

Resumen

En este artículo se describe un enfoque práctico para anticoagular en forma oral a los pacientes con fibrilación auricular, así como la resolución de los problemas más frecuentes de los individuos anticoagulados respecto de la interacción con otros fármacos o alimentos, pérdida del rango, manejo de los sangrados, toma de decisiones ante procedimientos quirúrgicos, etc.

Gimpel, N. anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular. Evid.actual.pract.ambul 2004;7:143-146

INTRODUCCION

La tasa anual de ACV secundario al tromboembolismo en los pacientes con fibrilación auricular (FA) sin anticoagulación es de 4,5%, la mayoría de los eventos se produce dentro de los dos años siguientes al comienzo de la arritmia.

Pese a esta contundente evidencia a favor del tratamiento antitrombótico es alarmante comprobar que sólo el 23% de los pacientes con FA de la población general está anticoagulado. Aunque el tiempo que se encuentran los pacientes por debajo del rango terapéutico recomendado (RIN 2 a 3) es mayor en la práctica clínica que en los trabajos de investigación, la incidencia de ACV y de hemorragias es similar a la de los estudios confirmando la efectividad de la estrategia.

Las indicaciones de anticoagulación en pacientes con FA se describen en el cuadro 1.

Cuadro 1: pacientes con fibrilación auricular con alto riesgo de tromboembolismo independientemente de la edad en quienes se recomienda la anticoagulación con RIN 2,5 a 3,5 o aún mayores.

- Con valvulopatía reumática.
- Prótesis valvular.
- Antecedentes de tromboembolismo (cerebral o embolizaciones sistémicas).
- Trombo persistente en el ecocardiograma transesofágico.

DROGAS DISPONIBLES

Las drogas más utilizadas son la **warfarina** y el **acenocumarol**. La información aportada por la bibliografía internacional y por este capítulo está basada en la warfarina, ya que existe muy poca información científica acerca del acenocumarol. Sin embargo, esta última es la droga más ampliamente utilizada en la Argentina. Debido a que ambas pertenecen al mismo grupo farmacológico (dicumarínicos) las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos y el modo de controlar la intensidad de la anticoagulación oral son similares tanto si se utiliza warfarina como acenocumarol.

MECANISMO DE ACCION Y NIVELES OPTIMOS DE ANTICOAGULACION

Los dicumarínicos logran su efecto anticoagulante inhibiendo la biosíntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X). Su acción puede objetivarse midiendo el "tiempo de protrombina" o "tiempo de Quick" (TQ), que se prolonga por encima de lo normal. Sin embargo, debido a que existe una gran variación en las tromboplastinas (reactivos utilizados para estimar el TQ) según su procedencia y su modo de preparación, se estandarizó el TQ y se creó la **Razón Internacional Normalizada (RIN)**. Este valor, expresa el cociente entre el TQ del paciente y el TQ control, elevado al índice de sensibilidad de la tromboplastina utilizada. El uso de la RIN permite comparar el nivel de anticoagulación proveniente de diferentes orígenes (distintos laboratorios) facilitando y unificando el manejo de los pacientes.

El **nivel óptimo de anticoagulación** es aquel en el que el paciente tiene todos los beneficios de la anticoagulación oral (disminución del riesgo de tromboembolismo) con la menor cantidad de efectos adversos (sangrados, hematomas, etc.). Se denomina **rango útil** o **blanco** a los valores de la RIN que han sido reportados como útiles

para cada patología y que señalan la intensidad del efecto anticoagulante requerido. El rango útil puede tener una intensidad **alta**, que corresponde a una **RIN de 2,5 a 3,5** (utilizado en pacientes con prótesis valvulares mecánicas) o **intermedia** o **baja**, que corresponde a una **RIN de 2 a 3** (la mayoría de los pacientes con FA). En los pacientes ancianos, que presentan un mayor riesgo de sangrado, puede intentarse mantener una RIN de 2 (rango de 1,6 a 2,5). Sin embargo, aunque el riesgo de sangrado disminuye cuando este valor es menor a 2, **la protección para evitar la formación de trombos** también disminuye, siendo **casi nula** cuando la **RIN es menor a 1,6**.

La **warfarina** tiene una rápida absorción por vía oral, circula unida a proteínas plasmáticas, es metabolizada en el hígado y su vida media es de 36 a 42 horas (con gran variabilidad individual). **Su efecto anticoagulante comienza a observarse luego de 24 a 36 horas de iniciado el tratamiento** (tiempo necesario para el descenso de los factores plasmáticos K dependientes) y llega al máximo a las 72 a 96 horas. Comparada con el acenocumarol la warfarina tendría las siguientes ventajas: 1) Alcanza concentraciones estables (debido a su vida media prolongada) y 2) Existe evidencia científica que respalda su uso (es el único dicumarínico utilizado en los ensayos clínicos). Su desventaja es que es casi un 30% más cara que el acenocumarol.

INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES

La **interacción de la warfarina con diferentes drogas** y alimentos (particularmente los ricos en vitamina K) se manifiesta a través del aumento o de la reducción de la RIN (y, en consecuencia, del aumento del riesgo de sangrado o de la reducción del efecto protector). Es importante conocer estas interacciones ya que influirán en la dosis de Warfarina que el paciente deberá recibir. Los pacientes anticoagulados deben consultar antes de tomar cualquier nuevo remedio, salvo algunas drogas que no tienen interacciones peligrosas con la warfarina y que tanto el médico como los pacientes deben conocer ya que se pueden tomar sin problemas: El cuadro 2 enumera algunas de las drogas con importantes interacciones y otras que pueden tomarse sin problemas.

Cuadro 2: drogas que alteran el efecto de la warfarina.

- **Potencian el efecto de la Warfarina**
Alcohol (sobre todo cuando hay hepatopatía concomitante), amiodarona, cimetidina, clofibrate, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol y sulfpirazona.
- **Reducen el efecto de la warfarina**
Barbitúricos, carbamacepina, colestiramina, griseofulvina, nafacilina, rifampicina y sucralfato.
- **Pueden tomarse sin problema**
1) Paracetamol (hasta 3500mg por semana), 2) Naproxeno, 3) Ibuprofeno, 4) Antiácidos, 5) Ranitidina, 6) Atenolol, 7) Norfloxacin, 8) Psyllium y 9) Fluoxetina. Todas ellas en dosis habituales.

Además de la interacción con las drogas mencionadas, **la incorporación de vitamina K en la dieta** puede interferir con el efecto anticoagulante.

Es por ello que debe recomendarse al paciente anticoagulado que mantenga una dieta uniforme y no realice oscilaciones en la ingesta de alimentos ricos en vitamina K ya que si un día come una pequeña cantidad y al día siguiente ingiere el doble pueden ocurrir peligrosas variaciones en el efecto anticoagulante. El cuadro 3 describe los alimentos con alto contenido de vitamina K.

Cuadro 3: alimentos con alto contenido de vitamina K.

Hígado, huevos, garbanzos, coliflor, broccoli, repollitos de Bruselas, repollo (verde o blanco), aceite de soja o alfalfa, espinaca, lechuga, espárragos, queso, café y avena.

La anticoagulación oral está **contraindicada** en el embarazo y en la lactancia, luego de una cirugía mayor reciente (en especial las oculares o del sistema nervioso central), en la insuficiencia hepática o renal moderada a severa, en la HTA maligna, ante evidencias o sospecha de sangrado y/o en pacientes con úlceras gastroduodenales activas.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA ANTICOAGULACION ORAL

La definición y ocurrencia de sangrados en los pacientes anticoagulados varía según los diferentes estudios considerados. Esta variabilidad podría deberse al uso de diferentes criterios para clasificar los tipos de sangrado.

Según un metaanálisis, la frecuencia promedio anual de sangrado fatal fue de 0,6%, la de sangrado mayor (sangrado intracraneal o que requiere la transfusión de cuatro o más unidades de sangre en 48 horas) fue de 3,0% y la de sangrado mayor y menor (todos los otros sangrados) en forma conjunta de 9,6%.

El riesgo de sangrado es aproximadamente tres veces mayor en los pacientes con intensidades altas de anticoagulación oral (RIN 3 a 4,5) que en los pacientes con intensidades más bajas (RIN 2 a 3). Generalmente, los sangrados ocurren por exceso de anticoagulante o por interacciones de éste con otras drogas. En los pacientes con FA el riesgo aumenta sustancialmente cuando la RIN es superior a 4.

Los **sitios más comunes de sangrado** son el tracto gastrointestinal y urinario, los tejidos blandos y la orofaringe. Más raros, aunque más graves, son los sangrados intracraneales y oculares o la necrosis cutánea. El sangrado intracraneal es más común en los pacientes con antecedentes de ACV isquémicos. El sangrado ocular, principalmente las hemorragias intraoculares masivas, se asocian con degeneración macular relacionada con la edad. La necrosis cutánea es una complicación rara que se observa entre el tercero y el octavo día de tratamiento y que consiste en lesiones secundarias a la trombosis de los capilares y las vénulas en la grasa subcutánea que se localizan habitualmente en las extremidades, las mamas, el tronco y el pene. Se cree que es producto de la inhibición que la warfarina produce sobre las proteínas antitrombóticas endoteliales S y C, vitamina K dependientes, y se observa principalmente en los pacientes con déficit congénito de estos factores.

Sin embargo recordamos que el mantenimiento de la anticoagulación oral dentro del rango terapéutico (RIN entre 2 y 3) disminuye en forma significativa el riesgo de sangrados, sin aumentar las complicaciones tromboembólicas.

EVALUACION ANTES DE INDICAR LA ANTICOAGULACION ORAL

El médico deberá evaluar si el paciente tiene factores de riesgo que aumenten la posibilidad de sangrados como los siguientes: **1)** Antecedente de sangrado gastrointestinales (la historia de úlcera gastroduodenal sin sangrado no aumenta dicho riesgo), **2)** Enfermedad cerebrovascular (la warfarina aumenta el riesgo de sangrado mayor en estos pacientes), **3)** Enfermedad cardíaca (en algunos pacientes con infarto de miocardio reciente o insuficiencia

cardíaca tratados con warfarina se ha observado un aumento en la incidencia de sangrados mayores), **4)** Insuficiencia renal, **5)** Cáncer y **6)** Alcoholismo (la ingesta importante de alcohol es un factor de riesgo independiente para tener un sangrado mayor). Existe controversia acerca de si la edad, el sexo o el antecedente de HTA aumentan el riesgo de sangrado en los pacientes anticoagulados. Conocer la RIN basal puede cambiar la dosis inicial indicada (ej. pacientes con hepatopatías) por eso por lo que hemos incluido como parte de la "evaluación inicial" del paciente con FA.

INDICACION PRACTICA DE LA ANTICOAGULACION ORAL

Para anticoagular a un paciente debe comenzarse con la dosis que se estima que requerirá para mantener un nivel óptimo de RIN.

Por lo general, la dosis diaria de warfarina necesaria para obtener una RIN de entre 2 y 3 es de 4 a 6mg, en una única toma diaria. En los pacientes de mayor edad se utilizan dosis más bajas (en los mayores de 70 años la dosis promedio es de 3 a 4mg/día). Pueden utilizarse comprimidos de 5mg de warfarina ó de 4mg de acenocumarol. Ambas drogas son equivalentes en su potencia anticoagulante (es decir, si se usa acenocumarol la dosis estándar también es de 4 mg por día).

No es necesario realizar una dosis de carga. A partir de las 48 horas de iniciado el dicumarínico se recomienda evaluar la RIN a diario hasta obtener dos estimaciones consecutivas en las que la RIN ya esté en el rango deseado.

Se comienza siempre con una dosis estándar: 5mg de warfarina o 4mg de acenocumarol y se evalúa la respuesta a las 48 horas. Si con la dosis inicial se logra llegar (y no pasar) a los valores deseados de rango en dos días consecutivos de control diario puede decirse que el paciente seguramente requerirá una dosis cercana a ésta y ya puede controlarse con menor frecuencia (dos a tres controles semanales durante los primeros 15 días y luego, un control cada cuatro a seis semanas). Si con la dosis inicial no se llega al rango (o se pasa de rango) hay que bajar o subir la dosis hasta encontrar la adecuada. Hay que esperar por lo menos tres a cuatro días antes de hacer modificaciones para permitir que el dicumarínico alcance su máximo efecto anticoagulante. La recomendación de estimar la RIN diariamente hasta llegar al rango no tiene por objeto ajustar la dosis día a día sino identificar precozmente a los pacientes que se salen rápidamente de rango y alcanzan intensidades altas de anticoagulación. Es importante tener en cuenta este concepto ya que, como se ha mencionado, el pico de acción de la warfarina se alcanza recién a las 72 a 96 horas de modificada la dosis. Es decir que si el paciente recibía 5mg por día de warfarina y, debido a que su RIN estaba baja la dosis fue aumentada, el efecto de esta modificación se hará evidente recién tres o cuatro días después (momento en que se logra el máximo efecto anticoagulante).

Una vez que el paciente tiene su RIN en rango, se recomienda realizar dos a tres controles semanales durante los primeros 15 días y luego, un control cada cuatro a seis semanas. El ajuste de la dosis (ya sea en más o en menos) se hace modificando el 10 al 20% de la dosis total semanal. Es decir, debe determinarse la dosis total que el paciente recibió en toda la semana y aumentar (o reducir) de a 10 a 20% del total. Esta modificación debe distribuirse durante toda la semana, utilizando fracciones de comprimidos (un cuarto, medio, tres cuartos) de una misma potencia para no confundir al paciente.

Algunos pacientes que reciben warfarina por tiempos prolongados presentan fluctuaciones inexplicables de la RIN a pesar de continuar con sus dosis habituales de anticoagulante. Cuando esto ocurre, antes de modificar la dosis deben descartarse cambios en la dieta, mala utilización de la medicación (adherencia o cumplimiento) uso de otras drogas que puedan interactuar con el anticoagulante y consumo de alcohol en exceso. En caso de ajustar la dosis, deberán realizarse controles más cercanos hasta estabilizar la RIN nuevamente. Sin embargo, la causa más frecuente de cambios de la RIN son las variaciones personales en la absorción y la disponibilidad de la droga.

Se encuentra en evaluación el automonitoreo con coagulómetros (similar al automonitoreo de la glucemia) pero aún los estudios de costo-efectividad son limitados, los aparatos deben ser evaluados y el entrenamiento de los pacientes es complejo. El cuadro 4 resume las recomendaciones para iniciar la anticoagulación.

Cuadro 4: pasos para el inicio de la anticoagulación oral.

- 1-Indicar 5mg de warfarina o 4mg de acenocumarol por día en una toma diaria (se debe comenzar con dosis inferiores en los ancianos).
- 2-Controlar la RIN a partir de las 48h.
- 3-Modificar la dosis (cada tres o cuatro días) aumentando o reduciendo un 10 a un 20% del total de la dosis semanal, distribuyendo el cambio en los siete días.
- 4-El objetivo es llevar la RIN a un valor entre 2 y 3.
- 5-Hasta llegar al valor deseado, repetir la estimación de la RIN diariamente (para detectar precozmente a los pacientes que alcanzan valores superiores a 3).
- 6-Luego de obtener dos controles consecutivos en rango, controlar dos a tres veces por semana durante los primeros 15 días.
- 7-Cuando esté estable controlar la RIN cada cuatro a seis semanas mientras dure la anticoagulación.

CONSEJO Y EDUCACION

Para que este tratamiento resulte exitoso es fundamental: **1)** Educar al paciente sobre sus beneficios y sus riesgos, **2)** Explicarle claramente la dosis que se utilizará y cómo deberán realizarse los controles con dosajes de la RIN, **3)** Informarle la importancia de no utilizar nuevas drogas sin realizar una consulta médica previa (puede ser telefónica) y sobre la utilidad de mantener una dieta con aportes regulares de vitamina K y **4)** Instruirlo sobre cómo actuar ante la aparición de sangrados. Es recomendable reforzar la información verbal con instructivos escritos.

La educación del paciente incluye la transmisión de los siguientes consejos: **1)** Llevar algún elemento que lo identifique como anticoagulado, **2)** Usar cepillos dentales blandos, **3)** Utilizar máquinas de afeitar eléctricas, **4)** Evitar el consumo agudo o crónico de alcohol, **5)** No recibir inyecciones por vía intramuscular o subcutánea profunda, **6)** Utilizar un método anticonceptivo seguro para evitar el embarazo, **7)** Evitar actividades (deportes, oficios, etc.) que puedan predisponer a traumatismos y a sangrados.

La decisión de anticoagular a un paciente implica disponer de un laboratorio confiable y de una buena accesibilidad del paciente al sistema de salud y al médico (para consultas, controles, evaluación de los efectos adversos, etc.). Por otro lado, la anticoagulación oral implica algunos cambios en el estilo de vida del paciente (medicación diaria, controles frecuentes, precauciones ante situaciones que puedan resultar traumáticas, etc.) que deben tenerse en cuenta y explicitarse en la consulta ya que sin la participación y responsabilidad del paciente será imposible que resulte exitosa.

MANEJO DE LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS QUE PRESENTAN SANGRADOS

El manejo adecuado de los sangrados en los pacientes anticoagulados se basa en considerar dos aspectos fundamentales: la intensidad del sangrado y la intensidad de la anticoagulación.

Si el sangrado es leve, el paciente se encuentra en buen estado general y la RIN está en rango puede optarse por continuar con la anticoagulación mientras se investiga el origen del sangrado (ver luego). Esta conducta es aceptable siempre y cuando el paciente sea confiable y tenga una buena accesibilidad al sistema de salud. Si el sangrado es severo, deberá utilizarse vitamina K en una dosis

de 10mg administrada por vía subcutánea o endovenosa (en el caso de optar por esta última vía deberá administrarse diluida y en forma lenta, en 10 ó 20 minutos, para evitar las reacciones de anafilaxia). Cuando se utiliza vitamina K debe controlarse la RIN a las seis a ocho horas y, de ser necesario, puede repetirse la vitamina K cada 12 horas. Si el sangrado pone en riesgo la vida del paciente o la RIN es superior a 20, deberá administrarse vitamina K (en igual dosis y vía que la mencionada previamente) asociada a plasma fresco congelado (15mL/kg) o a un concentrado protrombínico de factores II, V, IX y X (50U/kg). Estos pacientes deben internarse para su tratamiento y control posterior.

Una vez controlado el sangrado deberá buscarse la causa que lo originó. Para esto es fundamental **descartar lesiones ocultas** (principalmente gastrointestinales o urinarias) sobre todo cuando la RIN se encuentra dentro del rango terapéutico. Según diferentes estudios, el 42% de los sangrados mayores y el 34% de los menores que se producen con la RIN en rango normal son secundarios a úlcera péptica, divertículos, cáncer de colon, cáncer de próstata, tumores renales y litiasis renal.

MANEJO DE LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS CON RIN ELEVADA (FUERA DE RANGO)

Las conductas a seguir varían en función del valor de la RIN.

Si ésta se encuentra fuera de rango pero es menor a 6 puede omitirse o reducirse la siguiente dosis de ACGO. Una vez recuperado el rango terapéutico se restablece la dosis habitual (o se reduce si no se encuentra una causa clara por la que pudo haberse modificado la RIN).

Si la RIN es mayor a 6 pero menor a 10 pueden adoptarse dos estrategias: a) Suspender una o dos dosis y luego reducir la dosis de mantenimiento o b) Indicar 3 a 5mg de vitamina K subcutánea y medir la RIN a las 24 horas. Si la RIN permaneciera elevada a las 24 horas puede administrarse una dosis adicional de vitamina K. La Warfarina puede reincorporarse cuando la RIN vuelva a estar en rango terapéutico.

Si la RIN es mayor a 10 y el paciente no presenta un sangrado grave, puede administrarse 3 a 5mg de vitamina K subcutánea y suspender las dos dosis siguientes de Warfarina o bien medir la RIN a las seis u ocho horas. Si aún la RIN está fuera de rango, debe repetirse la dosis de vitamina K.

Cuando **la RIN es mayor a 20** se asume que el paciente tiene una intoxicación y se procede como si tuviera un sangrado severo.

Siempre que la RIN está elevada y fuera de rango hay que evaluar cuál fue el motivo de la alteración. A pesar de que la principal causa de modificación de la RIN es la variación interpersonal, existen otras causas que es preciso descartar. Las más comunes son: la ingesta de fármacos, alcohol o de alimentos ricos en vitamina K, la aparición de una enfermedad aguda o de fiebre, o bien un error del laboratorio.

MANEJO DE LOS PACIENTES ANTICOAGULADOS QUE DEBEN OPERARSE O SOMETERSE A UN PROCEDIMIENTO MENOR

El riesgo de sangrado de los pacientes anticoagulados que van a someterse a intervenciones quirúrgicas o a procedimientos diagnósticos depende de su edad, de la presencia de comorbilidades, del tipo de intervención realizada, del uso concomitante de otras drogas y de la estabilidad de la anticoagulación. Una cirugía prolongada y compleja tiene mayor riesgo de sangrado que una corta, simple y menor.

Además, se debe considerar el riesgo tromboembólico por lo cual se indicó la anticoagulación.

Si bien no existe consenso sobre las conductas a seguir, existen tres opciones posibles:

1) Suspender la warfarina cuatro ó cinco días antes de la cirugía y reemplazarla por altas dosis de heparina subcutánea. La dosis media de heparina es de 17.500 UI cada 12 horas y el control de la anticoagulación se realiza mediante la estimación del KPTT, cuyo valor deber ser 1,5 a 2,5 veces superior al inicial. Cuando el paciente ingresa al hospital la heparina puede administrarse por vía endovenosa y se discontinúa tres horas antes de la intervención, esperando que el efecto anticoagulante desaparezca en el momento de la cirugía. También es posible indicar la heparina por vía subcutánea y suspenderla 12 a 14h previas a la intervención para que suceda lo mismo al momento de operar. Esta opción es la indicada, por ejemplo, en pacientes con FA y válvula protésica o de alto riesgo o en cualquier caso en que la anticoagulación deba suspenderse por más de una semana.

2) Reducir la intensidad de la ACGO disminuyendo la dosis de warfarina en los cuatro o cinco días previos a la intervención para llegar a la cirugía con una RIN de 1,5. Esta conducta, en la que no se suspende sino que se disminuye la dosis de warfarina, ha sido

evaluada en estudios aleatorizados de cirugías ginecológicas y ortopédicas. La warfarina puede reiniciarse en el postoperatorio. Esta conducta sólo es válida cuando el riesgo de tener al paciente con una RIN de 1,5 no es muy alto (si, por ejemplo, el paciente tiene una válvula protésica o antecedentes de ACV trombótico deberá usarse la primera opción).

3) Suspender la anticoagulación por una semana, como máximo, sin reemplazarla por heparina. Esto podría hacerse en pacientes con FA no valvular de bajo o intermedio riesgo anual de ACV (según el consenso expertos).

Cuando un paciente anticoagulado debe operarse pueden usarse tres conductas: suspender la ACGO e indicar heparina, reducir la intensidad de la ACGO o suspender hasta una semana la ACGO sin reemplazo de heparina. Esta última opción es la más cómoda y razonable cuando el paciente de bajo riesgo embólico que debe someterse a un procedimiento menor (extracción dentaria, endoscopia, biopsia de piel, etc.).

Nora Gimpel. [Assistant Professor, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Department of Family and Community Medicine]

Bibliografía recomendada

- Ansell J. Long-term patient self-management of oral anticoagulation. Arch Intern Med 1995; 155: 2185-2189.
Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 2001;119:122S-31S.
Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. Chest 1998; 114:579S-589S.



Gentileza Secretaría de Turismo de La Nación