

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Anticoagulación estratificada por riesgos

MAX MÉNDEZ-LÓPEZ<sup>1</sup>, STANLEY GRANT-VILLEGAS<sup>2</sup>, ANDRÉS ROMERO-POLINI<sup>3</sup>

## Resumen

El tromboembolismo venoso es una causa de morbilidad y mortalidad importante en todo el mundo. El manejo adecuado de los pacientes anticoagulados es fundamental en su evolución. El establecimiento de clínicas de anticoagulación ha demostrado reducir complicaciones y mejorar el manejo de los pacientes que reciben esta terapia cuando se toman decisiones basadas en la evidencia. La presente revisión pretende plantear una guía para facilitar las decisiones, estratificando pacientes según el riesgo de sangrado utilizando escalas previamente validadas para el manejo de pacientes con problemas trombóticos.

**Palabras clave:** trombosis, tromboembolismo venoso, coagulación sanguínea, warfarina, heparina.

## Title: Risk-Based Anticoagulation

## Abstract

Venous thromboembolism is a major cause of morbidity and mortality worldwide and the appropriate management of anticoagulated patients important because of its relationship to long-term disabilities. Specialised anticoagulation facilities have improved outcomes in this group of patients by following an evidence-based approach. This revision aims to provide a decision-making algorithm when dealing with patients suffering from thrombotic disorders.

**Key words:** thrombosis, venous thromboembolism, blood coagulation, warfarin, heparin.

- 
- 1 Médico asistente especialista en Hematología, Servicio de Hematología, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social, Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
  - 2 Médico asistente especialista en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.
  - 3 Médico asistente en Medicina Interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Mujer Adolfo Carit Eva, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica.

Recibido: 05/05/2014

Revisado: 20/06/2014

Aceptado: 24/06/2014

## Introducción

El tromboembolismo venoso es una causa de mortalidad potencialmente corregible, con una incidencia estimada de 1 de por cada 1000 pacientes en Estados Unidos de América. Cerca del 30% de los pacientes puede desarrollar embolismo pulmonar, lo que eleva la mortalidad hasta un 12% en un lapso de 30 días [1]. Una tercera parte de los sobrevivientes recurre a lo largo de su vida y una fracción muy similar desarrolla complicaciones crónicas como el síndrome posttrombótico [2]. Su origen es multifactorial y a menudo involucra interacciones complejas entre la genética y el medio ambiente. En Costa Rica, por ejemplo, las enfermedades cardiovasculares constituyen la principal causa de muerte desde 1970, tanto en hombres como mujeres mayores de 30 años de edad [3]. La tasa de mortalidad en adultos para las enfermedades cardiovasculares no se ha modificado desde la década de los ochenta y para el 2002 la tasa anual de defunciones producto de dichos padecimientos alcanzó a 11 de cada 10.000 habitantes [3]. Con respecto a la mortalidad, el riesgo comparativo es mayor para el tromboembolismo pulmonar que para la trombosis venosa profunda [4]. La sobrevida, al igual que la incidencia de complicaciones, está determinada por la prontitud del inicio, la calidad de la anticoagulación, la extensión del evento trombótico y la propia morbilidad de cada paciente. Aunque la evidencia

ha mostrado consistentemente cómo la terapia anticoagulante prescrita en las clínicas de anticoagulación disminuye las complicaciones hemorrágicas [5-8] y las recurrencias [9], si se toma en cuenta el envejecimiento de la población y la exposición a más factores de riesgo (por ejemplo, cirugías, institucionalización y comorbilidad), no es esperable que la incidencia de tromboembolismo venoso disminuya; por lo tanto, es necesario diseñar una estrategia a largo plazo que brinde una terapia optimizada y de calidad. La presente revisión busca proveer una actualización de la fisiopatología de trombosis, así como un abordaje de manejo práctico.

Estudios recientes demuestran que la gran mayoría de los casos de trombosis arteriales y venosas comparten un fenotipo común de coágulos formados por una malla de fibrina con alteraciones en la permeabilidad y solubilidad [10]. El estudio de los fenómenos trombóticos ha visto un gran avance durante el último siglo. En 1905, Paul Owren propuso el primer modelo de la coagulación, y años después descubrió el factor V (FV) [11]. Posteriormente, en 1964, se publicaron simultáneamente —pero por grupos diferentes— las dos teorías de la cascada de la coagulación [12,13]. Esta fue aceptada de forma universal; sin embargo, no fue descrita como un modelo in vivo de la coagulación sanguínea, y las diferencias entre los fenotipos de las deficiencias del FVIII y FXII cuestionaban que ambas

vías de la coagulación (intrínseca y extrínseca) actuaban de forma independiente y no en conjunto.

De hecho, el hallazgo de que el complejo FT:FVIIa era capaz de activar al FIX sin necesidad del FXIa demostró que ambas vías actuaban en conjunto [14]. Curiosamente, la cascada de la coagulación fue tomada durante muchos años como un predictor de sangrado, lo cual llevó a múltiples suspensiones de cirugías en pacientes sin riesgo de sangrado [15]. Luego, considerando la falta de claridad en algunos aspectos y la falta de explicación a fenómenos (por ejemplo, la función del FXI), un nuevo modelo surgió en el 2001 que integró aspectos como el papel de las plaquetas en la fisiología de la coagulación y el rol de las células acarreadoras de factor tisular [16].

### **Actualización en la fisiopatología de la trombosis**

La fisiopatología de la trombosis ha sido ampliamente estudiada y descrita previamente tanto para el territorio arterial como para el venoso; por esta razón, nos centraremos en los hallazgos más recientes que impliquen un cambio en la conducta terapéutica a mediano plazo.

Recientemente, la vía intrínseca de la coagulación ha tomado un papel importante desde el desarrollo de un futuro anticoagulante. Luego de descubrirse que ratones deficientes en FXII no pre-

sentan sangrado y que más bien se caracterizan por una formación anormal del coágulo de fibrina [17], pasando por el hallazgo del FXII como proteína favorecedora de la fibrinogénesis [18], en particular, esta vía se ha considerado un blanco interesante al poder limitarse el crecimiento del trombo sin incrementar el sangrado [19].

El FXII se activa por medio del corte proteolítico en la posición R353-V354 posterior al contacto con superficies cargadas negativamente [20]. A su vez, el FXIIa activa al FXI y la precalicreína, para formar FXIa y calicreína [21]. Curiosamente, el FXIIa genera una serie de reacciones enzimáticas que activan el complemento por la vía clásica y liberan bradicinina [22], lo cual implica activación de la coagulación, inflamación/vasodilatación y activación del complemento. Irónicamente, John Hageman, el primer paciente descrito con deficiencia del FXII, falleció de embolismo pulmonar masivo, por una deficiencia de una proteína de la coagulación [23], y aunque se creyó durante muchos años que la deficiencia de dicho factor representaba un riesgo para el desarrollo de fenómenos trombóticos [24], se ha demostrado que el papel de la mutación homocigota es mínimo [25], además de ser extremadamente infrecuente [26].

Otra proteína que ha surgido como potencial blanco es el fibrinógeno. Producto de dos genes en el cromosoma

soma 4, esta proteína de 340 kD tiene una conformación  $A\alpha 2B\beta 2\gamma 2$  [27], y aunque las tres cadenas son homólogas, la unión covalente por medio del FXIIIa ocurre solamente entre los dominios  $\alpha$  y  $\gamma$  [28]. El fibrinógeno está relacionado con la firmeza del coágulo, contenido de fibrina y resistencia a lisis por plasmina [29]. Es importante mencionar que los pacientes con deficiencias cualitativas (disfibrinogenemias), así como cuantitativas (hipo-, a-fibrinogenemias), son asintomáticos, presentan sangrado o incluso trombosis [30], y aunque la razón de esto es desconocida, es probable que esté relacionado con la ruptura y la embolización de coágulos inestables, tal y como se ha demostrado en los modelos de ratones deficientes en fibrinógeno [31].

En resumen, datos bioquímicos y clínicos han expandido nuestro entendimiento sobre la fisiología normal de la coagulación y ampliado al mismo tiempo horizontes en la fisiopatología de la trombosis. Si bien es mucho lo que resta por investigar, es importante recordar que tanto la investigación en ciencias básicas como la investigación clínica son fundamentales para incrementar nuestro entendimiento de dicha patología.

Una vez resumidos algunos de los hallazgos llamativos en cuanto a biología de la trombosis, procedemos a centrarnos en el problema clínico, proponiendo soluciones a los problemas que aquejan

a los sistemas de salud más comunes en Latinoamérica.

### **Importancia de una clínica de anticoagulación**

De acuerdo con Ansell y cols. [32], dentro de las tareas que debe llevar a cabo una clínica de anticoagulados se encuentran: establecer una atención de calidad, dosificar el medicamento anticoagulante, proveer monitoreo sistematizado y evaluar al paciente, brindar educación continua y mantener comunicación con los otros médicos encargados del cuidado del paciente.

Para lograr estos objetivos es necesario contar, entre otros, con personal calificado y entrenado en el área de hemostasia, capaz de tomar decisiones de forma oportuna. Por lo tanto, una anticoagulación óptima implica que el tratamiento sea prescrito y controlado por un profesional con bases sólidas en abordaje y manejo de pacientes. La actualización periódica de los proveedores es esencial, como también lo es el conocimiento de la fisiología y fisiopatología de la trombosis y la farmacología de los medicamentos de prescripción frecuente.

En una clínica de anticoagulación debe existir una jerarquía con roles definidos para cada integrante y debe quedar claro el supervisor del personal. La información debe ser manejada por todos los integrantes y las guías no podrán ser estáticas, es decir, deben modificarse a la luz

de las publicaciones más recientes. Los efectos adversos deben ser comunicados, de forma que constituyan evidencia de peso para modificar las guías o reajustar esquemas de tratamientos.

Los cuatro componentes principales para alcanzar una terapia anticoagulante optimizada son [32]: programación, reportes, sustento para decisiones y comunicación. Las recomendaciones internacionales agregan, además, la necesidad de tener un sistema de documentación diseñado específicamente para el manejo de los pacientes anticoagulados, preferiblemente computarizado. La posibilidad de administrar una terapia optimizada depende en mucho de la capacidad del monitoreo de la ratio internacional normalizada (INR, por su sigla en inglés) y del uso de guías de tratamiento actualizadas. De igual manera, el riesgo de cada paciente para desarrollar trombosis o sangrado varía con el tiempo, por lo cual debe reevaluarse la indicación, la dosis y la duración del tratamiento, y antes de iniciar tratamiento en aquellos candidatos a terapia a largo plazo debe abordarse el riesgo de sangrado asociado al uso del anticoagulante [6,33].

En cuanto a costos la información es escasa pero sugiere beneficio a favor del manejo sistematizado, derivado de la reducción de estancias hospitalarias y reingresos por efectos adversos. Por ejemplo, en Estados Unidos, el costo estimado de la hospitalización por sangra-

do relacionado con sobreanticoagulación está alrededor de 3000 a 12.000 dólares [34]. Al tomar un promedio de 7500 dólares, en un año, al evitar 5 eventos adversos se ahorrarían 37.500 dólares por 100 pacientes, es decir, 375 dólares al año por paciente. Eckman et al. [35] estiman que el costo de una hospitalización por tromboembolismo pulmonar es de 5000 a 18.000 dólares; por lo tanto, usando un promedio de costo de 11.500 dólares, se obtiene un ahorro anual de 46.000 dólares.

Si tomamos estos datos como base, el manejo coordinado de la anticoagulación y, aún más importante la prevención de complicaciones hemorrágicas y las recurrencias tromboembólicas, genera un ahorro de 83.500 dólares por año por 100 pacientes en Estados Unidos, números que serán mayores si se consideran los gastos del manejo crónico del síndrome posttrombótico o la anticoagulación prolongada en pacientes recurrentes. De ahí la necesidad de mantener las clínicas de anticoagulación como centros de referencia.

### **Evaluación del riesgo de sangrado**

Los factores de riesgo de sangrado derivan del tratamiento o de condiciones propias del paciente [36] (tabla 1).

Estudios en pacientes con trombosis venosa profunda y prótesis valvulares han demostrado que existe una fuerte relación entre la meta de INR y el riesgo

**Tabla 1. Factores de riesgo de sangrado**

Relacionados con el tratamiento	Relacionados con el paciente
Intensidad de anticoagulación	Apego al tratamiento
Tiempo en rango terapéutico	Edad
Calidad del manejo de dosis	Factores farmacogenéticos
Interacciones medicamentosas	Comorbilidad

de sangrado, aun cuando este es menor en pacientes llevados a metas entre 2 a 3, en comparación con aquellos llevados a metas de más de 3. La intensidad de la coagulación parece ser también un factor de peso en la aparición de sangrado intracraneal, pues duplica su incidencia con incrementos de 1 en el INR a partir de 2 [37,38]. Lo anterior lo refuerza el estudio de García, que proporciona un dato más: a mayor INR meta, mayor posibilidad de sobreanticoagulación [39]. En contraste, valores bajos de INR meta se vinculan con perfiles de seguridad más confiables; un INR de 2,5 (metas entre 2 y 3), parecen reducir el riesgo de sangrado en pacientes con fibrilación atrial, así como también INR menores a 1,5, en pacientes con enfermedad maligna [38].

Además de la dosis, el tipo de medicamento anticoagulante utilizado y la vía de administración influyen en el perfil de seguridad [40,41], lo que obligará a individualizar la terapia. Por el contrario,

un estudio de 700 pacientes con INR en rangos de sobreanticoagulación demostró que no hay beneficio con la reversión rápida usando vitamina K, comparado únicamente con la suspensión temporal de warfarina hasta normalizar el INR [42].

Debe mencionarse que los picos frecuentes de INR fuera del rango terapéutico también se asocian con un riesgo elevado de sangrado, y que existe un riesgo acumulativo de sangrado proporcional a la duración de la anticoagulación, por lo cual es recomendable que los pacientes que no ameriten tratamiento de manera sostenida sean evaluados de forma oportuna para una posible suspensión del anticoagulante.

La educación y el estado socioeconómico del paciente influyen en el apego al tratamiento y, en consecuencia, en la posibilidad de mantener INR en rangos terapéuticos. Con una relación inversamente proporcional, si aquellos disminuyen, se aumenta el riesgo de sangrado. En pacientes de 80 años o más de edad, la falta de educación es un factor de riesgo independiente para sangrado (OR 8,83), incluso más importante que la polifarmacia del adulto mayor (OR 6,1) y que la existencia de índices de INR elevados (OR 1,08) [43]. Enfermedades renales, hepáticas, alcoholismo, hipertensión arterial y neoplasias son comorbilidades involucradas en el incremento de riesgo de sangrado.



El factor edad debe analizarse con especial cuidado. Rangos etarios oscilantes entre los 65 y los 75 años se consideran un factor de riesgo independiente para la incidencia de sangrado [42,44-46]. Como se verá más adelante, el valor que añade la edad en diferentes puntajes de riesgo obligan al clínico a sopesar el riesgo-beneficio antes de indicar una terapia anticoagulante, lo que priva a muchos pacientes, en algunas ocasiones, de su beneficio. Debe destacarse que el diseño de grupos en los diferentes estudios incluye adultos mayores con múltiples comorbilidades [43,47] y que estas son las principales responsables de la aparición de hemorragia; por lo tanto, la edad no debe convertirse nunca en una contraindicación absoluta para decidir si un adulto mayor debe o no recibir terapia anticoagulante; se recalca aún más que el juicio clínico debe orientar la terapia individualizada. Más que un factor de riesgo, se puede considerar la edad un marcador de seguimiento estricto al paciente [36,48].

### Puntajes de riesgo de sangrado

Existen varios modelos de predicción del sangrado en pacientes anticoagulados. Muchos de ellos se han diseñado específicamente para pacientes con fibrilación atrial. Dentro de los clásicos se encuentra el de Kuijer y cols. [49] para estimación de riesgo de sangrado en pacientes con warfarina por trombosis venosa profunda. El estudio, que evaluó 15 escalas para

valoración de sangrado, produjo riesgos relativos de sangrado de 1,3 para las mujeres; 2,2 por la presencia de malignidad; 1,6 si la edad es mayor de 60 años, y 2,4 si el área de superficie corporal es mayor a 2 m<sup>2</sup>. Sin embargo, al validar la escala se tuvo una pérdida moderada el valor predictivo, aunque la categorización en los tres grupos de riesgo permanecía siendo útil, pues se observó de 6 a 7 veces más sangrado en los de riesgo alto comparado con los de riesgo bajo.

De los modelos más difundidos, ni el de Kuijer y cols. [49], ni el de Shireman y cols. [33], proveen poder suficiente para predecir sangrado mayor en los grupos de riesgo alto [50,51]. Con excepción del Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI), ofrecen poco valor predictivo [6]. El OBRI evalúa 4 factores de riesgo y le asigna un punto a cada uno:

- Edad mayor de 65 años.
- Episodios de sangrado digestivos previo.
- Eventos cerebrovasculares previos.
- Uno o más de: infarto miocárdico reciente, hematocrito <30%, creatinina >1,5mg/dl y diabetes mellitus.

Los resultados se estratifican en:

- a. Riesgo bajo (0 puntos). Probabilidad de sangrado del 3 % a los 12 y a los 48 meses.

- b. Riesgo intermedio (1-2 puntos). Probabilidad de sangrado del 12 % a los 12 meses y del 42 % a los 48 meses.
- c. Riesgo alto (3-4 puntos). Probabilidad de sangrado del 48 % a los 12 meses y del 53 % a los 48 meses.

En la actualidad, este esquema es uno de los más aceptados tanto por su practicidad como por su efectividad. Según Wells y cols. [52], el OBRI ha demostrado ser capaz de diferenciar con un fuerte valor predictivo los riesgos bajo e intermedio, con lo cual se disminuyen considerablemente las complicaciones hemorrágicas en pacientes bajo terapia anticoagulante.

En el 2010, el grupo colaborativo RIETE publicó una escala de valoración de riesgo para eventos hemorrágicos fatales durante los primeros tres meses de terapia anticoagulante [53]. Al analizar 24.395 pacientes incluidos es el registro RIETE, encontraron un riesgo del 2,24 % para sangrado mayor y del 0,55 % para sangrado fatal, siendo el tubo digestivo (40 %) y el sistema nervioso central (25 %) los sitios más frecuentes. El riesgo de sangrado fatal está asociado de forma independiente con 9 puntos (tabla 2). Se estratifica a los pacientes en tres grupos, de acuerdo con el riesgo de sangrado a 90 días: bajo riesgo (<1,5 puntos) con riesgo de sangrado del 0,16 %; riesgo moderado (1,5-4 puntos) con riesgo del 1,06 %, y riesgo alto (>4 puntos) con riesgo de sangrado del 4,24 %. Aun

cuando es un estudio bien diseñado, tiene la limitación de evaluar únicamente el riesgo de sangrado fatal, por lo cual los eventos de sangrado menor o sangrado mayor no fatales (los más frecuentes) quedan fuera de la estratificación.

Un estudio del 2011 analizó las guías de predicción más recientes, incluida la del RIETE y la escala HAS-BLED, y concluyó concluyendo que el primero tiene valor predictivo moderado para la *ausencia* de riesgo de sangrado [51]. Ese mismo año, Chen y cols. [54], en una revisión sistemática de literatura, encontró que la historia previa de sangrado

**Tabla 2. Escala de Valoración del Riesgo de Sangrado de RIETE**

	OR	Valor de p	Puntaje
Edad >75 años	2,16	<0,001	1
Sangrado mayor reciente	2,64	0,002	1,5
Inmovilización >4 días	1,99	<0,001	1
Cáncer metastásico	3,88	<0,001	2
Anemia	1,54	0,021	1
Plaquetas <100.000	2,23	0,016	1
TP anormal	2,09	0,001	1
AEC <30 ml/min	2,27	<0,001	1
TVP distal	0,39	0,038	-1

TP: tromboembolismo pulmonar; AEC: aclaramiento endógeno de creatinina; TVP: trombosis venosa profunda.

Riesgo alto: mayor o igual a 4 puntos; riesgo moderado: 1,5-4 puntos; riesgo bajo: menos de 1,5 puntos.

Fuente: Modificado de Nieto et al. [53].



provee un riesgo relativo del 2,4% para recurrencia de sangrado; sin embargo, la evidencia no es suficiente para establecer relación con sangrado mayor y los datos son insuficientes para asociarlos a sangrados menores.

De igual forma, el antecedente de sangrado digestivo incrementa el riesgo de recurrencia de sangrado; pero la evidencia actual no es suficientemente robusta como para establecer relación directa. Este estudio, que incluyó una

muestra de 148.433 pacientes anticoagulados por diagnósticos diversos, demuestra la importancia de la enfermedad renal en el riesgo de sangrado y muerte. Antes de Palaretti y Cosmi [55], los estudios no hacían hincapié en la tasa de filtración glomerular, por lo cual es de suponer que la poca fuerza predictiva de las guías actuales pueda estar relacionada con la ausencia de dicho factor de riesgo. Exceptuando la escala OBRI, ninguna otra incluye el daño o lesión renal dentro de los factores de riesgo.

**Tabla 3. Esquema para el ajuste de la dosis de warfarina según el INR**

Día	INR	Dosis estándar (mg)	Dosis bajas: riesgo alto (mg)
1	< 1,4	10	5
2	< 1,8	10	5
	1,8	1	1
	> 1,8	Omitir dosis y	contactar especialista
3	< 2,0	10	5
	2,0-2,5	4	2
	2,6-3,0	3	2
	3,1-3,4	2	1
	3,5-4,0	1	1
	> 4,0	Omitir dosis y	contactar especialista
4	< 1,4	10	5
	1,4	8	4
	1,5-1,7	7	4
	1,8-2,0	6	3
	2,1-2,6	5	3
	2,7-3,0	4	2
	3,1-3,5	3	2
	3,6-4,0	2	1
	> 4,0	Omitir dosis y	contactar especialista

Riesgo alto: > 70 años, IMC bajo, pobre estado nutricional, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca y bajo tratamiento con medicamentos interferentes.

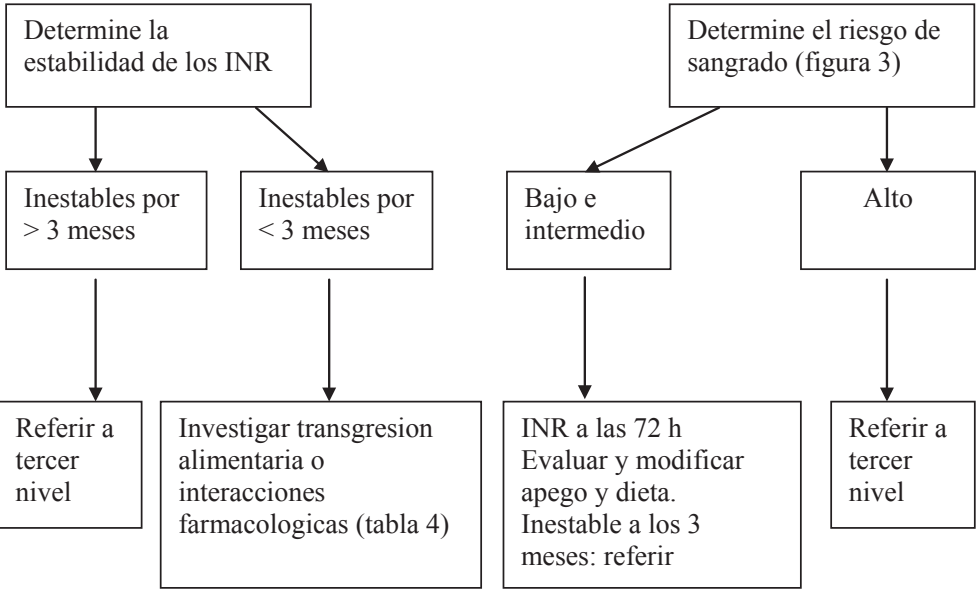
Asignación de los pacientes según riesgo de sangrado y nivel de atención

Según la evidencia y los datos mencionados, sería prudente utilizar la escala de Beyth para catalogar los pacientes en riesgo bajo-intermedio y la escala de RIETE para aquellos con riesgo alto de sangrado. Como veremos, los riesgos evaluados por ambas escalas son similares, por lo que para efectos prácticos se podrían utilizar ambos de forma indistinta.

**Riesgo bajo e intermedio**

Escala OBRI: riesgo aproximado de sangrado del 0,25 % por mes para el riesgo

bajo y del 1 % por mes para el riesgo intermedio. Escala RIETE: el riesgo es del 0,16 % para categoría de bajo riesgo y del 1,06 % para alto-intermedio. Proponemos que estos pacientes sean manejados de forma ambulatoria en un centro de atención primaria o clínica periférica. El INR debe monitorearse a las 72 horas de iniciado el tratamiento o de cada ajuste de dosis y seguir el nomograma de referencia de Kovacs y cols. [56], tal y como vemos en la tabla 3. Desde el inicio y con cada ajuste de dosis se deben investigar los factores interferentes: falta de apego, medicamentos y factores dietéticos (figura 1 y tablas 4 y 5).



**Figura 1.** Protocolo sugerido ante la elevación del INR en atención primaria

Nota. Se define INR estable como aquel que se mantiene dentro de rangos terapéuticos en mediciones seriadas separadas por un máximo de 4 semanas, tal como sugerido por Witt y cols. [57].

**Tabla 4. Interacciones medicamentosas y alimentarias de los antagonistas de vitamina K**

Incrementan el efecto de warfarina	Disminuyen el efecto de warfarina
Acetaminofén	Aminoglutemida
Alcohol	Azatioprina
Alopurinol	Antitiroideos
Anabólicos esteroidales	Anticonceptivos orales
Aspirina	Carbamacepina
Amiodarona	Colestiramina
Capecitabina	Doxiciclina
Cefalosporinas	Estrógenos
Cimetidina	Fenobarbital
Ciprofloxacino	Griseofulvina
Clofibrato	Haloperidol
Clopidogrel	Nafcilina
Diclofenaco	Primidona
Disulfiram	Raloxifeno
Fluconazol	Rifampicina
5-Fluorouracilo	Sucralfato
Inhibidores selectivos de serotonina	Vitamina K
Glucagón	
Metronidazole	
Macrólidos	
Trimetoprim-sulfametoxazol	
Tamoxifeno	

En caso de comprobación de recurrencia del fenómeno trombótico en un paciente de bajo riesgo y ante la ausencia de factores interferentes, se reestratifica inmediatamente en alto riesgo y amerita anticoagulación prolongada; por ello se recomienda sea valorado por un especialista a la prontitud. El especialista tomará la decisión terapéutica apropiada y se encargará de contrarreferir al paciente al primer nivel cuando lo considere prudente.

***Riesgo alto***

Son aquellos pacientes con riesgo promedio de sangrado del 4 %, según la escala de OBRI, y de un 4,24 %, según RIETE. Todos deben ser tratados y controlados en un centro de tercer nivel inicialmente hasta que la condición clínica se haya estabilizado de forma tal que su INR se mantenga en rangos terapéuticos durante un periodo prudente o hasta que resuelva la causa por la cual se inició la anticoagulación en primera instancia. Una vez logrado alcanzar el INR estable,

**Tabla 5. Interacciones de la warfarina con productos naturales**

Nombre	Indicación	Interacción
Ajo ( <i>Allium sativum</i> )	Hipercolesterolemia	Incrementa riesgo de sangrado
Ginseng ( <i>Panax ginseng</i> )	Varios	Incrementa riesgo de sangrado
Gingko biloba ( <i>Gingko biloba</i> )	Demencia, claudicación	Incrementa riesgo de sangrado
Matricaria ( <i>Tanacetum parthenium</i> )	Prevención de migraña	Incrementa riesgo de sangrado
Gengibre ( <i>Kaempferia galanga</i> )	Náusea/vómitos	Incrementa riesgo de sangrado
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Depresión	Incrementa riesgo de sangrado

según los criterios de estabilidad [57], el médico especialista podrá tomar la decisión de contrarreferir a su paciente o dejarlo bajo seguimiento en el tercer nivel de atención.

## **Manejo del sangrado y del INR no terapéutico**

### ***Primer y segundo nivel de atención***

Los pacientes en la categoría de riesgo intermedio tienen riesgo de sangrado cercano al 1 % mensual. Considerando que al cabo de 4 meses de no lograr un INR terapéutico el riesgo intermedio se transforma automáticamente en riesgo alto, sugerimos que en caso de incapacidad para obtener un INR terapéutico al cabo de tres meses, utilizando el nomograma y descartando los factores interferentes, se envíe a un centro de atención especializado.

Todos los pacientes bajo terapia anticoagulante que se presentan al primer nivel de atención con manifestaciones de sangrado deben ser referidos con carácter urgente al centro de salud más cercano que cuente con servicio de emergencias para su valoración. No debe retrasarse su traslado por ninguna razón, excepto que la condición hemodinámica amerite reanimación inmediata.

En las clínicas periféricas es importante recordar que el sangrado activo se maneja inmediatamente sin esperar el resultado de la prueba del INR. Este mane-

jo se podrá hacer siguiendo las guías del American College of Chest Physicians [4] o las *Guías británicas de estándares en hematología* [16]:

- INR < 5 y sin sangrado: usar el nomograma de Kovacs.
- INR 5-9 sin sangrado: suspender warfarina, administrar de 2,5 a 5 mg de vitamina K vía oral, con la idea de ver respuesta en un lapso de 24 a 48 horas.
- Sangrado serio independientemente del INR: suspender warfarina, administrar 10 mg de vitamina K intravenosa, STAT y plasma fresco congelado a dosis de 5-8 cm<sup>3</sup>/kg peso, si hay disponibilidad. Consultar en un servicio de emergencias de hospital de tercer nivel de atención. De no contar con los recursos, debe ser diferido inmediatamente a un centro de tercer nivel.
- Todo paciente que haya tenido un episodio de sangrado por sobreanticoagulación deberá ser referido para abordaje en la consulta ambulatoria del tercer nivel por un médico con experiencia en el tema de anticoagulación hasta que su INR esté en rango terapéutico, momento en el cual podrá ser referido nuevamente al primer o segundo nivel de atención.

### ***Tercer nivel de atención***

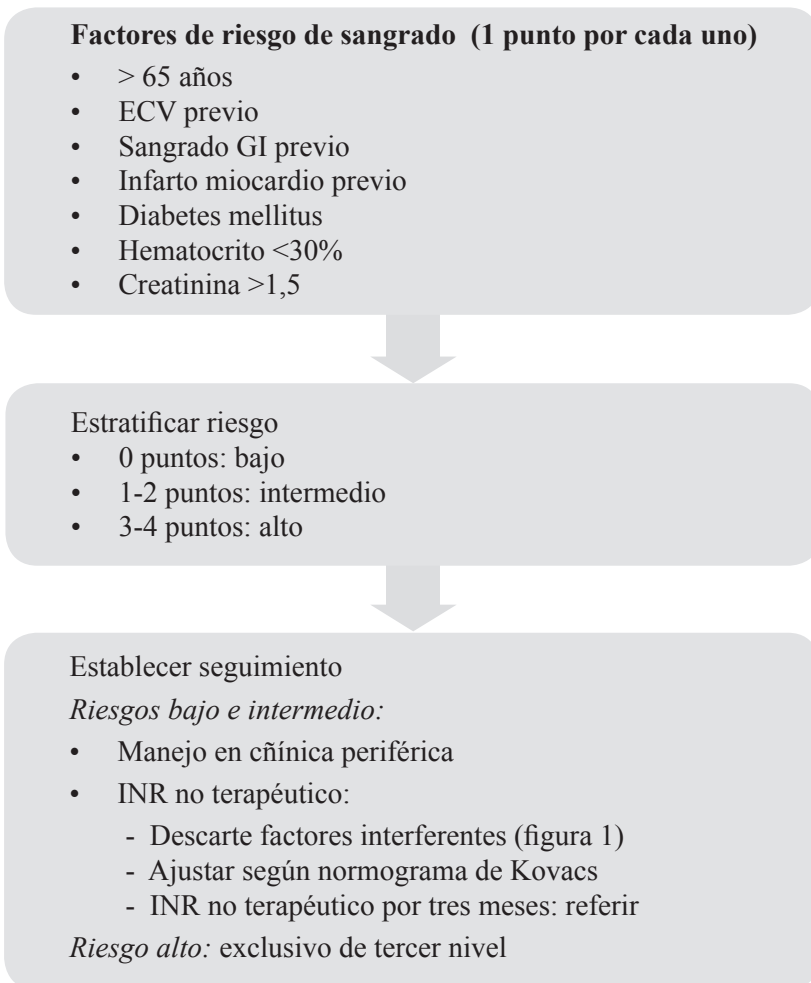
El personal del tercer nivel está entrenado para el manejo de las complicaciones

hemorrágicas de la terapia anticoagulante.

### Conclusión

La figura 3 presenta de forma esquemática la propuesta de este trabajo. La información es útil y aplicable de forma inmediata. Si bien la descentralización

de los servicios de salud es necesaria para agilizar la atención, el campo de la anticoagulación oral genera mucha incertidumbre, al no existir consensos nacionales de tratamiento que incluyan un plan de seguimiento a corto o mediano plazo. Este plan se dirige fundamentalmente al primero y al segundo nivel de atención, y a aquellos médicos



**Figura 3.** Estratificación de pacientes con warfarina según su riesgo de sangrado

en formación que a diario deben lidiar con estas incertidumbres sin tener acceso a los recursos técnicos o terapéuticos apropiados. Pretendemos en primer lugar alertar sobre el vacío de información que existe en este campo y en segundo lugar proponemos una solución segura, sencilla y que ofrece la oportunidad de disminuir efectos secundarios potencialmente fatales generando ahorro económico.

## Referencias

1. Cushman M. epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol.* 2007;44(2):62-9.
2. Ashrani A, Heit J. Epidemiology of venous thromboembolism. En: *Venous thromboembolism in advanced disease.* 3rd ed. s. l.: Facts & Comparisons; 2009.
3. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (Costa Rica). Egresos hospitalarios 1970-2002: consulta a censos y grandes bases de datos [internet]. [Citado 2012 feb 2]. Disponible en <http://www.inec.go.cr>.
4. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 suppl):e44s-e88s.
5. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJ, Vandenbrouke JP, Briët E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333(1):11-7.
6. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998;105(2):91-9.
7. Gadisseur AP, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, van den Besselaar AM, Sturk A, Rosendaal FR. Comparison of the quality of oral anticoagulant therapy through patient self-management and management by specialized anticoagulation clinics in the Netherlands: A randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 2003;163(21):2639-46.
8. Willey VJ, Bullano MF, Hauch O, Reynolds M, Wygant G, Hoffman M, et al. Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther.* 2004;26(7):1149-59.
9. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: Main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Brit J Haematol.* 2005;128(4):513-9.
10. Undas A. Fibrin clot properties and their modulation in thrombotic disorders. *Thromb Haemost.* 2014;112:32-42.
11. Stormorken H. The discovery of factor V: a tricky clotting factor. *J Thromb Haemost.* 2003;1:206-13.
12. Macfarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202:498-9.
13. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science.* 1964;145:1310-2.
14. Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: Additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1977;74:5260-64.
15. Hoffman M, Monroe D. A cell based model of hemostasis. *Thromb Haemost.* 2001;85:958-65.
16. Hoffman M, Monroe D. Coagulation 2006: A modern view of hemostasis.



- Hematol Oncol Clin North Am. 2007; 21(1):1-11.
17. Renné T, Pozgajová M, Grüner S, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med.* 2005;202(2):271-81.
  18. Konings J, Govers-Riemslog JW, Philippou H, Mutch N, Borissoff J, Allan P, et al. Factor XIIa regulates the structure of the fibrin clot independently of thrombin generation through direct interaction with fibrin. *Blood.* 2011;118(14):3942-51.
  19. Müller F, Renne T. Novel roles for factor FXII-driven plasma contact activation system. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(5):516-21.
  20. Maas C, Oschartz C, Renne T. The plasma contact system 2.0. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:375-81.
  21. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell.* 2009;139(6):1143-56.
  22. Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Muller-Esterl W, Pettibone DJ, Zuraw BL. Classification of the kinin receptor family: From molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev.* 2005;57:27-77.
  23. Ratnoff OD, Busse RJ, Sheon RP. The demise of John Hageman. *N Engl J Med.* 1968;279:760-1.
  24. Cushman M, O'Meara ES, Folsom AR, Heckbert SR. Coagulation factors IX through XIII and the risk of future venous thrombosis: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Blood.* 2009;114(14):2878-83.
  25. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thrombosis seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis.* 2004;17(2):139-43.
  26. Halbmayer WM, Haushofer A, Schön R, Mannhalter C, Strohmayer E, Baumgarten K, et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost.* 1994;71(1):68-72.
  27. Henschen A, Lottspeich F, Kehl M, Southan C. Covalent structure of fibrinogen. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;408:28-43.
  28. Ariens R. Fibrin(ogen) and thrombotic disease. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl 1):294-305.
  29. Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis and resistance to thrombolysis in mice. *Blood.* 2011;117:4953-63.
  30. De Moerloose P, Cassani A, Neerman-Arbez M. Congenital fibrinogen disorders: an update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39:585-95.
  31. Ni H, Denis CV, Subbarao S, Degen JL, Sato TN, Hynes RO, et al. Persistence of platelet thrombus formation in arterioles of mice lacking both von Willebrand factor and fibrinogen. *J Clin Invest.* 2000;106:385-92.
  32. Ansell J, Oertel L, Wittkowsky A. Managing oral anticoagulation therapy: clinical and operational guidelines. 3rd ed. Wolters Kluwer: Facts & Comparisons; 2009.
  33. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest.* 2006;130(5):1390-6.
  34. Poli D, Antonucci E, Testa S, Tosetto A, Ageno W, Palareti G. Bleeding risk in very old patients on vitamin K antagonist treatment: results of a prospective collaborative study on elderly patients followed by Italian centres for anticoagulation. *Circulation.* 2011;124:824-9.

35. Eckman MH, Levine HJ, Salem DN, Pauker SG. Making decisions about antithrombotic therapy in heart disease: decision analytic and cost-effectiveness issues. *Chest*. 1998;114:699S-714S.
36. National Institute for Health and Clinical Excellence. Important food and drug information [internet]; 2010 [citado 2014 may 1]. Disponible en: [http://www.cc.nih.gov/ccc/patient\\_education/drug\\_nutrient/coumadin1.pdf](http://www.cc.nih.gov/ccc/patient_education/drug_nutrient/coumadin1.pdf).
37. Shulman S. Bleeding and other adverse effects with anticoagulation therapy. En: Ansell J, Oertel L, Wittkowsky A, editors. *Managing oral anticoagulation therapy: clinical and operational guidelines*. 3rd ed. Wolters Kluwer: Facts & Comparisons; 2009. p. 193-203.
38. Levine M, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*. 2001;119:108S-21S.
39. Lee A, Levine M, Baker R, Bowden C, Kakkar A, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:146-53.
40. Keeling D, Baglin T, Tait C, Watson H, Perry D, Baglin C, et al. British Committee for Standards in Haematology: Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *Br J Haematol*. 2011;154(3):311-24.
41. Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hyleck EM. The risk of hemorrhage among patients with warfarin-associated coagulopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(4):804-8.
42. Crowther MA, Ageno W, Garcia D. Effectiveness of low oral vitamin K for patients with elevated INR values: Results of non-randomized trial examining clinical outcomes. *J Thromb Haemost*. 2007;(5 suppl):P-S-219.
43. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine M. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:257S-98S.
44. Kaganzky N, Knobler H, Rimón E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2044-50.
45. Tom M, Bollen W, van der Meer F, van der Wall E, Rosendaal F. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med*. 2005;165:1527-32.
46. Fang M, Go A, Hylek E, Chang Y, Henault L, Jensvold N, Singer D. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:1231-6.
47. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, de Vos C, Crijns H, Lip G. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2010;138(5):1093-100.
48. Willey VJ, Bullano MF, Hauch O, Reynolds M, Wygant G, Hoffman M, et al. Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. *Clin Ther*. 2004;26(7):1149-59.
49. Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 1999;159(5):457-60.
50. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost*. 2007;98(5):980-7.
51. Loewen P, Dahri K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: An updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1191-1200.
52. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of

- suspected deep venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1227-35.
53. Nieto JA, Solano R, Ruiz-Ribo, Ruiz-Giménez N, Prandoni P, Kearon C, Monreal M for the RIETE Investigators. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1216-22.
  54. Chen WT, White M, Kluger P, Ashaye A, Sobieraj D, Makanji S, et al. Are risk factors listed in warfarin prescribing information associated with anticoagulation-related bleeding?: A systematic literature review. *Int J Clin Pract.* 2011;65:719-21.
  55. Palaretti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy - who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost.* 2009;102:268-78.
  56. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, Boyle E, Wells PS. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. *Ann Intern Med.* 2003;138:714-9.
  57. Witt D, Delate T, Clark N, Martell C, Tran T, Crowter M, et al. Outcomes and predictors of very stable control during chronic anticoagulation therapy. *Blood.* 2009;114:952-6.

---

#### Correspondencia

Max Méndez López

maxmendez@runbox.com

---