

Módulo 1: Anticoagulación

Coordinadora: Dra. Mariana Stevenazzi

Anticoagulación en el anciano

Dr. Oscar López Locanto

Asistente de Geriátría. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas ha sido evidente el aumento progresivo de ancianos en el mundo, especialmente en los países menos desarrollados. Este incremento se hará más evidente en las próximas décadas de tal forma que la pirámide demográfica que hoy conocemos tiende a invertirse⁽¹⁾. Nuestro país no es ajeno a esta realidad y más aun es hoy por hoy el país más envejecido de América Latina y el 3°. a nivel mundial con un 15% de adultos mayores y una proyección para el año 2050 del 20% siendo la franja etaria de mayor crecimiento la que supera los 80 años a quienes denominamos viejos muy viejos

El proceso de envejecimiento de la población ha llevado al aumento de enfermedades crónicas no transmisibles superando a las enfermedades transmisibles. La doble carga de enfermedad (combinación de enfermedades crónicas y agudas) afecta especialmente a los pasases en desarrollo.⁽²⁾ Nos enfrentamos entonces a una población envejecida con alto grado de comorbilidad. Dentro de ellas las más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e hipertensión arterial que asocian un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares tromboembólicos que nos enfrenta a la decisión de recurrir a la terapia anticoagulante.

Por ejemplo, el estudio de Framingham mostró una prevalencia de fibrilación auricular del 0,5% entre los individuos de 50 a 59 años y del 8.8% en los de 80 a 89 años. Aunque los beneficios esperados de la anticoagulación oral son mayores en los ancianos debido al riesgo tromboembólico incrementado, con frecuencia se les niega por temor tanto del médico como del paciente y/o familiar.

El manejo global de la anticoagulación oral es crítico, sobretodo en los ancianos.

INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN

Se reconocen múltiples factores de riesgo trombóticos entre los que se incluyen la edad avanzada, la inmovilidad, insuficiencia cardíaca, ACV, cirugía mayor, fractura de cadera, IAM entre otros.⁽³⁾

Existen numerosas indicaciones para la anticoagulación como se referencia en la siguiente Tabla I.

La más conocida es sin duda la Fibrilación Auricular, de todos los pacientes que la padecen aproximadamente el 5% sufrirá un ACV cada año; prevenir la morbimortalidad a través de una anticoagulación efectiva es claramente beneficioso.⁽³⁾

FÁRMACOS Y FARMACOLOGÍA

La warfarina, es sin duda la droga más usada. Es un derivado cumarínico que requiere varios días para lograr el efecto anticoagulante sin importar la dosis usada. Se absorbe de forma completa por el tracto intestinal, logra concentraciones máximas después de las 4 horas. El 99% se une a la albúmina sufre una metabolización hepática y se elimina por vía renal. Tiene una vida media de 36 a 42 horas. La anticoagulación con esta droga debe ser evaluada con el INR calculado a través del tiempo de protrombina cuyo rango terapéutico debe estar entre 2 y 3 siendo mayor en situaciones específicas.⁽⁴⁾

Ante la prescripción de cualquier fármaco en el anciano debemos tener presentes las alteraciones farmacocinéticas⁽⁵⁾ (acción del organismo sobre las drogas) que presenta como son:

- disminución en la velocidad de absorción,
- volumen de distribución alterado: aumento de la grasa corporal
- disminución del agua corporal
- mayor cantidad de droga libre en presencia de hipoalbuminemia.
- metabolismo hepático globalmente descendido
- disminución de la depuración renal.

La dosis necesaria para mantener el rango terapéutico de la warfarina disminuye en los ancianos posiblemente debido a la reducción de la depuración de la misma.

ESQUEMA DE FORMULACIÓN Y MANEJO

Tipología del anciano

Una razón para la subutilización de la warfarina en los ancianos está relacionada con la seguridad de su uso. El incremento en el riesgo de sangrado es importante debido a la concurrencia en el anciano de situaciones tales como discapacidad, olvidos, trastornos afectivos, comorbilidad, polifarmacia, aislamiento que en definitiva constituyen los rasgos más sobresalientes de lo que conocemos como fragilidad⁽⁶⁾ Identificar entonces que tipo de anciano estamos asistiendo es de vital importancia. Para ello contamos con una herramienta fundamental: la Valoración Geriátrica Integral (VGI). Esta tecnología no es ni debe ser exclusiva del Geriatra, debe formar parte del conocimiento de todos los profesionales que asisten al adulto mayor. La misma tiene en cuenta no solo los aspectos médicos del paciente sino que detecta problemas a nivel mental, social y funcional. El núcleo de la VGI es la función, la salud del anciano debe medirse en términos de la capacidad funcional. Esta medición ha de realizarse con instrumentos que sean capaces de cuantificar los múltiples problemas de anciano. Los mismos deben ser válidos, confiables, sensibles a los cambios, con adaptación transcultural y estandarizados. Los mismos podrán variar de acuerdo a quien, donde y como son aplicados.

El objetivo fundamental de esta medición es la detección y el diagnóstico de la capacidad en estadios preclínicos de manera que podamos

Tabla I. Indicaciones de anticoagulación

1	Prevención primaria y secundaria durante cirugía de cadera, reemplazo total de rodilla y cirugía ginecológicas mayores
2	Trombosis venosa profunda proximal Trombosis de la pantorrilla sintomática Trombosis recidivante Tromboembolismo pulmonar
3	Fibrilación auricular no valvular: mayores de 75 años y con antecedentes de ataques isquémicos transitorios, ACV, diabetes mellitus, HTA, alteración en la función ventricular izquierda
4	Cardiomiopatía con FEVI menor de 25%
5	Enfermedad valvular cardíaca en pacientes con FA o eventos embólicos previos
6	Válvulas cardíacas protésicas
7	IAM
8	Enfermedad tromboembólica recidivante, cáncer, Sdr. Antifosfolípido o deficiencia de antitrombina III

adelantarnos a la discapacidad establecida y a la dependencia.

La finalidad de la VGI no es únicamente el saber sino también accionar e intervenir en los diferentes dominios que afectan la calidad de vida del anciano para llevarlo al más alto nivel posible de funcionalidad.⁽⁷⁾

En el estudio SPAF II, la alta frecuencia de hemorragia intracraneal en pacientes mayores de 75 años opacó los beneficios de reducción de ACV isquémico en pacientes asignados en forma aleatoria para recibir warfarina. Sin embargo en este estudio el rango de INR era muy alto y la mayoría de sangrados ocurrieron con INR mayores de 3. Por lo tanto, el balance entre riesgos y beneficio con el uso de warfarina debe ser evaluado de forma cuidadosa e individual.

Se han recomendado diferentes esquemas para iniciar la warfarina en el anciano.⁽⁸⁾ En general se debe iniciar con dosis menores de 5 mg/día debido fundamentalmente a los cambios farmacológicos y a la comorbilidad. Cuando la dosis de inicio es de 10 mg/día, el INR excede el valor de 3 en 4 días.

La dosis media de warfarina para mantener el INR entre 2 y 3 es de 2 a 3 mg/día.

Se ha observado que un esquema con dosis bajas de iniciación, de 2 mg/día durante una semana, y luego ajustar con 1 mg cada 3 o 4 días hasta lograr el INR deseado, no causa episodios de sobreanticoagulación y además disminuye el riesgo de olvidar la dosis. El tiempo medio para lograr el INR terapéutico es de 11 días.

Un segundo esquema propuesto es iniciar con dosis de 1 mg/día y aumentar cada semana la dosis, aunque es muy lento y el promedio para lograr rangos terapéuticos es de 41 días.

MONITORIZACIÓN DE LA TERAPIA

Al considerar la anticoagulación en el anciano se necesita una evaluación cuidadosa y continua para asegurar que el riesgo de sangrado no sobrepase los beneficios.⁽⁹⁾

El primer monitoreo se debe realizar previo al inicio de la anticoagulación y el segundo a las 72 horas y luego cada 72 horas hasta que el INR se establezca en el rango terapéutico preestablecido; luego el control pasará a ser semanal y finalmente mensual.

La mayoría de los ancianos que consumen warfarina requieren mantener su INR entre 2 y 3 o 2.5 y 3.5 si el paciente requirió de una sustitución valvular mecánica en posición mitral.

A pesar de que algunos estudios como el del Royal Collage of Physicians de Edimburgo, han propuesto un INR entre 1.6 y 2.5 para paciente ancianos con FA, existe suficiente evidencia de que con niveles por debajo de 2, el riesgo de eventos isquémicos incrementa y el riesgo de sangrado no disminuye si se compara con el INR entre 2 y 3.

El riesgo de sangrado en ancianos aumenta no solo con la edad sino también con el rango de INR logrado. El riesgo incrementa cuando el INR excede de 3; del 1,6% en ancianos no anticoagulados al 5% con INR de 2,5 y pasa a ser de 50% con INR de 4. También se incrementa con INR inestables, mal controlados, HTA, insuficiencia renal crónica y otras comorbilidades.

En la mayoría de los estudios, el sexo femenino tiene mayores probabilidades de sangrado, y la presencia de diabetes mellitus es aún controvertida como factor de riesgo.

Cuando el sangrado ocurre con INR bajo, en general se debe a una lesión genitourinaria o gastrointestinal oculta: por lo que se recomienda la realización de un examen de orina y sangre oculta en heces a pacientes ancianos que reciben una anticoagulación prolongada.

La hemorragia intracraneal es la complicación más peligrosa no solo por la posibilidad de muerte sino también por la dependencia que la misma genera, pero afortunadamente no es la más frecuente.⁽⁹⁾

A diferencia de lo que podría creerse, al comparar pacientes jóvenes y mayores de 75 años que reciben anticoagulación, estos últimos requieren significativamente menos seguimiento, menores cambios de la terapia por año y menores controles de laboratorio, todo lo cual esta relacionado con la adherencia al tratamiento.⁽¹⁰⁾

En ausencia de sangrado, moderadas elevaciones del INR deben manejarse mediante ajuste de dosis; INR mayores de 5, con o sin sangrado, deben tratarse con la suspensión de una o varias dosis de warfarina y administración de 1 a 2 mg de vitamina K en forma oral o subcutánea.⁽¹¹⁾

Para sangrados graves se debe usar plasma fresco congelado, suspender la warfarina y administrar vitamina K intravenosa.

En un gran estudio que sólo involucró ancianos, se demostró

que la monitorización de la anticoagulación con mediciones capilares en comparación con controles convencionales de INR disminuyeron significativamente las hemorragias mayores.

RECOMENDACIONES PARA ANTICOAGULAR EN EL ANCIANO

Implementar una evaluación completa del anciano, la cual implica la realización de una Valoración Geriátrica Integral que incluye no sólo la valoración médica sino también la funcional, visual, mental y social, en la cual es fundamental identificar la presencia o ausencia de cuidador potencial o principal.

Dar instrucciones verbales y escritas al paciente y/o familiar acerca del propósito del fármaco, de los riesgos potenciales y de las interacciones medicamentosas.

Reforzar en cada visita dichas recomendaciones y en lo posible recurrir al uso de pastillero para poder vigilar la toma adecuada del medicamento.

CONCLUSIONES

El objetivo principal debe ser disminuir la discapacidad en los ancianos, atendiendo el concepto de "compresión de la morbilidad"⁽¹²⁾ lo cual tiene impacto directo en la calidad de vida del anciano.

Se necesita continuar la búsqueda del mejor tratamiento para este grupo etario dado el crecimiento demográfico que presenta lo cual incide directamente en la utilización de los servicios sociosanitarios y por ende en los costos.⁽¹³⁾

No están disponibles guías específicas para prescribir anticoagulación en los ancianos, aunque en los últimos años se han hecho importantes acercamientos al incluir en varios estudios controlados y aleatorizados a este grupo etario.

Resultados de estudios en proceso prometen resultados beneficiosos dado que incluyen la Valoración Geriátrica Integral, herramienta básica en el estudio de esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anzola-Pérez E. El envejecimiento en América Latina y el Caribe. En: Organización Panamericana de la Salud. Hacia el bienestar de los ancianos. Washington, DC: OPS, Publicación Científica 492, 1985; 9-24.
2. OMS. Envejecimiento Activo: un marco político. Ginebra, Suiza: OMS. Departamento de Prevención de enfermedades no transmisibles y promoción de la salud; 2002; 60p.
3. Hirschl Hirschl M, Pluschnig U, et al. Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases. Ager over 70 years: same risk? Same Benefit? *International Angiology* 2003; 22(4): 370-74.
4. Preboth M. Role of warfarin therapy in older patients. *American Family Physician* 2000; 61(9):2893.
5. Hammerlein A, Derendorf H, Lowenthal D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly: clinical implications. *Clin Pharmacokinetics* 1998; 35: 49-64
6. Torn M, Bollen WL, van der Meer FJ, van der Wall EE, Rosendaal FR. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005; 165:1527-32.
7. Who cares for the elderly? Editorial, *Lancet*, 22 de Marzo de 2008; 371: 959.
8. Perrero P, Willoughby D, et al. Warfarin therapy in older adults: Managing treatment in the primary care setting. *Journal of Gerontological Nursing* 2004; 30(7): 44.
9. Fang M, Chang Y, et al. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine* 2004;141(10):745-52
10. Rich M. The management of venous thromboembolic disease in older adults. *The Journals of Gerontology* 2004; 59A(1): 34.
11. Williams C. Using medications appropriately in older adults. *American Family Physician* 2002;66(10):1917-24
12. Fries JF. Measuring and monitoring success in compressing morbidity. *Ann Intern Med* 2003;139: 455-459.
13. Eduardo Salazar, Luis Alberto Lasses. Patología cardiovascular en el anciano. La cardiología geriátrica. *Archivos de Cardiología de México*. Vol 71 Número 2.2001: 109-113.

Anticoagulación en el embarazo

Dra. Mariela Téliz

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dra. Mariana Guirado

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dra. Mariana Stevenazzi

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dr. Leonardo Sosa

Profesor Agregado de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Asistimos, con frecuencia creciente, a pacientes embarazadas que requieren el uso de agentes anticoagulantes, ya sea como medida profiláctica o terapéutica. Esto es debido a que es cada vez mayor el porcentaje de pacientes añosas (y por tanto con mayor número de patologías médicas) y utilizamos en forma más amplia agentes anticoagulantes, en parte vinculado al mayor conocimiento de las trombofilias. Resulta, así, de gran trascendencia el manejo de la anticoagulación en mujeres embarazadas, considerando los riesgos potenciales tanto para la madre como para el feto⁽¹⁻³⁾.

Describiremos brevemente las principales características de los fármacos anticoagulantes utilizados habitualmente en la práctica clínica y haremos especial hincapié en su manejo durante la gestación y los posibles efectos sobre el producto de la concepción. Se señalan, asimismo, los aspectos más destacados del manejo de situaciones frecuentes en este grupo de pacientes: enfermedad tromboembólica venosa, parto y válvulas protésicas.

AGENTES ANTICOAGULANTES Y ANTITROMBÓTICOS

Los agentes anticoagulantes más empleados son: los anticoagulantes orales dicumarínicos, la heparina no fraccionada y las heparinas de bajo peso molecular. Existen actualmente nuevos fármacos anticoagulantes (Ximelagatrán, Fondaparinaux, otros), recientemente desarrollados en los cuales no existe experiencia durante el embarazo y a los que no nos referiremos.

AGENTES DICUMARÍNICOS

Warfarina

Haremos referencia principalmente al uso de warfarina, dado que es el dicumarínico que se utiliza en nuestro medio. El efecto anticoagulante de la warfarina se produce por la interferencia con la gamma carboxilación de los factores de la coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX y X) impidiendo su síntesis. Como ventajas se destaca el hecho de que su administración es oral y en una única toma diaria, como desventajas cabe destacar que requiere control periódico y ajuste de la dosis mediante cuantificación del INR (International Normalized Ratio). La warfarina atraviesa libremente la placenta, dado su bajo peso molecular, y es capaz de afectar al producto de la concepción. Desde 1955 se han descrito casos de embriopatía asociados a su uso. Se la ha vinculado a mayor incidencia de aborto, óbito, malformaciones y muerte neonatal⁽⁴⁾.

En cuanto a la patología, previamente se planteaba la existencia de micro-sangrados y posterior cicatrización y calcificación como causa de las anomalías. Más recientemente, en base a resultados en estudios animales, se plantea que la inhibición de proteínas vitamina K dependientes implicadas en el desarrollo del cartilago, huesos y sistema nervioso central (SNC) sería responsable de las anomalías^(4,5).

Los efectos teratogénicos son dosis dependientes, con dosis menores de 5 mg/día existiría un elevado margen de seguridad^(2,6,7).

El mayor riesgo de aborto y malformaciones fetales, que se estiman entre un 5 y 25%, es a partir de la quinta semana y hasta la novena-doceava semana de edad gestacional^(1-3,6).

Una revisión de los casos publicados de alteraciones vinculadas a la administración de dicumarínicos evidenció que las anomalías

cartilaginosas y óseas son las más frecuentes: hipoplasia nasal, frente prominente, calcificaciones ectópicas, alteraciones de los miembros⁽⁴⁾. Clásicamente se describen estas alteraciones entre la 5ta y la 9na semana de edad gestacional, pero se han observado casos fuera de este período "de riesgo".

A nivel del SNC, son menos frecuentes y se describen: agenesia del cuerpo calloso, atrofia óptica, microcefalia, retardo mental, espasticidad e hipotonía con el uso de warfarina en cualquier etapa del embarazo^(4,6).



Fig. 1. Fotografía en la que se observa hipoplasia mediofacial y frente prominente en un niño expuesto a warfarina *in útero*. Obtenida de Driel D, Wesseling J, Sauer P. Teratogen Update: Fetal Effects after in Utero Exposure to Coumarins Overview of Cases, Follow-Up Findings, and Pathogenesis. Teratology 2002; 66:127-140.

La hemorragia neonatal o fetal es una complicación rara, principalmente durante o inmediatamente luego del parto, relacionada con el uso de warfarina hacia el final del embarazo.

El manejo del parto en pacientes que reciben warfarina es complejo, esto es debido a que tanto la madre como el feto están anticoagulados, presentando en dicho período elevado riesgo de sangrado. La madre habitualmente requiere la administración de plasma fresco para corregir la anticoagulación. En cuanto al neonato la cesárea disminuye la incidencia de sangrado intracraneano, y en algunos casos resulta adecuado administrar plasma fresco⁽²⁾.

Así la FDA (Food and Drug Administration) cataloga a la warfarina como categoría X (Estudios adecuados y bien controlados en animales o mujeres embarazadas han demostrado evidencias positivas de anomalías o riesgos fetales, o hay informes de reacción adversa fetal, basados en experiencias humanas, o ambos. El riesgo del uso de la droga claramente supera cualquier beneficio. La droga está contraindicada en la mujer embarazada o que pueda estarlo)⁽⁸⁾.

Puede emplearse con seguridad durante la lactancia, debido a su estructura polar no lipofílica y a su unión a proteínas plasmáticas, no pasa a la leche materna^(2,3).

Heparinas

Las heparinas son glicosaminoglicanos sulfatados con fuerte carga negativa que ejercen su acción anticoagulante y antitrombótica potenciando la acción de la antitrombina, su cofactor plasmático, quien inhibe principalmente a la trombina y al factor X activo.

La heparina no fraccionada (HNF) actúa principalmente sobre la trombina, mientras que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) lo hace sobre el factor Xa, lo que explica que la primera se controle midiendo el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) y la segunda midiendo el factor anti Xa. La HNF tiende a unirse a proteínas plasmáticas lo cual hace que tenga una biodisponibilidad escasa y variable, cosa que no sucede con las heparinas HBPM, las cuales tienen mejor absorción por vía subcutánea y menor unión a proteínas lo que aumenta su biodisponibilidad y su vida media^(3,9,10).

Heparina No Fraccionada

La HNF tiene elevado peso molecular lo que impide su paso a través de la placenta, por lo cual, no tiene riesgo teratogénico conocido y no produce anticoagulación en el feto. Sin embargo es difícil lograr una respuesta terapéutica constante, a lo que se agrega la dificultad

que representa su administración parenteral, así como la necesidad de un control adecuado, por lo que en nuestro medio su uso se ha limitado. Es posible a nivel materno la trombocitopenia inducida por heparina y es frecuente la desmineralización ósea cuando se utiliza por más de siete semanas^(2,3). La desmineralización puede ocasionar fracturas óseas hasta en un tercio de las pacientes. La recuperación de las desmineralizaciones, luego de finalizado el tratamiento, puede tardar hasta 6 meses^(1,2).

Altas dosis de heparina son necesarias para alcanzar niveles profilácticos y terapéuticos adecuados en las pacientes embarazadas. Este requerimiento aumentado es resultado de los cambios maternos propios del embarazo: aumento de las proteínas que se unen a la heparina, aumento del volumen plasmático, aumento del clearance renal, aumento de factores de la coagulación y de la degradación de la heparina por la placenta^(1-3,11). La dosis debe por tanto, ser ajustada para lograr un aPTT 1,5-2 veces el valor basal.

No existe consenso sobre cual es la dosis óptima de heparina en la profilaxis en mujeres embarazadas. La dosis adecuada debería determinarse según el nivel de aPTT determinado entre dos dosis; si esto no es posible, puede emplearse una dosis de 7.500 a 10.000 unidades subcutáneas cada 12 horas⁽²⁾.

Otra complicación, aunque poco frecuente, es la trombocitopenia inducida por heparina (TIH), la cual ocurre aproximadamente en un 3%, pudiéndose clasificar en Tipo I (no inmunomediada y autolimitada); y Tipo II (mediada por IgG)^(1,3). La TIH tipo II ocasiona un recuento plaquetario menor de 100.000/mm³ o un descenso mayor al 50% del valor inicial luego de 5 a 15 días de haber comenzado el tratamiento con heparina; y es indicación de interrupción del tratamiento^(1,3,12).

Las mujeres que reciben heparina tienen más sangrado durante el parto que las pacientes no anticoaguladas y cuando es por cesárea el sangrado es aún mayor. Se sugiere suspender el tratamiento con heparina al menos 4 horas antes de la cesárea⁽²⁾.

La HNF es catalogada clase C de la FDA [Estudios en animales han mostrado efectos adversos en el feto (teratogenicidad, embriotoxicidad u otros), pero no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o no hay estudios en reproducción animal y tampoco estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Esta medicación puede usarse si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto]⁽⁸⁾.

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM):

Las HBPM son utilizadas cada vez con más frecuencia en pacientes embarazadas. Como ventajas se destaca que presentan menor riesgo de sangrado, inducen menos trombocitopenia y menos pérdida ósea que la HNF^(1,2,12). Las más utilizadas son la enoxaparina y la dalteparina.

En las pacientes embarazadas es necesario ajustar la dosis, debido a la influencia de diversos factores como el aumento del clearance renal y el aumento de peso, intentando evitar de éste modo la subprofilaxis o el subtratamiento^(12,13). Esto se logra determinando el nivel del anti factor Xa 4 horas después de la última dosis, tratando de mantener un nivel entre 0,5 y 1,2 U/ml.

Las HBPM, son clasificadas por la FDA como categoría B [Estudios en animales en reproducción no han demostrado riesgo para el feto, pero no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o estudios en animales en reproducción han demostrado efectos adversos (otros que una disminución de la fertilidad) que no fueron confirmados en estudios adecuados y bien controlados en mujeres en cualquier trimestre del embarazo]⁽⁸⁾.

AGENTES ANTIAGREGANTES

Ácido acetilsalicílico (AAS)

Realizaremos una breve referencia al uso de ácido acetilsalicílico durante el transcurso del embarazo, dado que es el antiagregante más utilizado en nuestro medio.

Es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antiagregantes plaquetarias. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a través de su acción sobre la ciclooxigenasa 1 y 2.

Se ha asociado el consumo de AAS durante el embarazo con: aborto, malformaciones congénitas, cierre precoz del ductus arterioso (e hipertensión pulmonar persistente) y sangrados maternos y neonatales^(2,8).

En cuanto al aumento del número de abortos se destaca que los datos de diferentes estudios son discordantes y son necesarios nuevos estudios que permitan definir este aspecto. Por el momento resulta razonable evitar su uso en el período periconcepcional de existir otras opciones terapéuticas.

Existen estudios en animales que muestran que existe riesgo aumentado de anomalías congénitas.

Evidencia disponible sugiere que bajas dosis de AAS durante el segundo y tercer trimestre son seguras para el feto y debería emplearse de existir indicación materna. De todos modos, parece razonable evitar su uso como agente analgésico o antiinflamatorio dado que se dispone de otras opciones más seguras para el binomio.

Durante el embarazo el AAS se encuentra indicado en pacientes con alta probabilidad de presentar preeclampsia y en algunas pacientes portadoras de prótesis valvulares cardíacas. En una revisión sistemática de la literatura respecto al uso de bajas dosis de aspirina para prevenir la preeclampsia se plantea el uso de dosis de 75 mg día y se describe una disminución del riesgo de preeclampsia, mortalidad feto-neonatal, pequeño para la edad gestacional y parto pretérmino⁽¹⁴⁾.

Es clasificada en categoría C ó D (dosis elevada en el último trimestre) de la FDA^(1,3,8).

El AAS pasa en pequeñas cantidades a la leche materna, recomendándose precaución en su uso, fundamentalmente en dosis altas⁽³⁾.

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

Profilaxis y tratamiento

En la mujer embarazada la enfermedad tromboembólica venosa es entre 2 y 5 veces más frecuente que en la mujer no embarazada^(15,16). La incidencia absoluta de tromboembolismo venoso (TEV), es de 0,5-2 cada 1.000 embarazos, siendo más frecuente en el postparto. Constituye una de las principales causas de mortalidad materna en países desarrollados así como de morbilidad a largo plazo (insuficiencia venosa crónica)^(1,5,15,16). En el mundo occidental continúa siendo la principal causa de muerte materna⁽¹⁾, esto se vincula al diagnóstico más preciso del TEV y al mejor manejo médico de otras causas de mortalidad materna^(5,11,16).

Existe un riesgo aumentado durante todo el embarazo, y éste es aún mayor en el puerperio. Algunos autores describen una incidencia más elevada en el primer trimestre, entre el 16-33%⁽⁵⁾, aunque no todos los autores coinciden al respecto. La trombosis venosa profunda (TVP) es más frecuente a izquierda (hasta 80%) en la paciente embarazada, lo que probablemente se vincula con los cambios anatómicos (compresión de las venas ilíacas por el útero grávido). El parto por cesárea (principalmente si no es programada) tiene entre 5 y 9 veces más riesgo que el parto vaginal^(11,12). Tanto el embarazo como el puerperio son de por sí, factores de riesgo bien establecidos para TEV, con una incidencia ajustada por edad de 4 a 50 veces mayor que en la no embarazada^(5,11).

Durante el embarazo se encuentran presentes los tres elementos de la triada de Virchow: estasis sanguínea, hipercoagulabilidad e injuria endotelial.

El estado de hipercoagulabilidad surge como resultado del aumento progresivo de los factores I, II, VII, VIII, IX y X durante el embarazo. También hay un descenso de la proteína S y un aumento de la resistencia a la proteína C activada. Se produce, asimismo, una reducción progresiva de la fibrinólisis dado el aumento del inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) y la producción placentaria de PAI-2^(15,16).

Durante el embarazo existe una reducción en el tono de la pared venosa y del músculo liso, mediada por estrógenos, que lleva a distensión venosa y estasis sanguínea⁽¹⁵⁾.

Se cree que se produce mayor injuria endotelial en el punto de cruce de la vena ilíaca izquierda con la arteria ilíaca izquierda, esto sumado a la distensión venosa, lleva a daño endotelial y exposición del subendotelio, lo cual lleva a una activación de la coagulación. El daño de las venas pélvicas es mayor durante el parto lo cual quizá explica el mayor riesgo de tromboembolismo venoso en el postparto^(5,15,16).

Los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en el embarazo son:

Factores de riesgo preexistentes:

- Trombofilia:

- Factor V Leiden
- Mutación de gen Protrombina
- Deficiencia de Antitrombina
- Deficiencia de Proteína C
- Deficiencia de Proteína S
- MTHFR - mutación C677T
- Anticuerpos antifosfolipídicos
- Edad > 35 años
- Historia personal o familiar de TEV
- Obesidad
- Tabaquismo (10-30/día)
- Anemia falciforme
- Diabetes
- Hipertensión arterial

Factores de riesgo nuevos o transitorios:

- Embarazo gemelar
- Inmovilidad
- Fertilización "in vitro"
- Cesárea
- Hemorragia posparto
- Infección
- Preeclampsia

Las mujeres embarazadas con trombofilias hereditarias más comunes (Factor V Leiden heterocigoto y mutación de gen de la trombina) tienen entre 6 a 8 veces más riesgo de tener TEV que las mujeres no embarazadas con trombofilia⁽¹⁶⁾.

Para lograr un diagnóstico adecuado es necesario tener una elevada sospecha clínica dado que muchos de los síntomas se solapan con los encontrados normalmente (o por otra causa) durante el embarazo y el puerperio: edema y dolor de miembros inferiores, disnea y taquicardia^(11,16).

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA DURANTE EL EMBARAZO

Para el tratamiento de TEV se recomienda sustituir la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K por HNF o HBPM durante el embarazo⁽¹⁾.

En mujeres que se encuentran bajo tratamiento con antagonistas de la vitamina K por tiempo prolongado y desean embarazarse, se recomienda cambiar a HNF o HBPM ni bien se confirme el embarazo⁽¹⁾.

En mujeres embarazadas se prefiere emplear HNF ó HBPM tanto para prevenir como para el tratamiento del TEV^(1,12). La mayoría de los autores prefieren ésta última dado que requiere menos controles y tiene menos efectos adversos, sin embargo, en caso de TEP masivo con compromiso hemodinámico, elevado riesgo de sangrado (pos-operatorio inmediato, anormalidades placentarias) y pacientes cerca de la fecha de parto, ya sea vaginal ó cesárea, pero que requiera anestesia, se prefiere la HNF. En estos casos se intenta llevar el aPTT a 1,5-2 veces su valor normal. En el caso de TEV confirmado y con la paciente clínicamente estable se prefieren las HBPM subcutánea^(1,11,12).

Se debe suspender el tratamiento 24 a 36 horas antes de inducir el parto o de realizar cesárea de coordinación. En caso de inicio de trabajo de parto espontáneo no debe emplearse anestesia epidural y en caso de estar recibiendo heparina subcutánea monitorizar el aPTT (para la HNF) o el factor anti Xa (para la HBPM), si está prolongado puede administrarse sulfato de protamina para reducir el riesgo de sangrado. No está claramente determinada la duración de la anticoagulación en el puerperio en mujeres con diagnóstico de TEV durante el embarazo, pero en general se indica mantenerla al menos 6 semanas luego del parto (independientemente de la duración previa del tratamiento)^(5,16). Luego del parto se puede emplear warfarina como anticoagulante.

PREVENCIÓN EN MUJERES EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE DE TEV

Se recomienda realizar trombopprofilaxis durante todo el embarazo cuando existe elevado riesgo de TEV. Así, debemos considerar la trombopprofilaxis en:

- embarazadas con trombofilias adquiridas o hereditarias consideradas de alto riesgo protrombótico,

- trombofilias no tan trombogénicas pero con antecedentes personales o familiares (de primer grado) de TEV,
- antecedente de TEV idiopático^(1,5,15).

Los antecedentes de TEV aumentan el riesgo de un nuevo evento tromboembólico, excepto que los factores de riesgo hallan sido temporarios (cirugía, traumatismo, reposo prolongado, etc.)^(5,15,16).

En las pacientes sin historia de TEV previa pero con factores de riesgo puede considerarse la realización de anticoagulación profiláctica durante el embarazo^(5,15,16).

Para la profilaxis puede emplearse HBPM: enoxaparina 40 mg cada 24 horas subcutánea ó dalteparina 5.000 cada 24 horas, ajustando la dosis según el valor del factor Anti Xa.

RIESGO DE TEV EN MUJERES EMBARAZADAS CON ANTECEDENTE DE TROMBOFILIA

Aproximadamente la mitad de las gestantes que desarrollan TEV asocian algún tipo de trombofilia hereditaria. Dentro de éstas, las que representan factores de riesgo más importante son el factor V Leiden homocigota y la variante G20210A del gen de la protrombina, así como la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico.

En mujeres embarazadas con deficiencia de antitrombina pero sin antecedentes de TEV se sugiere profilaxis durante el embarazo y en el posparto. En el resto se sugiere vigilancia clínica o profilaxis con HNF o HBPM durante el embarazo y anticoagulación en el posparto. En el caso del síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos la asociación de heparina y dosis baja de ácido acetilsalicílico (AAS) ha demostrado ser efectiva logrando mejores resultados obstétricos; de haber tenido tres o mas abortos u óbitos aunque no tenga antecedentes de trombosis venosa o arterial debe administrarse dosis profilácticas o intermedias de HNF o realizarse profilaxis con HBPM más AAS, así como realizar profilaxis en el puerperio^(1,5,15-17).

Se recomienda realizar anticoagulación profiláctica en el puerperio en aquellas pacientes que se realizó profilaxis de TEV durante el embarazo ó que tengan antecedente de TEV, así como en portadoras de trombofilias consideradas de bajo riesgo (factor V Leiden heterocigota, mutación del gen de la protrombina G20210A heterocigota, deficiencia de proteína C y S, hiperhomocisteinemia) que no tengan antecedentes de TEV previo pero que requirieron parto por cesárea^(5,15,16).

Si bien el parto por cesárea conlleva un riesgo mayor que el parto vaginal, no se recomienda realizar trombopprofilaxis de forma rutinaria. Estará indicada si se asocian otros factores de riesgo o si la cesárea se realiza de urgencia. Una alternativa es emplear medias elásticas o compresión neumática intermitente^(3,15,16).

En el parto vaginal no está indicado realizar trombopprofilaxis en pacientes sin historia de TEV o trombofilia, si bien es importante estimular la deambulacion precoz. De presentar otros factores de riesgo algunos autores sugieren el uso profiláctico de HBPM por 3 a 5 días⁽¹⁵⁾.

MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN EL PERIPARTO

En caso de parto programado, se sugiere que la paciente pase 24 horas sin recibir HBPM, esto elimina tener que cambiar de tratamiento a HNF previamente.

Se prefiere el parto vaginal al parto por cesárea dado que existe menos sangrado. En caso de estar recibiendo HBPM de forma profiláctica es poco probable que se produzca hemorragia durante el parto.

De recibir analgesia regional bajo tratamiento con dosis bajas de HNF el riesgo de hematoma epidural es muy bajo. En el caso de profilaxis con HBPM, ésta se debe suspender 12 horas antes de administrar analgesia epidural y si recibe dosis terapéuticas, debe suspenderse 24 horas antes.

Para retomar la anticoagulación debemos esperar entre 4 a 8 horas después del parto vaginal ó entre 8 a 12 horas después del parto por cesárea.

La incidencia de trombosis venosa profunda en las pacientes sometidas a cesárea se calcula en 0,5%⁽¹⁸⁾. Así, en pacientes sin tratamiento profiláctico, con factores de riesgo para TEV en quienes se realice cesárea (principalmente si es de urgencia) se sugiere administrar profilaxis con HBPM (entre 4 a 6 días).

Es importante estimular una deambulacion precoz, así como medidas no farmacológicas: medias elásticas o compresión neumática intermitente.

Como mencionamos, durante la lactancia resulta seguro el uso de warfarina^(1,16,19).

MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES PORTADORAS DE VÁLVULAS CARDÍACAS MECÁNICAS

Asistimos con frecuencia creciente a pacientes embarazadas portadoras de válvulas protésicas mecánicas, por patología congénita y reumática fundamentalmente. La anticoagulación de éstas pacientes durante el embarazo constituye un desafío, debido a que los mejores resultados maternos (en lo referente a trombosis valvular y mortalidad) se observa con el uso de dicumarínicos^(1,3,20,21,22), los que conllevan riesgo para el producto de la concepción, como se señaló anteriormente.

El dilema lo constituye el hecho de que la profilaxis de eventos tromboembólicos con el uso de dicumarínicos reduce la probabilidad de complicaciones y la mortalidad materna^(1,20,22). Sin embargo los dicumarínicos se asocian a malformaciones fetales y aborto. Los riesgos para el producto de la concepción se presentan principalmente entre la sexta y la doceava semana de edad gestacional, por lo cual algunos autores proponen utilizar dicumarínicos durante la gestación excepto durante dicho período de tiempo. No existen estudios prospectivos controlados en este grupo de pacientes que permitan hacer recomendaciones respecto al manejo óptimo, y los datos con los que contamos provienen fundamentalmente de reportes y de series de casos. Otro aspecto a considerar es que los nuevos modelos de prótesis valvulares son menos trombogénicos que los utilizados anteriormente, por lo cual es probable que el riesgo actual para las pacientes con prótesis mecánicas sea menor al estimado en estudios previos^(21,22).

Un aspecto a considerar es la individualización del riesgo. El riesgo de complicaciones trombóticas depende de: la posición de la válvula protésica, el número de prótesis valvulares, la historia previa de episodios trombóticos, el modelo de válvula utilizada y la existencia o no de fibrilación auricular⁽²¹⁾. Es riesgo fetal depende fundamentalmente de la dosis necesaria de warfarina para lograr el INR deseado y el período gestacional de exposición a warfarina.

La decisión es compleja y debe realizarse en conjunto con la paciente luego de manejar las diferentes opciones disponibles. De acuerdo a la 8va Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia del American College of Chest Physicians las opciones terapéuticas son:

- HBPM ajustadas de acuerdo al valor del anti-Xa a las 4 horas de la administración subcutánea
- HNF subcutánea cada 12 horas ajustadas con el objetivo de obtener un aPTT de al menos dos veces el control
- Administrar HNF o HBPM hasta la decimotercera semana de edad gestacional, luego administrar warfarina hasta que se aproxime la finalización del embarazo y administrar nuevamente HNF o HBPM en el parto.

Para las pacientes que presentan un muy alto riesgo (prótesis en posición mitral, prótesis de generaciones anteriores, historia previa de tromboembolismo) se sugiere utilizar antagonistas de la vitamina K durante el embarazo, sustituyendo los mismos próximo al parto por HNF o HBPM.

Asimismo las Guías del American College of Chest Physicians recomiendan que las pacientes con válvulas protésicas con alto riesgo de tromboembolismo reciban AAS a dosis bajas (75-100 mg)⁽¹⁾ y una reciente revisión sistemática de la literatura sustenta esta recomendación⁽²³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bates S, Greer I, Pahinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antitrombotic Therapy and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008;133:844S-886S.
2. Mandel J, Gaasch W. Anticoagulation during pregnancy. Uptodate 2006. Obtenido de: <http://www.uptodate.com> (Consultado 6/3/2009).
3. Sosa L, Cora M. Farmacoterapia en el curso del embarazo y la lactancia. Parte V. Farmacoterapia antitrombótica. Archivos de Medicina Interna 2007; 29(2-3): 52-62.
4. Lockwood C. Overview of prevention of venous thrombosis in pregnant and postpartum women. Uptodate 2008. Obtenido de: <http://www.uptodate.com> (Consultado 6/3/2009).
5. Chunilal S, Bates S. Venous thromboembolism in pregnancy: Diagnosis, management and prevention. Thromb Haemost 2009;101:428-438.

6. Robertson L, Greer I. Thromboembolism in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2005;17:113-116.
7. Schwartz D, Malhotra A, Weindberg S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Uptodate 2007. Obtenido de: <http://www.uptodate.com> (Consultado 6/3/2009).
8. Stone S, Morris T. Pulmonary embolism during and after pregnancy. Crit Care Med 2005; 33(Suppl.):S294 –S300.
9. Rosenberg V, Lockwood C. Thromboembolism in Pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2007;34:481-500.
10. Sia W, Powrie R, Cooper A, Larson L, Phipps M, Spencer P, Sauve N, Rosene-Montella K The incidence of deep vein thrombosis in women undergoing cesarean delivery. Thrombosis Research 2009;123, 550–555.
11. Chasen S. Peripartum and Perioperative Management of the Anticoagulated Patient. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2006;33:493-497.
12. Driel D, Wesseling J, Sauer P. Teratogen Update: Fetal Effects After In Utero Exposure to Coumarins Overview of Cases, Follow-Up Findings, and Pathogenesis. Teratology 2002;66:127-140.
13. Berdaguer P. Medicamentos, embarazo y lactancia. Riesgos para el feto, el neonato y el lactante. Editorial Ascune, Buenos Aires 2008; 672p.
14. Cotrufo M, De Feo M, De Santos L, and col. Risk of Warfarin During Pregnancy With Mechanical Valve Prostheses. Am College of Obstet Gynecol 2002;99 (1):35-40.
15. Vitale N, De Feo M, De Santo L, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-Dependent Fetal Complications of Warfarin in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves J Am Coll Cardiol 1999;33:1637– 41.
16. Martínez Broton F. Terapéutica antitrombótica. In: Sans-Sabrafén, Besses Raebel, Vives Corrons. Hematología Clínica. 5ª ed. Madrid 2006 ;769-788.
17. Pérez J. Las Heparinas Regulares no Fraccionadas y las Heparinas de bajo peso molecular. In: Raúl Altman y col. Trombosis – Fisiología, mecanismos de enfermedad y tratamiento, Tomo 1 Buenos Aires: Librería Akadia Editorial, 2005;333-357.
18. Fox N, Laughon S, Bender S. Anti-factor Xa Plasma Levels in Pregnant Women Receiving Low Molecular Weight Heparin Thromboprophylaxis. Am College Obstet Gynecol 2008;112 (4):884-889.
19. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelets agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.;2:CD004659.
20. Pieper P, Balci A, Van Dijk A. Pregnancy in women with prosthetic heart valves. Neth Heart J 2008;16:406-411.
21. Gaasch W, North R. Management of pregnant women with prosthetic heart valves. Uptodate 2008. Obtenido de: <http://www.uptodate.com> (Consultado 6/3/2009).
22. Shian W, Anand S, Ginsberg J. Anticoagulation of Pregnant Women With Mechanical Heart Valves A Systematic Review of the Literature. Arch Intern Med 2000;160:191-196.
23. Little SH, Massel DR. Antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes para pacientes con válvulas cardíacas protésicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

Manejo de la anticoagulación en el perioperatorio

Dr. Willman Antúnez

Asistente de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dra. Djalma Oper

Residente de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

Dra. Claudia Carbone

Docente Honoraria de Clínica Médica "B". Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

El uso de anticoagulantes orales (ACO), sobretudo warfarina, es cada vez más frecuente en pacientes con riesgo de trombosis arterial o venosa. Las indicaciones más comunes de anticoagulación oral a largo plazo son la fibrilación auricular crónica (FAC), la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y las prótesis valvulares mecánicas.

En la práctica médica, la mayor dificultad que se presenta a la hora de enfrentar un paciente en tratamiento con ACO a un procedimiento quirúrgico o invasivo, es la valoración del riesgo de un evento tromboembólico durante la interrupción de la terapia anticoagulante y el riesgo de hemorragia cuando se administra en estrecha proximidad

al procedimiento. Esta dificultad radica por un lado en que los efectos antitrombóticos de la warfarina se mantienen varios días una vez suspendida la misma, lo que aumenta el riesgo de sangrado perioperatorio. Por otro lado el cese abrupto de la anticoagulación oral favorece un efecto rebote con mayor riesgo de hipertrombicidad y ETEV. Asimismo el restablecimiento del efecto anticoagulante requiere de varios días una vez reinstalada la terapia vía oral.

También hay que tener en cuenta que existe un incremento del riesgo de tromboembolia y de sangrado que depende del tipo de cirugía o procedimiento invasivo a realizar, todo esto aumenta la complejidad del manejo terapéutico.

En la evaluación de pacientes que están recibiendo tratamiento antitrombótico y son sometidos a una cirugía u otro procedimiento, se deben valorar dos aspectos:

1. Necesidad de interrupción del tratamiento antitrombótico en el período perioperatorio. En los pacientes que son sometidos a cirugía mayor o un procedimiento invasivo, la interrupción del tratamiento antitrombótico es necesario para minimizar el riesgo de sangrado perioperatorio. Por otra parte, en pacientes que son sometidos a procedimientos quirúrgicos o invasivos menores (odontológicos, cutáneos u oftalmológicos), la interrupción de la terapia antitrombótica puede no ser necesaria.
2. Reemplazo de terapia durante la interrupción del tratamiento antitrombótico. Se considerará la administración de anticoagulantes de menor vida media (HBPM, HNF) en regímenes de administración de aproximadamente 8 a 10 días, durante la interrupción de la terapia con antagonistas de la vitamina K, mientras el INR no se encuentre en rango. En general, la necesidad del reemplazo está dada por el riesgo de ETEV durante la interrupción del tratamiento antitrombótico.⁽¹⁾

PRINCIPIOS GENERALES

Evaluación del riesgo de ETEV

La interrupción de la terapia antitrombótica expone a un mayor riesgo de eventos tromboticos (stroke: con discapacidad o muerte en 70%; trombosis de válvulas mecánicas: con hasta un 15% de mortalidad), con un riesgo variable en función de la indicación para el tratamiento antitrombótico y la presencia de comorbilidades.

Existen factores que afectan el riesgo de trombosis después de discontinuar la terapia anticoagulante, ellos son:

- la causa por la cual el paciente se encuentra anticoagulado;
- el tiempo transcurrido desde el primer evento trombotico (el riesgo de recurrencia de ETEV luego de un episodio agudo es muy alto en los primeros 3 meses, alrededor de 50% en ausencia de anticoagulación; declinando rápidamente a partir de los 3 meses (la anticoagulación reduce el riesgo de recurrencia de ETEV en un 90%);
- duración de la anticoagulación (en pacientes que requieren ACO a largo plazo debido a hipertrombicidad primaria o secundaria, su suspensión se asocia con un riesgo de TEV de 15%/año);
- comorbilidades.

La estratificación del riesgo de ETEV se basa en la indicación del tratamiento antitrombótico y comorbilidad (Tabla I).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO PERIOPERATORIO

La estratificación del riesgo de sangrado perioperatorio puede basarse en el riesgo de sangrado asociado con la cirugía o procedimiento, así como de una evaluación de la hemostasis postoperatoria.

Existen determinadas cirugías o procedimientos invasivos relacionados con un alto riesgo de hemorragia. En estos pacientes, el tratamiento antitrombótico postoperatorio debe administrarse con precaución, especialmente en dosis terapéuticas de HBPM o HNF. Estos procedimientos incluyen: revascularización coronaria, sustitución valvular, cirugía intracraneana o espinal, reparación de aneurisma de aorta, bypass arterial periférico, cirugía ortopédica mayor, cirugía mayor por cáncer y cirugía prostática y vesical.⁽¹⁾

Además, se deben tener en cuenta los procedimientos que pueden parecer que se asocian con un bajo riesgo de hemorragia, pero que en el perioperatorio la anticoagulación debe realizarse con precaución por el riesgo de sangrado posterior al procedimiento. Esos procedimientos incluyen: resección de colon, pólipos (especialmente

Tabla I. Estratificación de riesgo de ETEV en el perioperatorio.

Grupo de riesgo	Indicación de tratamiento con ACO		
	Valvulopatía mecánica	Fibrilación auricular	ETEV
Alto	Prótesis mitral Prótesis aórtica antigua (jaula-bola o disco pivotante) Stroke o AIT recientes (< 6 meses)	Score CHADS2: 5 o 6 Stroke o AIT reciente (< 3 meses) Valvulopatía reumática	ETEV reciente (< 3 meses) Trombofilia severa
Moderado	Prótesis aórtica de doble hemidisco y 1 o más de: FA, AIT o stroke previo, HTA, diabetes, ICC, edad > 75 años.	Score CHADS2: 3 o 4	ETEV entre 3 a 12 meses Trombofilia no severa ETEV recurrente Cáncer activo
Bajo	Prótesis aórtica de doble hemidisco sin FA ni otros factores de riesgo para stroke	Score CHADS2: 0 a 2 (sin AIT o stroke previo)	ETEV aislado mayor a 12 meses (sin otros factores de riesgo)

CHADS2: congestive heart failure, hipertensión, age, diabetes, stroke.

sésiles > 2 cm de diámetro) e implante de marcapasos o desfibriladores cardiacos.⁽¹⁾

El riesgo de sangrado en pacientes anticoagulados depende además de:

- edad del paciente,
- comorbilidad asociada,
- el tipo de cirugía mayor o menor (Tabla II),
- el régimen anticoagulante, intensidad y duración del mismo.

MANEJO DE LA ANTICOAGULACIÓN EN CIRUGÍA ELECTIVA

Basada en las recomendaciones de la 8ª edición de las guías de práctica clínica del American College of Chest Physicians, sobre manejo de la terapia antitrombótica en el perioperatorio.⁽¹⁾

Paciente en tratamiento con ACO:

- En pacientes que requieren una suspensión de ACO previo al procedimiento con normalización del INR, se recomienda suspensión del fármaco 5 días previos a la cirugía. (IB)
- Si previo a la cirugía el INR aún está elevado (> 1,5), se administrará bajas dosis de vitamina K (1 a 2 mg v/o) para normalizar el INR. (II C)
- Luego de la interrupción temporal de ACO previo a la cirugía, se recomienda reiniciar la misma 12 a 24 horas luego de la cirugía, en superposición con heparina hasta alcanzar el INR deseado. (IC)

Tabla II. Tipos de cirugía y riesgo de sangrado vinculado al tipo de procedimiento.

Cirugía mayor: abordaje de una cavidad corporal, de más de 30 minutos de duración y requiere vigilancia posterior.	Cirugía menor: sin abordaje de una cavidad que requiere mínima o nula observación posterior.
Alto riesgo de sangrado: neurocirugía, cirugía de tórax, cardíaca, abdominal, pelviana, traumatológica, vascular arteriografías y cateterismos, etc.	Bajo riesgo de sangrado: biopsias ganglionares, cirugía de cataratas, hernias, hidroceles, quistes pilonodales, fisuras anales, hemorroides, drenaje de abscesos, cirugía de várices, legrados, extracciones dentales, etc.

Prótesis valvular mecánica, fibrilación auricular y TEV previo: Recomendación:

- Alto riesgo: reemplazo de la terapia anticoagulante con dosis terapéuticas de HBPM s/c o HNF i/v, durante la interrupción temporal de ACO (IC). Se prefiere la HBPM frente a la HNF. (IIC)
- Moderado riesgo: dosis terapéuticas o bajas dosis de HBPM, o dosis terapéuticas de HNF i/v; prefiriendo las dosis terapéuticas de HBPM. (IIC)
- Bajo riesgo: bajas dosis de HBPM. (IIC)

Interrupción de la anticoagulación previo a la cirugía:

Luego del reemplazo de ACO por la administración de heparinas en el preoperatorio, se deberá suspender a éstas últimas previo a la intervención, de la siguiente forma:

- En pacientes con dosis terapéuticas de HBPM, administrar la última dosis 24 horas previo a la cirugía (IC), a su vez de la última dosis se recomienda administrar el 50% de la misma. (IC)
- En pacientes con dosis terapéuticas de HNF i/v, se detendrá la infusión 4 horas previo a la cirugía.

Reinicio de la anticoagulación en el postoperatorio:

- Cirugía u otro procedimiento invasivo menor: en quienes estaban recibiendo dosis terapéuticas de HBPM, se retomará la misma a las 24 horas del postoperatorio. (IC)
- Cirugía mayor y cirugía o procedimiento con alto riesgo de sangrado: se retrasará el inicio de HBPM o HNF a dosis terapéuticas hasta 48 a 72 horas del postoperatorio. (IC)

Procedimientos dentales, oftalmológicos y cutáneos:

- Procedimiento dental menor: se recomienda mantener el ACO y la administración de un agente prohemostático local. (IB)
- Procedimiento dermatológico menor: se recomienda mantener el ACO durante el procedimiento. (IC)
- Cirugía de cataratas: mantener ACO durante el procedimiento. (IC)

Dentro de los procedimientos invasivos queremos mencionar los siguientes:

Cineangiografía: se lo considera como un procedimiento de cirugía mayor por tanto se debe suspender la administración de warfarina 5 días antes del procedimiento, administrando heparina de acuerdo al riesgo de TEV de cada paciente.

Procedimientos endoscópicos digestivos: se consideran dos grupos:

- **Bajo riesgo** (FGC, sigmoidoscopia y FCC con aparato flexible con o sin biopsia, colangiopancreatografía endoscópica retrógrada con fines diagnósticos, stent biliares sin papilotomía), en donde el paciente no debe suspender la warfarina si este se encuentra en rango.
- **Alto riesgo** (polipectomía colónica, gástrica, ablación coagulación con láser, esfinterotomía endoscópica, y todos aquellos que puedan provocar sangrados de difícil acceso), aquí los debemos subdividir en:
 - **Bajo riesgo de TEV:** discontinuar la warfarina 5 días previos, debe tener un INR y TP el día del procedimiento.
 - **Alto riesgo de TEV:** discontinuar la warfarina 5 días previos, considerar la utilización de heparina. Si se utiliza esta debe suspenderse 6 hs previas al procedimiento y se retomará 6 hs después. El tratamiento con warfarina se retomará la noche del procedimiento.

CONDUCTA FRENTE A CIRUGÍA U OTRO PROCEDIMIENTO INVASIVO DE URGENCIA

En paciente sin sangrado, que requiere una rápida reversión del efecto anticoagulante del ACO, debido a una cirugía o procedimiento invasivo de urgencia (< 12 horas), se recomienda: tratamiento con bajas dosis de vitamina K i/v o v/o (2,5 a 5 mg) (IC). Para una reversión más rápida del efecto anticoagulante se sugiere tratamiento con plasma fresco congelado u otros concentrados protrombóticos, asociado a bajas dosis de vitamina K i/v o v/o. (IIC)

PROFILAXIS DEL TEV EN EL PERIOPERATORIO

El TEV es una complicación común en el perioperatorio, pero a su

vez altamente evitable con la implementación de medidas trombo profilácticas adecuadas. El riesgo de desarrollo de TVP tiene tasas variables de acuerdo al tipo de intervención a realizar y condiciones del paciente, presentando las tasas más altas en pacientes con trauma mayor, en estado crítico, injuria espinal y cirugía ortopédica (Tabla III).

El tromboembolismo pulmonar (TEP) constituye una de las causas de muerte hospitalaria más previsibles, teniendo tasas de prevalencia en el perioperatorio variables, dependiente del tipo de cirugía, la utilización de profilaxis y la modalidad diagnóstica empleada; presentándose en pacientes sin profilaxis en un 0,2 a 0,9% en aquellos sometidos a cirugía general electiva, 0,1 a 2% en artroplastias electivas de cadera, y hasta un 2.5 a 7,5% en cirugías por fracturas de cadera.⁽⁴⁾

Tabla III. Riesgo de TVP en pacientes hospitalizados

(basado en técnicas de diagnóstico de screening para TVP asintomática en pacientes sin trombo profilaxis)⁽²⁾

Grupo de pacientes	Prevalencia de TVP (%)
• Trauma mayor	40 – 80
• Injuria de médula espinal	60 – 80
• Pacientes en estado crítico	10 – 80
• Artroplastia de cadera o rodilla	40 – 60
• Cirugía de fractura de cadera	40 – 60
• Stroke	20 – 50
• Cirugía general	15 – 40
• Cirugía ginecológica mayor	15 – 40
• Cirugía urológica mayor	15 – 40
• Neurocirugía	15 – 40
• Enfermedad médica	10 – 20

El TEV constituye un importante problema sanitario vinculado a la alta morbimortalidad y costo económico. En un estudio realizado en Estados Unidos, en más de 7 millones de pacientes al alta hospitalaria, el TEV postoperatorio constituyó la segunda causa de complicación médica y de aumento de la estadía hospitalaria, y la tercera causa de aumento de mortalidad y costos.⁽¹⁾ Siendo la trombo profilaxis una medida de reconocida eficacia en reducción de la morbimortalidad y costos vinculados a la enfermedad.

Por lo tanto, los principios para la trombo profilaxis, se basan en los siguientes aspectos⁽¹⁾:

- Alta prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV):
- La mayoría de los pacientes hospitalizados tienen al menos un factor de riesgo para TEV, aproximadamente 40% tienen 3 o más factores de riesgo
- Alta prevalencia de TVP y TEP asintomáticos
- Dificultad en predecir que paciente de riesgo tendrá un evento TEV sintomático
- La utilización de la clínica y los test no invasivos como técnicas de screening tienen poca efectividad y no son costo-efectivos

Consecuencias adversas de la ausencia de prevención de TEV:

- Alta incidencia de TVP en paciente hospitalizado en ausencia de trombo profilaxis TVP y TEP sintomáticos
- TEP fatal
- Alto costo de estudio en pacientes sintomáticos
- Alto riesgo y costo del tratamiento del TEV sin tratamiento
- Aumento del riesgo de TEV recurrente
- Síndrome posttrombótico

Eficacia de la trombo profilaxis

- Alta eficacia de la trombo profilaxis en la prevención de TVP, TEP y TEP fatal
- La relación costo-beneficio de la trombo profilaxis ha sido repetidamente demostrada

En cuanto a las complicaciones de la trombo profilaxis existe suficiente evidencia en cuanto al riesgo de sangrado significativo (nulo o pequeño aumento de frecuencia) con la utilización de dosis profilácticas de heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o antagonistas de vitamina K.⁽²⁾

A pesar de esto, existe una baja adherencia a la aplicación de las medidas de trombo profilaxis en pacientes hospitalizados.⁽²⁾

La estratificación del riesgo para TEV, se basa en la enfermedad que determinó la hospitalización o tipo de cirugía a realizar, y de acuerdo al mismo se aplican las diferentes recomendaciones en cuanto a las estrategias de trombotrombolisis (Tabla IV).⁽²⁾

Las contraindicaciones para la terapia anticoagulante son las siguientes:

- Absolutas: sangrado activo, diátesis hemorrágica severa, plaquetopenia menor a 20.000, neurocirugía, cirugía ocular o sangrado intracraneano en los últimos 10 días.
- Relativas: plaquetopenia entre 20.000 a 100.000, metástasis cerebrales, trauma mayor reciente, hemorragia digestiva o genitourinaria en las últimas 2 semanas, hipertensión arterial.

Las estrategias para profilaxis del TEV que se detallan a continuación, se basan en las recomendaciones de la 8ª edición de las guías de práctica clínica del American College of Chest Physicians, sobre prevención del TEV.⁽²⁾

La terapia farmacológica incluye:

- HBPM, 40 mg s/c diaria,
- HNF a bajas dosis, 5000 UI s/c 2 a 3 veces por día,
- o Fondaparinux 2,5 mg s/c diario.

En pacientes con insuficiencia renal (sobretudo con clearance de creatinina < 30 ml/min) se deberá tener precaución en el uso y dosificación de HBPM, fondaparinux y otros agentes antitrombóticos de eliminación renal; particularmente en ancianos, diabéticos, y en aquellos con alto riesgo de sangrado (recomendación clase I, evidencia tipo A). Según las circunstancias se recomienda: evitar el uso de anticoagulantes de eliminación renal, utilización de dosis menores o monitorización de los niveles de la droga o su efecto anticoagulante (recomendación clase I, evidencia tipo B).

Los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos de bajo riesgo y sin factores de riesgo para TEV asociados, no requieren trombotrombolisis específica. Realizándose en estos casos una deambulación precoz y frecuente (recomendación clase I, evidencia tipo A).

La trombotrombolisis para los procedimientos quirúrgicos de moderado y alto riesgo se citan a continuación:

Cirugía general

La frecuencia de TVP asintomática en cirugía general, sin trombotrombolisis, oscila entre 15 a 30%, con un 0,2 a 0,9% de TEP fatal. El principal determinante del riesgo de TEV es el tipo de cirugía. Los factores de riesgo adicionales incluyen: a) factores de riesgo tradicionales (TEV previo, edad avanzada, reposo, obesidad, etc); b) tipo de anestesia (menor riesgo con anestesia epidural/espinal en comparación con anestesia general); c) duración del acto quirúrgico; y d) la infección postoperatoria.

La utilización de HBPM y HNF reduce el riesgo de TVP asintomática y TEV sintomático en 60 a 70% en comparación sin trombotrombolisis. Teniendo la HBPM la ventaja de una administración diaria y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.

Recomendaciones

- Enfermedad benigna: HBPM, HNF (2 a 3 veces día) o fondaparinux (IA)
- Enfermedad maligna: HBPM, HNF (3 veces día) o fondaparinux (IA)
- Múltiples factores de riesgo para TEV: HBPM, HNF o fondaparinux, asociada a métodos mecánicos de trombotrombolisis (IC).
- Alto riesgo de sangrado: métodos mecánicos hasta que disminuya el riesgo de sangrado (IA), y posteriormente la adición o sustitución por terapia farmacológica (IC)
- En procedimientos de cirugía mayor la trombotrombolisis se mantendrá hasta el alta hospitalaria (IA). En pacientes de alto riesgo (cirugía mayor oncológica y TEV previo) se sugiere mantener la profilaxis hasta los 28 días de la cirugía (2A).

Cirugía vascular

- Procedimiento mayor con factores de riesgo para TEV asociados: HBPM, HNF o fondaparinux (IC)

Cirugía ginecológica

La frecuencia de TEV en cirugía ginecológica es similar a la cirugía general. Los factores que incrementan el riesgo en estos procedimientos incluyen: abordaje abdominal, malignidad, edad avanzada, TEV previo, transfusión sanguínea perioperatoria y radioterapia pélvica previa.

Tabla IV. Recomendaciones de trombotrombolisis según niveles de riesgo

Grupo de riesgo	Riesgo de TVP sin trombotrombolisis (%)	Opciones de trombotrombolisis
Bajo riesgo: • Cirugía menor en paciente deambulando • Paciente medico deambulando	< 10	Deambulación precoz No se recomienda trombotrombolisis específica
Moderado riesgo: • La mayoría de las cirugías general, urológica y ginecológica • Paciente en reposo	10 – 40	HBPM HNF bajas dosis en 2 o 3 tomas Fondaparinux Trombotrombolisis mecánica (*)
Moderado riesgo de TEV con alto riesgo de sangrado		
Alto riesgo: • Artroplastia de cadera o rodilla • Cirugía fractura de cadera • Trauma mayor • Injuria espinal	40 – 80	HBPM Fondaparinux Antagonistas vitamina K v/o (INR 2 a 3) Trombotrombolisis mecánica (*)
Alto riesgo de TEV con alto riesgo de sangrado		

(*)La trombotrombolisis mecánica incluye: compresión neumática intermitente o bombeo venoso plantar y/o medias de compresión graduada; considerando el cambio a trombotrombolisis farmacológica cuando disminuya el riesgo de sangrado. Si bien presentan la ventaja de no aumentar el riesgo de sangrado, su utilización ha sido menos estudiada y tienen generalmente menor eficacia que la trombotrombolisis anticoagulante. Recomendados primariamente en pacientes con alto riesgo de sangrado (IA) o como terapia adjunta a la trombotrombolisis anticoagulante (2A).

Recomendaciones

- Procedimiento menor en paciente de bajo riesgo y sin factores de riesgo para TEV adicional: deambulación precoz y frecuente (IA)
- Procedimiento laparoscópico con factores de riesgo adicionales: HBPM, HNF o métodos mecánicos (compresión neumática intermitente o medias de compresión graduada) (IC)
- Cirugía mayor por patología benigna: HBPM, HNF (IA), o compresión neumática intermitente, iniciándola previo a la cirugía, y en forma continua hasta la deambulación (IB)
- Cirugía mayor (por malignidad y/o con factores de riesgo adicionales): HBPM, HNF 3 veces por día, o compresión neumática intermitente (inicio previo a cirugía, continua y hasta deambulación) (IA). Como alternativa: HBPM o HNF combinado con métodos mecánicos o fondaparinux (1C).
- En procedimientos de cirugía mayor la trombotrombolisis se mantendrá hasta el alta hospitalaria (IA). En pacientes de alto riesgo (cirugía mayor oncológica y TEV previo) se sugiere mantener la profilaxis hasta los 28 días de la cirugía (2C).

Cirugía urológica

Recomendaciones

- Procedimientos transuretrales y otros procedimientos de bajo riesgo: deambulación precoz y frecuente. No se recomienda trombotrombolisis específica (IA).
- Procedimiento mayor, abierto (prostatectomía radical, cistectomía o nefrectomía): HNF 2 a 3 veces diaria (IB), métodos mecánicos (IB), HBPM (IC), fondaparinux (IC), o combinación de métodos mecánicos y farmacológicos (IC)
- Alto riesgo de sangrado: métodos mecánicos hasta que disminuya el riesgo de sangrado (IA), y posteriormente la adición o sustitución por terapia farmacológica (IC)

Cirugía laparoscópica

Recomendaciones

- Sin factores de riesgo: deambulación precoz y frecuente. No se recomienda trombo profilaxis específica (IB).
- Con factores de riesgo: HBPM, HNF, fondaparinux o métodos mecánicos (IC).

Cirugía torácica

- Trombo profilaxis con HBPM, HNF o fondaparinux (IC).

Cirugía de bypass coronario

- Trombo profilaxis con HBPM, HNF o métodos mecánicos (IC)

Cirugía ortopédica

Los procedimientos mayores de cirugía ortopédica (artroplastia de reemplazo total de cadera y rodilla y cirugía de fractura de cadera) constituyen un grupo de alto riesgo de TEV. La TVP afecta casi el 50% de los pacientes en ausencia de trombo profilaxis, y la mayoría de las TVP sintomáticas ocurren al alta hospitalaria, manteniendo un riesgo elevado hasta por lo menos dos meses desde la cirugía.⁽¹⁾

Reemplazo electivo de cadera: en ausencia de trombo profilaxis presenta una incidencia de 2 a 5% de TEV sintomático, con 40 a 60% de TVP asintomática y 1/300 TEP fatal.

Recomendaciones:

- Profilaxis rutinaria con alguno de los siguientes:
 - a. HBPM: comenzando 12 horas previo a cirugía o entre 12 a 24 horas luego de la cirugía en dosis habituales; o 4 a 6 horas luego de la cirugía con la mitad de la dosis y aumentando a la dosis habitual al día siguiente (IA)
 - b. Fondaparinux 2.5 mg comenzando 6 a 24 horas luego de cirugía (IA)
 - c. Antagonista de vitamina K, comenzando en el preoperatorio o la noche previo a cirugía con INR objetivo entre 2 a 3 (IA)
- Alto riesgo de sangrado: métodos mecánicos hasta que disminuya el riesgo de sangrado (IA), y posteriormente la adición o sustitución por terapia farmacológica (IC)

Reemplazo electivo de rodilla: el riesgo de TVP es mayor en comparación con el reemplazo de cadera, aunque con menor incidencia de TVP proximal.⁽¹⁾

Recomendaciones

- Profilaxis rutinario: HBPM, fondaparinux o antagonista de vitamina K; con las mismas consideraciones al reemplazo de cadera (IA)
- La utilización óptima de la compresión neumática intermitente (inicio en intra o postoperatorio inmediato, y hasta la deambulación completa), es una alternativa a la terapia farmacológica (IB)
- Alto riesgo de sangrado: iguales consideraciones a cadera.

Artroscopia de rodilla

La artroscopia de rodilla y los procedimientos asistidos por artroscopia (menisquectomía, sinovectomía y reparación de ligamentos cruzados), son procedimientos de frecuente realización ambulatoria, y tienen bajo riesgo de TEV.⁽¹⁾

Recomendaciones

- Sin factores de riesgo: deambulación precoz (II B)
- Con factores de riesgo: HBPM (IB)

Cirugía de fractura de cadera

Muy alto riesgo de TEV. El TEV sintomático se confirma hasta en un 1,3 a 8,2% de los pacientes que recibieron profilaxis dentro de los 3 meses siguientes; con una incidencia de TEP fatal del 0,4 a 7,5% en el mismo período, mucho mayor a lo que ocurre en los reemplazos electivos de cadera y rodilla. En adición a la injuria inicial y su reparación quirúrgica como factores de riesgo, se suman la edad avanzada y el retraso en la cirugía como factores adicionales.⁽¹⁾

Recomendaciones

- Profilaxis rutinaria con: fondaparinux (IA), HBPM (IB), antagonistas de vitamina K con INR objetivo entre 2 y 3 (IB) o HNF (IB)
- En pacientes en que se retrasa la cirugía, se recomienda la profilaxis con HBPM o HNF desde el ingreso hospitalario hasta la cirugía (IC)
- Alto riesgo de sangrado: iguales consideraciones a cadera

Duración de la trombo profilaxis

- Artroplastia de rodilla y cadera, y cirugía de fractura de cadera: trombo profilaxis por al menos 10 días (IA)
- Artroplastia de cadera: trombo profilaxis durante 10 a 35 días luego de la cirugía con HBPM (IA), antagonista de vitamina K (IB) o fondaparinux (IC).
- Artroplastia de rodilla: trombo profilaxis de 10 a 35 días con HBPM (IA), antagonista de vitamina K (IC) o fondaparinux (IC).
- Cirugía por fractura de cadera: trombo profilaxis de 10 a 35 días con HBPM (IC), antagonista de vitamina K (IC) o fondaparinux (IA).

Existen además a la fecha, nuevas drogas antitrombóticas de administración oral, recientemente aprobadas, para la prevención de TEV en pacientes sometidos a procedimientos de artroplastia de cadera y rodilla. Se trata del Rivaroxabán (inhibidor directo del factor Xa) y el Dabigatrán (inhibidor directo de la trombina); demostrando ambos una efectividad superior a los tratamientos preventivos actuales y con riesgo de sangrado similar en comparación con enoxaparina^(5, 6, 7, 8) Poseen la ventaja de su administración oral, relación dosis/nivel plasmático predecible y por lo tanto no presentan la necesidad de controles, salvo en situaciones especiales.

Las dosis recomendadas son:

Rivaroxabán: 10 mg día v/o, iniciado a las 6 a 8 horas del postoperatorio.

Dabigatrán: 110 mg v/o día a las 4 horas del postoperatorio el primer día, y luego 220 mg día a partir del segundo día.

Neurocirugía:

- Procedimiento mayor: uso rutinario de trombo profilaxis con métodos mecánicos (compresión neumática intermitente) (IA). Alternativa aceptable: HBPM (2A) o HNF (2B)
- Pacientes con alto riesgo de TEV: combinación de terapia farmacológica (HBPM o HNF) y métodos mecánicos (IIB).

BIBLIOGRAFÍA

1. Douketis, JD; Berger, PB; duna, AS; et al. The Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 299-339S.
2. Geerts, WH; et al. Prevention of Venous Thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008; 133: 381S-453S.
3. Zhan C, Miller MR. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization. JAMA 2003; 290:1868-1874.
4. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001; 119(1 suppl):132S-175S.
5. Eriksson, BI; Borris, LC; Friedman, RJ; et al. RECORD1 Study Group. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty. N Engl J Med 2008;358: 2765-75.
6. Lassen, MR; Ageno, W; Borris, LC; et al. RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. N Engl J Med 2008; 358: 2776-86.
7. Eriksson, BI; Dahl, OE; Kurth, AA; et al. Oral dabigatrán etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. J Thromb Haemost 2007; 5: 2178-85.
8. Eriksson, BI; Dahl, OE; Rosencher, N; et al. Dabigatran etexilate compared with enoxaparin for the extended prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. Lancet 2007; 370: 949-56.

Nuevos fármacos anticoagulantes

Dra. Mariana Stevenazzi

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Facultad de Medicina-UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos tromboembólicos son una causa importante de morbimortalidad en todo el mundo. El riesgo de experimentar un evento tromboembólico venoso (ETV) aumenta con la edad, obesidad y el cáncer, entre otros factores de riesgo. Los pacientes hospitalizados en general tienen uno o más factores de riesgo por lo que la incidencia de ETV (TVP y/o EP) es alta y se estima que contribuiría en casi un

10% de las muertes hospitalarias⁽¹⁾.

El ETV es una de las complicaciones graves que presentan los pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores de miembros inferiores (recambio de cadera y rodilla). Sin profilaxis hasta el 60% de estos pacientes desarrollarán una TVP⁽²⁾. Las consecuencias potencialmente serias del ETV y el alto costo hacen que la conducta profiláctica sea actualmente aceptada, aunque no siempre llevada a cabo. El ACCP (American College of Chest Physicians) recomienda (grado-IA) trombo-profilaxis en este tipo de cirugía por 10 a 35 días⁽³⁾.

Además de las situaciones ortopédicas, existen otras situaciones de alto riesgo tromboembólico, como por ejemplo la fibrilación auricular (FA), en las que debe tomarse una conducta preventiva.

ANTICOAGULANTES DE USO ACTUAL

Los clásicos anticoagulantes de uso clínico para la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica son las heparinas (no fraccionadas o fraccionadas) y los anti vitamina K (Warfarina, Acenocumarol).

La heparina no fraccionada tiene algunas desventajas como el hecho de su variabilidad en la respuesta terapéutica y el uso parenteral. A su vez la heparina tiene poca habilidad de inactivar a la trombina dentro del trombo, por estar rodeada de fibrina y por lo tanto este puede seguir creciendo o reactivarse al suspenderse la misma. Y además dado que tiene vida media corta debe administrarse varias veces al día o por infusión continua.

Las heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular (HBPM) tienen algunas ventajas con respecto a las no fraccionadas ya que tienen vida media más larga por lo que pueden darse una sola vez al día, tienen menor incidencia de trombocitopenia (HIT) y osteoporosis. La Fondaparina (heparina pentasacárida sintética) tiene mejor eficacia que las otras HBPM en prevención de ETV en cirugía ortopédica, con similar tasa de sangrados mayores. Sin producir HIT ya que no interactúa con el factor 4 plaquetario.⁽⁴⁾

Los anti vitamina K tienen la ventaja de su uso oral, pero tienen las siguientes desventajas: variabilidad intra e inter-paciente, numerosas interacciones con alimentos y fármacos, deben controlarse con test de laboratorio (INR), durante todo el tratamiento debido al escaso margen terapéutico con riesgo de dosis no óptima o de complicaciones hemorrágicas mayores⁽⁵⁾. Debido a estas limitaciones es que se están investigando nuevos fármacos anticoagulantes.

El "anticoagulante ideal" sería aquel que cumpla las siguientes características:

1) Eficacia demostrada en grandes estudios clínicos, 2) baja tasa de eventos adversos, 3) amplio margen de dosis, 4) rápido inicio de acción, 5) mínimas interacciones con fármacos y alimentos, 6) que no requiera monitoreo y 7) libre de riesgo para desarrollar trombocitopenia.⁽⁶⁾

Reseña de la hemostasis: La hemostasis es un complejo proceso en el que intervienen: a) plaquetas activadas, b) factores de la coagulación y c) fibrinólisis.

Al producirse el daño vascular se libera factor tisular (FT) (vía extrínseca) que es el cofactor del factor VIIa el cual activa al factor X. El Xa más el Va y fosfolípidos aniónicos (complejo protrombinasa) activan al II en IIa (trombina). A su vez la trombina activa al XI y este al IX (vía intrínseca) con mayor formación de trombina. El lugar de acción ocurre en la superficie de plaquetas activadas. El resultado final es la formación de trombina y posteriormente el trombo fibrinoplaquetario. Ver Figura 1.

Este sería el modelo clásico de la cascada de la coagulación. Actualmente se acepta un modelo basado en la interacción entre células activadas y proteínas de la coagulación que conducen a la formación del coágulo. Se distinguen diferentes fases: una primera fase de iniciación donde el FT unido a la membrana activan al factor VII y estos activan al IX y al X. El Xa convierte pequeñas cantidades de protrombina en trombina (IIa) la cual activa al V y al VIII. Luego le siguen las fases de amplificación y propagación con la formación del complejo protrombinasa (Va, fosfolípidos, Ca y Xa) que convierte grandes cantidades de protrombina en trombina ("explosión de la trombina").⁽⁷⁾

En este complejo proceso los factores de la coagulación son fundamentales, debido a esto es que se están investigando nuevos anticoagulantes (inhibidores indirectos o directos de estos factores), siendo el Xa y el IIa los blancos terapéuticos más importantes.

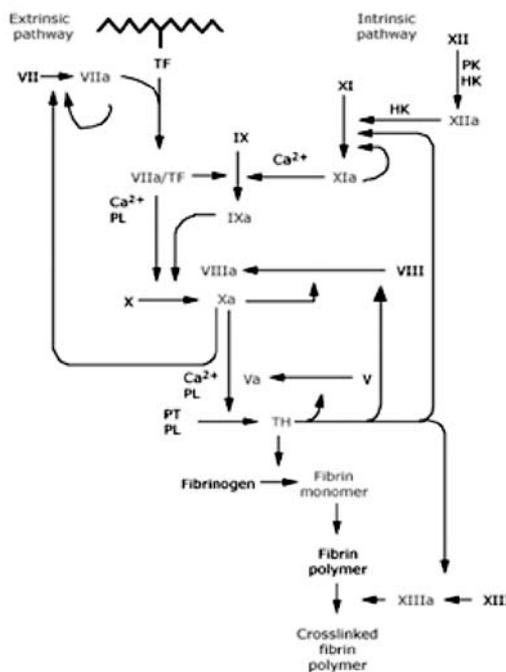


Fig. 1. Cascada de la coagulación.

ANTICOAGULANTES (Clasificación)

A. Inhibidores de la trombina

- Indirectos:** las heparinas no fraccionadas actúan indirectamente, dado que interactúan con la antitrombina (AT). Esta neutraliza a la mayoría de las enzimas de la cascada de la coagulación (trombina, Xa, IXa) formando complejos irreversibles. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) interactúan con la AT e inhiben al factor Xa. El Danaparoido (heparinoide de BPM) inhibe a través de la AT. Con actividad anti Xa neta y mayor que la producida por las HBPM, este fármaco es una alternativa para pacientes con HIT. Se debe monitorizar la actividad anti Xa y controlar en pacientes con insuficiencia renal (IR). La desventaja está en su alto costo, la necesidad de monitoreo y la no reversibilidad en caso de sangrado.
- Directos:** son independientes de la AT, tienen la ventaja de no producir HIT y en caso de déficit de AT no habría resistencia al tratamiento anticoagulante.

La Hirudina y su forma recombinante Lepirudina, se unen directamente a la trombina. La acción se controla con aPTT. La desventaja está en el costo y no contar con antídoto. La Lepirudina se aprobó para el tratamiento de la HIT. El Argatroban actúa a través del sitio activo de la trombina, debe monitorearse con aPTT. Aprobado para pacientes con HIT. El Ximelagatrán (prodroga del Melagatrán) con actividad por vía oral, retirado del mercado por la alta incidencia de hepatotoxicidad. La Bivalirudin aprobado por la FDA para el uso en pacientes con angina inestable sometidos a angioplastia, se encuentra en estudio su rol para pacientes con IAM.

B. Inhibidores del factor Xa

El factor Xa podría ser un mejor blanco terapéutico que la trombina porque este tiene pocas funciones fuera de la coagulación y su inhibición causa pocos efectos adversos. Numerosos estudios demuestran que estos inhibidores tienen eficacia antitrombótica a dosis que no se asocian con sangrados excesivos. Y a diferencia con los antitrombóticos no tienen efecto de rebote de generación de trombina. También se dividen en indirectos y directos. Los indirectos serían las Heparinas. La Idraparina (análogo de la Fondaparina), en estudio clínico su forma hipermetilada, con la ventaja de administrarse una vez a la semana. Y directos en estudio como el Razaxabán, etc...

NUEVOS ANTICOAGULANTES

En desarrollo nuevos inhibidores de factores: Ft, VII, IIa, IXa, Xa,

VIIIa y Va. Destacaremos a los inhibidores directos de los factores IIa y Xa, de uso oral aprobados recientemente. ⁽⁸⁻¹⁰⁾

A. Nuevos inhibidores directos de trombina (IDT)

Dabigatrán etexilato (PradaxaR): de uso oral (es el pro-fármaco del Dabigatrán), IDT competitivo y reversible.

Mecanismo de acción: al unirse a la trombina (sitio activo) selectivamente bloquea su acción y por lo tanto previene la formación de fibrina y la activación secundaria de los factores VIII, XI, XIII y agregación plaquetaria. Además se une a la trombina libre y ligada al coágulo.

Farmacodinamia y farmacocinética: Predecible con un régimen de dosificación fijo, sin necesidad de titulación de la dosis o monitoreo. Un rápido inicio y fin de la acción. Sin interacciones con alimentos o fármacos, pero se sugiere prudencia al administrar con fármacos que potencian su acción como: Amiodarona, Verapamil y Claritromicina. O aquellos que disminuyen su acción como la Rifampicina. Es eliminado por vía renal (85%), por lo que debe ajustarse la dosis si el Clearance de creatinina (Cl Cr) está entre 30 y 49 ml/min.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la sustancia, insuficiencia renal severa, sangrado activo significativo o lesión orgánica con riesgo de sangrado, alteración espontánea o farmacológica de la hemostasia, insuficiencia hepática y tratamiento con Quinidina. No se aconseja su uso durante embarazo o lactancia.

Evidencia clínica: el Dabigatrán fue analizado en 3 estudios de gran escala, multicéntricos, randomizados (fase III), que incluyen a más de 34000 pacientes dentro del programa RE-VOLUTION (RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE). El objetivo era demostrar la eficacia y seguridad del Dabigatrán en prevención primaria del ETV en cirugía de cadera y rodilla. Demostraron una eficacia y seguridad similar a la Enoxaparina. Se compararon 2 dosis (150 y 220 mg/día) vs Enoxaparina 40 mg/día. Se demostró que el Dabigatrán no es inferior para la prevención de ETV y muerte en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor. La tasa de sangrado fue baja y similar en ambos grupos. La incidencia en elevación de enzimas hepáticas fue baja y similar a la Enoxaparina. La dosis recomendada es de 220 mg al día y de 150 mg en mayores de 75 años, IR moderada o tratamiento con Amiodarona. ⁽¹¹⁻¹³⁾

En suma: Según los diferentes estudios clínicos se recomienda Dabigatrán etexilato para prevención de ETV en cirugía ortopédica mayor a una dosis de 110 mg v/o día a las 4 hs de la cirugía y luego continuar con 220 mg por un plazo de 28 a 35 días en cirugía de cadera y por 10 días en artroplastia de rodilla. Si la hemostasia post cirugía no es adecuada debe postergarse el inicio.

Estudios adicionales a RE-VOLUTION están en curso en áreas no ortopédicas: a) RE-LY que compara 2 dosis: 110 vs 150 mg 2v/d de Dabigatrán vs Warfarina para prevención de embolia sistémica y ACV (accidente cerebro-vascular) en pacientes con FA ⁽¹⁴⁾, b) RE-COVER compara Dabigatrán vs Warfarina para tratamiento en pacientes con ETV sintomática, c) RE-MEDY compara Dabigatrán vs Warfarina para profilaxis secundaria de la ETV aguda, d) RE-SONATE planea enrolar pacientes con TVP o TEP que hayan completado 6 a 8 meses de tratamiento con Warfarina y e) RE-DEEM para pacientes con IAM.

B. Nuevos inhibidores de factor Xa

Rivaroxabán (XareltoR). Inhibidor directo del factor Xa, específico y competitivo, de uso oral. ⁽¹⁵⁾

Mecanismo de acción: No tiene acción directa sobre la trombina, pero regula los niveles de generación de esta por inhibición del factor Xa. Tiene la ventaja de inhibir al Xa libre y unido al complejo protrombinasa. Este complejo se forma en la etapa de propagación de la coagulación el cual genera grandes cantidades de trombina (c/ molécula de Xa genera 1.000 de trombina), por lo que la inhibición de este factor es un punto clave.

Farmacodinamia y farmacocinética: Proporcional a la dosis. Un tercio se elimina por los riñones y el resto se metaboliza en el hígado. Posee una vida media de 7 a 12 horas. Con un rápido inicio de acción. No requiere monitorización ni ajuste de dosis y puede ser administrado en pacientes con IR leve. Tiene baja propensión a interactuar con fármacos.

Complicaciones: Se relaciona con baja incidencia de hemorragias. No existe antídoto del Rivaroxabán. De presentar sangrados se puede administrar carbón activado para disminuir la absorción del fármaco. Las situaciones que predisponen a mayor riesgo de sangrado son:

trastornos hemorrágicos previos, HTA grave no controlada, úlcera GI activa, retinopatía vascular, hemorragia intracraneal o anomalías vasculares del SNC o neurocirugía reciente.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al fármaco o excipientes, hemorragia activa significativa, hepatopatía importante con alteración de la coagulación, embarazo y lactancia.

Evidencia clínica: Estudios fase III han demostrado mayor eficacia y seguridad del Rivaroxabán comparada con las HBPM en profilaxis de TVP en pacientes sometidos a cirugías ortopédicas mayores (reemplazo de cadera y rodilla).

Los estudios clínicos en desarrollo: a) ODIXa (fase II) demostraron eficacia y seguridad similar a la Enoxaparina con el uso de Rivaroxabán administrada 2v/día con un amplio rango de dosis (5 a 20 mg), b) RECORD (fase III), programa internacional de 4 ensayos clínicos (R1 a R4) en más de 12.500 pacientes adultos sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla. R1 compara el uso de Rivaroxabán (10 mg/día v/o por 5 semanas) vs Enoxaparina (40 mg/d s/c) para tromboprofilaxis en pacientes con cirugía ortopédica de cadera, con mejores resultados para los pacientes con Rivaroxabán, con un descenso del riesgo relativo (RR) de un 70% en el punto final primario (TVP, TEP y muerte) y del riesgo absoluto de un 2,6%. La superior eficacia no se asoció a un aumento significativo de la incidencia de sangrado mayor. Con igual aumento de enzimas hepáticas durante o luego del tratamiento. R2 compara 2 regímenes, el de corta duración (2 semanas) vs el extendido (5 semanas). Demuestra que en reemplazo de cadera es más efectiva la profilaxis extendida con Rivaroxabán vs Enoxaparina.

R3 compara Rivaroxabán x 10 a 14 días vs Enoxaparina a igual tiempo para pacientes sometidos a reemplazo de rodilla. Rivaroxabán mostró mayor eficacia, con disminución de RR del punto final primario de un 49%. R4 similar al anterior pero con dosis de Enoxaparina (30mg 2 v/día), siendo los resultados favorables para el Rivaroxabán. ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

En suma: se recomienda Rivaroxabán para profilaxis de ETV a dosis de 10 mg v/o día por 5 semanas a pacientes sometidos a recambio de cadera y 2 semanas en recambio de rodilla. La 1º dosis debe ser administrada a las 5 a 10 horas de la cirugía de no existir complicaciones hemorrágicas. No se ha estudiado en cirugía por fractura de cadera. ^(19,20)

Estudios adicionales en curso (fase II-III) para indicaciones en situaciones no ortopédicas: como el ODIXa-TVP y el EINSTEIN-TVP (tratamiento y prevención secundaria de TVP) donde se estudia el rango de dosis en pacientes con TVP aguda proximal comparando Rivaroxabán (1 o 2 v/día) vs Enoxaparina 2 v/día seguido de Warfarina. Los resultados de ambos estudios de 1.150 pacientes con TVP, sugieren que el Rivaroxabán fue más efectivo con igual seguridad que el tratamiento convencional. En estudio ROCKET-FA (fase III) para prevención de ETV en FA, se define como dosis fija de 20 mg/día para prevenir ACV en pacientes con FA. Se ajusta la dosis a 15 mg si el Cl de Cr es de 30 a 49 ml/min. El estudio ATLAS (fase II), para definir dosis, eficacia y seguridad del Rivaroxabán más AAS vs AAS más tienopiridinas en pacientes con síndromes coronarios agudos (SCA) como prevención secundaria.

CONCLUSIONES

Los agentes antivitaminas K son actualmente los anticoagulantes orales disponibles. Nuevos anticoagulantes con un perfil de seguridad favorable que no requieren monitorización, ajuste de dosis y de uso oral están en estudio. Los nuevos inhibidores del factor IIa (trombina) y del Xa son ya opciones atractivas para el tratamiento y prevención de ETV. Por lo que en un futuro podrían reemplazar a los viejos anticoagulantes. Se destacan al Rivaroxabán (inhibidor directo del Xa) y el Dabigatrán etexilato (inhibidor directo de la trombina) aprobados recientemente para profilaxis en cirugía ortopédica mayor. A definir en un futuro el uso de estos u otros anticoagulantes orales para el tratamiento y prevención primaria o secundaria de ETV y arterial, en situaciones no ortopédicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen AT et al, The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007; 98:756-754.
2. Geerts WH et al, Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2004; 126: 338-400
3. Geerts WH et al, *Chest* 8th edition, 2008; 133:3815-4538

4. Turpie AG et al. Fondaparinux vs Enoxaparin for prevention VTE in major orthopedic surgery. *Arch Intern Med* 2002;162: 1833-40
 5. Ansell J et al. The pharmacology and management of the vit K antagonist, *Chest* 2004;126: 2045-2338
 6. Piccini JP et al. Rivaroxaban and oral direct factor Xa inhibitor, *Drugs* 2008;17:925-37
 7. Kinlough RL et al. *Arteriosclerosis* 1983;3:529-546
 8. Hirsh, J et al. New anticoagulants. *Blood* 2005; 105:453.
 9. Weitz, JI et al. New anticoagulant drugs: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:2655.
 10. Bates, SM et al. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006; 134:3.
 11. Di Nisio M et al. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005;353:1028-1040.
 12. Eriksson, BI et al. Oral Dabigatran etexilate vs Enoxaparin for the prevention of thromboembolism after total knee replacement. RE-MODEL randomized trial. *J.Thromb. Haemost* 2007; 5:2178-2185.
 13. Eriksson, BI et al. Dabigatran etexilate compared with Enoxaparin of prevention of venous thromboembolism following total hip replacement. *Lancet* 2007; 370: 949-956 8.
 14. Turpie, AG. New oral anticoagulants in atrial fibrillation. *Eur. Heart.* 29(2);155-65, 2008.
 15. Eriksson, BI et al. A once-daily, oral, direct factor Xa inhibitor, Rivaroxaban for thromboprophylaxis after total hip replacement. *Circulation* 2006; 114:2374.
 16. Eriksson, BI et al. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Arthroplasty.RECORD1. *N Engl J Med* 2008; vol 358, n°26,2765-75.
 17. Kakkar AK et al. Extended duration Rivaroxaban vs short-term Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial.RECORD2. *Lancet* 2008; 372: 31-396).
 18. Lassen, MR et al. Rivaroxaban vs Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty.RECORD3. *N Engl J Med*, 358: 2776-86.
 19. Guyatt, GH et al. Grades of recommendation for antithrombotic agents: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133: 1235-1315.
 20. Geerts, WH et al. Prevention of thromboembolism: ACCP (8th edition) *Chest* 2008; 133: 3815-4535.
-