociado con una deficiencia nutricional de un factor específico antihemorrágico, al que luego denominó *Koagulationsvitamin*, que pasaría a llamarse vitamina K. En 1939, Edward Doisy, bioquímico norteamericano, sintetizó la vitamina K, lo que les permitió a Dam y Doisy ser ganadores del Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1943.

Pero volvamos a la historia del profesor Link. Después de 6 años de investigación finalmente lograron aislar la sustancia anticoagulante involucrada en los casos hemorrágicos del ganado, que luego se conoció como *dicumarol*. En 1941, dos años después, se publicó el primer reporte de caso de uso de dicumarol en humanos. Ese mismo año, la *Wisconsin Alumni Research Foundation* (WARF), que financiaba los estudios de Link, obtuvo los derechos sobre el dicumarol. Durante los siguientes años, el grupo de Link siguió desarrollando otros cumarínicos, de los cuales el más exitoso fue la warfarina (llamado así por la WARF), lanzado comercialmente en 1948 como un raticida exitoso, pero considerado muy peligroso para usarse en humanos.

Un aspecto anecdótico cambió dicho concepto: un miembro de la armada americana intentó infructuosamente suicidarse con la ingesta de 567 mg de warfarina. La recuperación completa luego de la administración de vitamina K y dos transfusiones de glóbulos rojos hizo repensar la toxicidad tan alta que se le atribuía a la warfarina, permitió que esta empezara a estudiarse en voluntarios sanos y se reportó una clara superioridad frente al dicumarol. En 1954, la warfarina empezó a comercializarse como Coumadín®, y al año siguiente, Byron Pollock publicó el primer estudio

clínico en 100 pacientes con infarto de miocardio o trombosis venosa profunda tratados con warfarina. Sin embargo, muchos médicos seguían escandalizados con la posibilidad de emplear en sus pacientes un veneno para ratas. En septiembre de 1955, el entonces presidente de los Estados Unidos, Dwight Eisenhower, sufrió un infarto de miocardio y sus médicos lo trataron con warfarina. El empleo exitoso de la warfarina en un personaje tan reconocido empezó a remover el estigma sobre la molécula y su aplicación clínica en diferentes procesos trombóticos comenzó a crecer con rapidez. A pesar de eso, solo hasta finales de la década de 1970 se pudo establecer que el mecanismo de acción consistía en la interrupción de la síntesis hepática de los factores dependientes de la vitamina K.

Al mismo tiempo, los europeos desarrollaron otros cumarínicos, entre ellos, el acenocumarol, disponible en Europa desde 1956. Pronto se hizo evidente el estrecho umbral terapéutico y la necesidad de un estricto control de laboratorio para mantener los niveles adecuados del medicamento anticoagulante.

En 1960, Barritt y Jordan publicaron en Lancet el primer estudio asignado al azar, en el que se demostró la efectividad de la combinación de la heparina seguida de warfarina en pacientes con tromboembolismo pulmonar reciente, comparado contra no emplear terapia anticoagulante. El estudio se detuvo prematuramente debido a la elevada mortalidad en los pacientes que no recibieron anticoagulación.

ANTITROMBÓTICOS EN LAS ÉPOCAS RECIENTES

A finales de la década de 1960, Jean Choay en Francia pudo establecer que solo una pequeña parte de la molécula de heparina era necesaria para inhibir el factor Xa, lo que llevó casi 20 años después a la síntesis y comercialización de las heparinas de bajo peso molecular, como la nadroparina en 1985, seguida de la enoxaparina en 1987. El mismo grupo de Choay encontró que un pentasacárido contenido en la molécula de heparina era la mínima secuencia capaz de activar la antitrombina III para producir una inhibición del factor Xa. Fue así como se logró sintetizar un pentasacárido, como el fondaparinux, que fue aprobado en Estados Unidos en el 2000 y en Europa en el 2002.

En los últimos 20 años se han desarrollado nuevos anticoagulantes orales, con el efecto predecible de las heparinas de bajo peso molecular o del fondaparinux. El primero de esos nuevos fármacos fue el ximelagatrán, un inhibidor directo de la trombina, que alcanzó a ser aprobado en Europa, pero que se retiró del mercado en febrero de 2006 debido a toxicidad hepática. El otro inhibidor directo de la trombina, desarrollado desde comienzos de la década de 1990, fue el dabigatrán etexilato, el cual pasó las pruebas de seguridad y se aprobó en 2008, inicialmente para la prevención del tromboembolismo venoso en la cirugía de rodilla y cadera, y luego para fibrilación auricular y tromboembolismo venoso. Entre 1996 y 1998 comenzaron también a desarrollarse nuevas moléculas capaces de inhibir el factor Xa, de las cuales rivaroxabán, apixabán y edoxabán mostraron su eficacia y seguridad en diferentes contextos clínicos.

Diferentes estudios epidemiológicos y en animales identificaron el factor XI como un objetivo potencialmente más seguro para los medicamentos anticoagulantes, debido a que la deficiencia o la inhibición del factor XI protege contra la trombosis y se asocia con un menor riesgo de sangrado. Varias estrategias dirigidas al factor XI están actualmente bajo investigación, como los inhibidores de la síntesis y los anticuerpos o las moléculas similares a los inhibidores naturales, aunque no todos están disponibles por vía oral, y se espera tener resultados de estos estudios en los próximos años.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Fredenburgh JC, Weitz JI. Factor XI as a target for new anticoagulants. Hamostaseologie. 2021;41(2):104-10.
- Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. J Thromb Haemost. 2013;11(3):402-11.
- Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Calvo-Rojas G, et al. Discovery of anticoagulants drugs: A historical perspective. Curr Drug Discov Technol. 2012;9(2):83-104.
- Handin RI. The history of antithrombotic therapy: The discovery of heparin, the vitamin K antagonists, and the utility of Aspirin. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(5):987-93.
- Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. Circulation. 1959;19(1):97-107.
- Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. Eighty years of oral anticoagulation: Learning from history. Vascul Pharmacol. 2021;141:106918.

2 ANTICOAGULANTES ORALES Y PARENTERALES

Gilberto Amed Castillo B., MD
Paula Catalina Bedoya S., MD

ANTICOAGULANTES ORALES

Antagonistas de la vitamina K

Los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina y el acenocumarol, se conocen también como cumarínicos, y actúan al impedir la transformación de la vitamina K de su forma inactiva (epóxido) a su forma activa (hidroquinona). Al no haber disponibilidad de la vitamina K activa, los factores de coagulación II, VII, IX y X no pueden ejercer su función procoagulante. La warfarina es el antagonista de la vitamina K más empleado en nuestro medio.

Los antagonistas de la vitamina K se absorben completamente después de su administración oral. La vida media de la warfarina es de 36 a 48 horas, mientras que la del acenocumarol es de 12 a 24 horas. Se han identificado mutaciones genéticas que afectan el metabolismo de la warfarina, por lo que algunos pacientes pueden tener una variabilidad importante en su nivel de anticoagulación, sin haber modificado la dosis. Un aspecto relevante de la warfarina es la gran cantidad de interacciones medicamentosas que tiene con algunos medicamentos, como el metronidazol, la trimetoprima sulfa, la amiodarona, las cefalosporinas de segunda y tercera

generación, la levotiroxina y el acetaminofén, estos pueden incrementar el efecto anticoagulante de la warfarina, y otros pueden reducirlo, como la azatioprina, la rifampicina y la carbamazepina. Por otro lado, un aumento en la ingesta de vitamina K reduce el efecto anticoagulante de la warfarina, por lo que se recomienda limitar el consumo de vegetales como la espinaca, la col, la acelga, la lechuga y el brócoli a una sola porción diaria.

El método tradicional para evaluar el nivel de anticoagulación de los pacientes que reciben cumarínicos había sido el tiempo de protrombina (PT), el cual responde a la reducción de 3 de los 4 factores de vitamina K dependientes (II, VII y X). Sin embargo, desde 1982 se adoptó un nuevo método o sistema de calibración, donde se ajusta el PT según la tromboplastina local, conocido como índice internacional normalizado (INR), el cual actualmente se conoce como el estándar para guiar la anticoagulación en los pacientes que se encuentren recibiendo antagonistas de la vitamina K. Para la mayoría de las indicaciones de anticoagulación con cumarínicos, el objetivo es mantener el INR entre 2,0 y 3,0. El tiempo en el cual el INR se mantiene entre 2,0 y 3,0 se conoce como tiempo en rango terapéutico (TTR), y se mide al dividir el número de INR, que se encuentren entre 2,0 a 3,0, entre el número total de mediciones de INR, o mediante el método de Rosendaal, el cual aplica una interpolación lineal. Es recomendable medir el INR de manera periódica debido a la estrecha ventana terapéutica de la warfarina, incluso en los pacientes anticoagulados crónicamente y que se encuentran con INR dentro del rango terapéutico.

Al comenzar la anticoagulación con cumarínicos puede ser necesario la medición del INR cada día, hasta que se alcance el rango terapéutico durante 2 días consecutivos. Si se realiza alguna modificación en la dosis de warfarina, se sugiere realizar un INR de control 7 a 14 días después; en los pacientes estables, el INR puede hacerse cada 4 a 6 semanas.

El estrecho margen terapéutico y las numerosas interacciones con fármacos y alimentos que pueden incrementar los niveles de INR y exponer a los pacientes a complicaciones hemorrágicas, son los principales inconvenientes del uso de los antagonistas de la vitamina K, así como la necesidad de la medición periódica del INR.

Anticoagulantes orales directos (ACOD)

En los últimos años se han incorporado nuevos medicamentos con un efecto anticoagulante potente, rápido y que no requieren ajustes periódicos en la dosis ni en la medición de las pruebas especiales para comprobar el nivel de anticoagulación. Se han denominado nuevos anticoagulantes orales (NOAC), anticoagulantes orales no dependientes de la vitamina K o anticoagulantes orales directos, que es el término que usaremos en adelante para referirnos a ellos.

Dabigatrán

Es un inhibidor competitivo y reversible de la trombina, que ejerce un efecto de inhibición directa, sin requerir ningún cofactor, contrario a lo que sucede con las heparinas. Requiere pH ácido para su absorción, por lo que no se recomienda su ingesta en conjunto con inhibidores de la bomba de protones. Se administra en forma de profármaco (dabigatrán etexilato) para que se pueda absorber a nivel de la mucosa intestinal. Las tabletas vienen con una cubierta de ácido tartárico, que crea un microambiente ácido para favorecer la disolución del medicamento y la absorción a nivel intestinal, aun cuando el pH sea muy alto.

La vida media es de 17,5 horas, el pico máximo de dabigatrán se obtiene a las 2 horas de administrada la dosis. Se debe administrar 2 veces al día. El 85 % de la dosis administrada se elimina por vía renal, casi sin presentar ninguna modificación. Las interacciones medicamentosas más importantes ocurren con amiodarona, verapamilo, ketoconazol, claritromicina y rifampicina, ya que pueden incrementar los niveles en sangre del dabigatrán. La dispepsia es el efecto adverso reportado con mayor frecuencia. En el estudio RE-LY, el 11 % de los pacientes se quejó de dispepsia con las 2 dosis (110 y 150 mg 2 veces al día), aunque en el estudio RE-COVER de tromboembolismo venoso, solo el 2,9 % de los pacientes aleatorizados manifestó dispepsia al recibir 150 mg 2 veces al día de dabigatrán.

Rivaroxabán

Es un inhibidor directo del factor Xa. A diferencia del dabigatrán, solo 66 % se excreta por vía renal (36 % sin modificaciones) y 28 % se excreta en las heces (7 % sin modificaciones). La vida media es de 6 a 7 horas, y la máxima inhibición del factor Xa se logra entre 2 y 4 horas después de la administración del medicamento. También tiene interacciones con algunos medicamentos, por lo que no se recomienda el uso de rivaroxabán en pacientes que están recibiendo ketoconazol, itraconazol, voriconazol, inhibidores de proteasas, claritromicina, rifampicina, fenitoína y carbamazepina. Se recomienda tomar el rivaroxabán concomitantemente con ingesta de alimentos, ya que mejora su absorción. Los efectos adversos más frecuentemente reportados son náuseas, vómito y estreñimiento. Por lo general, el rivaroxabán se emplea 1 sola vez al día.

Apixabán

Es un inhibidor directo del factor Xa, con una vida media de 12 horas. Aproximadamente el 50 % al 60 % del medicamento se absorbe en el intestino delgado, y alcanza la máxima concentración plasmática entre 3 y 4 horas luego de la ingesta. Se absorbe en su forma activa y no requiere biotransformación. Solo el 25 % del medicamento se excreta por vía renal (25 % sin modificación) y el resto por vía fecal (50 % sin modificación). El apixabán no inhibe el citocromo P450, pero es similar al rivaroxabán. El tratamiento concomitante con inhibidores de la glicoproteína-P y de la CYP3Y4 puede aumentar los niveles plasmáticos de apixabán e incrementar el efecto anticoagulante. Su administración es 2 veces al día.

Edoxabán

Es otro inhibidor directo reversible del factor Xa, que alcanza su máxima concentración 1 o 2 horas después de su administración. Su vida media es de 6 a 10 horas; aproximadamente el 50 % del medicamento es eliminado por vía renal. Los niveles de edoxabán pueden aumentarse si el paciente recibe concomitantemente quinidina, verapamilo, amiodarona o dronedarona. Se administra 1 vez al día.

La **Tabla 1** resume las características farmacológicas de los diferentes anticoagulantes orales.

Tabla 1. Características farmacológicas de los anticoagulantes orales

	Warfarina	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán
Mecanismo de acción	II, VII, IX, X	Trombina	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa
Biodisponibilidad oral	99 %	6 %-7 %	80 %	50 %-60 %	62 %
Profármaco	No	Sí	No	No	No
Vida media	36-48 horas	12-14 horas	7-10 horas	8-15 horas	5-11 horas
Tiempo para la concentración máxima	48-72 horas	2-3 horas	2,5-4 horas	3-4 horas	1-2 horas
Efecto de los alimentos	Sí	No	Sí	No	No
Eliminación renal	3 %	> 80 %	66 %	25 %	33 %
Monitorización de rutina	INR	No	No	No	No

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina es un mucopolisacárido altamente sulfatado, que ejerce su efecto anticoagulante mediante la unión con la antitrombina, lo que induce en esta un cambio conformacional, que la convierte en una veloz inhibidora de la proteasa. La antitrombina transformada se une a la trombina y a otras enzimas de la coagulación, e inhiben su actividad procoa-

gulante de manera indefinida. La heparina se libera de la antitrombina y puede seguir actuando sobre otras moléculas. La HNF que se obtiene de la mucosa intestinal del cerdo es una mezcla de moléculas heterogéneas, con un peso molecular que varía entre 3000 y 30 000 kDa (promedio de 15 000 kDa), y donde solo una tercera parte de las moléculas tiene el pentasacárido de alta afinidad requerido para ejercer el efecto anticoagulante.

Su administración es por vía venosa o subcutánea, debido a que no se absorbe por el tracto gastrointestinal. Se debe tener en cuenta incrementar la dosis cuando se usa la vía subcutánea debido a la biodisponibilidad reducida por esta ruta. Al ingresar al torrente sanguíneo, la heparina se une a otras proteínas diferentes de la antitrombina, lo cual explica la variabilidad del efecto anticoagulante. La vida media de la HNF es de 60 a 90 minutos después de la administración de un bolo endovenoso. La dosis normal de la HNF es de 80 U/kg en bolo y luego se continua una infusión de 18 U/kg/hora. Para monitorizar el efecto anticoagulante se debe medir el tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa), el cual debe mantenerse entre 46 y 70 segundos.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

Son moléculas derivadas de la HNF por despolimerización química o enzimática. Las más conocidas en nuestro medio son la enoxaparina y la dalteparina. El peso molecular promedio es de 4000 a 5000 kDa y su mecanismo de acción es muy similar al de la HNF. Inhiben los factores de coagulación a través del cambio conformacional de la antitrombina, pero con mucha más capacidad inhibitoria sobre el factor Xa que sobre la trombina. La vida media es de 3 a 6 horas, y el efecto pico se alcanza entre 3 y 5 horas después de la administración subcutánea, siendo más predecible que el de la HNF. La dosis que se administra generalmente depende del peso del paciente y no requiere de ninguna prueba de laboratorio para guiar el tratamiento. En pacientes con depuración de creatinina por debajo de 30 mL/min se recomienda reducir la dosis de enoxaparina un 50 % de la dosis usual, o emplear mejor en esos casos HNF.

Fondaparinux

Es un análogo sintético del pentasacárido, que se encuentra en la HNF y en las HBPM. Su peso molecular es de 1728 kDa y tiene una vida media de 17 horas. Al igual que las heparinas, el fondaparinux se une a la antitrombina e induce los cambios conformacionales ya conocidos, además de llevar al bloqueo de la activación de varios factores de coagulación. La vida media del fondaparinux permite su empleo 1 sola vez al día, sin requerir ninguna prueba de laboratorio para su seguimiento o ajuste. Su uso está contraindicado en pacientes con depuración de la creatinina < 30 mL/min.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Dempfle CE. Direct oral anticoagulants. Pharmacology, drug interactions, and side effects. Semin Hematol. 2014;51(2):89-97.
- Fawzy AM, Lip GYH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral anticoagulants used in atrial fibrillation. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(5):381-8.
- Franco Moreno AI, Martín Díaz RM, García Navarro MJ. Direct oral anticoagulants: An update. Med Clin (Barc). 2018;151(5):198-206.
- Fredenburgh JC, Weitz JI. New anticoagulants: Moving beyond the direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost. 2021;19(1):20-9.
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;154(5):1121-201.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.

3 TROMBOPROFILAXIS EN EL PACIENTE MÉDICO Y QUIRÚRGICO

Ana Cristina Montenegro A., MD
Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es la principal causa de muerte prevenible en pacientes hospitalizados en todo el mundo. La prevención intrahospitalaria de esta patología es una de las estrategias principales para mejorar la seguridad de los pacientes en los hospitales. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa es mayor en los países de ingresos altos, que en aquellos de ingresos bajos. En Estados Unidos, la incidencia es de 300 000 a 600 000 casos nuevos anuales, con costos alrededor de 7 mil millones de dólares cada año. En Latinoamérica, la incidencia también es importante. En una cohorte de 1138 individuos de Argentina, la incidencia de tromboembolia venosa se estimó en 1,65 por 1000 personas por año, con una prevalencia de hasta 5,9 por 1000 personas por año en adultos mayores.

El riesgo de un evento tromboembólico venoso recurrente varía dependiendo de si hubo un factor de riesgo adquirido o identificable o si se produjo en ausencia del mismo. Cuando hay factores de riesgo asociados, el riesgo anual de recurrencia de un nuevo evento trombótico después de completar la terapia anticoagulante es del 4 % al 9 %, mientras que sin un factor de riesgo identificable es cercano al 7 % durante el primer año y hasta el 40 % a 10 años.

Muchas características y enfermedades asociadas se han identificado desde hace varios años como factores de riesgo para desarrollar un episodio de tromboembolismo venoso (TEV), bien sea una trombosis venosa profunda (TVP) o una tromboembolia pulmonar (TEP). Los factores más fuertemente asociados con riesgo de TEV son:

- Presencia de cáncer activo
- Antecedente previo de TEV
- Hospitalizaciones agudas, que generan movilidad reducida al menos durante 3 días
- Trauma o cirugías recientes
- Edad avanzada (> 70 años)
- Falla respiratoria o cardíaca
- Infarto de miocardio o ataque cerebrovascular isquémico
- Infecciones agudas
- Enfermedades reumatológicas
- Obesidad.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes, incluso en presencia de factores de riesgo adicionales. La incidencia de trombosis venosa en niños y adolescentes es baja y se incrementa después de los 20 años. Se calcula que 60 % de todos los eventos de TEV ocurre en personas mayores de 70 años.

Durante las últimas tres décadas se han desarrollado y validado protocolos estructurados para estratificar el riesgo de TEV de manera confiable. Los puntajes de estimación del riesgo combinan las características del paciente, como antecedentes personales de TEV, índice de masa corporal (IMC), edad, factores de riesgo genéticos, entre otros; el contexto (reemplazo de rodilla o cadera, embarazo, cáncer); y los biomarcadores predictivos.

PREVENCIÓN DE TEV EN PACIENTE MÉDICO

Entre el 70 % y el 80 % de los casos de TEP asociados con la hospitalización ocurre en pacientes no quirúrgicos. Entre el 1 % y el 3 % de los pacientes médicos hospitalizados tendrá un evento tromboembólico

venoso durante la hospitalización, en muchos casos después del alta hospitalaria. Los factores de riesgo en pacientes hospitalizados incluyen el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa (posiblemente el factor de mayor peso), la edad avanzada, la inmovilidad, las trombofilias y la presencia de malignidad, entre otros.

En Estados Unidos, 25 % a 30 % de todos los eventos tromboembólicos se relaciona con la hospitalización médica. Esto representa aproximadamente 150 000 pacientes por año. Una adecuada tromboprofilaxis da como resultado una reducción del 50 % al 70 % en la tasa de TEV.

En ausencia de contraindicaciones, la administración de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparina no fraccionada (HNF) o fondaparinux en pacientes hospitalizados con alto riesgo es el estándar de atención para realizar tromboprofilaxis. Los puntajes de riesgo más utilizados para definir un alto riesgo en pacientes con patologías no quirúrgicas son la escala de Padua, el puntaje IMPROVE-VTE y el de IMPROVE-DD. Debido a la heterogeneidad en el riesgo de TEV de los pacientes médicos hospitalizados, es muy importante evaluar objetivamente el riesgo y suministrar la profilaxis farmacológica a los que realmente se benefician de la misma.

La evidencia de la eficacia de las heparinas en tromboprofilaxis es clara desde hace varios años. La dosis de HNF de 5000 UI SC cada 12 horas demostró, en 2 estudios antiguos (uno de 1973 y otro de 1982), ser más eficaz que el placebo en la prevención de eventos tromboembólicos venosos. Los estudios ulteriores, donde se comparó HNF con HBPM, mostraron que estos dos medicamentos eran igualmente eficaces. Aunque en la mayoría de esos estudios se evaluó una dosis de HNF de 5000 UI SC 3 veces al día, en general, se considera que la administración de HNF 5000 UI SC 2 veces al día es adecuada para prevenir eventos tromboembólicos.

El estudio MEDENOX, publicado en 1999, fue doble ciego y asignado al azar, donde 1102 pacientes hospitalizados > 40 años fueron asignados a 3 grupos para recibir enoxaparina 20 mg/día, enoxaparina 40 mg/día o placebo por 6 a 14 días. El desenlace primario fue la ocurrencia de un TEV entre los días 1 a 14. Se realizó seguimiento a los 110 días. Los pacientes incluidos eran mayores de 40 años, hospitalizados por insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria aguda, patología médica aguda, con un

factor de riesgo adicional (edad > 75 años, cáncer, TEV previo, obesidad, entre otros), infección aguda sin choque séptico, enfermedad reumática aguda o por enfermedad inflamatoria intestinal. El estudio mostró que la incidencia de TEV a los 14 días fue significativamente más baja en el grupo que recibió 40 mg de enoxaparina.

Luego, en 2004, se publicó el estudio PREVENT, que incluyó a 3706 pacientes asignados para recibir dalteparina subcutánea 5000 UI 1 vez al día o placebo por 14 días, con un seguimiento a 90 días. El desenlace primario fue la ocurrencia de TEV al día 21. Los criterios de selección fueron muy similares a los del MEDENOX, aunque los pacientes del PREVENT tenían, en general, un riesgo tromboembólico más bajo. El estudio mostró una reducción del 45 % en la incidencia de TEV en el grupo de dalteparina.

Con respecto al pentasacárido, en 2006 se publicó el estudio ARTEMIS, que comparó el fondaparinux 2,5 mg SC al día durante 6 a 14 días, en comparación con placebo en pacientes hospitalizados por patologías médicas. El ARTEMIS encontró una reducción en el riesgo de TEV de 46 % en el grupo del fondaparinux, sin incremento en la tasa de sangrado mayor.

Recomendaciones generales para la tromboprofilaxis

La **Tabla 1** muestra las dosis recomendadas para la prevención de TEV en pacientes hospitalizados por patologías no quirúrgicas. La dosis estándar de enoxaparina es 40 mg SC al día, pero en pacientes de más de 130 kg se recomienda una dosis bien sea de 60 mg SC al día o 40 mg SC cada 12 horas. En pacientes con peso total < 45 kg se ha encontrado que la dosis de 40 mg de enoxaparina produce una actividad antiXa mayor de la recomendada, por lo que se pudiera aconsejar emplear una dosis menor. Los pacientes con depuración de creatinina < 30 mL/minuto tienen un riesgo más elevado de hemorragias con el empleo de dosis profilácticas de HBPM en comparación con los pacientes no renales. En estos pacientes se sugiere emplear dosis más bajas de la HBPM, aumentar el intervalo de administración o preferir HNF.

Tabla 1. Medicamentos y dosis recomendadas para la prevención de TEV en pacientes hospitalizados por patologías médicas (no quirúrgicas)

Medicamento	Dosis estándar para la tromboprofilaxis
Heparina no fraccionada	5000 UI cada 8 o 12 horas
Enoxaparina	40 mg SC diarios
Dalteparina	5000 UI SC diarios
Fondaparinux	2,5 mg SC diarios

Los pacientes críticamente enfermos hospitalizados en las unidades de cuidado intensivo tienen un riesgo más elevado de presentar complicaciones tromboembólicas (incidencia de TEV del 14 % al 32 %). Diferentes aspectos, como el empleo de inotrópicos y vasoactivos, la disminución en el gasto cardíaco y el aumento del contenido corporal total de agua, pueden intervenir con la efectividad de la profilaxis antitrombótica, cuando se administran HBPM por vía subcutánea, lo que sugiere que la dosis de tromboprofilaxis en estos pacientes puede ser distinta de la empleada tradicionalmente. Sin embargo, si la función renal está conservada, se sugiere usar la misma dosis convencional.

Los pacientes con cáncer activo tienen un riesgo elevado de sufrir un evento tromboembólico; sin embargo, no se recomienda la profilaxis rutinaria por este solo hecho. Si el paciente con cáncer tiene factores de riesgo adicionales, como TEV previo o inmovilización, o está hospitalizado, se recomienda la profilaxis con HNF o HBPM.

El sangrado y la trombocitopenia son las complicaciones más frecuentes de los pacientes que reciben profilaxis con heparinas. Los diferentes estudios no han demostrado un aumento en la incidencia de sangrado mayor en los pacientes que reciben tromboprofilaxis cuando se comparan con el placebo. La incidencia de sangrado mayor en tromboprofilaxis es cercana al 1 %, mientras que la incidencia de trombocitopenia es entre 0,4 % y 0,8 %.

Duración de la tromboprofilaxis

La mayoría de los pacientes solo requiere tromboprofilaxis durante su hospitalización. Aunque la mayoría de los pacientes que duran hospitalizados 3 o 4 días y luego son dados de alta para continuar su manejo domiciliario permanecerá durante varios días sin recuperar la movilidad normal, los estudios que han evaluado extender la profilaxis antitrombótica no han arrojado resultados completamente favorables. El EXCLAIM fue un estudio multicéntrico, en el que participaron 264 centros de 18 países, esto incluyó a 6085 pacientes. Todos los pacientes estaban agudamente enfermos y con riesgo elevado de TEV; todos recibieron 40 mg de enoxaparina 1 vez al día durante 10 días en promedio. Desde ese momento se asignaron al azar para recibir placebo o continuar con enoxaparina 40 mg SC al día en promedio hasta el día 38. El riesgo de eventos tromboembólicos globales fue más bajo en el grupo de terapia extendida con enoxaparina, pero no hubo disminución de TEP mortal, ni en la mortalidad. Además, hubo un incremento significativo en el riesgo de sangrado mayor en el grupo de enoxaparina extendida, esto incluyó cuatro casos de sangrado intracraneal, uno de ellos mortal. El uso rutinario de tromboprofilaxis extendida tras el alta se recomienda solo con una evaluación muy detallada del riesgo.

PREVENCIÓN DE TEV EN PACIENTE QUIRÚRGICO

Hasta el 20 % de todos los casos nuevos de TEV tiene una cirugía reciente como un factor desencadenante. El aumento de la actividad procoagulante, la fibrinólisis reducida, la estasis venosa y la movilidad reducida contribuyen a un incremento del riesgo en esta población. Después de una cirugía mayor, el riesgo de TEV se eleva sustancialmente durante al menos 12 semanas. En los casos de reemplazos articulares, la enfermedad tromboembólica venosa se produce en 1,09 % de los pacientes con artroplastia total de cadera y en el 0,53 % de los pacientes con artroplastia total de rodilla. El uso de profilaxis farmacológica para este contexto reduce el riesgo de tromboembolia sintomática y mortal hasta 70 %.

La duración del tratamiento y los agentes específicos utilizados dependen del tipo de cirugía realizada. Las cirugías que generan un mayor incremento del riesgo incluyen la cirugía abdominal por cáncer y el reemplazo total de cadera. Para estos procedimientos es probable que la profilaxis extendida sea apropiada por un tiempo hasta 30 a 35 días.

La escala de evaluación de riesgo más utilizada en el ámbito quirúrgico es la escala de CAPRINI. Esta incluyó pacientes con cirugía general, urológica, ortopédica, ginecológica y de cabeza y cuello. Esta escala fue validada luego en diversos grupos de pacientes.

En 2019, las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para la prevención del TEV en pacientes admitidos al hospital proponen una aproximación más sencilla para definir los pacientes llevados a cirugía, que se encuentran en riesgo aumentado de TEV. Se considera riesgo aumentado si tienen alguno de los siguientes criterios:

- Procedimiento quirúrgico, con tiempo total de cirugía y anestesia mayor de 90 minutos, o más de 60 minutos, si la cirugía involucra los miembros inferiores o la pelvis.
- Cirugía urgente para una condición inflamatoria o intraabdominal.
- Procedimientos en los que se espera una reducción significativa en la movilidad.
- Uno o más de los siguientes factores de riesgo:
  - cáncer activo o tratamiento para cáncer;
  - edad mayor de 60 años;
  - deshidratación;
  - trombofilias conocidas;
  - obesidad (IMC > 30 kg/m^2);
  - una o más comorbilidades significativas, como enfermedad cardíaca, metabólica, endocrina o respiratoria, enfermedad infecciosa aguda o condiciones inflamatorias;
  - historia personal o familiar en primer grado de TEV;
  - uso de terapia de reemplazo hormonal;
  - uso de anticonceptivos con alto contenido de estrógenos;
  - venas várices con flebitis.

Antes de elegir el esquema de profilaxis para cada paciente se debe tener en cuenta el balance entre el riesgo de TEV y el riesgo de sangrado. Los factores que se asocian con una alta probabilidad de sangrado incluyen hemorragia activa, sangrado mayor previo, falla hepática o renal severa, trombocitopenia, hipertensión sistémica no controlada y factores específicos asociados con cada procedimiento.

Las guías NICE reconocen, de manera explícita, las condiciones en las que no se debe ofrecer profilaxis farmacológica, a menos que el riesgo de TEV sobrepase el riesgo de sangrado. Esas condiciones son:

- sangrado activo;
- trastornos de la coagulación adquiridos (falla hepática aguda, empleo concomitante de los anticoagulantes, que aumente el riesgo de sangrado, como el uso de warfarina con índice internacional normalizado [INR] > 2,0);
- punción lumbar, anestesia epidural o espinal en las 4 horas previas o 12 horas siguientes;
- accidente cerebrovascular agudo;
- trombocitopenia con recuento de plaquetas < 75 000 plaquetas/mL;
- hipertensión arterial no controlada (> 230/120 mm Hg);
- trastornos de la coagulación heredados, que predispongan al sangrado.

En estos pacientes en los que no se recomienda la profilaxis farmacológica por el alto riesgo de sangrado, una alternativa es el uso de dispositivos de compresión neumática intermitente. La evidencia para soportar el uso único de las medias de compresión elástica en el paciente quirúrgico es aún muy limitada. Adicionalmente, entre los usos de la profilaxis mecánica está su combinación con la profilaxis farmacológica para pacientes quirúrgicos clasificados como de alto riesgo para TEV. Las dosis de los anticoagulantes para tromboprofilaxis del paciente quirúrgico empleadas son las mismas que se usan en el paciente médico. La **Tabla 2** resume, de modo general, las recomendaciones de tromboprofilaxis en cirugía no ortopédica.

Tabla 2. Tromboprofilaxis recomendada en cirugía no ortopédica, según el riesgo de TEV y de sangrado

Riesgo de TEV	Riesgo de sangrado	Conducta sugerida
Bajo	Bajo o alto	Deambulación temprana
Moderado	Bajo	HBPM
Alto o muy alto	Bajo	HBPM o CNI
Moderado	Alto	CNI
Alto o muy alto	Alto	CNI e iniciar HBPM apenas se controle la hemostasia y el riesgo de sangrado disminuya

CNI: compresión neumática intermitente; HBPM: heparina de bajo peso molecular.

TROMBOPROFILAXIS EN CIRUGÍA ORTOPÉDICA MAYOR

Los pacientes llevados a cirugía ortopédica mayor (reemplazo electivo de rodilla o de cadera y cirugía para fractura de cadera) tienen un alto riesgo de presentar TEV. El riesgo de manifestar TVP luego de un reemplazo electivo de cadera, en ausencia de profilaxis, es aproximadamente de 40 % a 60 %, pero solo 2 % a 5 % es sintomático. En los pacientes con reemplazo electivo de rodilla, el riesgo de TVP sin profilaxis puede ser hasta del 85 %. Aun con profilaxis se estima que 1,1 % de los pacientes con reemplazo total de rodilla y 0,5 % de los pacientes con reemplazo total de cadera presentarán un evento de TEV previo al alta hospitalaria. Sin embargo, ya se conoce que el riesgo de TEV posiblemente se extiende más allá de los primeros 30 días posquirúrgicos, y se ha calculado que el riesgo acumulado de TEV sintomático y no mortal puede llegar al 4,3 % en los primeros 35 días tras una cirugía ortopédica mayor.

En estos pacientes, el riesgo específico del procedimiento sobrepasa la contribución de los factores de riesgo propios del paciente, siendo innecesaria la estimación del riesgo individual para cada paciente. Todos los pacientes llevados a alguno de los procedimientos calificados como cirugía ortopédica mayor se consideran en alto riesgo de TEV. Sin embargo,

es importante estimar el riesgo de sangrado de cada paciente para determinar la mejor estrategia de profilaxis.

La profilaxis farmacológica con HBPM ha mostrado una reducción del riesgo relativo de 70 % de TVP para pacientes con reemplazo total de cadera, 52 % para reemplazo de rodilla y 44 % para cirugía de fractura de cadera. En los últimos años se han aprobado los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para tromboprofilaxis después de reemplazo total de rodilla o cadera. Revisaremos brevemente los resultados de los estudios en cirugía ortopédica mayor, los cuales se publicaron entre 2007 y 2011.

- *Estudios con rivaroxabán (programa RECORD):* se comparó rivaroxabán contra enoxaparina en una serie de 4 estudios asignados al azar y doble ciegos, que incluyeron más de 12 500 pacientes (RECORD 1 y 2 en reemplazo de cadera, y RECORD 3 y 4 en reemplazo de rodilla). En general, rivaroxabán demostró ser superior a enoxaparina en la tromboprofilaxis después de cirugía de reemplazo de rodilla o de cadera, con un perfil de seguridad similar.
- *Estudios con dabigatrán:* los estudios RENOVATE y RENOVATE-II examinaron a dabigatrán frente a enoxaparina en el reemplazo de cadera. El REMODEL y el RE-MOBILIZE hicieron lo mismo, pero en reemplazo de rodilla. En general, los estudios demostraron que dabigatrán no era inferior a la enoxaparina, con un perfil de seguridad similar.
- *Estudios con apixabán:* los estudios ADVANCE 1 y 2 evaluaron la eficacia y seguridad de apixabán en el reemplazo de rodilla. El ADVANCE 3 evaluó lo mismo, pero en cirugía de reemplazo de cadera. En general, apixabán fue tan eficaz como enoxaparina, en ocasiones superior, en la prevención de TEV, con un perfil de seguridad similar al de la enoxaparina.

La profilaxis farmacológica se recomienda por un mínimo de 10 a 14 días si la cirugía fue un reemplazo articular de rodilla, pero se sugiere extenderla de forma ambulatoria hasta 35 días. En reemplazo de cadera se propone mínimo 28 días. La **Tabla 3** muestra los diferentes esquemas aprobados para realizar tromboprofilaxis en pacientes que van a cirugía ortopédica mayor.

Tabla 3. Tromboprofilaxis recomendada en cirugía ortopédica mayor

Medicamento	Dosis	Recomendaciones
Enoxaparina	40 mg/día SC	Iniciar entre 6 y 12 horas después de la cirugía
Dalteparina	5000 UI/día SC	Iniciar entre 6 y 12 horas después de la cirugía
Heparina no fraccionada	5000 UI SC cada 8 a 12 horas	Preferible si TFG es < 30 mL/min. Iniciar entre 6 y 12 horas después de la cirugía
Fondaparinux	2,5 mg/día SC	Iniciar a las 6 horas después de cirugía
Rivaroxabán	10 mg/día VO	Iniciar entre las 6 y 12 horas del cierre quirúrgico
Dabigatrán	Primer día: 110 mg VO; desde el segundo día: 220 mg 1 vez al día VO	La primera dosis se debe iniciar en las primeras 4 horas del cierre quirúrgico. En > 75 años o con TFG entre 30 y 50 mL/min, la dosis inicial es de 75 mg y se continua con 150 mg/día VO
Apixabán	2,5 mg cada 12 horas VO	Iniciar entre 12 y 24 horas del cierre quirúrgico

TFG: tasa de filtración glomerular.

La profilaxis mecánica con compresión neumática intermitente es útil en este grupo de pacientes y puede emplearse adicional a la profilaxis farmacológica durante el tiempo de la hospitalización.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Anderson DR, Morgano GP, Bennett C, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. Blood Adv. 2019;3(23):3898-944.
- Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis. 2016;41(1):3-14.

- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315-52.
- MacDougall K, Spyropoulos AC. New paradigms of extended thromboprophylaxis in medically ill patients. J Clin Med. 2020;9(4):1002.
- Nicholson M, Chan N, Bhagirath V, et al. Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. J Clin Med. 2020;9(8):2467.
- Obi AT, Pannucci CJ, Nackashi A, et al. Validation of the CAPRINI venous thromboembolism risk assessment model in critically ill surgical patients. JAMA Surg. 2015;150(10):941-94.
- Rachidi S, Aldin ES, Greenberg C, et al. The use of novel oral anticoagulants for thromboprophylaxis after elective major orthopedic surgery. Expert Rev Hematol. 2013;6(6):677-95.
- Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Blood Adv. 2018;2(22):3198-225.
- Valerio L, Ambaglio C, Barone M, et al. Recurrence risk after first symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis according to baseline risk factors. TH Open. 2019;3(1):e58- e63.

4 ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Carmen Cecilia Gómez F., MD
Rodolfo José Dennis V., MD

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV), que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), es una enfermedad que afecta a casi 10 millones de personas en el mundo cada año. La incidencia anual estimada es de 1 a 2 casos por 1000 habitantes, y presenta un aumento exponencial con la edad y con la presencia de cáncer activo. El TEV es una enfermedad recurrente, con frecuencia crónica, que se asocia con una alta carga de morbilidad, mortalidad, riesgo de sangrado asociado con la terapia anticoagulante y con un potencial de discapacidad a largo plazo.

El EP es la tercera causa de eventos cardiovasculares en el mundo, después del infarto de miocardio y de los eventos cerebrovasculares. La tasa de mortalidad en los pacientes que presentan TVP aguda y EP durante los primeros 3 meses de anticoagulación es de 9,0 % y 30,1 %, respectivamente. Con un tratamiento óptimo, la mortalidad después de un EP ha disminuido en los últimos años; no obstante, aproximadamente 20 % de los pacientes con EP de alto riesgo fallece durante el primer año. La incidencia acumulada de hipertensión pulmonar es de aproximadamente 4 % en los 2 años siguientes al diagnóstico de EP, y el síndrome postrombótico ocurre entre 20 % y 40 % en los pacientes diagnosticados con TVP sintomática.

DEFINICIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

El tratamiento agudo del TEV tiene como objetivo prevenir la extensión y embolización del trombo, el colapso cardiopulmonar, la recurrencia de eventos y la muerte; para lograr este objetivo, la anticoagulación es la primera línea de tratamiento para la mayoría de pacientes con TEV. Esta debe iniciarse inmediatamente si no hay contraindicaciones absolutas, evaluando juiciosamente el riesgo de sangrado y el escenario clínico. La **Tabla 1** muestra las recomendaciones generales en el manejo del TEV y la **Figura 1** indica el tipo de anticoagulante preferido, dependiendo del contexto clínico.

Los estudios han demostrado que el retraso en el inicio de la anticoagulación se asocia con mayor mortalidad y recurrencia del TEV; por tanto, la disponibilidad de los anticoagulantes con inicio de acción rápido, con dosis fijas y efecto predecible son esenciales para evitar las complicaciones.

El tratamiento anticoagulante en TEV puede dividirse en tres fases:

- *Iniciación: (5 a 21 días):* inicio de anticoagulantes inmediatamente luego del diagnóstico de TEV
- *Tratamiento agudo (primeros 3 a 6 meses):* desde la fase de inicio hasta terminar el tratamiento completo de la fase aguda
- *Tratamiento extendido (después de 6 meses a indefinido):* cuyo objetivo es la prevención secundaria.

El tratamiento anticoagulante estándar estaba inicialmente basado en la administración de heparina no fraccionada (HNF) o heparina de bajo peso molecular (HBPM) por 5 a 7 días, seguido de un tratamiento prolongado con antagonistas de la vitamina K. Sin embargo, el mayor avance en el manejo del TEV en la última década ha sido la introducción de los anticoagulantes orales directos (ACOD). Los ACOD no solo proporcionan una excelente alternativa al antagonista de la vitamina K, sino también estrategias de tratamiento diferentes para el TEV, con suficiente evidencia que los respaldan. Algunos ACOD se utilizan como único fármaco, sin requerir la administración de anticoagulantes parenterales, lo que permite un egreso hospitalario temprano o el manejo ambulatorio del TEV, según

sea el caso. La **Tabla 2** resume los resultados principales de los estudios clínicos con ACOD en TEV. Adicionalmente, en el TEV asociado con cáncer existe suficiente evidencia para recomendar el manejo con ACOD sobre la HBPM (**Tabla 3**).

Tabla 1. Recomendaciones generales en el manejo del TEV

¿Qué hacer en TVP?

- Inicio rápido de la anticoagulación
- Evaluar el riesgo de sangrado
- Considerar el manejo ambulatorio
- Movilización temprana
- Uso de ACOD, si no hay contraindicación
- No anticoagular en TVP distal de bajo riesgo

¿Qué no hacer en TVP?

- Procedimientos de intervención en forma rutinaria
- Búsqueda de EP en ausencia de síntomas
- Utilizar dosis inapropiadas de los ACOD
- Tamización exhaustiva para neoplasia oculta en ausencia de síntomas sugestivos y estudio de trombofilia intrahospitalaria

¿Qué hacer en EP?

- Inicio rápido de anticoagulación
- Evaluar los signos vitales y el estado hemodinámico
- Evaluar la disfunción del ventrículo derecho
- Considerar el manejo ambulatorio en EP de bajo riesgo
- No anticoagular en EP subsegmentario de bajo riesgo

¿Qué no hacer en EP?

- Utilizar filtro de vena cava, sin contraindicación para anticoagulación
- Uso excesivo de líquidos en fase aguda
- Utilizar dosis inapropiadas de los ACOD
- Tamización exhaustiva para neoplasia oculta en ausencia de síntomas sugestivos y estudio de trombofilia intrahospitalaria

ACOD: anticoagulante oral de acción directa; EP: embolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

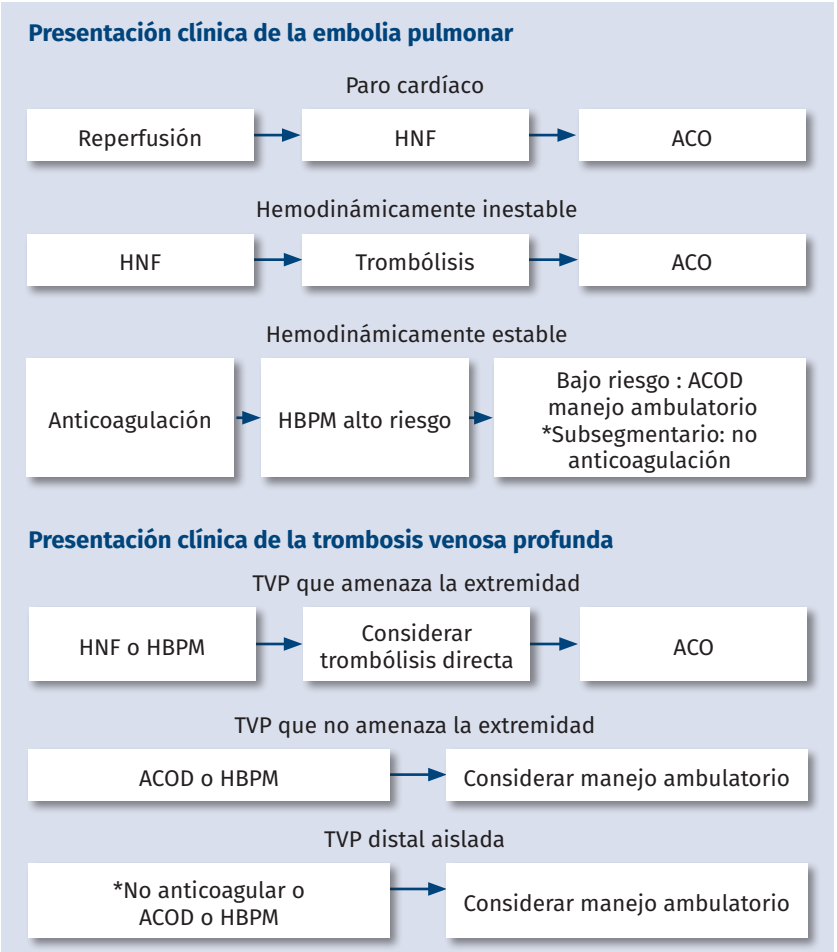


Figura 1. Manejo del paciente con TEV basado en el riesgo de muerte o complicaciones. *La EP subsegmentaria y TVP distal aislada se deben abordar de manera individualizada. Se debe tener en cuenta para la decisión de anticoagular: dímero D positivo, extensión del coágulo, cercanía a las venas proximales, factor provocado no reversible, cáncer activo, historia de TEV venoso previo, paciente hospitalizado, enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), sintomatología severa y baja reserva cardiopulmonar. Para la consideración de no anticoagular: trombosis de las venas musculares, riesgo alto o moderado de sangrado, síntomas muy leves o hallazgo incidental. ACO: anticoagulación oral; ACOD: anticoagulante oral de acción directa; HNF: heparina no fraccionada; HPBM: heparina de bajo peso molecular. Elaborada por los autores.

Tabla 2. Resultados de los estudios clínicos con ACOD en el tratamiento del TEV

Medicamento	Estudio	Tratamiento/dosis	Duración (número de pacientes)	Eficacia	Seguridad
Dabigatrán	RECOVER	Enoxaparina/dabigatrán 150 mg 2 veces al día frente a enoxaparina/warfarina	6 meses (2539)	TEV recurrente o EP mortal 2,4% dabigatrán frente a 2,1 % warfarina	Sangrado mayor: 1,6 % en dabigatrán frente a 1,9 % warfarina (no significativa)
	RECOVER II	Enoxaparina/dabigatrán 150 mg 2 veces al día frente a enoxaparina/warfarina	6 meses (2589)	*TEV o EP mortal* 2,3 % dabigatrán frente a 2,2 % warfarina	
Rivaroxabán	EINSTEIN DVT	Rivaroxabán 15 mg 2 veces al día por 3 semanas, seguido de 20 mg 1 vez al día frente a enoxaparina/warfarina	3, 6, 12 meses (3449)	*TEV recurrente o EP mortal* 2,1 % rivaroxabán frente a 3,0 % warfarina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 8,1 % rivaroxabán frente a 8,1 % warfarina
	EINSTEIN PE	Rivaroxabán 15 mg 2 veces al día por 3 semanas, seguido de 20 mg 1 vez al día frente a enoxaparina/warfarina	3, 6, 12 meses (4832)	*TEV recurrente o EP mortal* 2,1 % rivaroxabán frente a 1,8 % warfarina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 10,3 % rivaroxabán frente a 11,4 % warfarina

Tabla 2. Resultados de los estudios clínicos con ACOD en el tratamiento del TEV (*continuación*)

Medicamento	Estudio	Tratamiento/dosis	Duración (número de pacientes)	Eficacia	Seguridad
Apixabán	AMPLIFY	Apixabán 10 mg 2 veces al día por 7 días seguido de 5 mg 2 veces al día frente a enoxaparina/warfarina	6 meses (5395 con TVP o EP)	*TEV recurrente o EP mortal* 2,3 % apixabán frente a 2,7 % warfarina	Sangrado mayor: 0,6 % apixabán frente a 1,8 % warfarina (reducción estadísticamente significativa)
Edoxabán	Hokusai-VTE	HBPM/edoxabán 60 mg 1 vez al día, 30 mg en Dep Cr 30-50 mL/min o peso < 60 kg frente a HNF o HBPM/warfarina	3-12 meses (8240)	*TEV recurrente o EP mortal* 3,2 % edoxabán frente a 3,5 % warfarina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 8,5 % edoxabán frente a 3,5 % warfarina

Dep Cr: depuración de creatinina; EP: embolismo pulmonar; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; TEV: tromboembolismo venoso

Tabla 3. Estudios de ACOD en TEV asociado con cáncer

Medicamento	Estudio	Tratamiento/dosis	Duración (número de pacientes)	Eficacia	Seguridad
Edoxabán	Hokusai-VTE cancer	Dalteparina/edoxabán (60 mg 1 vez al día, 30 mg en Dep Cr 30-50 mL/min o peso < 60 kg)	12 meses (1050)	*TEV recurrente* 7,9 % edoxabán frente a 11,3 % dalteparina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 6,9 % edoxabán frente a 4,0 % dalteparina
Rivaroxabán	SELECT-D	Rivaroxabán (15 mg 2 veces al día por 3 semanas, seguido de 20 mg 1 vez al día) frente a dalteparina	6 meses (406)	*TEV recurrente* 4 % rivaroxabán frente a 11 % dalteparina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 6 % rivaroxabán frente a 4,0 % dalteparina
Apixabán	ADAM VTE	Apixabán (10 mg 2 veces al día por 7 días seguido de 5 mg 2 veces al día) frente a dalteparina	6 meses (300)	*TEV o arterial* 6 % apixabán frente a 6 % dalteparina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 0 % apixabán frente a 1,4 % dalteparina
Apixabán	CARAVAGGIO	Apixabán (10 mg 2 veces al día por 7 días seguido de 5 mg 2 veces al día) frente a dalteparina	6 meses (1155)	*TEV recurrente* 5,6 % apixabán frente a 7,9 % dalteparina	Sangrado mayor o hemorragia intracraneal: 3,8 % apixabán frente a 4 % dalteparina

Dep Cr: depuración de creatinina; TEV: tromboembolismo venoso.

En este capítulo nos referiremos a las dos primeras fases de la anticoagulación, cuyo tratamiento es igual para el TEV provocado o no, y asociado con cáncer; según la fase y las características del paciente se elegirá el anticoagulante.

Para la elección del anticoagulante en las diferentes fases de la anticoagulación se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- opción de manejo hospitalario o ambulatorio;
- factores inherentes al paciente, como función renal, peso, riesgo de sangrado, disponibilidad de los medicamentos, opciones de seguimiento y preferencias del paciente;
- comorbilidades: cáncer, síndrome antifosfolipídico.

La eficacia, junto con el perfil de seguridad de los ACOD, hace que estos sean la primera opción para tratar a la mayoría de los pacientes con TEV. Aunque el uso de warfarina ha disminuido con el tiempo, esta sigue siendo una opción de tratamiento importante, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos o cuando no se tenga acceso a los ACOD.

FASE DE INICIO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE (PRIMEROS 5 A 21 DÍAS)

El tratamiento anticoagulante inicial del TEV debe iniciarse de manera inmediata luego del diagnóstico, y ser más intensivo durante estos primeros días, ya que se busca prevenir la extensión de la TVP, la aparición de EP, el alivio de los síntomas agudos y, en caso de EP, evitar el colapso hemodinámico y la muerte. Este tratamiento consiste en terapia parenteral u oral en dosis más altas.

Dentro de los medicamentos parenterales es posible emplear HNF o HBPM. La HNF ofrece la ventaja de niveles terapéuticos rápidos y con vida media corta, lo que la convierte en una opción para los pacientes que pueden necesitar procedimientos o cirugías invasivas urgentes. Las desventajas de la heparina incluyen el riesgo de alergia o intolerancia, como la

trombocitopenia inducida por heparina (HIT), la necesidad de administración intravenosa, la monitorización frecuente y los ajustes continuos de la dosis. Además, el uso a largo plazo de heparina es indeseable, debido al riesgo de efectos secundarios, como la osteoporosis. Las HBPM se administran por vía subcutánea, conllevan un menor riesgo de HIT, tienen duración de acción más prolongada (adecuada para la administración 1 o 2 veces al día), no requieren vigilancia de rutina y pueden usarse a largo plazo, con poca preocupación por osteoporosis.

Una ventaja clave de las HBPM sobre la HNF es el nivel de anticoagulación predecible, cuando se dosifica en función del peso corporal real del paciente. Las HBPM comúnmente se usan para pacientes hospitalizados o ambulatorios, que harán la transición a anticoagulantes orales seleccionados, como warfarina o ACOD en la fase de tratamiento primario de la anticoagulación, o en los pacientes en los que exista contraindicación para el uso de otros anticoagulantes. Adicionalmente, se pueden utilizar con seguridad en algunos procedimientos intervencionistas, lo que hace que esta sea una opción cada vez más utilizada en el paciente hospitalizado con TEV agudo. Dentro de los ACOD, apixabán y rivaroxabán se pueden utilizar en la fase de manejo inicial en dosis de carga, sin necesidad de tratamiento parenteral, mientras que dabigatrán y edoxabán requieren el uso previo de HBPM (**Tabla 4**).

TRATAMIENTO AGUDO (3 A 6 MESES)

Después de la fase inicial de manejo anticoagulante comienza la fase de tratamiento agudo durante los 3 a 6 primeros meses. Se recomienda en todos los pacientes con TVP proximal y EP, y con TVP distal que se beneficien de anticoagulación. Los objetivos de esta fase son disminuir las recurrencias y la muerte relacionada con TEV. La anticoagulación completa debe garantizarse de manera continua, sobre todo durante los primeros 3 meses, ya que este es el período en el que existe el mayor riesgo de trombosis recurrente. Para esta fase se pueden emplear ACOD, warfarina (u otros antagonistas de la vitamina K) en síndrome antifosfolipídico y HBPM.

Tabla 4. Anticoagulantes para el tratamiento del TEV

Medicamento	Dosis	Consideraciones
HNF	*Vía endovenosa* 80 UI/kg en bolo, seguido de infusión continua 18 UI/kg/hora *Vía subcutánea* 333 UI/kg inicial, seguido de 250 UI/kg 2 veces al día	*Monitorizar HIT* Nomograma para PTT entre 1,5-2,0 veces o nivel de factor antiXa (0,3-0,7 UI/mL)
HBPM Enoxaparina Dalteparina Nadroparina Tinzaparina	*Vía subcutánea* 1 mg/kg 2 veces al día o 1,5 mg/kg 1 vez al día 100 UI/kg 2 veces al día o 200 UI/kg 1 vez al día 86 UI/kg 2 veces al día o 171 UI/kg 1 vez al día 175 UI/kg 1 vez al día	▪ Si Dep Cr < 30 mL/min, ajustar la dosis o utilizar HNF ▪ Indicadas en embarazo
Inhibidores indirectos Xa Fondaparinux	*Vía subcutánea según peso* ***< 50 kg:*** 5 mg 1 vez al día ***50-100 kg:*** 7,5 mg 1 vez al día ***> 100 kg:*** 10 mg 1 vez al día	Contraindicado si Dep Cr < 30 mL/min
Antagonistas de la vitamina K Warfarina	*Vía oral* Iniciar 5 mg 1 vez al día, titular dosis para mantener INR 2,0-3,0	Iniciar dosis más bajas en adulto mayor, desnutrición, interacciones medicamentosas y enfermedad hepática
ACOD Dabigatrán Rivaroxabán Apixabán Edoxabán	*Vía oral* 150 mg 2 veces al día, luego de 5-10 días de anticoagulación con HBPM 15 mg 2 veces al día por 21 días, seguido de 20 mg 1 vez al día 10 mg 2 veces al día por 7 días, seguido de 5 mg 2 veces al día 60 mg 1 vez al día luego de 5-10 días de anticoagulación con HBPM	No se recomiendan: ▪ Dep Cr < 30 mL/min ▪ Enfermedad hepática moderada a severa ▪ Embarazo

ACOD: anticoagulantes orales directos; Dep Cr: depuración de creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HIT: trombocitopenia inducida por heparina; HNF: heparina no fraccionada; INR: índice internacional normalizado; PTT: tiempo de tromboplastina parcial.

Consideraciones para el manejo ambulatorio del TEV

Después del advenimiento de los ACOD, el tratamiento en casa es el estándar para la mayoría de pacientes con TVP, mientras que la hospitalización todavía es el estándar de atención para la mayoría de los pacientes con EP agudo.

Los pacientes con TVP distal, TVP proximal sin flegmasia cerúlea *dolens* y EP de bajo riesgo pueden manejarse de forma ambulatoria. Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos para decidir el manejo ambulatorio:

- Estabilidad hemodinámica: en EP se deben utilizar las escalas para estratificación de riesgo PESI o HESTIA.
- Bajo riesgo de sangrado sin contraindicación para anticoagulación.
- Que no exista disfunción de órganos, con paraclínicos de ingreso normales (hemograma, función renal y hepática, y tiempos de coagulación).
- Comorbilidades compensadas.
- Posibilidad de garantizar el seguimiento clínico y la disponibilidad del anticoagulante.

Manejo de la TVP distal y el EP subsegmentario

Las estrategias óptimas para el manejo del TEV de bajo riesgo, como la TVP distal y EP subsegmentario, continúan siendo controversiales. Según las últimas guías y estudios se ha demostrado a los 3 meses un riesgo bajo de recurrencia (menos de 60 casos/1000 eventos) y de muerte asociada con estos eventos (0 muertes/1000 eventos). El manejo debe ser estrictamente individualizado, teniendo en cuenta los factores de riesgo para la extensión o recurrencia, y así definir la no anticoagulación frente a la terapia anticoagulante. Estas recomendaciones se muestran en la **Tabla 5** y se basan en evidencia débil, excepto en TVP distal donde hay mejor evidencia.

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de TVP distal y EP subsegmentario

TVP distal
▪ *Sin síntomas severos o factores de riesgo para extensión:* se sugiere seguimiento con imágenes vasculares por 2 semanas, preferiblemente sobre el inicio de anticoagulación
▪ *Con síntomas severos o factores de riesgo para extensión:* se sugiere anticoagulación
EP subsegmentario
▪ *Sin TVP proximal de miembros inferiores o factores de riesgo para recurrencia:* se sugiere vigilancia clínica sobre anticoagulación
▪ *Con TVP proximal de miembros inferiores y factores de riesgo para recurrencia:* se sugiere anticoagulación

Pautas a tener en cuenta:

- A favor de la anticoagulación:
  - factores de riesgo para recurrencia de TEV:
    - paciente hospitalizado o con movilidad reducida por otra razón
    - cáncer activo, particularmente si es metastásico o bajo tratamiento con quimioterapia
    - factores de riesgo no reversibles para TEV
    - embarazo
  - factores de riesgo para extensión de TEV:
    - dímero D positivo
    - extensión del trombo (> 5 cm)
    - cercanía a venas proximales
    - TVP no provocada
    - cáncer activo
    - historia previa de TEV
    - enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19)
    - paciente muy sintomático
    - hallazgos en angioTAC de tórax: compromiso proximal de la arteria subsegmentaria, múltiples defectos intraluminales

- A favor de seguimiento clínico sin anticoagulación:
  - trombosis de venas musculares
  - riesgo moderado o alto de sangrado
  - preferencia del paciente

Anticoagulación en síndrome antifosfolipídico

El TEV asociado con síndrome antifosfolipídico tiene origen multifactorial y se considera un factor de riesgo alto para recurrencia, por tanto, se recomienda el tratamiento anticoagulante indefinido. El tratamiento anticoagulante de elección en estos casos es la warfarina, u otro antagonista de la vitamina K, especialmente para aquellos con anticoagulante lúpico y triple positividad en los anticuerpos. Los ACOD no han demostrado mayor efectividad en estos pacientes y sí mayor riesgo de sangrado, comparados con la warfarina. En los pacientes con síndrome antifosfolipídico de bajo riesgo, los datos son insuficientes.

Nuevos medicamentos anticoagulantes

La terapia anticoagulante, dirigida a los factores de coagulación IX, XI y XII, se encuentra en investigación. Dentro de estos, el inhibidor del factor XIa es el más avanzado en la indicación de la prevención de TEV. El objetivo de estos medicamentos es prevenir la formación de trombos y disminuir aún más el riesgo de sangrado; sin embargo, basados en su mecanismo de acción es probable que sus indicaciones sean más limitadas que los ACOD. Por el momento no existen estudios que demuestren efectividad y seguridad comparativas en el tratamiento del TEV.

MENSAJES FINALES

- El tratamiento anticoagulante es la piedra angular en el manejo del TEV, cuyo objetivo es disminuir la extensión de la trombosis, alivio de los síntomas, recurrencia y mortalidad.

- El medicamento anticoagulante y su dosis debe escogerse según la fase de anticoagulación.
- Con la evidencia actual, los ACOD son la terapia anticoagulante de elección para la mayoría de los pacientes con TEV. Tienen alto perfil de eficacia y seguridad, incluso en el paciente con TEV asociado con cáncer.
- El manejo ambulatorio temprano se debe considerar según el tipo de evento y los factores de riesgo del paciente.
- En TVP distal y EP subsegmentario, dado el bajo riesgo de recurrencia y mortalidad a 3 meses, puede considerarse no iniciar anticoagulación; sin embargo, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo de extensión y la probabilidad de recurrencias.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2012;141(2):e351S-e418S.
- Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. Blood. 2020;135(5):305-16.
- Ellis MH, Avnery O. Decision making in the management of venous thromboembolism. Am J Med. 2021;134(3):317-25.
- Kahale LA, Matar CF, Hakoum MB, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018;1(1):CD006649.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2016;149(2):315-52.
- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism. Lancet. 2021;398(10294):64-77.
- Liu ZY, Zhang HX, Ma LY et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in venous thromboembolism patients: A meta-analysis of real-world studies. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):105.
- Pribish AM, Secemsky EA, Schmaier AA. Venous thromboembolism for the practicing cardiologist. Cardiol Clin. 2021;39(4):551-66.
- Renner E, Barnes GD. Antithrombotic management of venous thromboembolism: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2020;76(18):2142-54.

- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021;160(6):e545-e608.
- Stubblefield WB, Kline JA. Outpatient treatment of emergency department patients diagnosed with venous thromboembolism. Postgrad Med. 2021;133(1):11-9.
- Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. J Cardiol. 2022;79(1):79-89.

5 TERAPIA ANTICOAGULANTE EXTENDIDA DESPUÉS DE UN TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Maribel Plaza T., MD

INTRODUCCIÓN

Sin tratamiento anticoagulante, la enfermedad tromboembólica venosa se asocia con recurrencias tempranas (29 %) y muerte (26 %), especialmente en la fase aguda. La terapia anticoagulante es altamente efectiva en prevenir las recurrencias; sin embargo, este beneficio no se mantiene una vez se suspende la terapia anticoagulante.

La extensión de la anticoagulación (prevención secundaria o fase extendida) surge con el objetivo de prevenir recurrencias en aquellos grupos considerados de alto riesgo, sin incrementar en forma significativa los eventos de sangrado mayor o no mayores clínicamente relevantes. Aunque el riesgo de recurrencia es uno de los principales desenlaces a impactar en el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa, no todos los pacientes después del evento índice presentarán una recurrencia; por tanto, la evaluación individualizada, con base en el balance riesgo-beneficio, permite la conducta clínica más apropiada ante este reto clínico.

INDICACIONES PARA LA EXTENSIÓN DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Después del tratamiento anticoagulante por 3 a 6 meses, la extensión de la anticoagulación (prevención secundaria) debe determinarse de acuerdo con el riesgo de recurrencia de los eventos tromboembólicos, el riesgo de sangrado y la preferencia del paciente. La decisión con base en estos tres elementos permite seleccionar pacientes con una mayor probabilidad de un balance riesgo-beneficio propicio a favor del tratamiento extendido.

Riesgo de recurrencia

Al finalizar el tratamiento primario se debe determinar si el evento inicial se asoció o no con un factor de riesgo trombótico identificable (categorización del evento). Varías guías internacionales recomiendan categorizar los eventos como provocados y no provocados. Cada factor de riesgo identificado se debe clasificar como transitorio o persistente y, a su vez, cada uno de ellos como mayor o menor (**Tabla 1**).

Los eventos asociados con factores transitorios mayores constituyen el grupo con menor riesgo de recurrencia (< 3 % por año), por lo que no se benefician de extender la terapia anticoagulante. Factores de riesgo menores se asocian con un riesgo de recurrencia intermedio (3 %-8 % por año), mientras que los eventos asociados con factores persistentes mayores se relacionan con un alto riesgo de recurrencia (> 8 % por año).

El grupo de mayor riesgo son aquellos eventos en los cuales no se identifica ningún factor de riesgo (no provocados), siendo la recurrencia de tromboembolismo venoso (TEV) > 10 % por año y 30 % a 5 años. Las guías clínicas no recomiendan ninguna escala en particular para la evaluación del riesgo de recurrencia.

Riesgo de sangrado

A diferencia de otras indicaciones de anticoagulación, como la fibrilación auricular, en TEV no existe una escala única validada preferida para la estimación del riesgo de sangrado. Posiblemente, las dos escalas más empleadas son el puntaje RIETE para sangrado y el VTE-BLEED (**Tablas 2** y **3**). Las guías

del CHEST recomiendan valorar diferentes factores que se asocien, de forma independiente, con el sangrado (**Tabla 4**), de tal forma que la presencia de al menos dos puntos confiere un riesgo de sangrado alto (2,6 % anual).

Tabla 1. Clasificación de los factores de riesgo para recurrencia de TEV

Factores de riesgo persistentes	Mayores	▪ Cáncer activo (se excluye el cáncer de piel no melanoma) ▪ Síndrome antifosfolípido
	Menores	▪ Enfermedad inflamatoria intestinal ▪ Parálisis o paresia en extremidades ▪ Falla cardíaca ▪ IMC > 30 kg/m^2 ▪ TFG < 50 mL/min ▪ Historia familiar de TEV
Factores de riesgo transitorios	Mayores	▪ Cirugía (anestesia general > 30 min) o trauma mayor ▪ Inmovilidad hospitalaria > 3 días por enfermedad aguda ▪ Cesárea
	Menores	▪ Inmovilización ▪ Viaje > 8 horas ▪ Embarazo, puerperio, uso de estrógenos ▪ Trauma en extremidades (inmovilidad transitoria)

IMC: índice de masa corporal; TEV: tromboembolismo venoso; TFG: tasa de filtración glomerular.

Tabla 2. Escala de sangrado del RIETE para TEV

Condición	Puntuación
Sangrado mayor reciente (< 15 días del evento de TEV)	2
Creatinina > 1,2 mg/dL	1,5
Anemia (Hb < 13 g/dL en hombres o < 12 g/dL en mujeres)	1,5
Cáncer	1
Embolia pulmonar sintomática	1
Edad > 75 años	1

Bajo riesgo: 0 puntos; riesgo intermedio: 1-4 puntos; alto riesgo: > 4 puntos.

Tabla 3. Puntaje VTE-BLEED

Condición	Puntuación
Cáncer activo	2
Depuración de creatinina 30-60 mL/min	1,5
Anemia (Hb < 13 g/dL en hombres o < 12 g/dL en mujeres)	1,5
Edad > 60 años	1,5
Historia de sangrado mayor o no mayor, pero clínicamente relevante	1,5
Hombres con hipertensión no controlada (> 140 mm Hg)	1

Bajo riesgo: 0-1 punto; alto riesgo: ≥ 2 puntos.

Tabla 4. Factores de riesgo de sangrado propuestos en las guías CHEST

Factor de riesgo	Puntaje
Edad avanzada mayor de 65 años	1 punto
Edad avanzada mayor de 75 años	2 puntos
Sangrado previo asociado con una causa no reversible o tratable	1 punto
Anemia (Hb < 10 mg)	1 punto
Cáncer activo	1 punto
Cáncer metastásico	1 punto
ACV previo	1 punto
Trombocitopenia	1 punto
Enfermedad renal crónica 30-60 mL/min	1 punto
Enfermedad hepática crónica	1 punto
Diabetes	1 punto
Mal control de la anticoagulación	1 punto
Otras enfermedades serias agudas o crónicas	1 punto
Antiplaquetarios o AINE	1 punto
Caídas frecuentes > 2 al año	1 punto
Cirugía < 3 meses	1 punto

ACV: accidente cerebrovascular; AINE: antiinflamatorio no esteroideo.
Bajo riesgo: 0 puntos; riesgo intermedio: 1 punto; riesgo alto ≥ 2 puntos.

Identificación del paciente para la terapia extendida

El escenario ideal para la terapia anticoagulante extendida es aquel paciente con alto riesgo de recurrencia, bajo riesgo de sangrado y quien al recibir información detallada del balance riesgo-beneficio desee continuar con una estrategia de prevención secundaria. Se prefiere el término extendido a indefinido, porque no tiene una fecha específica de finalización y debe revalorarse la indicación cada año de forma dinámica.

¿QUÉ ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE UTILIZAR EN LA FASE EXTENDIDA?

La anticoagulación confiere una reducción absoluta del riesgo entre 80 % y 90 % a largo plazo, por lo que se ha planteado como la estrategia recomendada por las guías de práctica clínica. Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), al igual que en la fase aguda, son la terapia de elección en la terapia extendida.

El estudio AMPLIFY-EXT comparó 2 dosis de apixabán (5 mg cada 12 horas y 2,5 mg cada 12 horas) contra placebo en 2482 pacientes, que habían completado un período inicial de 6 a 12 meses de tratamiento anticoagulante. A los 12 meses, 1,7 % de los pacientes tratados con 5 mg de apixabán y 1,7 % de los tratados con 2,5 mg de apixabán presentaron recurrencia sintomática mortal o no mortal del TEV frente al 8,8 % de los tratados con placebo ($p < 0{,}001$ para ambas comparaciones). El sangrado mayor ocurrió en el 0,2 % en el grupo de apixabán 2,5 mg, 0,1 % en apixabán 5 mg y 0,5 % en placebo.

Por otro lado, el estudio EISTEIN-CHOICE comparó rivaroxabán (10 o 20 mg/día) contra aspirina (100 mg/día), con un seguimiento de 12 meses. Un 1,5 % de los pacientes tratados con 20 mg de rivaroxabán y 1,2 % de los tratados con 10 mg de rivaroxabán presentaron recurrencia sintomática mortal o no mortal de TEV frente al 4,4 % de los tratados con aspirina ($p < 0{,}001$ para ambas comparaciones). Las tasas de hemorragia mayor fueron similares en todos los grupos.

Con base en estos estudios, cuando se decida la extensión de la terapia anticoagulante más allá del tratamiento del episodio agudo, se recomienda emplear rivaroxabán 10 mg al día o apixabán 2,5 mg cada 12 horas.

La prevención secundaria con aspirina, al finalizar el tratamiento anticoagulante, reduce tan solo un 30 % el riesgo absoluto de recurrencia frente a placebo en eventos no provocados, y es inferior a rivaroxabán; por tanto, es una estrategia que solo se recomienda en caso de que no se pueda acceder al ACOD o el paciente no desee continuar con un anticoagulante directo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2013;368(8):699-708.
- Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism. JAMA. 2015;314(1):31-40.
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(1):9-82.
- Kearon C, Kahn SR. Long-term treatment of venous thromboembolism. Blood. 2020;135(5):317-25.
- Khan F, Tritschler T, Kahn SR, et al. Venous thromboembolism. Lancet. 2021;398(10294):64-77.
- Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). Eur Heart J. 2020;41(4):543-603.
- Nishimoto Y, Yamashita Y, Morimoto T, et al. Validation of the VTE-BLEED score's long-term performance for major bleeding in patients with venous thromboembolisms: From the COMMAND VTE registry. J Thromb Haemost. 2020;18(3):624-32.
- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Blood Adv. 2020;4(19):4693-738.
- Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism: Findings from the RIETE registry. Thromb Haemost 2008;100(1):26-31.
- Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Second update of the CHEST guideline and expert panel report. Chest. 2021;160(6):e545-e608.
- Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, et al. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. N Engl J Med. 2017;376(13):1211-22.

6 ANTICOAGULACIÓN EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR

Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia crónica sostenida más frecuente, que se caracteriza por una actividad eléctrica auricular desordenada y una contracción auricular inefectiva. Desde el punto de vista electrocardiográfico, el diagnóstico se hace al observar la ausencia de ondas *p*, intervalo R-R variable (irregularmente irregular) y activación auricular irregular.

La prevalencia en la población general está entre el 1 % y 2 %, pero se incrementa con la edad, y llega a ser superior al 8 % en la población mayor de 80 años. No obstante, la evidencia reciente sugiere que la FA a menudo es subdiagnosticada y que la prevalencia real pudiera ser mucho más alta que la reportada.

Diferentes datos epidemiológicos han mostrado que la FA se asocia con:

- Mayor mortalidad cardiovascular
- Mayor riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), 5 veces mayor que en pacientes sin FA
- Mayor tasa de eventos trombóticos en general
- Mayor tasa de hospitalizaciones
- Mayor frecuencia de alteraciones de la función cognitiva.

Se estima que al menos el 20 % de los ACV es secundario a cardioembolismo por una FA. Los ACV cardioembólicos secundarios a FA tienden a ser más severos, y se asocian con mayor daño neurológico y mayor riesgo de recurrencia. Dependiendo de la duración, la FA se puede clasificar como paroxística, persistente, persistente de larga duración y permanente. Aunque sabemos que el riesgo varía según el tipo de FA, todas constituyen un factor de riesgo para el ACV cardioembólico.

También se ha clasificado la FA en valvular y no valvular. Las últimas guías europeas del 2020 abandonaron esta clasificación, pero las guías canadienses y americanas siguen empleando el término "FA valvular" para referirse a aquellas que se asocian con estenosis mitral moderada a severa, o a la presencia de FA en pacientes con prótesis valvulares cardíacas mecánicas.

RIESGO DE CARDIOEMBOLISMO Y DE SANGRADO EN LOS PACIENTES CON FA

Debido a la estasis que se produce a nivel de la auriculilla izquierda en los pacientes con FA, el riesgo de formación de trombos en su interior y la ulterior migración de los mismos, especialmente a nivel de la circulación cerebral, hacen que la ocurrencia de un ACV isquémico de origen cardioembólico sea el principal riesgo de los pacientes con FA.

Para identificar cuáles son los pacientes con FA con alto riesgo de hacer trombos y, por ende, que deben recibir terapia anticoagulante, se han diseñado varias escalas para evaluar la probabilidad de cardioembolismo, algunas no tan sencillas para aplicar en la práctica clínica diaria. De todas las escalas, las guías internacionales americanas y europeas siguen recomendando emplear CHA_2DS_2-VASc. En la **Tabla 1** se observan las variables incluidas para la aplicación del CHA_2DS_2-VASc.

Las guías coinciden en que los pacientes con puntaje de 0 puntos no se benefician de ningún tipo de terapia antitrombótica. Igualmente, las mujeres con puntaje de CHA_2DS_2-VASc de 1 punto, cuya única variable positiva es ser mujer, también se consideran de bajo riesgo y no requieren terapia anticoagulante. El sexo femenino se considera un factor modificador del riesgo de ACV, más que un factor de riesgo como tal. Los estudios

observacionales han mostrado que las mujeres sin otros factores de riesgo (CHA_2DS_2-VASc de 1 punto) tienen un riesgo muy bajo de sufrir un ACV, similar al de los hombres con puntaje de CHA_2DS_2-VASc de 0 puntos.

Tabla 1. Escala CHA_2DS_2-VASc

Variable clínica	Puntaje
CHA_2DS_2-VASc	
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Hipertensión arterial	1
Edad > 75 años	2
Diabetes	1
ACV o isquemia cerebral previa	2
Vascular (enfermedad vascular: infarto previo, enfermedad arterial periférica, placas aórticas)	1
Edad entre 65 y 74 años	1
Sexo femenino	1

Todo hombre con FA y puntaje de CHA_2DS_2-VASc ≥ 1 punto, y toda mujer con FA y puntaje de CHA_2DS_2-VASc ≥ 2 puntos, se benefician de la terapia anticoagulante (nivel de evidencia IIa para hombres con 1 punto y mujeres con 2 puntos; nivel de evidencia I para hombres con 2 puntos o más, y para mujeres con 3 puntos o más).

Una vez definida la indicación de la anticoagulación, el siguiente paso es la evaluación del riesgo potencial de sangrado. Existen varias escalas que buscan predecir el riesgo de hemorragia, y la escala HAS-BLED es la más recomendada. Un puntaje de HAS-BLED ≥ 3 puntos indica un alto riesgo de sangrado, pero esto no significa una contraindicación para la anticoagulación. En esos casos, el médico debe tratar de corregir las varia-

bles susceptibles de ser modificadas, para disminuir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. La **Tabla 2** muestra los componentes de la escala HAS-BLED.

Tabla 2. Escala HAS-BLED

Variable clínica	Puntaje
HAS-BLED	
Hipertensión arterial no controlada	1
Función renal o hepática anormales	1 o 2
ACV previo	1
Sangrado previo	1
Lábil INR	1
Anciano > 65 años	1
Drogas o alcohol (1 punto por cada uno)	1 o 2

INR: índice internacional normalizado.

TERAPIAS ANTITROMBÓTICAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE CARDIOEMBOLISMO

Aspirina

Varios estudios han demostrado que la aspirina no es eficiente para la prevención de ACV en pacientes con FA. Un metaanálisis encontró una reducción no significativa del 19 % con el uso de aspirina, sin ningún impacto sobre la mortalidad. Hoy en día, la aspirina no se considera como un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones cardioembólicas en los pacientes con FA.

Clopidogrel

Los estudios que emplearon clopidogrel o clopidogrel más aspirina tampoco han demostrado superioridad frente a la terapia anticoagulante. El estudio ACTIVE-A evaluó pacientes no elegibles para warfarina y comparó la aspirina frente a la combinación de aspirina más clopidogrel. El grupo con los 2 antiplaquetarios tuvo 19 % menos eventos tromboembólicos, pero el riesgo de sangrado fue significativamente más alto. En el estudio ACTIVE-W se comparó el empleo de warfarina con la combinación de aspirina más clopidogrel. El grupo de los 2 antiplaquetarios fue claramente inferior en la prevención de eventos cardioembólicos, además presentó un riesgo de sangrado 22 % más alto.

Antagonistas de la vitamina K

En 6 estudios asignados al azar que utilizaron antagonistas de vitamina K, principalmente en prevención primaria en pacientes con FA, se demostró consistentemente una reducción de los eventos tromboembólicos del 64 %. Un metaanálisis que incluyó dichos estudios mostró una disminución del 26 % en la mortalidad y un aumento no significativo de la hemorragia intracraneal. Por muchos años, los antagonistas de la vitamina K, como la warfarina, fueron la única opción adecuada que estaba disponible para tratar a los pacientes con FA y alto riesgo embólico.

Anticoagulantes orales de acción directa

La estrecha ventana terapéutica de la warfarina, las múltiples interacciones con alimentos y con otros medicamentos y la necesidad de una monitorización frecuente, hizo que los investigadores iniciaran la búsqueda de nuevos agentes, que fueran al menos tan eficaces, pero con un mejor perfil de seguridad. Fue así como aparecieron los nuevos anticoagulantes de acción directa, conocidos también como nuevos anticoagulantes orales (NOAC), anticoagulantes orales directos (ACOD), o anticoagulantes no dependientes de vitamina K. Dentro de los ACOD actualmente disponibles en Colombia se encuentran el dabigatrán, rivaroxabán y apixabán.

Dabigatrán

El estudio RE-LY evaluó 2 dosis de dabigatrán (110 mg 2 veces al día y 150 mg 2 veces al día) frente a la warfarina. El estudio incluyó más de 18 000 pacientes, 20 % de ellos con historia de ACV o isquemia cerebral transitoria. El desenlace primario de eficacia (ACV o embolismo sistémico) fue del 1,69 % por año para warfarina, 1,1 % por año para dabigatrán 150 mg 2 veces al día (riesgo relativo [RR]: 0,66; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,53-0,82; $p <$ 0,001 para superioridad) y 1,53 % por año para dabigatrán 110 mg 2 veces al día (RR: 0,91; IC: 0,74-1,11; $p <$ 0,001 para no inferioridad). El desenlace primario de seguridad (sangrado mayor) fue 3,36 % por año para warfarina, 2,71 % por año para dabigatrán 110 mg 2 veces al día ($p = 0{,}003$) y 3,11 % por año para dabigatrán 150 mg 2 veces al día ($p = 0{,}31$). El riesgo de hemorragia intracraneal fue 69 % menor con dabigatrán 110 mg en comparación con warfarina, y 60 % menor con dabigatrán 150 mg. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad.

Rivaroxabán

El estudio ROCKET evaluó la dosis de 20 mg de rivaroxabán una vez al día frente a la warfarina en más de 14 000 pacientes con FA y alto riesgo embólico. Los pacientes que tenían depuración de creatinina entre 30 y 49 mL/min, recibieron una dosis de 15 mg/día. En comparación con el RE-LY y ARISTOTLE, el ROCKET incluyó población con mayor riesgo cardioembólico; 55 % de los pacientes incluidos ya había tenido previamente ACV o isquemia cerebral transitoria. El ROCKET demostró que rivaroxabán no fue inferior a warfarina en prevención del ACV y del embolismo sistémico (2,1 % por año en rivaroxabán frente a 2,4 % por año en warfarina, $p <$ 0,001 para no inferioridad, $p = 0{,}12$ para superioridad). El desenlace de seguridad (sangrado mayor más sangrado no mayor, pero clínicamente relevante) fue similar en los dos grupos (14,9 % por año en el grupo de rivaroxabán frente a 14,5 % por año en el brazo warfarina, $p = 0{,}44$). El riesgo de hemorragia intracraneal y el sangrado fatal fueron significativamente menores en el grupo de rivaroxabán frente a warfarina.

Apixabán

Apixabán se evaluó inicialmente en el estudio AVERROES en comparación con la aspirina en pacientes con FA, donde se ratificó que la aspirina no se debe utilizar en los pacientes con FA como antitrombótico. El grupo de apixabán fue superior a la aspirina en prevención de ACV o embolismo sistémico (55 % de reducción frente a la aspirina) y la tasa de sangrado mayor fue muy similar en ambos grupos. Luego, el estudio ARISTOTLE comparó el apixabán frente a la warfarina en más de 18 000 pacientes, 19 % con antecedente de ACV o isquemia cerebral transitoria. La dosis de apixabán fue de 5 mg cada 12 horas, pero se empleó una dosis reducida (2,5 mg cada 12 horas), si los pacientes cumplían 2 de los siguientes 3 criterios:

- Edad ≥ 80 años
- Creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dL
- Peso ≤ 60 kg.

El 4,7 % de los pacientes asignados al azar a apixabán en el ARISTOTLE recibió la dosis reducida. El desenlace primario de ACV y embolismo sistémico fue 21 % menor en el grupo de apixabán (1,27 % por año en apixabán frente a 1,60 % por año en warfarina; HR: 0,79; IC: 0,66-0,95, $p < 0{,}001$ para no inferioridad; $p = 0{,}01$ para superioridad). También hubo reducción estadísticamente significativa en la tasa de sangrado mayor, hemorragia intracraneal y mortalidad global.

Edoxabán

Es un ACOD que no se encuentra actualmente disponible en Colombia. El estudio ENGAGE AF-TIMI 48 evaluó 2 dosis de edoxabán (30 mg 1 vez al día y 60 mg 1 vez al día) en comparación con warfarina. Se incluyeron más de 21 000 pacientes, de los cuales el 28 % tenía antecedente de ACV o isquemia cerebral transitoria. En el análisis por intención a tratar, ambas dosis fueron similares a la warfarina en la reducción de ACV y embolismo sistémico, con menores tasas de sangrado mayor. La mortalidad cardiovascular fue más baja en los pacientes tratados con ambas dosis de edoxabán.

La **Tabla 3** muestra las características de los estudios de los anticoagulantes de acción directa en pacientes con FA y la **Tabla 4** resume los resultados de dichos estudios.

Tabla 3. Características de los estudios de nuevos anticoagulantes directos en pacientes con FA

	RE-LY	ROCKET	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Medicamento	Dabigatrán 110-150 mg cada 12 horas	Rivaroxabán 20 mg/día	Apixabán 5 mg cada 12 horas	Edoxabán 30 mg y 60 mg/día
Total de pacientes	18 113	14 264	18 201	21 105
Edad (mediana)	71	73	70	72
$CHADS_2$ (mediana)	2,1	3,5	2,1	2,8
Porcentaje de pacientes con ACV/ICT previas	20 %	54,8 %	19,4 %	28 %
TTR (mediana)%	64 %	55 %	62 %	(-)
Resultados de eficacia	Dabigatrán 110 mg fue igual de eficaz que la warfarina. Dabigatrán 150 mg redujo 34 % el riesgo de ACV o embolismo sistémico	Igual eficacia	Reducción del riesgo de ACV o embolismo sistémico de 21 % en el grupo apixabán	Reducción del riesgo de ACV o embolismo sistémico de 21 % con edoxabán 60 mg. No beneficios con la dosis de 30 mg
Resultados de seguridad	Dabigatrán 110 mg redujo el sangrado mayor de 20 %. Dabigatrán 150 mg igual a la tasa de sangrado mayor que la warfarina. Menos sangrado intracraneal con ambas dosis de dabigatrán	Igual tasa de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante. Menos hemorragia intracraneal y sangrado mortal con rivaroxabán	Reducción del 31 % en la tasa de sangrado mayor en el grupo de apixabán. Reducción del sangrado intracraneal con apixabán	Menos riesgo de sangrado mayor con ambas dosis

Tabla 4. Resumen de los resultados de los estudios de ACOD en comparación con warfarina en pacientes con FA

Fármaco	Dabigatrán 110 mg cada 12 horas	Dabigatrán 150 mg cada 12 horas	Rivaroxabán 20 mg/día	Apixabán 5 mg cada 12 horas	Edoxabán 30 mg/día	Edoxabán 60 mg/día
ACV y embolismo sistémico	Igual	Menor	Igual	Menor	Igual	Igual
ACV isquémico	Igual	Menor	Igual	Igual	Mayor	Igual
Mortalidad	Igual	Igual	Igual	Menor	Menor	Igual
Hemorragia intracraneal	Menor	Menor	Menor	Menor	Menor	Menor
Sangrado mayor	Menor	Igual	Igual	Menor	Menor	Menor
Sangrado digestivo	Igual	Mayor	Mayor	Igual	Menor	Mayor

¿QUÉ DICEN HOY EN DÍA LAS GUÍAS INTERNACIONALES ACERCA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE EN PACIENTES CON FA?

En 2014, Ruff y colaboradores publicaron un metaanálisis que incluía los 71 683 pacientes que participaron en RE-LY, ROCKET, ARISTOTLE y ENGAGE. De ellos, 42 411 recibieron un ACOD y 29 272 warfarina. Los ACOD redujeron el riesgo de ACV y embolismo sistémico 19 % comparado con la warfarina, dado especialmente por la reducción en el ACV hemorrágico (51 % de reducción). También disminuyeron significativamente la mortalidad por todas las causas en 10 % y la hemorragia intra-

craneal en 52 %. El evento adverso más evidente fue el incremento de los sangrados gastrointestinales un 25 %.

Esta información, sumada a todos los registros de vida real que ratificaron el perfil de seguridad y eficacia de los anticoagulantes de acción directa, hizo que las guías de la *European Society of Cardiology* (ESC) modificara en 2016, el nivel de recomendación para el uso de ACOD, y como recomendación clase I con nivel de evidencia A afirma: "Para prevención de ACV en pacientes con FA elegibles para anticoagulación oral, un ACOD debe ser recomendado en preferencia al antagonista de vitamina K (excluyendo pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o estenosis mitral moderada a severa)". Esta misma recomendación permanece en las más recientes guías de FA de la ESC publicadas en 2020.

En 2019, la *American Heart Association*, en conjunto con el *American College of Cardiology* (AHA/ACC) publicaron una actualización de sus guías de FA del 2014. En esta actualización hacen la siguiente recomendación clase I con nivel de evidencia A: "Los NOAC (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) son recomendados sobre la warfarina en pacientes con FA elegibles para recibir un NOAC (excepto con estenosis mitral moderada a severa o válvula cardíaca mecánica)".

En conclusión, si tenemos un paciente con FA valvular (estenosis mitral moderada o severa, o prótesis valvular cardíaca mecánica) debemos emplear la warfarina como terapia anticoagulante, pero si tenemos un paciente con FA no valvular, debemos calcular el CHA_2DS_2-VASc; si es un hombre con 1 punto o más, o una mujer con 2 puntos o más, debemos iniciar terapia anticoagulante, preferiblemente con un ACOD en lugar de warfarina.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Chan NC, Paikin JS, Hirsh J, et al. New oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: Impact of study design, double counting and unexpected findings on interpretation of study results and conclusions. Thromb Haemost. 2014;111(5):798-807.
- Ferns SJ, Naccarelli GV. New oral anticoagulants: Their role in stroke prevention in high risk patients with atrial fibrillation. Med Clin North Am. 2015;99(4):759-80.

- Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet. 2016;388(10046):806-17.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. Circulation. 2019;140(2):e125-e151.
- Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021;154(5):1121-201.
- Proietti M, Lip GYH. Atrial fibrillation and stroke: Making sense of recent observations on anticoagulation. Cardiol Clin. 2016;34(2):317-28.
- Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62.
- Sánchez-Fuentes A, Rivera-Caravaca JM, López-Gálvez R, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and drug-food interactions: Implications for clinical practice and potential role of probiotics and prebiotics. Front Cardiovasc Med. 2022;8:787235.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.
- Wolfes J, Ellermann C, Frommeyer G, et al. Evidence-based treatment of atrial fibrillation around the globe: comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS guidelines on the management of atrial fibrillation. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(2):56.

7 SITUACIONES ESPECIALES PARA LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Gilberto Amed Castillo B., MD
Carolina Murgueitio G., MD

INTRODUCCIÓN

Los grandes estudios mencionados en el capítulo anterior evaluaron a los pacientes altamente seleccionados y con criterios de inclusión claramente definidos. Sin embargo, con frecuencia en la práctica clínica nos enfrentamos con pacientes que no están adecuadamente representados en los estudios originales y en los que no tenemos el mismo nivel de evidencia para tomar las decisiones clínicas.

Los estudios observacionales del mundo real y los análisis de subgrupos nos han ayudado a definir cuáles son las mejores opciones de tratamiento anticoagulante en grupos especiales, como los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, los ancianos con alto nivel de fragilidad o los pacientes con pesos extremos.

En este capítulo revisaremos las recomendaciones para la terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular (FA), que presentan algunas de estas características especiales.

ERC

Los pacientes con ERC y FA se han convertido en un reto para los médicos tratantes, pues estos tienen un mayor riesgo tromboembólico, así como

mayor riesgo hemorrágico. Los estudios originales tuvieron como criterio de exclusión una tasa de filtración glomerular (TFG) < 30 mL/min en RE-LY y ROCKET y < 25 mL/min en ARISTOTLE. Es importante recordar que la eliminación renal es del 80% para dabigatrán, 35 % para rivaroxabán y 27 % para apixabán. Es clínicamente significativo que el dabigatrán sea el anticoagulante oral de acción directa (ACOD) con mayor posibilidad de incrementar sus niveles séricos en pacientes con ERC. Por tal razón, dabigatrán se contraindica en los pacientes con FA y TFG < 30 mL/min. Con base en estudios observacionales y análisis farmacocinéticos, que demostraron un perfil adecuado de seguridad y eficacia de apixabán y rivaroxabán sobre los antagonistas de la vitamina K, las entidades regulatorias en Estados Unidos y Europa aprobaron el uso de estos dos ACOD con TFG hasta 15 mL/min.

Un aspecto interesante es la fórmula más apropiada para estimar la TFG. Las recomendaciones actuales sugieren que se emplee la ecuación de Cockcroft-Gault, por ser esta la que se utilizó en todos los estudios de los ACOD.

La **Tabla 1** muestra las dosis que se deben emplear de cada ACOD, dependiendo de la función renal. Para apixabán no se toma en cuenta la depuración de creatinina, sino los 3 criterios definidos en ARISTOTLE para el ajuste de la dosis:

- Edad ≥ 80 años
- Creatinina sérica (SCr) ≥ 1,5 mg/dL
- Peso ≤ 60 kg.

Si el paciente tiene 2 o 3 de esos criterios se debe emplear la dosis reducida de 2,5 mg cada 12 horas, independientemente de la TFG.

En este aspecto hay una diferencia entre la aprobación europea y la americana. Para los europeos, si un paciente con FA tiene una TFG entre 15 y 30 mL/min, se debe emplear la dosis de 2,5 mg cada 12 horas. Para los americanos (al igual que en Colombia), la dosis aprobada de apixabán entre 15 y 30 mL/min depende de la presencia de los factores de ajuste mencionados previamente (al menos 2 de los 3 factores), por lo que un paciente en ese rango pudiera recibir 5 o 2,5 mg cada 12 horas.

Tabla 1. Dosis recomendadas de los anticoagulantes orales directos de acuerdo con la función renal

TFG	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
> 50 mL/min	150 mg cada 12 horas	20 mg/día	5 mg cada 12 horas o 2,5 mg cada 12 horas*
30-49 mL/min	110 mg cada 12 horas si hay otros factores de riesgo de sangrado	15 mg/día	5 mg cada 12 horas o 2,5 mg cada 12 horas*
15-29 mL/min	No se recomienda	15 mg/día	5 mg cada 12 horas o 2,5 mg cada 12 horas*
< 15 mL/min o en diálisis	No se recomienda	No se recomienda	No se recomienda

TFG: tasa de filtración glomerular (medida por Cockcroft-Gault).
*Emplear la dosis reducida de 2,5 mg cada 12 horas solo si existen al menos 2 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años; SCr ≥ 1,5 mg/dL; peso ≤ 60 kg.

Anticoagulación en ERC terminal o en diálisis

Los pacientes con ERC terminal, o que ya están en terapia de reemplazo renal, tienen dos veces más riesgo de accidentes cerebrovasculares (ACV), pero al mismo tiempo un marcado incremento en el sangrado, en parte, debido a la disfunción plaquetaria urémica y a la afectación de la agregación plaquetaria. Randhawa y colaboradores publicaron un metaanálisis recientemente, donde se evaluó la eficacia y la seguridad de warfarina frente a la no anticoagulación en pacientes con ERC terminal. El estudio encontró que la ocurrencia de ACV isquémicos era la misma, pero que el riesgo de ACV hemorrágico era 46 % mayor en quienes recibían warfarina. Respecto a los ACOD, las guías europeas contraindican el uso de cualquier ACOD por debajo de 15 mL/min. Por su parte, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el empleo de apixabán en este grupo de pacientes con ERC terminal o en diálisis, con una evidencia muy limitada.

Varios estudios recientes han buscado mejorar la información respecto a la eficacia y seguridad de los ACOD, particularmente apixabán, en esta población. El primero fue el estudio RENAL-AF, que se detuvo prematuramente por falla en el reclutamiento del número necesario de pacientes; actualmente están en curso dos estudios: el SAFE-HD (que incluye un grupo sin terapia anticoagulante) y el AXADIA. El cierre de la auriculilla izquierda mediante un dispositivo percutáneo representa una alternativa no farmacológica para la prevención del ACV cardioembólico en pacientes con ERC terminal o en hemodiálisis. Un subanálisis del registro LAARGE mostró que la oclusión de la auriculilla era segura y, además, prevenía la aparición de ACV en todos los estadios de ERC, incluso en los pacientes con TFG < 15 mL/min. En Colombia no está aprobado el uso de ningún ACOD en pacientes con TFG < 15 mL/min.

ENFERMEDAD HEPÁTICA

La enfermedad hepática avanzada es un trastorno protrombótico, pero también se asocia con un incremento en el riesgo de sangrado. Debido a que puede existir INR prolongado por la enfermedad hepática, calcular la dosis de warfarina es difícil, por lo que no se recomienda emplear este anticoagulante.

Cuando tengamos un paciente con enfermedad hepática, el primer paso es la estadificación de la misma, mediante la calificación Child-Pugh, que establece tres categorías: Child A (< 7 puntos), B (entre 7 y 9 puntos) y C (> 9 puntos). Los pacientes con Child-Pugh A pueden ser anticoagulados con cualquier ACOD. Con Child-Pugh B es posible usar dabigatrán y apixabán, con precaución, pero se contraindica el empleo de rivaroxabán. Con Child-Pugh C se contraindica el uso de cualquier ACOD.

PACIENTES ANCIANOS

La edad avanzada es uno de los factores de riesgo para presentar un evento cardioembólico en pacientes con FA, pero a su vez también incrementa

el riesgo de sangrado. Los pacientes de edad avanzada pueden presentar cambios en los parámetros farmacocinéticos, en comparación con pacientes más jóvenes, debido a una disminución de la masa muscular y de la función renal, y modificaciones en el nivel de acidez gástrica, que pueden generar cambios en la absorción. En muchas partes se ha reportado una subutilización de los ACOD en pacientes mayores de 75 años, con clara indicación para recibir terapia anticoagulante, esto se debe al temor al sangrado por parte de los médicos tratantes.

Los pacientes ancianos son más sensibles a la warfarina y requieren dosis menores para obtener un índice internacional normalizado (INR) en rango terapéutico. Los ensayos clínicos de los ACOD incluyeron más de 27 000 pacientes con 75 años o más, y se encontró que los pacientes de mayor edad tuvieron una reducción absoluta del riesgo con el uso de un ACOD en lugar de warfarina, y presentaron un número necesario a tratar (NNT) más bajo, en comparación con los pacientes más jóvenes. La dosis de dabigatrán de 150 mg se asoció con un incremento del sangrado mayor en los pacientes de más edad en comparación con warfarina, mientras que con apixabán, por el contrario, se observó menos riesgo de sangrado mayor aun en los pacientes más ancianos.

Si se piensa emplear dabigatrán en pacientes > 80 años, la dosis es de 110 mg cada 12 horas, al igual que en los pacientes entre 75 y 80 años, pero con alto riesgo de sangrado. Rivaroxabán no requiere ajuste de dosis por la edad, y apixabán se ajusta solo en > 80 años, si además presentan SCr ≥ 1,5 mg/dL o peso ≤ 60 kg.

Otro aspecto asociado con la edad avanzada es el riesgo de caídas. Datos observacionales sugieren que en pacientes con FA y alto riesgo de caídas, los resultados favorecen el uso de ACOD por encima de los antagonistas de la vitamina K.

En general, podemos concluir que en pacientes ancianos es mejor anticoagular que no hacerlo, y para anticoagular es preferible utilizar un ACOD en lugar de warfarina. Pero nunca olvidemos las medidas que se pueden tomar en estos pacientes para reducir el riesgo de sangrado, como se describen en el **Capítulo 11**.

PESOS EXTREMOS

En los estudios clínicos de los ACOD no se incluyeron demasiados pacientes con obesidad mórbida. El RE-LY no reportó el número de pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m^2, pero al comparar pacientes con obesidad (definidos por peso ≥ 100 kg) frente a pacientes no obesos, no se encontraron diferencias en los desenlaces obtenidos con dabigatrán frente a warfarina. El ROCKET incluyó 620 pacientes con IMC ≥ 40 kg/m^2 y el ARISTOTLE 1003 pacientes. Los análisis de los subgrupos de dichos estudios no encontraron diferencias entre el ACOD frente a warfarina en estos pacientes con obesidad mórbida. Un estudio publicado por Kido y colaboradores comparó los ACOD frente a warfarina en pacientes con FA o tromboembolismo venoso (TEV) y con IMC > 40 kg/m^2, encontrando que no había diferencias de eficacia ni seguridad entre el uso de ACOD y warfarina. En conclusión, los ACOD parecen ser seguros y efectivos hasta un IMC de 40 kg/m^2; por encima de dicho IMC, la evidencia es menos consistente.

En cuanto a los pacientes con bajo peso, no existe evidencia para recomendar la reducción de la dosis del anticoagulante (excepto para los pacientes que reciben apixabán, que tienen un peso de 60 kg o menos y que presentan, además, otro de los factores que justifique la reducción de la dosis). Un análisis *post hoc* de dabigatrán demostró eficacia en pacientes < 50 kg, pero con un incremento del sangrado (especialmente con IMC < 20 kg/m^2). No hay datos exactos de la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con peso < 50 kg con la dosis plena del anticoagulante, aunque algunos análisis observacionales sugieren que es seguro en este grupo de pacientes. Apixabán demostró eficacia y seguridad consistentes al compararse con warfarina en los pacientes con bajo peso frente a la población general, por lo que pudiera ser el ACOD preferido en pacientes con peso ≤ 60 kg.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Covert K, Branam DL. Direct-acting oral anticoagulant use at extremes of body weight: Literature review and recommendations. Am J Health Syst Pharm. 2020;77(11):865-76.

- Kido K, Ngorsuraches S. Comparing the efficacy and safety of direct oral anticoagulants with warfarin in the morbidly obese population with atrial fibrillation. Ann Pharmacother. 2019;53(2):165-70.
- Kumar S, Lim E, Covic A, et al. Anticoagulation in concomitant chronic kidney disease and atrial fibrillation: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2019;74(17):2204-15.
- Liao JN, Chan YH, Kuo L, et al. Optimal anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation: Which drug at which dose? Kardiol Pol. 2022;80(2):128-36.
- Randhawa MS, Vishwanath R, Rai MP, et al. Association Between Use of Warfarin for Atrial Fibrillation and Outcomes Among Patients With End-Stage Renal Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e202175.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.
- Vio R, Proietti R, Rigato M, et al. Clinical evidence for the choice of the direct oral anticoagulant in patients with atrial fibrillation according to creatinine clearance. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(3):279.
- White EM, Coons JC. Direct oral anticoagulant use in special populations: Elderly, obesity, and renal failure. Curr Cardiol Rep. 2021;23(4):27.

8 FIBRILACIÓN AURICULAR EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD CORONARIA

Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

La coexistencia entre la fibrilación auricular (FA) y la enfermedad isquémica coronaria es alta. Se estima que entre el 25 % y el 35 % de los pacientes con FA sufren de enfermedad coronaria, en gran parte debido a que comparten factores de riesgo, como la hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y la obesidad. Adicionalmente, 10 % de los pacientes llevados a angioplastia coronaria tiene diagnóstico de FA.

Históricamente, los pacientes con FA llevados a angioplastia coronaria eran tratados con un medicamento anticoagulante y con antiagregación plaquetaria dual, lo que se conocía como "terapia triple". Esto debido a que los estudios sugerían que la anticoagulación sola no era eficaz para prevenir las complicaciones trombóticas después de una angioplastia, y que la doble antiagregación plaquetaria tampoco lo era para prevenir complicaciones cardioembólicas en los pacientes con FA. El gran problema de la terapia triple era el excesivo incremento de las complicaciones hemorrágicas: 2,2 % de incidencia de sangrado mayor en los primeros 30 días y 12 % al año después de un síndrome coronario agudo en la terapia triple con antagonistas de la vitamina K.

En los últimos años se publicaron los resultados de diferentes estudios que evaluaron el uso de anticoagulantes de acción directa (ACOD) en adición a 1 o 2 antiplaquetarios. También se han publicado varios metaanálisis que revisaron los resultados de dichos estudios y, finalmente, han salido documentos de consenso acerca de las mejores recomendaciones para emplear la terapia antitrombótica en pacientes con FA y enfermedad coronaria que requieren angioplastia e implante de *stents*.

PACIENTES CON FA Y ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA

Tradicionalmente, los pacientes con enfermedad isquémica coronaria deben recibir doble antiagregación plaquetaria con aspirina más un inhibidor P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) durante los primeros 12 meses después de un síndrome coronario agudo. Luego, las guías recomiendan continuar con aspirina indefinidamente. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen un diagnóstico confirmado de FA y que ya completaron más de 1 año luego de haber presentado un síndrome coronario agudo o de haber sido llevados a angioplastia con implante de un *stent* coronario, la conducta es diferente, ya que se recomienda dejar únicamente el medicamento anticoagulante en la dosis plena para la prevención de complicaciones cardioembólicas. Estos pacientes no deben recibir aspirina ni ningún otro antiagregante plaquetario debido al mayor riesgo de sangrado.

PACIENTES CON FA QUE SUFREN UN SÍNDROME CORONARIO AGUDO O QUE SE DEBEN LLEVAR A ANGIOPLASTIA CORONARIA

Este es el grupo de pacientes que ha generado mayor interés en los últimos años, pues el riesgo de complicaciones trombóticas es más alto en quienes han presentado un evento coronario agudo.

Las guías sugieren que estos pacientes normalmente deben recibir doble antiagregación plaquetaria debido a que han sufrido un evento coronario

agudo o se les ha implantado un *stent* de forma aguda, pero como tienen indicación de estar anticoagulados por la FA con alto riesgo cardioembólico, en teoría, también deberían recibir el medicamento anticoagulante. Como ya vimos, el incremento en el riesgo de sangrado mayor provocaba que mantener la terapia triple en estos pacientes fuera muy riesgoso, así que empezaron a surgir varias preguntas:

- ¿Es posible tener la misma protección si en lugar de emplear la terapia triple se emplearan solo 2 medicamentos antitrombóticos?
- En caso afirmativo, ¿era mejor un anticoagulante con 1 antiplaquetario, o 2 antiplaquetarios?
- ¿Podrían lograrse mejores resultados clínicos empleando la terapia triple, pero por menos tiempo?
- ¿Es igual usar warfarina que alguno de los nuevos anticoagulantes? ¿Son más eficaces? ¿Son más seguros?

A continuación, presentaremos la evolución histórica de este tema y cómo se ha llegado a dar respuesta de manera más o menos exacta a los diferentes interrogantes.

POSIBILIDAD DE EMPLEAR UNA TERAPIA DUAL EN LUGAR DE UNA TERAPIA TRIPLE

El primer estudio que evaluó la posibilidad de emplear solo 2 medicamentos (1 anticoagulante y clopidogrel), en lugar de 3, fue el WOEST. Se evaluaron 573 pacientes que tenían indicación de anticoagulación crónica (el 69 % tenía FA, pero también incluyeron pacientes con otras indicaciones de anticoagulación, 10 % tenía prótesis cardíacas mecánicas). El 28 % de los pacientes se llevó a angioplastia por un evento coronario agudo.

Los grupos estudiados fueron warfarina más clopidogrel (terapia antitrombótica doble) frente a warfarina más aspirina más clopidogrel (terapia triple convencional). El desenlace primario fue sangrado de cualquier tipo, y ocurrió en el 19,4 % del grupo de terapia doble y en el 44,4 % del grupo de terapia triple (reducción del 64 % estadísticamente significativa

a favor del grupo de terapia antitrombótica doble), sin observarse un incremento en la tasa de trombosis aguda de los *stents*.

Este estudio abrió la posibilidad de emplear terapia doble en vez de terapia triple en algunos pacientes seleccionados.

ERA DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES EN PACIENTES CON FA LLEVADOS A ANGIOPLASTIA

El PIONEER-AF PCI asignó al azar a 2141 pacientes con FA llevados a angioplastia coronaria y los dividió en tres grupos:

- *grupo 1:* rivaroxabán 15 mg/día más inhibidor P2Y12;
- *grupo 2:* rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas más aspirina más inhibidor P2Y12 (terapia triple con dosis reducida del ACOD);
- *grupo 3:* antagonista de la vitamina K más aspirina más inhibidor P2Y12 (terapia triple convencional).

Aproximadamente el 50 % de los pacientes se llevó a angioplastia por un síndrome coronario agudo. El desenlace primario fue el sangrado clínicamente significativo y ocurrió en el 16,8 % del grupo 1; 18 % del grupo 2; y 26,7 % del grupo 3. No se observó incremento en la tasa de complicaciones trombóticas, incluida la trombosis de los *stents*.

Luego, el RE-DUAL PCI incluyó a 2725 pacientes con FA e indicación de anticoagulación y los dividió en 3 grupos:

- *grupo 1:* dabigatrán 110 mg cada 12 horas más inhibidor P2Y12;
- *grupo 2:* dabigatrán 150 mg cada 12 horas más inhibidor P2Y12;
- *grupo 3:* antagonista de la vitamina K más aspirina más inhibidor P2Y12 (terapia triple convencional).

Como se puede observar, el RE-DUAL no evaluó la terapia triple con dabigatrán, sino solo 2 esquemas de terapia antitrombótica dual, con dosis diferentes de dabigatrán. Al igual que el PIONEER-AF, 50 % de los pacientes llevados a angioplastia tuvo un evento coronario agudo. El desenlace primario fue el sangrado mayor más sangrado no mayor, pero clínicamente relevante. Este fue 48 % menor en el grupo 1 respecto al grupo de

terapia triple convencional, y 28 % menor en el grupo 2. Específicamente, el riesgo de sangrado mayor por criterios de TIMI fue 63 % menor con dabigatrán 110 mg y 49 % menor con dabigatrán 150 mg, en comparación con la terapia triple. Tampoco se observó un incremento en la tasa de complicaciones trombóticas.

Hasta ese momento seguía el interrogante de si la disminución significativa en las complicaciones hemorrágicas era por usar solo 2 medicamentos en lugar de 3, o si era porque emplear un ACOD en lugar de warfarina en este tipo de situaciones clínicas era preferible. El estudio AUGUSTUS con apixabán nos permitió conocer esa respuesta.

El AUGUSTUS incluyó a 4614 pacientes en un diseño factorial de 2 *x* 2, donde quedaron bien establecidos 4 grupos:

- *grupo 1:* apixabán 5 mg cada 12 horas más un inhibidor P2Y12;
- *grupo 2:* apixabán 5 mg cada 12 horas más aspirina más un inhibidor P2Y12 (terapia triple con el ACOD);
- *grupo 3:* antagonista de la vitamina K más P2Y12 (similar a los pacientes del WOEST);
- *grupo 4:* antagonista de la vitamina K más aspirina más P2Y12 (terapia triple convencional).

Si el paciente presentaba 2 o 3 de los criterios para ajustar la dosis (ver **Capítulo 6**), se empleaba 2,5 mg cada 12 horas de apixabán. El 37 % de los pacientes se llevó a angioplastia por un evento coronario agudo. El desenlace primario fue sangrado mayor más sangrado no mayor, pero clínicamente relevante. Cuando se hizo la comparación de los pacientes que recibieron apixabán frente a los antagonistas de la vitamina K, el desenlace primario ocurrió en el 10,5 % del grupo apixabán frente a 14,7 % del grupo antagonista de la vitamina K (reducción del 31 % estadísticamente significativa). Eso respondía a la primera parte de la pregunta: si al emplear terapia combinada se cambia la warfarina por un ACOD, hay significativamente menos sangrados.

Al analizar los pacientes que recibieron terapia triple con aspirina frente a la terapia dual, los pacientes que recibieron la terapia triple tuvieron 89 % más complicaciones hemorrágicas, lo cual resolvió la segunda parte de la

pregunta: emplear terapia dual sin aspirina es la estrategia más importante para reducir las complicaciones de sangrado en este tipo de pacientes. En AUGUSTUS tampoco se observó un incremento significativo en la tasa de complicaciones trombóticas.

Finalmente, el ENTRUST-AF PCI evaluó a 1506 pacientes con FA llevados a angioplastia, que se asignaron al azar para recibir edoxabán 60 mg/día más un inhibidor P2Y12 frente a la terapia triple convencional. Este estudio no demostró reducción estadísticamente significativa del sangrado mayor o clínicamente relevante en el grupo de edoxabán.

RECOMENDACIONES ACTUALES

La evidencia actual sugiere que emplear la terapia antitrombótica dual (un anticoagulante más un inhibidor P2Y12) es mucho más seguro que utilizar la terapia triple, ya que se logra una reducción significativa de las complicaciones hemorrágicas, sin un aumento de las complicaciones trombóticas.

No obstante, hay algunos aspectos que se deben tomar en cuenta: desde el momento de la angioplastia hasta que se decidió el empleo de la terapia dual en los respectivos estudios, el tiempo transcurrido varió entre 2 y 7 días. Esto quiere decir que los pacientes recibieron terapia triple con aspirina durante esos días antes de la aleatorización. En segundo lugar, solo 50% de los pacientes en promedio experimentó un evento coronario agudo; el riesgo de complicaciones trombóticas es mayor en los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo, esto incluye las trombosis agudas del *stent*.

Por tal motivo, las recomendaciones más aceptadas toman en cuenta estos aspectos y sugieren el siguiente enfoque:

- *Pacientes que vienen recibiendo un medicamento anticoagulante por diagnóstico de FA y sufren un evento coronario agudo:* deben recibir terapia triple durante la hospitalización o hasta la primera semana. En aquellos casos con muy alto riesgo trombótico se sugiere continuar la terapia triple máximo por 1 mes. El anticoagulante preferido debe ser un ACOD en lugar de la warfarina, y el inhibidor P2Y12 preferido debe ser clopidogrel.

- *La mayoría de los pacientes puede manejarse con terapia antitrombótica dual desde el momento del alta (o después de la primera semana):* un ACOD en dosis plena (ajustar solo si hay criterios para la reducción de la dosis) más clopidogrel. Esta terapia doble se continúa por 12 meses, excepto en pacientes con alto riesgo de sangrado, donde se puede considerar solo por 6 meses.
- A partir del mes 12, el paciente debe continuar únicamente con el ACOD en dosis plena. No está indicado adicionar a largo plazo ningún antiplaquetario.
- Debido a que RE-DUAL PCI y AUGUSTUS fueron los estudios que emplearon la dosis aprobada de los anticoagulantes en FA, es preferible que al momento de emplear un ACOD, este sea dabigatrán o apixabán.
- Debido a que clopidogrel fue el inhibidor P2Y12 más empleado en todos los estudios, se prefiere que el antiagregante usado junto al ACOD sea clopidogrel, en lugar de prasugrel o ticagrelor.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Angiolillo DJ, Bhatt DL, Cannon CP, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention. A North America perspective: 2021 update. Circulation. 2021;143(6):583-96.
- Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2017;377(16):1513-24.
- Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med. 2016;375(25):2423-34.
- Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC expert consensus decision pathway for anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with atrial fibrillation or venous thromboembolism undergoing percutaneous coronary intervention or with atherosclerotic cardiovascular disease: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;77:629-58.
- Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2019;380(16):1509-24.
- Lopes RD, Hong H, Harskamp RE, et al. Safety and efficacy of antithrombotic strategies in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: A network meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA Cardiol. 2019;4(8):747-55.

- Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: Meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. Europace. 2020;22(1):33-46.

9

MANEJO PERIOPERATORIO DEL PACIENTE ANTICOAGULADO

Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

El retiro de la anticoagulación, cuando se lleva a un paciente a cirugía o a algún procedimiento invasivo, ha sido un tema de debate y controversias entre los médicos tratantes encargados del manejo anticoagulante, así como de los cirujanos y anestesiólogos, que se deben exponer a las complicaciones potenciales del sangrado intra y posprocedimiento.

El primer aspecto a tomar en cuenta es la urgencia del procedimiento o la cirugía. Cuando se trata de una cirugía de emergencia, todas las medidas se orientan a revertir el efecto de la anticoagulación para disminuir el riesgo de sangrado durante la cirugía. Cuando se trata de procedimientos electivos tenemos tiempo para analizar cuál es la cirugía para la cual se está programando al paciente y su riesgo de sangrado, evaluar cómo está la función renal, identificar cuál es el anticoagulante que recibe el paciente y, finalmente, cuántos días antes de la cirugía debe suspenderse el medicamento o si no requiere ser suspendido antes de la cirugía.

NECESIDAD DE LA CIRUGÍA DE URGENCIA

Si el paciente que está anticoagulado debe ser llevado a cirugía de emergencia o en las próximas horas, el medicamento anticoagulante se debe

suspender de inmediato. Es importante definir la hora exacta de la última toma del anticoagulante y medir un perfil de anticoagulación completo, que incluya el tiempo de la protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial activado (PTTa) y, si se cuenta con ellos, la medición del antifactor Xa y tiempo de la trombina diluida (TTd). Determinar si es posible diferir la realización de la cirugía al menos de 8 a 12 horas; en caso negativo se debe ingresar a cirugía con todas las precauciones necesarias para manejar complicaciones hemorrágicas.

Si el paciente recibe warfarina, se debe administrar vitamina K y tener reserva de plasma fresco congelado y concentrado de complejos protrombínicos para el procedimiento. Si el anticoagulante administrado es dabigatrán, debe administrarse su agente reversor, que es idarucizumab, en dosis total de 5 g por vía endovenosa (dos infusiones de 2,5 g cada una para pasar de 5 a 10 minutos individualmente). En caso de estar recibiendo otro anticoagulante oral de acción directa (ACOD) diferente a dabigatrán, se debe considerar el concentrado de complejos protrombínicos, a pesar de no contar con datos contundentes de su eficacia y seguridad en este contexto. En nuestro medio no contamos con disponibilidad de andexanet alfa, que es el agente reversor de los antiXa. Cuando no se cuenta con un agente reversor específico, es preferible dar anestesia general, en lugar de espinal, esto para reducir el riesgo de hematoma epidural.

PACIENTES PROGRAMADOS PARA CIRUGÍAS ELECTIVAS

Anualmente, 1 de cada 6 pacientes con fibrilación auricular (FA) requiere manejo de su anticoagulación en un entorno perioperatorio, lo cual significa que aproximadamente 6 millones de pacientes con FA, cada año requieren de algún tipo de procedimiento o cirugía. Cuando un paciente tiene programada una cirugía electiva o un procedimiento diagnóstico, en ocasiones es necesario el retiro de la anticoagulación para evitar hemorragias. El número de días que se debe suspender el anticoagulante antes de la cirugía depende de 4 variables:

- razón por la cual se encuentra anticoagulado (FA, tromboembolismo venoso o prótesis valvular cardíaca mecánica),

- tipo de anticoagulante oral que está utilizando el paciente,
- riesgo de sangrado de la cirugía o el procedimiento,
- función renal.

Tradicionalmente se ha utilizado la "terapia puente" en los pacientes que venían recibiendo warfarina, en la cual se suspendía el anticoagulante oral 5 días antes de la cirugía y 2 o 3 días después se iniciaba tratamiento con una heparina de bajo peso molecular (HBPM) hasta 24 horas antes de la cirugía. Luego de la intervención quirúrgica se reiniciaba la HBPM, simultáneamente con la warfarina, hasta que el INR volviera a estar en el rango terapéutico.

Este esquema de reemplazo de la terapia anticoagulante que buscaba "no dejar al paciente desprotegido antes de la cirugía" se evaluó en el estudio BRIDGE, publicado en 2015 específicamente en pacientes con FA. El estudio demostró que la terapia puente no prevenía eventos trombóticos, pero sí aumentaba el riesgo de sangrado mayor. Por consiguiente, para la gran mayoría de pacientes anticoagulados con warfarina por FA y que vayan a una cirugía electiva, la terapia puente ya no se recomienda de manera rutinaria. No obstante, puede considerarse terapia puente en pacientes cuya anticoagulación se deba a una prótesis cardíaca mecánica o en eventos tromboembólicos muy recientes, que incluyan accidentes cerebrovasculares (ACV), antes de 3 meses, o en pacientes con FA y puntaje de CHA_2DS_2-VASc muy alto (> 6 puntos, los cuales estuvieron subrepresentados en el estudio BRIDGE).

Si el paciente está recibiendo anticoagulantes de acción directa tampoco se recomienda el uso de terapia puente, pues el tiempo en que el paciente queda "desprotegido", sin efecto anticoagulante, es muy reducido debido a la vida media corta de estos medicamentos.

Con este concepto claro pasamos a evaluar el riesgo de sangrado del procedimiento al cual será llevado nuestro paciente. La **Tabla 1** muestra el riesgo hemorrágico de diferentes procedimientos quirúrgicos y diagnósticos, mientras que la **Tabla 2** nos indica el tiempo sugerido que debe suspenderse el ACOD, dependiendo del riesgo de sangrado del procedimiento y la tasa de filtración glomerular. Como se puede observar, los

pacientes que reciben dabigatrán y tienen alteración de la función renal son quienes deben suspender con mayor anterioridad la terapia anticoagulante previo a la cirugía.

Tabla 1. Riesgo estimado de sangrado en diferentes procedimientos y cirugías

Riesgo bajo de sangrado
▪ Exodoncias (hasta 3 piezas) ▪ Implantes dentales ▪ Corrección de cataratas o glaucoma ▪ Endoscopias sin biopsias ▪ Cirugías dermatológicas menores ▪ Biopsia de la piel ▪ Cateterismos cardíacos electivos o intervención arterial periférica ▪ Aplicación de vacunas
Riesgo moderado de sangrado
▪ Endoscopia con biopsia ▪ Biopsia de próstata o de vejiga ▪ Estudio electrofisiológico o ablación ▪ Artroscopias ▪ Implante de marcapasos o cardiodesfibrilador ▪ Angiografía no coronaria ▪ Cirugía del canal anal
Riesgo alto de sangrado
▪ Anestesia espinal o epidural ▪ Cirugía torácica o abdominal ▪ Cirugía ginecológica compleja ▪ Cirugía ortopédica mayor ▪ Biopsia hepática o renal ▪ Resección transuretral de próstata ▪ Neurocirugía ▪ Cirugías de oídos, nariz o garganta ▪ Cirugías de trauma

Tabla 2. Tiempo sugerido de descontinuación de la terapia anticoagulante para cirugías electivas

Dabigatrán			
Riesgo de sangrado del procedimiento	**Bajo**	**Moderado**	**Alto**
TFG ≥ 80 mL/min	NS	≥ 24 horas	≥ 48 horas
TFG 50-80 mL/min	NS	≥ 36 horas	≥ 72 horas
TFG 30-49 mL/min	NS	≥ 48 horas	≥ 96 horas
Rivaroxabán/apixabán			
Riesgo de sangrado del procedimiento	**Bajo**	**Moderado**	**Alto**
TFG ≥ 80 mL/min	NS	≥ 24 horas	≥ 48 horas
TFG 50-80 mL/min	NS	≥ 24 horas	≥ 48 horas
TFG 30-49 mL/min	NS	≥ 24 horas	≥ 48 horas
TFG 15-30 mL/min	NS	≥ 36 horas	≥ 48 horas

NS: no suspender la anticoagulación; TFG: tasa de filtración glomerular.

Para aquellos procedimientos asociados con riesgo bajo de sangrado que aparecen en la **Tabla 1**, los ACOD se pueden continuar sin interrupción o solo suspenderse la dosis de la mañana del procedimiento.

Cuando se han suspendido los ACOD antes de la cirugía, el momento para reiniciar la terapia anticoagulante en el posquirúrgico depende del riesgo de sangrado de la cirugía, la hemorragia presentada durante la misma y en las horas siguientes, la necesidad de nuevas intervenciones y la autorización del reinicio de la vía oral. Muchos pacientes podrán reiniciar la terapia anticoagulante entre 6 y 8 horas después del procedimiento, pero otros van a demorarse más de 48 a 72 horas en hacerlo, en cuyo caso puede ser recomendable la utilización de una HBPM antes de iniciar el ACOD en la dosis habitual.

El estudio PAUSE evaluó a más de 3000 pacientes anticoagulados con un ACOD por FA y programados para cirugía. Se empleó un esquema de suspensión del anticoagulante de forma estandarizada (muy parecido al recomendado en la **Tabla 2**), sin ningún tipo de terapia puente, ni medición de la función de la anticoagulación, y se encontró una tasa baja de ACV y sangrado mayor de 30 días. Esto sugiere que, para la inmensa mayoría de pacientes con FA, no es necesario realizar terapia puente, sino simplemente definir el tiempo de suspensión del ACOD de acuerdo con el riesgo de sangrado de la cirugía y con la función renal del paciente.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: Evidence and unresolved issues. Lancet. 2020;396(10264):1767-76.
- Charlesworth M, Arya R. Direct oral anticoagulants: Peri-operative considerations and controversies. Anaesthesia. 2018;73(12):1460-3.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J, et al. Perioperative management of patients with atrial fibrillation receiving a direct oral anticoagulant. JAMA Intern Med. 2019;179(11):1469-78.
- Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2015;373(9):823-33.
- Dubois V, Dincq AS, Douxfils J, et al. Perioperative management of patients on direct oral anticoagulants. Thromb J. 2017;15:14.
- Garwood CL, Korkis B, Grande D, et al. Anticoagulation bridge therapy in patients with atrial fibrillation: Recent updates providing a rebalance of risk and benefit. Pharmacotherapy. 2017;37(6):712-24.
- Ibrahim A, Walsh LG, Algaali M, et al. Insight into the perioperative management of direct oral anticoagulants: Concerns and considerations. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(4):465-72.
- Josef AP, Garcia NM. Systemic anticoagulation and reversal. Surg Clin North Am. 2022;102(1):53-63.
- Milling TJ Jr, Ziebell CM. A review of oral anticoagulants, old and new, in major bleeding and the need for urgent surgery. Trends Cardiovasc Med. 2020;30(2):86-90.
- Seelig J, Pisters R, Hemels ME, et al. When to withhold oral anticoagulation in atrial fibrillation - An overview of frequent clinical discussion topics. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:399-408.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.

10 ¿CÓMO SELECCIONAR EL ANTICOAGULANTE Y LA DOSIS MÁS APROPIADA PARA CADA PACIENTE?

Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

Cuando tenemos un paciente con un diagnóstico nuevo de fibrilación auricular (FA) debemos hacernos tres preguntas:

1. ¿El paciente requiere terapia anticoagulante?

Responder esta pregunta es bastante sencillo, pues basta con aplicar la escala de CHA_2DS_2-VASc. Si se trata de un hombre con 1 punto o más, o de una mujer con 2 puntos o más, la respuesta es que sí se beneficia de iniciar un tratamiento anticoagulante. En caso afirmativo, pasamos a la segunda pregunta:

2. ¿Debo anticoagular al paciente con un anticoagulante oral de acción directa (ACOD) o con warfarina?

Las guías internacionales también nos facilitan esta respuesta, pues como ya vimos en el **Capítulo 6**, un ACOD se debe preferir por encima de los antagonistas de la vitamina K en la mayoría de los escenarios clínicos. La warfarina sería la opción preferida si hay una prótesis valvular cardíaca mecánica o en caso de estenosis mitral moderada a severa.

3. ¿Cuál ACOD debo emplear para anticoagular a mi paciente?

Esta pregunta es mucho más complicada de responder, puesto que no existen comparaciones directas a la par entre los diferentes ACOD, que nos permitan concluir si hay un ACOD mejor que otro en determinados escenarios clínicos; pero con base en análisis de subgrupos, registros de vida real, perfiles de eventos adversos y comparaciones indirectas, intentaremos dar respuesta a cómo seleccionar un ACOD por encima de otro, dependiendo del contexto de cada paciente e intentando individualizar el manejo anticoagulante. Esta aproximación se debe interpretar como una simple sugerencia del autor para seleccionar un ACOD dependiendo de la condición clínica, y en ningún momento excluye o contraindica el uso de otro anticoagulante.

WARFARINA COMO ANTICOAGULANTE PREFERIDO

La evidencia actual nos sugiere que la warfarina debería ser el anticoagulante preferido solo en pacientes con estenosis mitral moderada a severa, o en presencia de una prótesis valvular cardíaca mecánica. Sin embargo, recordemos que hay muchos pacientes que vienen anticoagulados por FA desde hace muchos años con warfarina, y que posiblemente estén satisfechos con este medicamento porque han logrado mantener un tiempo en rango terapéutico (TTR) satisfactorio, no han tenido complicaciones hemorrágicas y tienen facilidad para la medición periódica del índice internacional normalizado (INR). No obstante, como clínicos y conocedores del beneficio neto de los ACOD, deberíamos sugerir a estos pacientes que acepten modificar el tratamiento anticoagulante a un ACOD, evitando tener que hacerse las mediciones frecuentes de INR, disminuyendo significativamente el número de interacciones farmacológicas de la warfarina (al igual que con los alimentos) y los ajustes de la dosis diaria. Esto debe ser particularmente cierto si el TTR está por debajo del 65 %.

El aspecto del costo de la terapia, que siempre ha sido un inconveniente en nuestros países latinoamericanos, probablemente se vuelva menos

importante con la aparición de medicamentos genéricos para dabigatrán, rivaroxabán y apixabán. Intentando controlar de alguna manera el aspecto del costo, hace unos años se diseñó una escala denominada SAMe-TT2R2, que intentaba identificar aquellos pacientes que podrían tener un control adecuado con warfarina, correlacionándose con un TTR > 65 %, y así preferir esta, por encima de los ACOD. A pesar de los esfuerzos prometedores, esta escala nunca se validó en la población hispana, ni terminó siendo ampliamente aceptada en ninguna parte.

Si se decide continuar el tratamiento anticoagulante con warfarina, es muy importante la medición periódica del INR, pues se ha demostrado que mantener el TTR por debajo del 65 % se asocia con mayores complicaciones hemorrágicas y tromboembólicas. Por tal razón, si el paciente tiene gran variabilidad en el INR, o el TTR es < 65 %, se recomienda cambiar a un ACOD. En los pacientes que ya vienen recibiendo warfarina, se encuentran cómodos con el medicamento y tienen un TTR ≥ 65 %, no parece ser razonable cambiar por un ACOD.

CRITERIOS PARA EMPLEAR DOSIS REDUCIDAS DE LOS ACOD

Es importante recordar que de los tres anticoagulantes de acción directa disponibles en Colombia, solo dabigatrán evaluó dos dosis diferentes: 110 y 150 mg cada 12 horas. Tanto rivaroxabán como apixabán evaluaron una sola dosis, pero realizaron ajuste de la misma, según los criterios especificados en cada estudio. Rivaroxabán 15 mg/día se debe emplear únicamente en pacientes con FA y tasa de filtración glomerular (TFG) (medida por Cockcroft-Gault) entre 15 y 49 mL/min, y apixabán en dosis de 2,5 mg cada 12 horas se debe usar solo cuando existan 2 o 3 de los siguientes criterios: edad ≥ 80 años, creatinina sérica (SCr) ≥ 1,5 mg/dL y peso ≤ 60 kg.

En cambio, definir cuáles son los pacientes para administrar la dosis reducida de dabigatrán de 110 mg cada 12 horas lo aprendimos solo después de tener los resultados ya publicados del RE-LY. Eso permitió identificar en cuáles pacientes era preferible no usar la dosis plena. En la **Tabla 1** podemos revisar los criterios para el empleo de las dosis reducidas de los ACOD.

Tabla 1. Criterios para usar dosis reducidas de los ACOD

Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
▪ Edad > 80 años ▪ Entre 75 y 80 años con factores de riesgo para sangrado ▪ TFG entre 30 y 49 mL/min ▪ Uso de verapamilo	▪ TFG entre 15 y 49 mL/min	Al menos 2 de los siguientes criterios: ▪ Edad ≥ 80 años ▪ Peso ≤ 60 kg ▪ SCr ≥ 1,5 mg/dL

ANTICOAGULANTE SUGERIDO EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

La **Tabla 2** muestra el anticoagulante preferido en diferentes contextos clínicos en pacientes con FA. Esta información debe ser vista simplemente como una sugerencia del autor, con base en la revisión más reciente de la literatura, que incluye los registros de vida real. Algunas de estas sugerencias no se pueden clasificar en ningún nivel de evidencia y se presentan tan solo como una herramienta útil, que puede servir al médico clínico en el enfoque de la mejor terapia anticoagulante para su paciente en particular.

CONTRAINDICACIÓN PARA EL USO DE ACOD

Aparte de las contraindicaciones obvias para el uso de la terapia anticoagulante (sangrado activo severo o que pone en riesgo la vida, múltiples episodios de sangrado mayor con terapia anticoagulante, trombocitopenia severa < 20 000 plaquetas/mm^3, entre otros), hay ciertas interacciones farmacológicas que pueden incrementar significativamente los niveles séricos de los ACOD y exponer al paciente a un riesgo elevado de sangrado o que, por el contrario, reducen los niveles plasmáticos del anticoagulante y aumentan el riesgo de complicaciones trombóticas.

Tabla 2. Anticoagulante sugerido como primera elección de acuerdo con las condiciones clínicas en pacientes con FA

Condición clínica	Anticoagulante sugerido como primera opción
Anticoagulación con warfarina y TTR > 65 %	Continuar warfarina
Enfermedad renal crónica (TFG entre 15 y 30 mL/min medida por Cockcroft-Gault)	Rivaroxabán 15 mg/día Apixabán (5 o 2,5 mg cada 12 horas)
Sangrado digestivo previo	Apixabán Dabigatrán 110 mg cada 12 horas
Enfermedad ácido-péptica	Rivaroxabán Apixabán
Alto riesgo de sangrado	Apixabán Dabigatrán 110 mg cada 12 horas
ACV isquémico previo, recibiendo cualquier otro anticoagulante adecuadamente	Dabigatrán 150 mg cada 12 horas
Edad > 80 años	Apixabán
Edad > 65 años y alto nivel de fragilidad	Apixabán
Enfermedad hepática Child A	Cualquiera
Enfermedad hepática Child B	Dabigatrán Apixabán
Alimentación por sonda nasogástrica	Rivaroxabán Apixabán
Peso > 110 kg o IMC entre 30 y 40 kg/m^2	Rivaroxabán Apixabán
Peso < 60 kg	Apixabán
Trombocitopenia con recuento de plaquetas < 70 000/mm^3	Rivaroxabán
Preferencia por una sola dosis diaria	Rivaroxabán
Preferencia por disponibilidad de agente reversor	Dabigatrán
Enfermedad coronaria o infarto previo hace más de 12 meses	Cualquiera

Medicamentos que contraindican el uso de dabigatrán

Dronedarona, rifampicina, antirretrovirales inhibidores de proteasa, itraconazol, ketoconazol, ciclosporina, tacrolimus, carbamazepina, ácido valproico y fenitoína.

Medicamentos que contraindican el uso de rivaroxabán

Dronedarona, rifampicina, antirretrovirales inhibidores de proteasa, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, carbamazepina, fenobarbital, ácido valproico y fenitoína.

Medicamentos que contraindican el uso de apixabán

Rifampicina, antirretrovirales inhibidores de proteasa, itraconazol, ketoconazol, voriconazol y ácido valproico.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Capranzano P, Micciche E, D'Urso L et al. Personalizing oral anticoagulant treatment in patients with atrial fibrillation. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2013;11(8):959-73.
- Chen A, Stecker E, Warden BA. Direct oral anticoagulant use: A practical guide to common clinical challenges. J Am Heart Assoc. 2020;9(13):e017559.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 1. Eur Heart J. 2017;38(12):852-9.
- Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: Part 2. Eur Heart J. 2017;38(12):860-8.
- Freedman B, Potpara TS, Lip GYH. Stroke prevention in atrial fibrillation. Lancet. 2016;388(10046):806-17.
- Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients the ARISTOPHANES study. Stroke. 2018;49(12):2933-44.
- Savelieva I, Camm AJ. Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Clin Cardiol. 2014;37(1):32-47.

- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical guide on the use of non-vitamin k antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.
- Steinberg BA, Shrader P, Pieper K, et al. Frequency and outcomes of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants: Results from ORBIT-AF II (the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation II). J Am Heart Assoc. 2018;7(4):e007633.
- Wolfes J, Ellermann C, Frommeyer G, et al. Evidence-based treatment of atrial fibrillation around the globe: Comparison of the latest ESC, AHA/ACC/HRS, and CCS guidelines on the management of atrial fibrillation. Rev Cardiovasc Med. 2022;23(2):56.
- Ziff OJ, Camm AJ. Individualized approaches to thromboprophylaxis in atrial fibrillation. Am Heart J. 2016;173:143-58.

11

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL SANGRADO DURANTE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

Ana Cristina Montenegro A., MD
Gilberto Amed Castillo B., MD

INTRODUCCIÓN

El riesgo de sangrado es un factor a considerar en cualquier paciente que recibe medicamentos anticoagulantes. Dicho riesgo dependerá de múltiples determinantes, como la intensidad de la anticoagulación, la edad avanzada, las enfermedades base del paciente, la insuficiencia renal y la utilización de otros medicamentos que interfieran con la hemostasia, entre otros. El temor de los médicos a las complicaciones hemorrágicas puede hacer que se tome la decisión de no anticoagular, por ejemplo, en un paciente anciano y frágil, o que se decida reducir la dosis del medicamento anticoagulante, sin tener la indicación de usar una dosis reducida, como una manera de minimizar el riesgo de sangrado.

En general, el tratamiento del sangrado dependerá del medicamento utilizado como anticoagulante, la hora de la última dosis, la intensidad de la anticoagulación (cuando esta se pueda medir) y el tipo de sangrado (mayor o menor). El manejo inicial para todo sangrado, por cualquiera de los fármacos anticoagulantes, incluye la suspensión temporal del medicamento y las medidas de soporte, como la reanimación hídrica y el soporte hemodinámico, la transfusión de glóbulos rojos, en caso de ser necesario, y detener el sangrado, ya sea con compresión mecánica o con hemostasia quirúrgica.

El uso de otros medicamentos protrombóticos o de agentes específicos para la reversión del efecto anticoagulante dependerá del anticoagulante utilizado. A continuación, se revisarán las estrategias para reducir el riesgo de sangrado y, luego, la manera de manejar las complicaciones hemorrágicas en el paciente que recibe heparinas, antagonistas de la vitamina K (AVK), como warfarina, y anticoagulantes orales directos (ACOD).

PREVENCIÓN DEL SANGRADO

El riesgo potencial de un sangrado severo asociado con la terapia anticoagulante siempre ha constituido un motivo de preocupación para los médicos. Existen varias escalas que ayudan a identificar aquellos factores de riesgo reversibles para el sangrado, como la hipertensión arterial mal controlada, el uso de medicamentos antiplaquetarios y el consumo de alcohol. En pacientes con alto riesgo cardioembólico es poco probable que el riesgo de sangrado mayor sobrepase dicho riesgo trombótico. Es importante recordar que un puntaje elevado en alguna de las escalas de estimación del riesgo de sangrado (como un puntaje de HAS-BLED ≥ 3 puntos) no contraindica la anticoagulación, sino que indica que los anticoagulantes se deben emplear con mayor precaución, haciendo seguimientos regulares más frecuentes y tomando las acciones necesarias para corregir cualquier factor de riesgo modificable.

Algunas medidas sencillas que pueden ayudar a reducir la ocurrencia de sangrados en pacientes que reciben terapia anticoagulante son:

- controlar estrictamente la presión arterial en pacientes hipertensos;
- asegurar un adecuado control glucémico en individuos diabéticos;
- prescribir inhibidores de la bomba de protones;
- reducir al máximo el consumo de alcohol;
- evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y de aspirina, a menos que tengan la indicación;
- revisar periódicamente el listado de los medicamentos que recibe el paciente, para evitar los agentes que puedan incrementar las concentraciones séricas de los ACOD;

- prevenir episodios de hipotensión ortostática;
- proveer herramientas que mejoren la movilidad de los pacientes, como caminadores o bastones;
- corregir los problemas visuales;
- reconsiderar la necesidad de cualquier medicación psicotrópica;
- revisar frecuentemente las interacciones medicamentosas que se puedan estar presentando.

TRATAMIENTO DEL SANGRADO EN EL PACIENTE QUE RECIBE HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF) O HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

En pacientes con sangrado asociado con heparinas, adicional a las medidas de soporte inicial similares a las de todo paciente con sangrado, se puede utilizar la protamina, como agente específico para la reversión de la anticoagulación en los casos de sangrado mayor. La protamina es una proteína básica derivada del semen de pescado, la cual se une a la heparina para formar una sal inactiva. Se debe tener en cuenta que este fármaco se asocia con un riesgo de reacciones alérgicas y anafilaxia, especialmente en pacientes que han recibido previamente insulina con protamina, con alergia al pescado y con vasectomías, en quienes la pérdida potencial de la barrera sangre-testículo, los pone en mayor riesgo de tener anticuerpos preformados contra componentes del semen. La aplicación de la protamina dependerá del tipo de heparina utilizada.

Heparina no fraccionada

Ante un sangrado mayor con HNF en infusión, esta debe suspenderse inmediatamente. Tras la suspensión de la infusión, la hemostasia debe normalizarse en 3 a 6 horas. En los casos de dosis subcutáneas de HNF, la hemostasia debe normalizarse tras 8 a 12 horas después de la última inyección. Cuando se requiere la reversión urgente, la protamina puede corregir rápidamente el efecto de la HNF. Un miligramo de protamina neutralizará aproximadamente 100 unidades de heparina. Para el caso de la HNF,

administrada en infusión continua, se deben tener en cuenta las unidades de heparinas infundidas en las últimas 2 a 2,5 horas. Adicionalmente, dada la rápida eliminación de la HNF de la circulación (media de 60 a 90 minutos), la dosis de protamina necesaria también disminuye con el paso del tiempo desde la suspensión de la infusión, es decir, si la protamina se administra 30 minutos después de la suspensión de la heparina, la mitad de la dosis podría ser suficiente.

Se debe evitar administrar más de 50 mg de protamina en una única dosis, dado el efecto anticoagulante que la protamina puede tener con mayores dosis. La infusión debe limitarse a 5 mg/min. La neutralización de la heparina ocurre en los primero 5 minutos tras la administración endovenosa de la dosis apropiada de protamina. El efecto en la reversión de la anticoagulación puede monitorizarse con los niveles de tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). En pacientes que hayan recibido dosis subcutáneas de HNF pueden requerirse una administración más prolongada del medicamento o puede haber necesidad de repetir la administración de la protamina. En los casos en que la dosis de HNF subcutánea se haya aplicado en las últimas 2 horas, la dosis inicial de protamina es 25 mg; por el contrario, si el la HNF subcutánea se aplicó con más de 2 horas de anterioridad, la dosis inicial de protamina es 12,5 mg. La **Tabla 1** muestra las dosis de protamina en pacientes con sangrado severo con HNF.

Tabla 1. Dosis de protamina en pacientes con sangrado severo con HNF

Heparina Tiempo desde la última dosis (minutos)	Dosis de protamina
< 30	1,0 mg/100 UI de heparina recibidos
30-60	0,5-0,75 mg/100 UI de heparina recibidos
60-120	0,375-0,5 mg/100 UI de heparina recibidos
> 120	0,25-0,375 mg/100 UI de heparina recibidos

Adaptada de: Monagle P et al. Chest. 2004;126(3):645S-87S.

Heparinas de bajo peso molecular

Tras la última dosis de HBPM, la normalización de la hemostasia tardará entre 12 y 24 horas. El efecto de la protamina para la reversión de las HBPM es limitado, debido a que esta solo neutraliza la actividad antifactor IIa, con muy poco efecto en los fragmentos más pequeños con actividad antifactor Xa. La reversión de la protamina para las HBPM está entre 60 %-80 % de su actividad.

La recomendación para la administración de protamina para las HBPM es la siguiente:

- En los casos en que la HBPM se haya administrado en las últimas 8 horas se debe dar sulfato de protamina en dosis de 1 mg por 100 UI de antifactor Xa (1 mg de enoxaparina equivale a 100 UI de antifactor Xa), con una dosis máxima de 50 mg. Si el sangrado persiste se puede administrar una segunda dosis de 0,5 mg de protamina por 100 UI de antifactor Xa.
- En los pacientes en los que la dosis de HBPM se haya administrado en un lapso mayor de 8 horas se pueden considerar dosis menores de protamina.

La evidencia para el uso del factor VII recombinante activado (rFVIIa) es muy limitada; sin embargo, la guía del Comité Británico para Estándares en Hematología lo considera en los casos de sangrado mayor que comprometen la vida en pacientes que ya hayan recibido protamina.

Fondaparinux

La protamina no es efectiva para revertir el fondaparinux debido a que no se une con este fármaco. El manejo del sangrado con fondaparinux consiste en la suspensión del medicamento, medidas hemostáticas generales y, en caso de sangrado incontrolable, puede emplearse rFVIIa.

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

En los pacientes con AVK, como la warfarina, el riesgo de sangrado está estrechamente relacionado con el aumento en la intensidad de la anticoagulación, indicada por el valor del índice internacional normalizado (INR). El uso de AVK aumenta el riesgo de sangrado mayor en 2 % a 3 % por año, y el riesgo de hemorragia intracraneal en 0,2 % por año. En pacientes con valores de INR mayor de 3,0, el riesgo de sangrado mayor es el doble que en pacientes con INR de 2 a 3, y el riesgo de hemorragia intracraneal se duplica por cada unidad de incremento en el INR.

El manejo del sangrado en los pacientes con AVK dependerá de la severidad del sangrado, la indicación del uso de AVK y la urgencia de lograr la reversión, teniendo siempre en cuenta el riesgo trombótico, tras la suspensión temporal de la anticoagulación. Entre los agentes utilizados para la reversión de la anticoagulación por AVK están la vitamina K, el plasma fresco congelado (PFC) y el concentrado de complejo protrombínico (CCP).

La estrategia de manejo para la sobreanticoagulación y sangrado por AVK es:

- *INR entre 4,5 y 10,0, sin evidencia de sangrado:* suspender el AVK y reducir la dosis cuando se decida reiniciarlo. No se recomienda usar vitamina K de rutina. Si el riesgo de sangrado es muy alto (sangrado mayor en las 4 semanas previas, cirugía mayor en las 2 semanas previas, uso concomitante de antiplaquetarios, trombocitopenia importante), pero no hay evidencia de sangrado, se debe dar 2,5 mg de vitamina K por vía oral, suspender el AVK, reducir la dosis cuando se vaya a reiniciar y reposo absoluto.
- *INR > 10,0, sin evidencia de sangrado:* administrar 2,5 mg de vitamina K por vía oral, suspender el AVK, reducir la dosis y reposo absoluto.
- *Sangrado mayor con INR prolongado:* se sugiere la reversión rápida de la anticoagulación con CCP de 4 factores, en vez de PFC. Se recomienda el uso simultáneo adicional de la vitamina K vía endovenosa de 5 a 10 mg administrados lentamente por vía venosa. La dosis recomendada de CCP es de 25 a 50 UI/kg en infusión para 30 minutos. Puede repetirse

a las 6 horas. En los casos en que solo se cuente con CCP de 3 factores se debe adicionar PFC. Cuando no se cuente con CCP y se utilice PFC, la dosis recomendada es 15-30 mL/kg.

ANTICOAGULANTES DE ACCIÓN DIRECTA

Los ensayos clínicos fase III han demostrado que los ACOD causan menos hemorragias intracraneales y menos sangrados mayores que amenazan la vida, que la warfarina. No obstante, a medida que más pacientes reciben tratamiento con estos medicamentos, el número absoluto de eventos hemorrágicos relacionados aumenta. Es importante y ampliamente recomendado en las guías, que ante la presencia de cualquier sangrado asociado con el uso de ACOD, debe revisarse si el paciente está con el medicamento adecuado, con la dosis correcta y evaluar si hay factores de riesgo de hemorragia modificables:

- hipertensión no contralada,
- consumo de alcohol,
- tratamiento antiplaquetario concomitante,
- uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE),
- uso de glucocorticoides,
- trombocitopenia.

Las estrategias para el manejo de las complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con ACOD se basan en un análisis preciso de la situación clínica, que incluye:

- el tipo de sangrado: menor, mayor no amenazante para la vida o potencialmente mortal;
- ubicación, extensión, edad y comorbilidades;
- la hora exacta de la última dosis del ACOD;
- régimen de dosificación prescrito;
- función renal;
- otros factores que influyen en las concentraciones plasmáticas (por ejemplo, función hepática, medicamentos concomitantes, entre otros);

- otros factores que influyen en la hemostasia (como uso concomitante de antiagregantes plaquetarios);
- riesgo tromboembólico del paciente, en especial, cuando se considera el uso de agentes protrombóticos y la necesidad del reinicio temprano del anticoagulante.

Las pruebas de coagulación convencionales pueden ser anormales no solo debido al efecto propio del ACOD, sino por algunas otras razones en el contexto de la hemorragia grave y la coagulopatía de consumo. A continuación, revisaremos los agentes reversores disponibles para el manejo de sangrado que amenaza la vida en pacientes que reciben ACOD.

Idarucizumab

Es un fragmento de anticuerpo humanizado, que específicamente se une al dabigatrán. Se evaluó en el estudio RE-VERSE-AD en pacientes tratados con dabigatrán, que presentaban sangrado mayor o potencialmente mortal, o con la necesidad de cirugía de emergencia. Su eficacia se confirmó en el estudio observacional REVECTO. Idarucizumab revirtió completamente la actividad anticoagulante de dabigatrán, es por lo que se recomienda como terapia de elección en las situaciones de emergencia. La dosis es de 5 g de idarucizumab por vía intravenosa. Se suministra en dos viales de 2,5 g IV en infusiones de 5 a 10 minutos cada una, o como inyección en bolo. Después de 24 horas es posible reiniciar dabigatrán, si está clínicamente indicado.

Andexanet alfa

Es un análogo del factor Xa humano recombinante e inactivo, que se une de forma no específica a los inhibidores del factor Xa (apixabán, rivaroxabán, edoxabán, HNF, HBPM), lo que evita que todos actúen sobre la inhibición del factor Xa.

Probado en el estudio ANNEXA-4, este se utilizó con éxito en hemorragias graves o potencialmente mortales. En este ensayo no se incluyeron pacientes sometidos a cirugía de urgencia. Su presentación es en polvo

liofilizado, que debe reconstituirse antes de su uso. Se administra en bolo durante 15-30 minutos, seguido de una infusión de 2 horas, dependiendo del ACOD y la última dosis. Solo está aprobado para la reversión de situaciones que amenazan la vida o sangrados incontrolables en pacientes anticoagulados con apixabán o rivaroxabán, pero hasta el momento no se consigue comercialmente en nuestro país.

Concentrados de complejo protrombínico

Este se ha probado en experimentos con animales y estudios en voluntarios sanos y en varios estudios observacionales en pacientes con sangrado severo potencialmente mortal, especialmente con AVK. Existe el CCP (de 3 o de 4 factores) o concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa). La elección entre CCP y CCPa puede depender de su disponibilidad y la experiencia del centro de tratamiento. El PFC, el uso de vitamina K o la administración de protamina no tienen ninguna utilidad en el sangrado severo por ACOD. Se debe tener en cuenta el riesgo aumentado de complicaciones tromboembólicas tras el uso de estos medicamentos. Hay evidencia muy limitada, que soporta preferencialmente el uso de CCPa para la reversión del dabigatrán y el uso de CCP no activado para neutralizar el efecto de los antiXa.

La dosis recomendada para cada uno de estos medicamentos es:

- *CCP:* 25 UI/kg se puede repetir 1 o 2 veces;
- *CCPa:* 50 UI/kg, máximo 200 UI/kg/día. Otros trabajos recomiendan la dosis de 80 UI/Kg.

La **Figura 1** muestra el enfoque general del tratamiento de las hemorragias en pacientes tratados con ACOD.

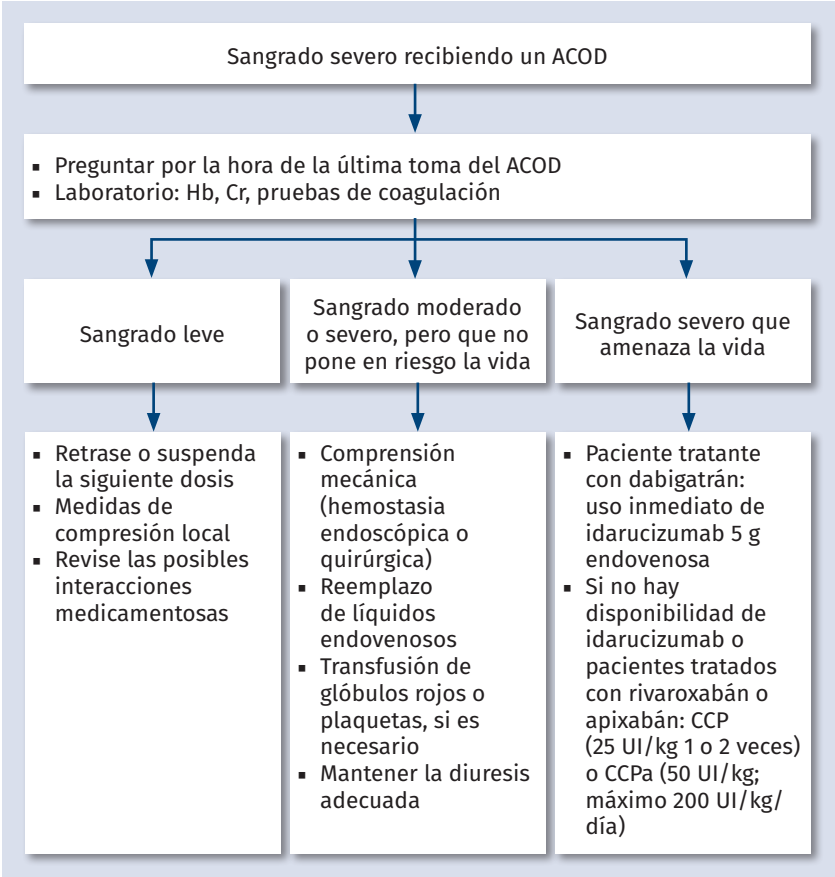


Figura 1. Tratamiento del sangrado en el paciente que recibe ACOD según el nivel de gravedad. Adaptado de: Steffel J et al. Europace. 2021;23(10):1612-76.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Conolly SJ, Milling Jr TJ, Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. N Engl J Med. 2016;375(12):1131-41.
- Garcia DA, Crowther MA. Reversal of warfarin: Case-based practice recommendations. Circulation. 2012;125(23):2944-7.

- Habert JS. Minimizing bleeding risk in patients receiving direct oral anticoagulants for stroke prevention. Int J Gen Med. 2016;9:337-47.
- Hu TY, Vaidya VR, Asirvatham SJ. Reversing anticoagulant effects of novel oral anticoagulants: Role of ciraparantag, andexanet alfa, and idarucizumab. Vasc Health Risk Manag. 2016;12:35-44.
- Husted S, Verheugt FWA, Comuth WJ. Reversal Strategies for NOACs: State of development, possible clinical applications and future perspectives. Drug Saf. 2016;39(1):5-13.
- Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. J Thromb Haemost. 2011;9(9):1705-12.
- Majeed A, Schulman S. Bleeding and antidotes in new oral anticoagulants. Best Pract Res Clin Haematol. 2013;26(2):191-202.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. Br J Haematol. 2013;160(1):35-46.
- Monagle P, Chan A, Massicotte P, et al. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3):645S-87S.
- Pollack Jr CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med. 2015;373(6):511-20.
- Siegal DM. Managing target-specific oral anticoagulant associated bleeding including an update on pharmacological reversal agents. J Thromb Thrombolysis. 2015;39(3):395-402.
- Smythe MA, Trujillo T, Fanikos J. Reversal agents for use with direct and indirect anticoagulants. Am J Health-Syst Pharm. 2016;73(2):S27-48.
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76.
- Suryanarayan D, Schulman S. Potential antidotes for reversal of old and new oral anticoagulants. Thromb Res. 2014;133(2):S158-S166.

12 OTRAS INDICACIONES DE LA ANTICOAGULACIÓN CRÓNICA

Juan David López P., MD
Álex Sotomayor J., MD

INTRODUCCIÓN

Aparte de las indicaciones claras para la anticoagulación, como el tromboembolismo venoso y la fibrilación auricular (FA), existen otros escenarios menos frecuentes, en los cuales la terapia anticoagulante también se recomienda, y otros más donde resulta al menos controversial, en parte debido a la falta de definiciones estándares, la dificultad para determinar el riesgo tromboembólico y otras consideraciones clínicas.

En este capítulo se discutirán las otras indicaciones para emplear terapia anticoagulante.

PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS MECÁNICAS

Luego de la implantación de una válvula protésica, la terapia antitrombótica se administra con la intención de reducir la incidencia de trombosis de la válvula, que ocurre no solo por la trombogenicidad del material protésico intravascular, sino también por las condiciones de flujo anormales, con zonas de bajo flujo dentro de sus componentes, y áreas de alta tensión de cizallamiento.

Los inhibidores de la vitamina K continúan siendo la piedra angular de la terapia anticoagulante en pacientes con prótesis mecánica. Los datos muestran que la anticoagulación con warfarina protege contra la trombosis valvular y contra los eventos tromboembólicos. La warfarina debe iniciarse en el posoperatorio cuando las condiciones clínicas lo permitan, en combinación con una terapia puente con heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular, hasta que se logre el índice internacional normalizado (INR) terapéutico. Una vez que se alcanza un INR terapéutico estable durante 24 horas, se puede suspender la heparina y continuar solo con warfarina. El riesgo posoperatorio de tromboembolismo alcanza su punto máximo alrededor de 1 mes después de la implantación, pero el riesgo persiste elevado hasta los 6 meses, aunque la anticoagulación debe mantenerse de manera indefinida por el resto de la vida.

Válvula aórtica

En pacientes con prótesis mecánica en posición aórtica, el INR debe mantenerse en el rango entre 2,0 y 3,0.

Válvula mitral

La incidencia de complicaciones trombóticas es mayor con las válvulas mecánicas mitrales que con las aórticas. Un objetivo de INR de 3,5 (rango 2,5-4,0) proporciona un equilibrio razonable entre los riesgos de anticoagulación insuficiente o excesiva en pacientes con una válvula mitral mecánica.

En presencia de una prótesis cardíaca mecánica no debe emplearse ningún anticoagulante oral de acción directa (ACOD). Dabigatrán se comparó con warfarina en el estudio RE-ALIGN, donde se pretendió evaluar la seguridad y la farmacocinética del etexilato oral de dabigatrán en pacientes después de un reemplazo de la válvula cardíaca mecánica. Este estudio se detuvo prematuramente por complicaciones trombóticas y hemorrágicas excesivas en el grupo de dabigatrán.

PRÓTESIS VALVULARES CARDÍACAS BIOLÓGICAS

Muchos pacientes que se someten a la implantación quirúrgica de una válvula mitral o aórtica bioprotésica no requerirán anticoagulación de por vida, excepto que presenten otra indicación, como FA. Sin embargo, existe un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico poco tiempo después de la operación, particularmente en los primeros 90 a 180 días luego de la implantación de una bioprótesis de la válvula aórtica o mitral. La anticoagulación temprana después de la implantación de la válvula pretende disminuir el riesgo de tromboembolismo hasta que la válvula protésica esté completamente endotelizada.

Una condición importante a la hora de definir la terapia anticoagulante recae en la presencia de indicaciones de anticoagulación o no antes del procedimiento y la estrategia de implantación de la válvula (quirúrgica o percutánea).

Colocación quirúrgica de la válvula, sin previa indicación de anticoagulación

La estrategia antitrombótica óptima, inmediatamente después de la implantación quirúrgica de un reemplazo de válvula biológica en posición aórtica, sigue siendo controvertida debido a la falta de evidencia de alta calidad. Múltiples estudios observacionales respaldan el uso de warfarina para reducir el riesgo de tromboembolismo. En pacientes llevados a reemplazo valvular biológico mitral o tricuspídeo se debe considerar warfarina durante 3 meses, y ácido acetilsalicílico (ASA) o warfarina durante 3 meses después de la implantación quirúrgica de una bioprótesis aórtica.

Colocación percutánea de la válvula, sin previa indicación de anticoagulación

Hay una falta de datos sobre el manejo de la terapia antitrombótica después de la implantación de una válvula biológica mitral transcatéter (por ejemplo, válvula en válvula o válvula en anillo), aunque normalmente se

sugiere el uso de warfarina por 3 meses. Un metaanálisis de 3 estudios pequeños controlados y asignados al azar mostró un aumento significativo en el sangrado mayor o potencialmente mortal con la terapia antiplaquetaria doble sobre el ASA a los 30 días, sin diferencias en los resultados isquémicos. De manera consistente, el estudio POPular TAVI más reciente (cohorte A) encontró una reducción del sangrado y el compuesto de sangrado o eventos tromboembólicos con ASA, en comparación con la doble terapia antiplaquetaria, por lo que también podría ser una opción cuando el riesgo lo amerite.

Colocación quirúrgica de la válvula, con indicación previa de anticoagulación

Se recomienda anticoagulación oral de por vida para los pacientes con reemplazo de válvula biológica quirúrgica, que tienen otras indicaciones para la anticoagulación, luego de los 3 meses de la cirugía. En el estudio RIVER, que incluyó pacientes con FA y reemplazo de la válvula biológica en posición mitral, el rivaroxabán demostró ser igual de eficaz y seguro que la warfarina.

Colocación percutánea de la válvula, con indicación previa de anticoagulación

Los datos sobre el manejo de la terapia antitrombótica después del implante percutáneo de la válvula mitral o tricúspide son escasos. En el estudio POPular TAVI (cohorte B), la incidencia de hemorragia al mes y al año fue menor con anticoagulantes orales, que con anticoagulantes orales más clopidogrel. Un estudio observacional sugirió que existe un mayor riesgo de eventos isquémicos a 1 año con los ACOD en comparación con la warfarina, después del ajuste por posibles factores de confusión. Están en curso nuevos estudios que comparan los ACOD frente a la warfarina.

FIBRILACIÓN AURICULAR POSOPERATORIA

La FA posoperatoria se define como la FA en el período posoperatorio en un paciente sin diagnóstico previo de FA. La cirugía cardíaca tiene el mayor riesgo de FA posoperatoria: hasta el 30 % de los pacientes llevado a revascularización miocárdica (*bypass* coronario) y hasta el 50 % después de la cirugía combinada de revascularización y cambio valvular. La mayoría de las guías recomienda la anticoagulación en los pacientes con FA, que persiste por más de 48 a 72 horas después de la cirugía, sopesando muy bien el riesgo de sangrado. No hay claridad sobre la mejor escala para evaluar el riesgo cardioembólico en ese contexto, ni el umbral de carga o duración que debe tener la FA para justificar el inicio del tratamiento, el momento de inicio de la anticoagulación ni la duración de la misma. Hasta hace poco, la warfarina era el anticoagulante preferido en este contexto; sin embargo, las prácticas de tratamiento están evolucionando hacia un mayor uso de los ACOD en las dosis convencionales, revisadas en el **Capítulo 6**.

ANTICOAGULACIÓN EN ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA O ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

El estudio COMPASS evaluó a más de 27 000 pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica estable (enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica o ambas) y los dividió en 3 grupos: ASA 100 mg/día, rivaroxabán 5 mg/día, o rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas más ASA 100 mg/día. Este último grupo demostró una reducción del desenlace cardiovascular combinado (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ataque cerebrovascular no fatal) del 24 % con respecto al grupo comparador de ASA 100 mg/día. Sin embargo, la tasa de sangrado mayor fue del 3,1 % en la terapia combinada de rivaroxabán con ASA, y del 1,9 % en el grupo de solo ASA. Análisis posteriores han definido que el mayor beneficio clínico de la utilización de rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas junto a ASA 100 mg/día se obtiene en aquellos pacientes con enfermedad polivascular, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o diabetes, y cuyo riesgo de sangrado no sea elevado.

Es muy importante anotar que la dosis de rivaroxabán 2,5 mg cada 12 horas junto a ASA 100 mg/día solo está indicada en pacientes con enfermedad coronaria estable o enfermedad arterial periférica, y no se debe emplear si el paciente tiene FA.

TROMBOS EN EL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La tríada de Virchow también se encuentra muy presente después de un infarto agudo al miocardio, especialmente cuando se ha presentado expansión del infarto con adelgazamiento regional y dilatación del endotelio dañado, lo que aumenta la tensión de la pared y puede llevar a la formación de un aneurisma ventricular. La estasis de sangre generada por la disfunción del ventrículo izquierdo, con una fracción de eyección reducida o una gran acinesia o discinesia apical o anterior, así como los patrones de flujo anormales, que resultan de la disfunción regional, está estrechamente asociada con la formación de trombos dentro del ventrículo izquierdo (trombos intraventriculares). Los estudios más recientes muestran una incidencia que varía entre el 2,7 % y el 12,2 % de todos los pacientes infartados.

La formación de un trombo intraventricular depende especialmente de la presentación del infarto y del compromiso de la fracción de eyección. Tradicionalmente, estos pacientes eran anticoagulados con warfarina por 6 meses, que es el tiempo que persiste el estado de hipercoagulabilidad posinfarto. Nuevas recomendaciones sugieren que es posible iniciar warfarina o un ACOD (rivaroxabán o apixabán) junto con el inhibidor P2Y12 y repetir un ecocardiograma transesofágico a los 3 meses. Si no hay evidencia de trombo es posible suspender la anticoagulación, pero si este persiste se debe continuar hasta completar los 6 meses.

TROMBOSIS ASOCIADA CON CATÉTERES

La lesión del vaso durante la inserción, la estasis venosa y el movimiento continuo del catéter en la vena, así como la hipercoagulabilidad, pueden

conducir a una trombosis relacionada con el catéter. Varios factores, como el sitio de inserción del catéter venoso central, la ubicación de la punta, el tipo de catéter y el antecedente de trombosis venosa profunda, incrementan el riesgo de trombosis asociada con el catéter. El tratamiento varía en la práctica clínica y se han descrito combinaciones de anticoagulación con extracción y reemplazo del catéter. En cuanto a la duración de la anticoagulación no hay estudios controlados asignados al azar. Sin embargo, revisiones sistemáticas describen buenos resultados en pacientes tratados con anticoagulación con heparinas (no fraccionada o de bajo peso molecular) o inhibidores de la vitamina K, que oscilaron entre 8 días y más de 6 meses. Algunos consensos recomiendan la extracción del catéter solo cuando no es necesario o no funciona, la anticoagulación está contraindicada, los síntomas no se resuelven o la trombosis es en una extremidad o una amenaza para la vida. Sobre la base de datos retrospectivos y dos estudios de cohortes prospectivos, se recomienda la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular o inhibidores de la vitamina K durante 3 meses después de la extracción del catéter para los pacientes que no tengan cáncer o trombofilias u otros factores procoagulantes de alto riesgo.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Aguilar M, Dobrev D, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: Features, mechanisms, and clinical management. Card Electrophysiol Clin. 2021;13(1):123-32.
- Camaj A, Fuster V, Giustino G, et al. Left ventricular thrombus following acute myocardial infarction: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2022;79(10):1010-22.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;377(14):1319-1330.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-14.
- Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2021;143(5):e72-e227.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43(7):561-632.

La anticoagulación es una importante estrategia para prevenir complicaciones trombóticas en pacientes con fibrilación auricular, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, prótesis cardíacas mecánicas y trombos intraventriculares, entre otros. Sin embargo, en muchas ocasiones los médicos tienen el temor latente del sangrado que hace que en ocasiones se reduzcan equivocadamente las dosis de los medicamentos anticoagulantes o que estos no se utilicen en pacientes que claramente tendrían un beneficio clínico con su uso.

En la última década, la manera de anticoagular a los pacientes ha cambiado significativamente. Los resultados favorables en eficacia y seguridad de los estudios con nuevos anticoagulantes de acción directa en fibrilación auricular y tromboembolismo venoso, así como la experiencia del mundo real con cientos de miles de pacientes tratados en todo el mundo, han posicionado a los anticoagulantes directos como la opción preferida en la mayoría de los pacientes. No obstante, aún persisten indicaciones claras para emplear antagonistas de la vitamina K como primera elección.

En esta nueva edición de la ***Guía Práctica de Anticoagulación***, el doctor Gilberto Amed Castillo B., médico internista y cardiólogo reconocido a nivel latinoamericano como líder de opinión en terapias anticoagulantes, se ha dado a la tarea de elaborar una obra actualizada, concreta y práctica junto a autores de diferentes especialidades cuyos aportes ayudan a enfocar y tratar adecuadamente y de manera segura a los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante.

Para mayor información, diríjase a
www.trombosisyanticoagulacion.com

ISBN: 978-958-5577-64-0

9 789585 577640