



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

ANTICOAGULACIÓN



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontología

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

ANTICOAGULACIÓN

Coordinador

Dr. Pedro Gil Gregorio

Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG).

Jefe de Servicio de Geriatria.

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Autores

Dra. Cristina Bermejo Boixareu

*Geriatra. Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid.*

Dr. Juan Carlos Durán Alonso

*Médico especialista en Geriatria. Hospital Juan Grande.
Jerez de la Frontera. Cádiz.*

Dra. Isabel Lozano Monatoya

Geriatra. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Dra. Eva Pastor Vicente

Geriatra. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Dra. Elena Romero Pisonero

Geriatra. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

Dr. Fernando Veiga Fernández

*Servicio de Geriatria. Hospital Universitario Lucus Augusti.
Lugo.*

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-200-4
Depósito Legal: M-40350-2012

INDICE

■ Prólogo	7
■ Trombosis y envejecimiento. Epidemiología y factores de riesgo	9
• Coagulación sanguínea	9
• Fibrinólisis	11
• Cambios asociados al envejecimiento en el proceso de coagulación y fibrinólisis	11
• Trombosis venosa	13
• Epidemiología de fenómenos tromboembólicos	14
• Factores de riesgo	15
• Fibrilación auricular. Un factor de riesgo de eventos tromboembólicos cerebrales	18
■ Enfermedad tromboembólica venosa	21
• Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa	21
• Manejo de la trombosis venosa profunda	26
• Manejo de tromboembolismo pulmonar	30
• Duración de tratamiento anticoagulante	33
■ Tratamiento anticoagulante en patología neurovascular	37
• Prevención primaria	38
• Anticoagulación y fibrilación auricular	41
• Prevención secundaria	45
• Tratamiento anticoagulante	46

Anticoagulación en el anciano. Presente y futuro	55
• Introducción	55
• Evidencias del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso y en la prevención del ictus en la fibrilación auricular	56
• Prevención del ictus en la fibrilación auricular (FA)	59
• Aspectos pendientes de los nuevos anticoagulantes	61
• Conclusiones	63

Prólogo

Dr. Pedro Gil Gregorio

Presidente de la SEGG.

*Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Clínico Universitario San Carlos.
Madrid*

La enfermedad tromboembólica arterial y venosa analizada conjuntamente es, sin duda, la mayor causa de morbi-mortalidad e ingreso hospitalario en la segunda mitad de la vida, y su incidencia y prevalencia aumenta progresivamente con la edad.

En personas de edad avanzada se ha observado un aumento de algunos factores de la coagulación, disminución de la antitrombina y descenso de los activadores del plasminógeno. Todas estas alteraciones favorecen una mayor tendencia a la fibrinoformación y una disminución de la fibrinólisis. Estos datos, unidos a la progresiva inmovilidad y a la mayor estasis sanguínea, condiciona un aumento de tromboembolismo venoso. Las lesiones arterioescleróticas y la mayor frecuencia de fibrilación auricular favorecen el aumento de trombosis y embolismo arterial.

La tríada de Virchow sigue teniendo vigencia como los elementos patogénicos de la enfermedad tromboembólica. La intensidad como elementos inductores es diferente en patología arterial, o venosa. En la patología arterial, una lesión vascular, como puede ser la rotura de una placa de

ateroma, condiciona en un principio la formación y activación de los agregados plaquetarios, y sobre ellos se formará el trombo de fibrina. En la trombosis venosa, la estasis sanguínea junto con un estado de hipercoagulabilidad, son los factores determinantes de la fibrinoformación.

En la prevención y tratamiento de la enfermedad trombótica se han usado fundamentalmente tres tipos de fármacos: fármacos antiagregantes que inhiben la función plaquetaria, fármacos anticoagulantes que inhiben la coagulación sanguínea y fármacos fibrinolíticos que activan el mecanismo de la fibrinólisis. La edad cronológica no es, por sí sola, contraindicación para ningún tipo de tratamiento antitrombótico. En algunos casos se precisará la utilización conjunta de más de un fármaco antitrombótico y también la intervención sobre factores reológicos o la corrección de anomalías anatómicas para controlar la enfermedad trombótica.

La reacción adversa a medicamentos son una causa importante de morbilidad y mortalidad, y su incidencia máxima se produce en pacientes mayores de 60 años. Entre los factores

de riesgo para estas reacciones se encuentra la edad, la pluripatología, la presencia de factores psicosociales, el factor del médico proscriptor y, sobre todo, los factores farmacológicos. Entre los fármacos productores de reacciones adversas tanto a nivel hospitalario como a nivel residencial destacamos: dioxina, aspirina, hipnóticos sedantes, hipoglucemiantes y anticoagulantes.

Por todas las circunstancias anteriormente descritas parece oportuno que desde la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología se decida realizar una *Guía de Buena Práctica Clínica sobre la Anticoagulación* en el anciano, sobre todo en un momento en que comienzan a aparecer nuevos fármacos que dan nuevas oportunidades a un número importante de pacientes ancianos crónicos y pluripatológicos.

En el primer capítulo se hace una aproximación real a la magnitud del problema. Se aportan datos de epidemiología descriptiva y analítica, es decir, se analizan los principales factores de riesgo en el grupo etario que corresponde a la Geriátría.

El segundo capítulo se centra en la enfermedad tromboembólica venosa, cuya incidencia es claramente superior en el anciano. La edad es un factor de riesgo independiente, pero además, las enfermedades con demostrado riesgo tromboembólico son más frecuentes en este sector de población. Las manifestaciones clínicas suelen y pueden ser atípicas y el diagnóstico más difícil.

El tercer capítulo nos aproxima a la enfermedad trombótica arterial centrada en el sistema nervioso central. El ictus es la primera causa de incapacidad residual. Al alterar las funciones motoras, sensitivas, cognitivas y de comunicación, provocará una importante variación de las interacciones sociales.

En el último capítulo se exponen las opciones terapéuticas, tanto las antiguas como las nuevas opciones que han mejorado de una forma definitiva el perfil del paciente usuario de anticoagulación. El área de la anticoagulación es posiblemente una de las grandes líneas de avances terapéuticos.

Trombosis y envejecimiento.

Epidemiología y factores

de riesgo

Dr. Juan Carlos Durán Alonso

Médico especialista en Geriatria.

Hospital Juan Grande. Jerez de la Frontera. Cádiz

Coagulación sanguínea

El fenómeno de la coagulación sanguínea es un mecanismo fisiológico de defensa que, a través de un proceso inflamatorio y cicatricial, protege al endotelio vascular cuando sufre una lesión, siendo imprescindible para asegurar el correcto funcionamiento de nuestro aparato circulatorio. Consta de varias fases:

- En primer lugar, cuando existe una lesión en algún punto de nuestro territorio vascular, se produce un fenómeno de vasoconstricción, al estimularse la musculatura lisa vascular, favoreciendo la estasis sanguínea local y el inicio de las otras fases de la coagulación.
- Participación de las plaquetas. Son células anucleadas que circulan en la sangre periférica, responsables de realizar la hemostasia primaria, al generar un trombo plaquetario que activa al resto de los componentes sanguíneos de la coagula-

ción, sirviendo de sustrato para el trombo de fibrina.

Primero las plaquetas tienen la capacidad de adherirse al endotelio expuesto en el punto de lesión del lecho vascular. En dicho mecanismo de adhesión plaquetaria participan las glucoproteínas Ib/IX y Ia/IIa de la membrana plaquetaria, junto al factor de Von Willebrand existente en el subendotelio y en el plasma sanguíneo. En esa unión, la plaqueta cambia su forma discoide por una forma más esférica y emite pseudópodos que aseguran el mayor agarre al endotelio, formando una monocapa de plaquetas adheridas.

En segundo lugar se produce la agregación plaquetaria, formándose agregados de plaquetas entre sí, con las ya fijadas al endotelio. En este fenómeno participa la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria, que, en presencia de calcio, se une al fibrinógeno formando puentes interplaquetarios. El calcio es funda-

mental en esta fase, ya que favorece la contracción de las plaquetas, y la liberación del contenido de los gránulos plaquetarios: ADP, ATP, serotonina y factores de coagulación y de crecimiento que favorecen la proliferación de células musculares lisas de la pared vascular.

- Coagulación sanguínea; formación de fibrina. En esta fase, además de la participación de las plaquetas, los leucocitos y las células endoteliales, los protagonistas son una serie de proteínas plasmáticas que, encontrándose habitualmente en el plasma de forma inactiva, sufren fenómenos proteolíticos, transformándose en sustancias activas que participan en cascada en la transformación de una proteína plasmática soluble (el fibrinógeno) en otra insoluble (la fibrina), gracias a la acción de la trombina, formada a partir de la protrombina, generándose así un coágulo de fibrina, con depósito de leucocitos en la zona dañada, produciéndose un proceso inflamatorio que termina en la cicatrización de la lesión endotelial.

Conocemos dos vías diferentes de coagulación: la intrínseca, que se inicia con la activación del factor XII al contactar con el endotelio dañado, que al activarse activa al XI y ambos activados lo hacen al IX, el cual con el VIII activado son capaces de activar al factor X. Y la vía extrínseca, que se activa al contactar la sangre con los

tejidos dañados, generándose factor tisular que forma un complejo con el factor VII, el cual, activado y en presencia de calcio, activa al factor X. Así pues, el factor X juega un papel central en la cascada de la coagulación, activándose por ambas vías, y participando en la vía final común, al convertir el factor X activado (Xa) la protrombina en trombina, en presencia de calcio, fosfolípidos y factor Va, que actúa como cofactor.

Hoy sabemos que todo este proceso de la cascada de la coagulación se desarrolla en tres fases: una primera fase de iniciación, donde se producen pequeñas cantidades de trombina, que sirve de iniciadora de una segunda fase de amplificación, donde la trombina generada transmite una señal procoagulante, activando los factores V, VIII y IX, y el complejo formado por los factores VIIIa, IXa, el calcio y los fosfolípidos de membrana, llamado complejo tenasa, induce en la superficie de las plaquetas la activación del factor X. El factor Xa, junto al factor Va y el calcio, forma el complejo protrombinasa, siendo ambos complejos los que catalizan la conversión de protrombina en trombina. Y en una última fase de propagación, la activación de las plaquetas producen grandes cantidades de trombina, que convierte el fibrinógeno en fibrina, necesaria para la formación de un coágulo estable. Esta fase requiere la participación del factor XIII, conocido como factor estabilizador de fibrina (1, 2).

Fibrinolisis

La fibrinolisis es el mecanismo fisiológico que disponemos para destruir la fibrina formada durante el proceso de coagulación, participando así en el mantenimiento de la integridad del aparato circulatorio.

Al igual que ocurre con la coagulación, existe una proteína sérica: el plasminógeno, sintetizada fundamentalmente en hígado y riñón, que circula en el plasma de forma inactiva, precisando ser activada a plasmina. Dicha activación se puede producir también por dos vías: la intrínseca, iniciada por el factor XII de la coagulación; y la extrínseca, mediante el factor activador de plasminógeno tisular (t-PA) y la urokinasa (UK). De ellos, el principal activador del plasminógeno es el activador tisular t-PA, que se libera por las células endoteliales, siendo poco potente de forma libre, pero muy activo en presencia de fibrina. La urokinasa es el activador fisiológico de la fibrinolisis en los conductos excretores de nuestro organismo, sobre todo en el renal. Procede de la activación de la prourokinasa, también en presencia de fibrina.

Frente a estos sistemas activadores, también disponemos de sistemas inhibidores de la fibrinolisis. Son un conjunto de proteínas séricas, como los inhibidores de la plasmina: la antiplasmina de acción rápida y la alfa2-macroglobulina de acción más lenta;

los inhibidores del activador tisular del plasminógeno: PAI, de los que se conocen dos tipos, 1 y 2. Y el inhibidor de la fibrinolisis activable por la trombina: TAFI, carboxipeptidasa, que se activa por el complejo trombina-trombomodulina, precisando amplias concentraciones de trombina.

Por tanto, nuestro organismo dispone de complejos sistemas que se activan e inhiben para reparar cualquier agresión que sufran nuestros vasos del sistema circulatorio, y posteriormente ir destruyendo el tapón reparador; evitándose a su vez el riesgo de hemorragia al convertirse en elementos inactivos por las moléculas inhibidoras (1, 2).

Cambios asociados al envejecimiento en el proceso de coagulación y fibrinolisis

En los ancianos existe una mayor tendencia a la fibrinoformación y una disminución de la fibrinolisis, lo cual, junto a la propensión a una menor movilidad con tendencia a la estasis sanguínea, favorece el desarrollo de fenómenos trombóticos.

En un estudio publicado por Brandes se analizan los cambios asociados al envejecimiento en el endotelio vascular, concluyendo que los ancianos tienen un descenso de la luz capilar, por un mayor engrosamiento tanto de la capa íntima como de la capa media de la pared vascular, aumentando la rigi-

dez de la misma. Igualmente sabemos que la función endotelial se deteriora con la edad, siendo el fenómeno que más se altera la respuesta vasoconstrictora o vasodilatadora ante diferentes estímulos, como consecuencia de una alteración edad-dependiente de la enzima óxido nítrico sintetasa. También se ha objetivado que con el envejecimiento se altera la capacidad regenerativa del endotelio ante cualquier tipo de lesión, con un incremento hacia la apoptosis de las células endoteliales (3).

Por otra parte, autores como Franchini (4) y Mari (5) han estudiado los cambios producidos en la hemostasia con el envejecimiento. No se han objetivado cambios cuantitativos, ni siquiera en el tamaño de las plaquetas asociadas al proceso de envejecimiento, pero sí un aumento en la adhesividad de las plaquetas por una mayor respuesta al ADP, ya que la capacidad del colágeno endotelial para adherirlas se ve reducida, y una disminución en la retracción del coágulo.

Los niveles plasmáticos de fibrinógeno aumentan con la edad, tanto en hombres como en mujeres, encontrándose actualmente bien establecida la importancia del fibrinógeno como factor de riesgo vascular independiente. También se han objetivado, comparando controles de ancianos sanos (mayores de 75 años) con jóvenes sanos, cifras elevadas de niveles plasmáticos de factores de coagulación como el VII, el VIII y el factor de

Von Willebrand. Los autores analizan que son los cambios asociados al envejecimiento, que pueden deberse al efecto de un mal estilo de vida, con dieta, tabaco, sedentarismo y cambios hormonales acontecidos sobre todo en la mujer con la menopausia, los que influyen de manera más acusada en población con una base genética tendente a la hipercoagulabilidad (4) (tabla 1).

En un estudio realizado por Mari *et al.* en una población centenaria (6), se observó que la enfermedad trombótica aumentaba con la edad, pudiendo ser la hipercoagulabilidad la base de la misma. En él se encontraron niveles plasmáticos elevados de proteínas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor VIII, y lo más importante: de factor X activado, punto crucial en las dos vías de la cascada de la coagulación, y principal activador de la protrombina en trombina.

Además de estos cambios específicos, la población geriátrica puede sufrir otros problemas que favorezcan los fenómenos trombóticos. Así, es bien conocido el fenómeno de fragilidad capilar, con aparición de hematomas espontáneos por mayor fragilidad del endotelio vascular.

Es un grupo etario que puede sufrir trastornos adquiridos de la coagulación por déficit de síntesis de factores dependientes de la vitamina K, bien por hepatopatías, bien por disminución en las tasas de vitamina K plasmáticas por falta de aporte die-

Tabla 1. Cambios en la hemostasia asociados al envejecimiento.

FACTORES DE COAGULACIÓN	
Fibrinógeno	Aumentado.
Factor V	Aumentado.
Factor VII	Aumentado.
Factor VIII	Aumentado.
Factor IX	Aumentado.
Factor XIII	Aumentado.
PROTEÍNAS ANTICOAGULANTES	
Antitrombina III	Aumentado en mujeres/disminuido en varones.
Proteína C	Aumentado en mujeres/sin cambios en varones.
Proteína S	Aumentado en mujeres/sin cambios en varones.
Inhibidor tisular	Aumentado en mujeres/disminuido en varones.
PROTEÍNAS FIBRINOLÍTICAS	
Plasmina	Disminuido.
Dímero-D	Aumentado.

Tomado de: Franchini et al. (4).

tético o por falta de absorción intestinal, por alteraciones de la mucosa intestinal o déficit de sales biliares (4).

Trombosis venosa

Los trombos venosos son depósitos intravasculares compuestos por fibrina y elementos sanguíneos: hematíes, leucocitos y, sobre todo, plaquetas, que se sitúan en la superficie de los vasos, pudiendo generar la obstrucción de los mismos, o su ruptura y desplazamiento a otro lugar: tromboembolismo.

Se requieren tres condiciones principales para el desarrollo del mismo: una anomalía en la pared del vaso, cambios en las condiciones he-

modinámicas y una alteración en los componentes sanguíneos.

La edad avanzada supone por tanto un factor de riesgo para el desarrollo de trombos, al producirse, como ya hemos comentado, cambios con el envejecimiento que producen lesiones degenerativas vasculares, aumentando la estasis sanguínea por menor movilización, y alterarse el equilibrio homeostático, por existir una mayor tendencia a la fibrinoformación y una disminución de la fibrinólisis.

Sobre esa base, determinadas circunstancias médicas o quirúrgicas pueden actuar como factores de riesgo que favorecen el desarrollo de trombos en el territorio venoso (1).

Epidemiología de fenómenos tromboembólicos

A pesar de los avances realizados en su conocimiento y prevención, la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) continúa siendo un importante problema de salud pública debido a su elevada incidencia, morbi-mortalidad y consumo de recursos sanitarios. Actualmente, constituye la causa de muerte evitable más frecuente en los hospitales, y solo el tromboembolismo pulmonar (TEP) supone más de 1.200 ingresos anuales en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Una de cada 10 muertes en el medio hospitalario se debe a ETV, que en el 75% de los casos sucede en pacientes no quirúrgicos. La mayoría de estas muertes son súbitas o en las primeras 2 horas antes de que el tratamiento pueda ser instaurado de modo efectivo (7). En reciente publicación sobre el tratamiento del embolismo pulmonar sintomático, estudio EINSTEIN, se estima una incidencia anual de tromboembolismo pulmonar en 70 casos por 100.000 habitantes (8).

En el Reino Unido, en 2005, se estimó que 25.000 personas mueren en el hospital por sufrir tromboembolismo venoso (TEV), incluyendo a todos los pacientes hospitalizados para recibir atención médica y cirugía. A pesar de que el uso de las medidas de profilaxis de TEV en pacientes hospitalizados ha sido ampliamente extendido, un estudio del Reino Unido sugirió que

el 71% de los pacientes evaluados con nivel de riesgo medio o alto de desarrollar trombosis venosa profunda no recibió ningún tipo de profilaxis de la TEV mecánica o farmacológica (9).

Y en Estados Unidos, en estudios publicados en 2001 y 2002, estiman una incidencia de TEV del 1 por 1.000, con una prevalencia de 200.000 nuevos casos al año. De ellos, el 30% fallece en los 30 primeros días, muchos de ellos por muerte súbita atribuible a tromboembolismo pulmonar. El 30% de los supervivientes desarrolla un nuevo episodio recurrente de tromboembolismo venoso (10-11).

Los pacientes que han sufrido un episodio trombótico tienen mayor riesgo de recurrencia. Así, en un metaanálisis recientemente publicado por Douketis, en el que analizaron 2.554 pacientes con ingreso hospitalario por tromboembolismo pulmonar tras episodio de trombosis venosa profunda, con un seguimiento medio de 27 meses, la incidencia de recurrencias al primer año fue del 5,3% (95% IC entre 4,1 y 6,7%) en varones y 9,5% (95% IC entre 7,9 y 11,4%) en mujeres; aumentando la incidencia de recurrencias a los 3 años a un 9,1% en varones y a un 19,7% en hombres, concluyendo que los hombres tienen un mayor riesgo de recurrencia con *hazard ratio* de 2,2. Cuando ajustan las incidencias en mujeres que han seguido tratamiento hormonal sustitutivo, aprecian que se aumenta el riesgo, mayor que en hombres (12).

Dentro del territorio venoso, la localización más frecuente de los episodios trombóticos tiene lugar a nivel distal, en región sural, siguiéndole en frecuencia la femoro-poplítea y con menor frecuencia a nivel proximal, íleo-cava. Aunque menos frecuentes en estos territorios proximales, presentan un mayor riesgo de desprendimiento trombótico, provocando tromboembolismos pulmonares. Las venas pélvicas, renales o de extremidades superiores también pueden producir fenómenos trombóticos, aunque con menor frecuencia, salvo que exista manipulación sobre la misma, con colocación de catéteres venosos centrales o marcapasos (13).

En un metaanálisis publicado por Dentali, estudia la variación estacional y mensual de aparición de episodios de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. Analizan un total de 17 estudios, incluyendo más de 35.000 pacientes, encontrando una mayor incidencia durante el invierno, siendo enero el mes de mayor incidencia de este tipo de episodios (14).

■ Factores de riesgo

La edad avanzada es el más importante, con crecimiento exponencial de los episodios trombóticos en mayores de 70 años, donde se estima una incidencia de 0,4% episodios/año. En los pacientes que ya han sufrido un episodio trombótico, se duplica el riesgo de poder repetirse.

La cirugía es uno de los factores de riesgo mejor determinados, estratificándose los diferentes tipos de cirugía según el grado de riesgo implícito en el desarrollo de complicaciones tromboembólicas.

Así, la cirugía ortopédica o traumatológica mayor en caderas y rodillas y los politraumatizados son considerados de alto riesgo. La cirugía de cadera y rodilla afecta sobre todo a población geriátrica. La fractura de cadera es una de las complicaciones más frecuentes de la población anciana, siendo sus principales circunstancias de riesgo la base osteoporótica y la inestabilidad de la marcha, que genera caídas de repetición. Ocurre con frecuencia en pacientes con deterioro cognitivo y demencia. Por otra parte, la cirugía programada de recambio articular tanto en caderas como en rodillas suele ocurrir en población anciana con artrosis degenerativa en fase avanzada. Es frecuente que se trate de una población por lo general obesa, y con escasa movilidad previa, lo que aumenta el riesgo de trombosis.

Una revisión sistemática publicada en enero 2012 en *JAMA*, presenta los resultados de un metaanálisis, donde se analizan 47 estudios centrados en la incidencia de fenómenos tromboembólicos en posoperatorios de artroplastias de cadera y de rodilla. Sobre un total de 44.844 pacientes, el 1,09% de los operados de prótesis de rodilla, y el 0,53% de los que se les realizaba

recambio articular de cadera, habían presentado en su posoperatorio un episodio trombótico; la incidencia de tromboembolismo pulmonar fue de 0,27% en artroplastia de rodilla y de 0,14% en caderas. Realizan los autores las reflexiones de que, a pesar de que las medidas protocolizadas de prevención de riesgo de tromboembolismo con los fármacos pertinentes han reducido la incidencia de estos episodios, continúan produciéndose, siendo imprescindible mantener las medidas ajustando las dosis en función del riesgo (15).

Igualmente se considera de riesgo mayor la cirugía abdominal, urológica y ginecológica, la cirugía coronaria y la neurocirugía, sobre todo las intervenciones que requieren anestesia general y son de una duración superior a 1 hora, precisando un posoperatorio con reducida movilidad (9).

Por otra parte, se considera cirugía de bajo riesgo a las pequeñas intervenciones, como la artroscopia de rodilla, la resección transuretral de próstata y la ginecológica por vía vaginal.

En cuanto a las enfermedades médicas, existen diferentes publicaciones donde se analiza el riesgo.

La primera tabla para calcular el riesgo fue publicada por Wells *et al.*, en *Lancet* (16) (tabla 2). Destacan actualmente entre los diferentes métodos para el cálculo del riesgo de ETV por enfermedades médicas, la guía *Pretemed*, elaborada por las Sociedades Andaluzas de Medicina Interna y Medicina Familiar, con la colaboración de diferentes Sociedades Nacionales de Medicina Interna y Hematología (7) (tabla 3). Se realizó una primera versión en 2003, que ha sido posteriormente actualizada en 2007, basada en las

Tabla 2. Modelo de test clínico para predecir riesgo de trombosis venosa profunda.

1	Cáncer activo (tratamiento previo en 6 meses o en cuidados paliativos).
1	Paresia, parálisis e inmovilidad en una extremidad.
1	Inmovilismo en cama por más de 3 días o cirugía mayor hasta hace 4 semanas.
1	Dolor e inflamación localizados en el trayecto del sistema venoso profundo.
1	Piernas edematizadas.
1	Edemas maleolares de más de 3 cm.
1	Presencia de venas superficiales colaterales.
- 2	Otras alternativas diagnósticas más probables que la trombosis venosa profunda.

Estratificación del riesgo: alto riesgo si presenta 3 puntos o más; riesgo moderado: entre 1 y 2 puntos; bajo riesgo: 0 puntos.

Tomado de: Wells PS, Anderson DR *et al.* *Lancet* 1997; 350:1795-8 (14).

Tabla 3. Cálculo del riesgo de enfermedad tromboembólica en procesos médicos e indicaciones de profilaxis. Guía Pretemed 2007 (7).

	1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio. Viaje en avión > 6 horas.	Enfermedad inflamatoria intestinal activa. Infección aguda grave. Insuficiencia cardíaca grado III. Neoplasia activa.	ACVA con parálisis de miembros inferiores. Infarto agudo de miocardio. Insuficiencia cardíaca grado IV. EPOC descompensado. Mieloma en quimioterapia. Traumatismo en MMII.
Procesos asociados	Diabetes mellitus. Hiperhomocisteinemia. Infección por VIH. Parálisis de MMII. Trombosis venosa superficial previa.	Síndrome nefrótico. Trombofilia. Trombosis venosa profunda previa. Vasculitis.	
Fármacos	Anticonceptivos hormonales. Antidepresivos. Antipsicóticos. Inhibidores de la aromatasas. Tamoxifeno/raloxifeno. Terapia hormonal sustitutiva.	Quimioterapia.	
Otros	Catéter venoso central. Edad > 60 años. Obesidad: IMC > 28. Tabaquismo > 35 cigarrillos/día.	Encamamiento > 4 días.	

El riesgo ajustado se calcula sumando los pesos de los distintos procesos precipitantes (azul medio) + suma de pesos de otras circunstancias (azul fuerte).

Entre 1-3 recomiendan medidas físicas, con 4 se sugiere profilaxis y > 4 se recomienda profilaxis con HBPM.

evidencias científicas y poniéndose especial énfasis en cuantificar las situaciones médicas de riesgo de ETV, adjudicándole un peso específico, de forma que un peso > 5, supone un riesgo de ETV > 30%. Los factores de riesgo son aditivos, de forma que la coincidencia de varios de ellos va aumentando el riesgo de ETV.

En dicha guía se elaboró un listado de factores con riesgo de incidencias de ETV y ponderación del riesgo, unos actúan como factores precipitantes y otros como factores asociados, que por su interés en el campo de la geriatría, destaco:

- Hábitos y estilo de vida: hábito tabáquico (fumar más de 35 cigarrillos/

- día): riesgo 0,3 con peso 1, y encamamiento mayor de 4 días en ancianos (peso 2). Así como la obesidad (con IMC > 30).
- Ingesta de fármacos que aumentan el riesgo, y cuyo consumo es frecuente en la población anciana: antidepresivos, antipsicóticos, como el haloperidol, tamoxifeno, raloxifeno, terapia hormonal sustitutiva, e inhibidores de la aromatasa (peso ajustado de 1 para cada uno de ellos).
 - Colocación de marcapasos o vía venosa central (1 peso).
 - Accidente vasculocerebral agudo, con parálisis de un miembro inferior aumenta el riesgo de trombo-sis a un 75 por 1.000, con un peso ajustado de 3.
 - Infarto agudo de miocardio, con riesgo de 80 por 1.000 y peso de 3.
 - Insuficiencia cardiaca congestiva, en función del grado de la NYHA; la clase III aumenta el riesgo un 20 por 1.000, subiendo a un 217 y de un 2 a un 3 de peso si pasa a la clase IV (disnea de reposo).
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con descompensaciones graves aumenta un 100 por 1.000, con un peso de 3.
 - El síndrome nefrótico.
 - El cáncer, sobre todo si hay metástasis o recibe quimioterapia, siendo mayor en pulmón y en mama.
 - Las enfermedades mieloproliferativas, como el mieloma múltiple,
- aumentando el riesgo si está con quimioterapia.
- Las infecciones agudas y la infección por VIH.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal en fase activa.
 - Las vasculitis, sobre todo la enfermedad de Bechet y la granulomatosis de Wegener.
 - Trombofilias, con déficit de factores VIII, V, proteína C o S, déficit de antitrombina y presencia de anticuerpos antifosfolípidos.
 - La diabetes mellitus y la hiperlipoproteinemia A.
- El riesgo ajustado se calcula sumando los pesos de los distintos procesos precipitantes más la suma de pesos de otras circunstancias. Entre 1 y 3 recomiendan medidas físicas, con 4 se sugiere profilaxis y si suman más de 4 se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (ver tabla 3).

Fibrilación auricular. Un factor de riesgo de eventos tromboembólicos cerebrales

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente, siendo la población geriátrica la que sufre con mayor frecuencia esta arritmia, factor este que justifica el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de la

fibrilación auricular. En un estudio epidemiológico se observó que la incidencia anual de fibrilación auricular era de un 6,7% en el grupo de edad menor de 60 años, aumentando hasta un 36,2% en los mayores de 80 años (19). Influye en ello tanto el proceso de envejecimiento cardiaco, con fibrosis y esclerosis del nodo sinusal, como por la dilatación de la aurícula izquierda secundaria a las estenosis e insuficiencias valvulares por calcificación y esclerosis de las mismas. Aparece asociada a cardiopatías isquémicas e hipertensivas crónicas cuando el proceso de hipertrofia ventricular termina en sus fases avanzadas, pasando a un estadio de miocardiopatía dilatada (19).

La fibrilación auricular favorece el desarrollo de trombos murales dentro de la aurícula, convirtiéndose en una importante fuente de embolismos, que afectan sobre todo al territorio cerebral, produciendo accidentes vasculocerebrales cardioembólicos.

Por ello, las guías actuales recomiendan la anticoagulación oral en los pacientes afectados de fibrilación auricular para prevenir el riesgo de accidentes tromboembólicos (9, 17). No obstante, no debemos olvidar que en pacientes muy ancianos, con deterioro funcional añadido, y con alto riesgo de caídas, el riesgo hemorrágico causado por la medicación anticoagulante puede ser mayor que el beneficio de la prevención (20).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil Gregorio. Trombosis y vejez en patología vascular periférica en geriatría. Ribera Casado y Cruz Jentoft. Ed. Masson, 1998; 25-38.
2. Reverter Calatayud JC, et al. Enfermedades de la hemostasia en: Medicina Interna. Farreras-Rozman. 15.ª edición. Ed. Elsevier; 2005; 218:1.775-808.
3. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005; 66(2):286-94.
4. Franchini M. Hemostasis and aging. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(2):144-51.
5. Mari D, Coppola R, Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol* 2008; 43:66-73.
6. Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottassi B, Bauer KA, Rosenberg RD. Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging. *Blood* 1995; 85:3.144-9.
7. Guía Pretemed 2007: www.sademi.com/actividades/publicaciones/pretemed.pdf.
8. The EINSTEIN-PE investigators. Oral Rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2012; March 26:1-11.
9. NICE Guideline. Reducing the risk of venous thromboembolism in patients admitted to hospital. 2010. www.nice.org.uk/guidance/CG92.
10. Heit JA. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(suppl. 2):3-13.
11. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, Lohse CM, O'Fallon WN, Melton LJ. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Thromb Haemost* 2001; 86:452-63.

12. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:813-9.
13. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F. Thromboembolic pulmonary hypertension study group. *N Eng J Med* 2004; 350:2.257-64.
14. Dentali F, Ageno W, Rancan E, Donati A, Galli L, et al. Seasonal and monthly variability in the incidence of venous thromboembolism. *Tromb Haemost* 2011; 106:439-47.
15. Januel JM, Chen G, Ruffieux C, Quan H, Douketis JD, Crowther MA, Colin C, Ghali WA, Burnand B. IMECCHI Group. Symptomatic in-hospital deep vein thrombosis and pulmonary embolism following hip and knee arthroplasty among patients receiving recommended prophylaxis: a systematic review. *JAMA* 2012; 307:294-303.
16. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, et al. Value of assesment of pretes probability of deepvein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1.795-8.
17. Institute for clinical systems improvement. Health Care Guideline: Venous Thromboembolism diagnosis and treatment. 12.^a edition. January 2012. www.icsi.org.
18. Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic therapy in the elderly. *JACC* 2010; 56(21):1.683-92.
19. Riley A, Manning W. Atrial fibrillation: an epidemic in the elderly. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:1.081-90.
20. Sellers M, Newby K. Atrial fibrillation, anticoagulation, fall risk, and outcomes in elderly patients. *Am Heart Journal* 2011; 161:241-6.

Enfermedad tromboembólica

venosa

Dra. Elena Romero Pisonero, Dra. Isabel Lozano Monatoya y Dra. Eva Pastor Vicente
Geriatras. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) actualmente se engloban dentro de la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV).

Para el manejo de estos pacientes seguimos recomendaciones de guías prácticas que se basan en ensayos clínicos, que a menudo no incluyen a gran parte de los pacientes que se atienden en la práctica diaria (ancianos, insuficiencia renal, pesos extremos, etc.). Para tratar de responder a estas dudas, en 2001 se creó en España el registro RIETE (Registro Informatizado de Enfermedades Trombo Embólicas), que es una base de datos donde cada grupo de trabajo puede introducir los datos de sus pacientes con EDEV con el objetivo de conocer mejor la evolución clínica de los pacientes que no entran en los ensayos clínicos. Los datos de este registro muestran que hay un cierto temor a prescribir tratamiento anticoagulante a largo plazo en los ancianos por el riesgo de sangrado grave a pesar de objetivar que, en esta población, es mayor el riesgo de morir por EP que por hemorragia.

■ **Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa**

La estratificación en diferentes grados de riesgo de EDEV depende de las características del paciente y de su situación clínica, valorándose en cualquier caso el riesgo de sangrado.

■ **Riesgo de EDEV en pacientes médicos**

En general, en pacientes con alto riesgo de TVP (tabla 1) debe realizarse trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), heparinas no fraccionadas (HNF) a bajas dosis o fondaparinux (grado 1B) y que la duración del tratamiento se extenderá todo el periodo de inmovilización o hasta el alta hospitalaria (grado 2B). Para los pacientes con bajo riesgo no se recomienda el uso de medidas farmacológicas ni físicas (grado 1B). En los pacientes con alto riesgo de sangrado (tabla 2) o que tengan sangrado activo se recomienda el uso de medidas físicas, como medias de compresión gradual (grado 2C) o compresión neumática intermitente (grado 2C). Para

pacientes en situación crítica se recomienda profilaxis con HBPM o HNF a bajas dosis (grado 2C) y, en caso de sangrado o riesgo, medidas físicas hasta que el riesgo se haya resuelto

(grado 2C). En paciente con cáncer sin riesgo de ETEV no se recomienda profilaxis con HBPM o HNF (grado 2B) y tampoco antagonistas de la vitamina K (AVK) (grado 1B).

Tabla 1. Riesgo de ETEV en paciente médico.

	Procesos precipitantes	Procesos asociados
3 puntos	EPOC severa. ACVA con parálisis de MMII. IAM. MM con quimioterapia. Traumatismo de MMII sin cirugía.	
2 puntos	Neoplasia. ICC grado III. Enfermedad inflamatoria activa. Infección aguda grave.	Síndrome nefrótico. ETEV previa. Quimioterapia. Tratamiento hormonal. Encamamiento > 4 días.
1 punto	Embarazo/puerperio. Viaje avión > 6 horas.	DM, IMC > 28. Trombofilia. Edad > 60 años.

Debe existir al menos un proceso precipitante o dos asociados: alto riesgo > 4 puntos: profilaxis farmacológica; moderado riesgo 4 puntos: se sugiere profilaxis farmacológica; bajo riesgo < 4 puntos: profilaxis no farmacológica.

Tabla 2. Riesgo de sangrado ETEV.

Situación clínica	Puntuación
Sangrado mayor reciente.	2 puntos.
Creatinina > 1,2 mg/dl.	1,5 puntos.
Hemoglobina menor 13 g/dl y 12 g/dl.	1,5 puntos.
Cáncer.	1 punto.
Embolismo pulmonar sintomático.	1 punto.
Mayor de 75 años.	1 punto.

Bajo riesgo 0; riesgo moderado 1-4; alto riesgo > 4.

Riesgo de ETEV en pacientes quirúrgicos

Las HBPM se han mostrado eficaces y seguras en este tipo de pacientes, igual o más que HNF, con la ventaja del tipo de administración y el riesgo menor

de trombopenia. Para establecer una correcta tromboprofilaxis se debe establecer una estratificación por riesgo según factores dependientes del paciente, de su situación clínica, del tipo de cirugía y de su duración (tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de ETEV en paciente quirúrgico.

Riesgo bajo	Cirugía menor en pacientes menores de 40 años sin factores de riesgo adicionales.
Riesgo moderado	Cirugía menor y mayor en pacientes entre 40 y 60 años sin factores de riesgo adicionales. Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo adicionales.
Riesgo alto	Cirugía mayor y menor en pacientes mayores de 60 años con fracaso renal. Pacientes entre 40 y 60 años con factores de riesgo adicionales (cáncer, trombofilia, antecedentes ETE).
Riesgo muy alto	Cirugía en pacientes con múltiples factores de riesgo adicionales (antecedentes de ETE, mayor de 40 años, cáncer o estado de hipercoagulabilidad). Cirugía ortopédica (artroplastia cadera/rodilla). Traumatismo importante. Lesión medular espinal.
Se consideran cirugía menor las cirugías extraabdominales inferiores a 45 min y mayores las cirugías superiores a 45 min.	

tratamiento inicial y a largo plazo versus AVK (grado 2B). Para los pacientes con catéter central permanente no se recomienda de forma sistemática ninguna de las siguientes dos opciones: HBPM o AVK a dosis bajas (grado 1B). Pacientes con tumores sólidos con factores de riesgo adicionales para TVP y bajo riesgo de sangrado tienen indicada la tromboprofilaxis con heparinas (grado 2B). Los pacientes con cáncer en el contexto ambulatorio sin riesgo adicional para TVP no tienen indicado el uso de profilaxis con HPBM o HNF, como tampoco el uso de AVK (grado 1B).

Paciente con cirugía ortopédica

El tratamiento anticoagulante profiláctico con HBPM debe prolongarse hasta los 10 días después de la cirugía (grado 1A). En la cirugía ortopédi-

ca mayor se debe prolongar la tromboprofilaxis hasta 35 días:

- *Prótesis total de cadera* (grado 1A): HBPM (grado 1A), AVK (grado 1B) o fondaparinux (grado 1C). Para pacientes con riesgo de sangrado se recomiendan los métodos mecánicos: compresión neumática intermitente (CNI) o bomba plantar como medida profiláctica (grado 1A). No se recomienda el tratamiento aislado con bajas dosis de HNF, ácido acetilsalicílico (AAS), dextrano, bomba plantar o compresión intermitente (grado 1B).
- *Prótesis total de rodilla* (grado 2B): HBPM, AVK o fondaparinux (grado 1C), y como alternativa la compresión neumática intermitente (grado 1B). Para riesgo de sangrado se recomienda la tromboprofilaxis mecánica

con CNI (grado 1A) o bomba venosa plantar (grado 1B). No se recomienda AAS, bajas dosis de HNF (grado 1A) o bomba plantar (grado 1B).

- *Fractura de cadera* (grado 1A): fondaparinux (grado 1A), HBPM o AVK (grado 1C); a bajas dosis HNF (grado 1A). En los pacientes con riesgo de sangrado se recomienda tromboprolifaxis mecánica (grado 1A). No se recomienda tratamiento aislado con AAS (grado 1A).

Respecto a los nuevos anticoagulantes orales, tanto dabigatrán como rivaroxaban y apixaban, han demostrado su eficacia y seguridad en la prevención de ETEV en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla. Y los 3 anticoagulantes autorizados están recomendados para la prevención de ETEV en adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo de cadera o rodilla.

Paciente con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal tienen mayor riesgo de sangrado y

de tromboembolismo pulmonar (TEP) mortal, por lo que precisan tratamiento individualizado, principalmente en pacientes mayores, con diabetes mellitus y/o con alto riesgo de sangrado (grado 1A). Si el aclaramiento renal es menor de 30 ml/min se recomienda utilizar HNF, disminuir dosis de HBPM (tinzaparina no requiere ajuste hasta aclaramientos menores de 20 ml/h), determinación de actividad anti-Xa y evitar administración de fondaparinux (tabla 4).

Paciente con accidente cerebrovascular (ACV)

Los eventos trombóticos en pacientes que han sufrido un ACV agudo, en ausencia de profilaxis, ocurren en un 50% en las primeras 2 semanas y la mayoría en miembro parético. En los infartos isquémicos se ha demostrado que las HBPM son superiores en eficacia a las HNF sin incremento hemorrágico significativo. En los pacientes con infarto hemorrágico, la profilaxis es más complicada y no existen metaanálisis sobre el uso de HBPM.

Tabla 4. Ajuste de dosis de anticoagulantes en situaciones especiales.

	Dalteparina	Enoxaparina	Fondaparinux	HNF
IMC > 40	6.250 U/24 h s.c.	40 mg/12 h s.c. o 50 mg/24 h s.c.	No dosis recomendada.	5.000 U/8 h s.c. o infusión continua i.v.
IMC < 18,5	Considerar dosis más bajas y monitorizar.	30 mg/24 h s.c. si < 45 kg.	Contraindicado si peso < 50 kg.	5.000 U/12 h s.c. si < 50 kg.
Aclaramiento renal (< 30)	5.000 U/24 h s.c.	30 mg/24 h s.c.	Contraindicado.	5.000 U/8-12 s.c. dependiendo de factores de riesgo.

Paciente con trombofilia asintomática

Los pacientes con trombofilia asintomática no tienen indicado el uso de profilaxis para prevenir TVP (grado 1C).

Paciente inmovilizado crónico

En pacientes crónicamente inmovilizados se recomienda no utilizar de rutina tromboprofilaxis (grado 2C).

Paciente con peso extremo

En los pacientes con pesos extremos se precisa tratamiento individualizado, tanto para pacientes con un índice de masa corporal (IMC) menor de 17,5 como para los superiores a 30. Se ha demostrado que el riesgo de hemorragias graves sigue una relación inversa con el peso y que la mortalidad se correlaciona inversamente con el IMC (tabla 4).

Métodos de profilaxis para ETEV

Métodos no farmacológicos:

La deambulación precoz disminuye el riesgo de ETEV. Los métodos mecánicos: compresión neumática intermitente (CNI), medias de compresión graduada (MCG) y bomba venosa plantar (BVP), se utilizan cuando los métodos farmacológicos están contraindicados (tabla 5) o como complemento de ellos en casos de mayor riesgo.

Métodos farmacológicos:

— HBPM: reduce el riesgo de ETEV y la mortalidad por TEP, y actualmente se consideran de elección,

según las principales guías de práctica clínica. Entre las diferentes HBPM disponibles hay diferencias respecto a su biodisponibilidad, su riesgo hemorrágico y su relación anti-Xa, pero no hay estudios que hayan demostrado la superioridad de una sobre otra respecto a la prevención de ETV (tablas 6 y 7).

- *Fondaparinux*: indicado en profilaxis de cirugía ortopédica de miembros inferiores y pacientes con alto riesgo de complicaciones tromboembólicas tras cirugía abdominal a dosis de 2,5 mg cada 24 h s.c.
- *Antagonistas vitamina K, HNF*: ver tratamiento de TVP.
- *Dabigatrán, rivaroxaban y apixaban*: indicados en tromboprofilaxis de cirugía de cadera. Tienen como inconvenientes la falta de antídoto en caso de hemorragia grave y algunas contraindicaciones (ciertas interacciones, insuficiencia renal grave). El dabigatrán se administra 110 mg, entre 1 a 4 h después de la cirugía, y después 220 mg al día hasta los 35 días, en pacientes sometidos a artroplastia de cadera, y hasta los 10 días en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla. En pacientes de más de 75 años, con insuficiencia renal (IR) moderada o los tratados con amiodarona se recomienda 75 mg después de la cirugía y después 150 mg al día. Rivaroxaban se administra 10 mg por vía oral, 6 a 10 horas después de la intervención, y después

Tabla 5. Contraindicaciones para la anticoagulación.**Contraindicaciones absolutas**

Hemorragia activa o reciente grave, alteración marcada de la coagulación, trombopenia (< 30.000-60.000 mm³ plaquetas), hemorragia activa, lesión reciente en el sistema nervioso central (SNC) y cirugía ocular o SNC reciente.

Contraindicaciones relativas

Hipertensión arterial (HTA) con mal control, insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal grave, cirugía mayor reciente (< 7 días), úlcera gastroduodenal activa, neoplasias urológicas, digestivas o pulmonares, endocarditis o pericarditis con derrame, aneurisma cerebral o aórtico disecante, anemia severa, trastornos de la marcha y riesgo de caídas e incumplimiento terapéutico.

Tabla 6. Dosis de HBPM según riesgo de ETEV.

Riesgo	Enoxaparina	Daltreparina	Nadroparina	Tinzaparina	Bemiparina
Moderado	20 mg/24 h	2.500 U/24 h	0,3 ml/24 h	3.500 U/24 h	2.500 U/24 h
Alto	40 mg/24 h	5.000 U/24 h	0,4-0,6 ml/24 h	4.500 U/24 h	3.500 U/24 h

Tabla 7. HBPM ajuste de dosis/peso para tratamiento TEP.

	Bemiparina	Dalteparina	Enoxaparina	Nadroparina	Tinzaparina
Dosis (U/kg)	115/24 h	100/12 h	100/12 h	85,5/12 h	175/44 h
< 50 Kg	5.000	5.000	4.000	4.100	10.000
51-60 Kg	7.500	5.000-7.500	5.000	5.100	10.000
61-70 Kg	7.500	5.000-7.500	6.000	6.150	10.000
71-80 Kg	10.000	7.500	7.000	7.200	14.000
81-90 kg	10.000	7.500	8.000	8.200	14.000
> 90 Kg	10.000	7.500	9.000	9.000	14.000

se sigue con la misma dosis al día durante 5 semanas en artroplastia de cadera o bien 2 semanas en artroplastia de rodilla.

- *Otros*: el papel del ácido acetilsalicílico es controvertido y existe poca evidencia de que la aspirina tenga un efecto significativo sobre la prevención de ETEV en pacientes quirúrgicos. En los últimos años existen estudios sobre el uso de

estatinas con reducción significativa de la incidencia de ETEV en pacientes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (estudio Júpiter con rovastatina).

■ Manejo de la trombosis venosa profunda

De acuerdo con las diferentes guías se recomienda:

- En caso de TVP proximal, iniciar tratamiento anticoagulante con HBPM, HNF o fondaparinux (grado 1A). La HBPM y fondaparinux comparados con HFN ofrecen mayor beneficio a la hora de la administración y con menor incidencia de trombopenia. Si no se tiene en cuenta el coste económico, se prefiere HBPM sobre HNF (grado 1A).
- En el caso de la TVP distal sintomática, debe ser tratada con anticoagulación (grado 2B), y la TVP distal asintomática debe seguirse mediante ecografía doppler en 10-14 días (grado 2C).
- Se recomienda que el tratamiento con HBPM, HFN o fondaparinux se mantenga hasta 5 días, y posteriormente se introducirán antagonistas de la vitamina K (AVK) superponiendo el tratamiento al menos 5 días (grado 1A). La HNF y fondaparinux pueden ser retirados al 5.º o 6.º día si en INR ha llegado a rango al menos las primeras 24 horas o 2 días consecutivos.
- Durante el tratamiento con AVK se recomiendan dosis de INR alrededor de 2,5 (2,0-3,0) (grado 1A) mejor que terapia intensiva (INR 3,1-4,0) o terapia poco intensiva (INR 1,5-1,9) (grado 1A).
- En los pacientes con TVP proximal sin cáncer se recomienda terapia con AVK sobre HBPM a largo plazo (grado 2B). En los pacientes que no están tratados con AVK se prefiere HBPM versus dabigatrán y rivaroxaban (grado 2C).
- En pacientes con cáncer se prefiere HBPM frente a AVK (grado 2B) y en los que no toman HBPM se prefiere AVK versus dabigatrán y rivaroxaban (grado 2B).
- La dosis de HBPM variará según las características de cada paciente (insuficiencia renal, anciano, obesidad). En pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento < 30 ml/min) se recomienda HFN sobre HBPM (grado 2C).
- Se recomienda que el paciente pueda deambular durante la fase aguda del tratamiento TVP, siempre limitada por su condición física y la sintomatología derivada TVP (grado 1A).
- Debe realizarse monitorización plaquetaria. En pacientes con trombopenia inducida por heparinas deberá suspenderse si plaquetas < 100.000 mm³ o existe un descenso significativo de las plaquetas. Si existe un pretest positivo de trombopenia inmune inducida por heparina, se recomienda como alternativa anticoagulantes no heparínicos (ej.: lepirudina, argatrobán, fondaparinux, bivalirudín) (grado 1B).
- En los pacientes con TVP proximal y contraindicación para anticoagulación se recomienda usar el filtro de vena cava (grado 1C), y si el riesgo de sangrado se ha resuelto se recomienda reintroducir anticoagulación (grado 2B).

- El uso de trombectomía o trombolisis debe ser individualizado y requiere mayor investigación. Pacientes hemodinámicamente inestables, con TVP ileofemoral masiva (flegmasía cerúlea dolorosa), con bajo riesgo de sangrado podrían ser candidatos (grado 2C).
- En los pacientes en que las circunstancias son adecuadas (no TVP masiva, no clínica de TEP, no riesgo de sangrado, no comorbilidad que justifique ingreso hospitalario), se recomienda iniciar tratamiento en domicilio *versus* hospital (grado 1B).
- Si los AVK están contraindicados a largo plazo, se puede mantener HBPM (grado 2B). Otros anticoagulantes orales (ej.: dabigatrán, rivaroxaban) han sido estudiados en los últimos años y también pueden estar indicados.
- En la tromboflebitis superficial en pacientes con alto riesgo de TVP se recomienda anticoagulación durante 4 semanas. La HBPM, la HNF y los AVK son igualmente eficaces (grado 2B). En pacientes con medio riesgo de TVP se recomienda anticoagulación de forma individualizada o realizar ecografía doppler seriada.

■ Tratamiento con heparina no fraccionada

La heparina no fraccionada (HNF) actúa activando a la antitrombina III y habitualmente se utiliza en pacientes

de alto riesgo de sangrado, a los que van a ser sometidos a procedimientos invasivos o en insuficiencia renal. Se administra un bolo inicial de 80 U/kg, seguido de una perfusión continua a dosis de 18 U/kg/24 h i.v. o 250 UI/kg s.c., ajustando la dosis para conseguir un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) de 1,5 a 2,5 veces el control. La duración del tratamiento en perfusión es de al menos 5 días y generalmente no más allá de 10 días (no se ha demostrado mayor beneficio más allá de los 5 días), durante los cuales se solapará con fármacos AVK. Como complicaciones, destacar la incidencia de hemorragias mayores en < 3% de los pacientes tratados con la dosis mencionada que, si es grave, se puede revertir su efecto con sulfato de protamina.

■ Tratamiento con heparina de bajo peso molecular

Se obtienen por despolimerización química o enzimática de la HNF. Existen numerosos estudios y metaanálisis que avalan la eficacia y seguridad de HBPM frente a HNF cuando se emplean en prevención y tratamiento de TVP. En cuanto a la utilización en domicilio, ha demostrado ser tan eficaz como en pacientes hospitalizados afectados de TVP, aunque la evidencia fue menor para EP. Las dosis de anticoagulación dependerán de cada HBPM (ej.: enoxaparina 1 mg/kg cada 12 h o 1,5 mg/kg cada 24 h, daltreparina 120 U, anti-Xa/kg cada 12, etc.) (tablas 6 y 7).

■ Tratamiento con antagonista de vitamina K

El cumarínico utilizado en España es el acenocumarol. El rango de anticoagulación suficiente es un INR entre 2,0 y 3,0. Su efecto anticoagulante no suele observarse hasta 2 días después de haber iniciado el tratamiento, por eso es recomendable solapar un dicumarínico con heparina durante, al menos, 3-5 días hasta que el INR esté en valores terapéuticos durante al menos 2 días consecutivos. Precisa controles periódicos, pues su acción puede ser interferida por numerosos fármacos, por la situación del hígado e incluso por la dieta. En hemorragias menores puede ser suficiente administrar vitamina K intravenosa, o simplemente suspender o disminuir la dosis.

■ Tratamiento con otros fármacos

Inhibidores indirectos de factor Xa

Fondaparinux: ha demostrado su evidencia en el tratamiento inicial de ETV, pero es sustancialmente más costoso que AVK. Se administra en tres dosis fijas establecidas en función del peso corporal: 5 mg para pacientes de menos de 50 kg, 7,5 mg para pacientes de 50-100 kg y 10 mg para pacientes de más de 100 kg. Sus tasas de recurrencias tromboembólicas y de hemorragias mayores y muerte son similares a las producidas por las HNF i.v. No provocan trombocitopenia y están en aclaramientos de creatinina < 30 ml/min.

Inhibidores directos de la trombina

Dabigatrán: se trata de un nuevo anti-coagulante oral (dosis para tratamiento ETV 150 mg/12 h). En el estudio RE-COVER se valoró la eficacia y seguridad del dabigatrán para el tratamiento agudo del ETV y en los estudios RE-MEDY y RE-SONATE valoraron la eficacia en tratamiento prolongado. La indicación de tratamiento TVP y EP no está autorizada en Europa actualmente.

Lepirudina y *argatrobán* están especialmente indicados para pacientes con trombopenia inmune inducida por heparinas.

Inhibidor directo de factor Xa

Rivaroxaban: se trata de un nuevo anti-coagulante oral (tratamiento inicial con rivaroxaban 15 mg/12 h, durante 3 semanas, seguido de 20 mg/24 h, que ha demostrado en el estudio EINSTEIN-EP que es eficaz y seguro comparado con enoxaparina inicial seguida de un AVK en el tratamiento de la EP sintomática aguda y la prevención secundaria de la ETV. La indicación de tratamiento de EP está en proceso de autorización en Europa.

■ Tratamiento trombolítico

Se recomienda la anticoagulación versus la trombolisis (grado 2C), ya que no ofrece más ventajas que la anticoagulación y da lugar a más complicaciones hemorrágicas.

■ Tratamiento quirúrgico: trombectomía

Se recomienda la anticoagulación versus trombectomía (grado 2C) en la TVP proximal, ya que la indicación de esta

técnica está limitada a los pacientes con TVP ileofemorales con sintomatología inferior a 1 semana. Nuevamente, tras el procedimiento se requiere de la misma pauta de tratamiento agudo y profilaxis secundaria que en aquellos en los que no se realizó la trombectomía.

■ Síndrome posttrombótico (SPT)

Entre el 20-50% de los pacientes con TVP desarrolla SPT. Existen evidencias sobre ciertos factores favorecedores, como: TVP recurrente ipsilateral, TVP sintomática, TVP asintomática en posoperatorio, TVP proximal, alto reflujo venoso, mayor IMC, edad avanzada, mujer; D-dímero elevados y pacientes que no mantienen una anticoagulación adecuada durante el tratamiento inicial de su TVP. El tratamiento con fármacos venoactivos (rutosidos, defibrotide e hidrosmina) pueden proporcionar alivio a corto plazo de los síntomas de la SPT, pero no se recomienda (grado 2C). Sin embargo, hay evidencia que apoya el uso de las compresiones mecánicas intermitentes (CMI) para proporcionar al menos alivio a corto plazo de la SPT. La prevención para los pacientes con TVP sintomática, se recomienda por lo menos 2 años después de la TVP (grado 1B).

■ Manejo del tromboembolismo pulmonar

■ Tratamiento según riesgo de mortalidad

TEP de alto riesgo: se trata con los objetivos terapéuticos de evitar una recu-

rrencia de la embolia (mediante la administración de heparina intravenosa) y facilitar una reducción de la carga del ventrículo derecho (VD) (mediante una trombolisis intravenosa). La HNF i.v. es el tratamiento inicial de elección en caso de que se iniciará la trombolisis, a menos que haya una contraindicación absoluta para su administración. Si la hubiera o si, a pesar de administrarse, no mejorase el estado hemodinámico del paciente, debe realizarse una embolectomía quirúrgica.

TEP de riesgo medio: son todos los pacientes hemodinámicamente estables pero que tienen disfunción ventricular derecha y/o afectación miocárdica (elevación de troponinas y péptido natriurético). El objetivo principal del tratamiento en los pacientes normotensos con TEP es una prevención inmediata de las recurrencias de embolias y de la extensión local de los trombos intrapulmonares mediante anticoagulación con HBPM a dosis ajustada. Puede considerarse también el uso de trombolisis en algunos pacientes seleccionados. En el estudio PEITHO se valora el posible efecto beneficioso de la trombolisis en comparación con la heparina sola en pacientes con TEP aguda que presentan signos ecocardiográficos de sobrecarga del VD y un aumento de la troponina plasmática.

TEP de bajo riesgo: se define a todos los pacientes hemodinámicamente estables, sin factores de riesgo conocidos y sin disfunción ventricular

derecha y/o afectación miocárdica. El tratamiento de elección recomendado en la actualidad en la fase aguda es una HBPM o el fondaparinux. En ningún caso se recomienda la trombolisis.

■ Manejo del TEP

- *Reposo absoluto*: no hay ninguna prueba científica respecto al beneficio de la inmovilización sobre el resultado clínico en los pacientes con TEP.
- *Analgesia*: se recomiendan aquellos analgésicos que no van a interferir posteriormente con la anticoagulación oral.
- *Hipoxemia*: se debe administrar oxígeno en la concentración adecuada a la severidad de la hipoxemia. En casos de TEP masivos con insuficiencia respiratoria severa y refractaria, puede estar indicada la ventilación mecánica.
- *Inestabilidad hemodinámica*: en esta situación el paciente debe ser ingresado en la UCI. En casos de bajo gasto cardíaco es necesaria la administración de líquidos y expansores del plasma. Si esta medida no es suficiente y hay que recurrir a fármacos vasoactivos (grado 1B), la norepinefrina es el más indicado (grado 2C). Otros serían la dopamina, la dobutamina y la epinefrina. Fármacos como el levosimendán pueden restaurar el acoplamiento ventrículo derecho-presión arterial pulmonar.

- *Anticoagulación*: ver tratamiento de TVP. La anticoagulación desempeña un papel esencial en el tratamiento de TEP (grado 1B). Su objetivo principal es prevenir la muerte por la aparición de episodios tromboembólicos recurrentes. En todos los pacientes con una sospecha clínica elevada de TEP se recomienda iniciar tratamiento con anticoagulantes parenterales (grado 2C) mientras esperamos los resultados de las pruebas diagnósticas, dada la elevada tasa de mortalidad si no se tratan de forma temprana, salvo en aquellos con alto riesgo de sangrado en los cuales se debería completar el diagnóstico y posteriormente utilizar otras terapias diferentes de la anticoagulación (como los filtros de vena cava, etc.). En los pacientes con riesgo intermedio se recomienda tratamiento con anticoagulantes parenterales (grado 2C) si el resultado de las pruebas diagnósticas se va a demorar más de 4 horas. En pacientes con bajo riesgo clínico se recomienda no tratar si los resultados estarán disponibles en las siguientes 24 h (grado 2C).
- *Heparina no fraccionada*: se recomienda la HNF i.v. (grado 2B) en pacientes con TEP agudo e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), en aquellos con alto riesgo de sangrado, hipotensión mantenida, obesidad mórbida, anasarca, en el TEP masivo o en los que se

considere la posibilidad de realizar una trombolisis.

- *Heparinas de bajo peso molecular*: en pacientes con TEP se recomienda HBPM (grado 2C) frente a la HNF. Se recomienda una dosis diaria (grado 2C) frente a su administración cada 12 h. Se recomienda su empleo en pacientes con TEP de alto riesgo hemodinámicamente estables. Son tan seguras y eficaces como la HNF i.v. y han demostrado menos complicaciones (mortalidad, eventos trombóticos recurrentes y hemorragia). Requiere ajuste en función de peso (ej.: enoxaparina 1,5 mg/kg/24 h).
 - *Fondaparinux*: se recomienda fondaparinux frente a la HNF (grado 2B). Sus tasas de recurrencias tromboembólicas y de hemorragias mayores y muerte son similares a las producidas por las HBPM y comparte sus ventajas frente a la HNF i.v.
 - *Antagonistas de vitamina K*: se deben iniciar una vez confirmado el diagnóstico de TEP (grado 1B) simultáneamente con las HNF, HBPM o fondaparinux, siempre que las condiciones del paciente lo permitan (grado 1B); la anticoagulación parenteral deberá mantenerse un mínimo de 5 días hasta que el INR sea de 2,0 o superior durante al menos 24 h.
 - *Nuevos anticoagulantes orales*: ver capítulo TVP y capítulo co-
- rrespondiente. Dabigatrán es un potente inhibidor directo, competitivo y reversible de la trombina. Rivaroxaban es un anticoagulante oral que actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación X (factor Xa).
- *Trombolisis*: los regímenes trombolíticos (estreptocinasa, la urocinasa y rt-PA) están indicados en pacientes con TEP de alto riesgo: *shock* cardiogénico y/o hipotensión arterial persistente sin riesgo hemorrágico (grado 2C). En pacientes con TEP normotensos no se recomienda su administración sistemática (grado C). En pacientes normotensos con bajo riesgo hemorrágico que tras haber iniciado tratamiento anticoagulante presenten alto riesgo de desarrollar hipotensión arterial, se recomienda la administración de tratamiento trombolítico (grado 2C). Se recomienda su infusión en periodos cortos (2 h) (grado 2C). No se ha demostrado que la trombolisis seguida de anticoagulación tenga menor mortalidad que la anticoagulación sola. La administración intrapulmonar de agentes trombolíticos no es ni más segura ni más efectiva que la administración sistémica, por ello se recomienda su administración a través de vías periféricas (grado 2C).
 - *Embolectomía pulmonar quirúrgica*: indicado en pacientes hipotensos y muy seleccionados en los que no puede administrarse una tromboli-

sis debido al riesgo de hemorragia o cuyo estado crítico no permita el tiempo suficiente para que sea eficaz, así como en aquellos en los que la trombolisis administrada no haya sido eficaz (grado 2C).

– *Extracción o fragmentación del trombo mediante cateterismo percutáneo de la arteria pulmonar:* aunque la experiencia es limitada, puede realizarse en pacientes hipotensos en caso de que la trombolisis esté absolutamente contraindicada, así como tratamiento complementario cuando aquella no mejore los parámetros hemodinámicos, o como alternativa a la cirugía, siempre que pueda realizarse inmediatamente un *bypass* cardiopulmonar (grado 2C).

– *Filtros de vena cava para el tratamiento del TEP:* indicado cuando existe contraindicación absoluta de anticoagulación (grado 1B). En pacientes con TEP y un filtro de vena cava insertado como alternativa a la anticoagulación por riesgo de sangrado se recomienda (grado 2B) volver al curso normal de la anticoagulación una vez que dicho riesgo de sangrado haya desaparecido.

En el registro RIETE, la colocación de un filtro de vena cava fue la única variable asociada de forma independiente a una incidencia menor de hemorragias mortales y de mortalidad por todas las causas, aunque su papel en la disminución de la mortalidad no está plenamente

demostrado. Las complicaciones más frecuentes son: hemorragia/trombosis venosa en el punto de inserción, migración/embolización del filtro, erosión de la pared venosa. Dado que no disminuye el riesgo de TVP, su uso conjunto con la anticoagulación no se recomienda (grado 1B). En la actualidad se están desarrollando y se utilizan en diferentes situaciones filtros recuperables.

■ Duración del tratamiento anticoagulante

Diferentes estudios demuestran que la duración del tratamiento no es diferente si es TVP o TEP y que deberán mantenerse hasta que los beneficios no sean superados por los riesgos. Tras el primer episodio de ETEV sin causa conocida, el 5-15% recurre tras finalizar la anticoagulación en el primer año y el 30-50% entre los 5 y 10 años. Los factores de riesgo de recurrencia son: TVP proximal o TEP frente distal, ser varón, ETEV previa, dímero-D positivo después de suspender anticoagulación al primer mes, anticuerpos antifosfolípidos positivos, trombofilia hereditaria, tener un trombo residual en ecografías seriadas, ausencia de factores de riesgo temporales, ETEV idiopática, presencia de filtro de vena cava, uso de estrógenos continuados. Según el consenso realizado en 9th American College of Chest Physicians (ACCP) se recomienda:

- *Riesgo transitorio y TVP distal: 3 meses.*
 - Los pacientes con TVP relacionada con un factor de riesgo transitorio (intervención quirúrgica o una enfermedad médica limitada) deberían tratarse durante 3 meses (grado 1B).
 - Para los pacientes con el primer episodio de TVP distal, la anticoagulación durante 3 meses puede ser suficiente (grado 2B).
- *Riesgo idiopático: 3-6 meses.*
 - Los pacientes que han presentado una ETEV sin factores de riesgo aparentes tienen inicialmente riesgo de recurrencia mayor; por lo tanto, deberían tratarse durante al menos 3 meses y, después de ese periodo, reevaluar los riesgos-beneficios de anticoagulación a largo plazo. Si el paciente no tiene riesgo evidente de sangrado y es posible controlar la anticoagulación de forma adecuada, se recomienda que mantenga la anticoagulación durante más tiempo.
 - Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos o dos o más condiciones de trombofilia deberían tratarse durante 3-6 meses y considerar la anticoagulación indefinida (grado 2B).
 - Pacientes con deficiencia de antitrombina, proteína C y S, factor V Leiden, mutación de protrombina 20210, homocisteína o factor VIII alto deberían tratarse durante 3-6 meses y considerar la anticoagulación indefinida (grado 2B).
- *Recurrencia de ETEV o factores de riesgo mantenidos: indefinido.*
 - Pacientes con cáncer, inicialmente deberían tratarse de 3 a 6 meses con HBPM (grado 1B) y posteriormente decidir anticoagulación indefinida o hasta que se resuelva el cáncer (grado 2B).
 - Pacientes con más de un episodio de TVP deberían mantener anticoagulación indefinida (grado 1B).
- *Otras situaciones/localizaciones:*
 - Trombosis de catéter: si se asocia a catéter central que no se debe retirar; se recomienda que la anticoagulación continúe mientras que el catéter permanezca parado hasta pasar 3 meses en pacientes con cáncer (grado 1C) y se recomienda en pacientes sin cáncer (grado 2C). Si se asocia a catéter central que se debe retirar, se recomienda anticoagulación durante 3 meses (grado 1B) y también se recomienda si tiene cáncer, (grado 2C). Y si no se asocia a catéter central o no tiene cáncer, se recomienda anticoagulación durante 3 meses (grado 1B).
 - Hipertensión pulmonar embólica crónica: en estos pacientes se recomienda tratamiento con

anticoagulación indefinida (grado 1B).

- Trombosis de la vena esplénica (portal, mesentérica, esplénica) y

de la vena hepática: si es sintomático, se recomienda anticoagulación indefinida (grado 1B), y si es un hallazgo casual, no se recomienda anticoagulación (grado 2C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. American College of Chest Physicians. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012 Feb; 141(2 suppl.):e152S-84S.
2. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2012 Feb; 366:1.287-97.
3. Cohen JM, Akl EA, Kahn SR. Pharmacologic and compression therapies for postthrombotic syndrome: a systematic review of randomized controlled trials. Chest 2012 Feb; 141(2):308-20.
4. Health Care Guideline. Venous Thromboembolism Diagnosis and Treatment. Twelfth Edition. January 2012; II. CS. Institute for clinical. Systems Improvement.
5. Piazza G, Goldhaber S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 2011 Jan; 364:351-60.
6. Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, Liang J, Hull RD, Stein PD. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome: a meta-analysis. Am J Med 2010 Aug; 123(8):735-40.
7. Sorensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Greyson CR, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. Circulation 2011; 124:1.435-41.
8. Tapson V. Acute pulmonary embolism. N Engl Med 2008; 358:1.037-52.
9. Torbicki A. Enfermedad tromboembólica pulmonar. Manejo clínico de la enfermedad aguda y crónica. Rev Esp Cardiol 2010; 63:832-49.
10. Las principales guías de práctica clínica basadas en la evidencia científica para la profilaxis de la ETEV han estado elaboradas por: American College of Chest Physicians (9th edition) (<http://chestjournal.chestpubs.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (www.icsi.org), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf>), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) y GPC australianas (National Health and Medical Research Council).

Tratamiento anticoagulante en patología neurovascular

Dra. Cristina Bermejo Boixareu

Geriatra. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

La edad produce algunos cambios en la homeostasis, que conllevan un aumento de la coagulabilidad y una disminución de la fibrinólisis, con un aumento en la agregabilidad plaquetaria. Esto hace que la edad se considere uno de los factores de riesgo cardiovascular más relevantes (Cheitlin MD, 2003; Gómez MA, 2006).

En España, la enfermedad cerebrovascular (ECV) supone la primera causa de mortalidad en la mujer y la segunda causa en el varón detrás de la cardiopatía isquémica, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2010). La prevalencia de esta enfermedad en población mayor de 65 años en España se estima en torno a un 7% en hombres y un 6% en mujeres (Medrano MJ, 2006; Del Barrio JL, 2005).

El INE estima una incidencia de más de 200 casos por cada 100.000 habitantes al año, con una prevalencia situada en torno a los 50-60 casos por 1.000 habitantes entre 65-74 años y por encima de los 100 casos por 1.000 en los mayores de 75 años (INE, 2010).

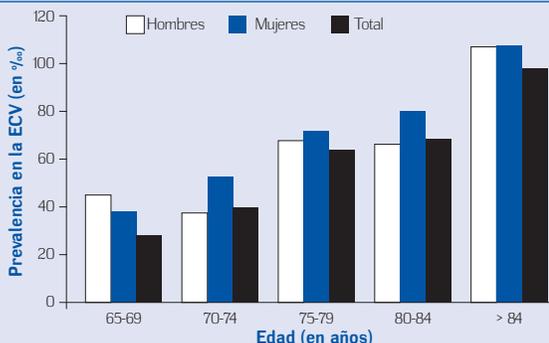
La incidencia de ictus aumenta exponencialmente con la edad: a partir de los 55 años, por cada 10 años más, se dobla el riesgo (Brown RD, 1996; Framingham Study; Wolf PA, 1992).

Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, por lo que es una enfermedad del anciano, aunque se pueda producir a cualquier edad (Gil AC, 2009).

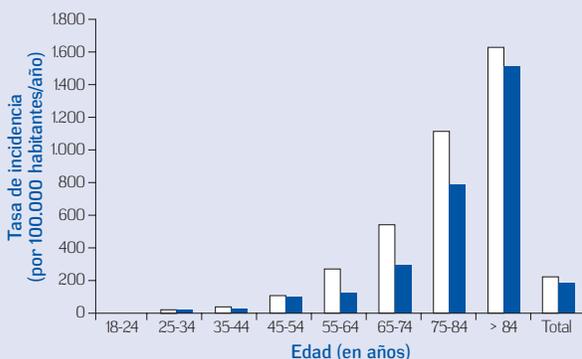
Los dos estudios epidemiológicos de ECV en España son el Nedices de prevalencia, 1994 (figura 1), y el Iberictus de incidencia, que es prospectivo, 2006 (figura 2), dirigido por la Sociedad Española de Neurología.

España se sitúa en uno de los lugares más favorables en el tratamiento del ictus por su menor mortalidad. No obstante, se produce una muerte por ictus cada 15 minutos (un ictus cada 6 minutos) en nuestro país (Masjuan J, 2011).

La disminución de la mortalidad de esta enfermedad se ha traducido en un aumento de su prevalencia (Sarti C, 2003), lo que está conduciendo a una proporción cada vez mayor de personas discapacitadas en la población.

Figura 1. Resultados del Estudio Nedices.

Obtenida de Díaz Guzmán J, 2009.

Figura 2. Resultados Estudio Iberictus. Incidencia de ictus en España.

Obtenida de Díaz Guzmán J, 2009.

El ictus supone la primera causa de discapacidad severa en el adulto y la segunda causa de demencia.

■ Prevención primaria

Los factores de riesgo (FR) para ECV no modificables son: edad, sexo, raza e historia familiar de ictus/ataque isquémico transitorio (AIT). Los FR no

modificables “asociados” a ictus son: clima y geografía.

Los FR modificables (tabla 1) son hipertensión arterial (HTA), cardiopatías embolígenas, tabaquismo, dislipemia, enfermedad aterotrombótica previa, diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, hábitos de vida inadecuados (alcoholismo, sedentarismo, dieta, drogas).

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y su riesgo relativo ordenados por prevalencia.

Factor de riesgo	Prevalencia (%)	Riesgo relativo
HTA	25-40	3-5
Hipercolesterolemia (> 240 mg/dl)	6-40	1,8-2,6
Tabaquismo	25	1,5
Sedentarismo	25	2,7
Obesidad	18	1,8-2,4
Est. carotídea asintomática (> 5 bebidas/día)	2-8	2
Alcoholismo (> 5 bebidas/día)	2-5	1,6
Fibrilación auricular	1	5 (no valvular) 17 (valvular)

Obtenido de Strauss, 2002.

Los pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV) presentan 5 veces más riesgo de ictus, mientras que la fibrilación auricular ventricular (FAV) se asocia con un riesgo 17 veces superior (Framingham Study: Wolf PA, 1992).

Los pacientes con fibrilación auricular (FA) aislada presentan un incremento

del riesgo de complicaciones embólicas de entre 2 a 4 veces.

Las enfermedades cardiacas embolígenas ocupan el tercer lugar en importancia (después de la edad y la HTA) y son las que necesitan tratamiento antitrombótico (tabla 2) para disminuir su riesgo. De hecho, son prácticamente la mayoría de las indicaciones de anticoagulación (ver tabla 5).

Tabla 2. Cardiopatía de alto riesgo embolígeno.

Fibrilación auricular.	Endocarditis infecciosa.
Prótesis valvulares mecánicas.	Miocardiopatía dilatada.
Estenosis mitral con fibrilación auricular.	Disfunción ventricular izquierda (FE < 30%).
IAM* reciente (< 4 semanas).	Enfermedad del seno.
Mixoma auricular.	Trombo intracardiaco.

*Infarto agudo de miocardio.

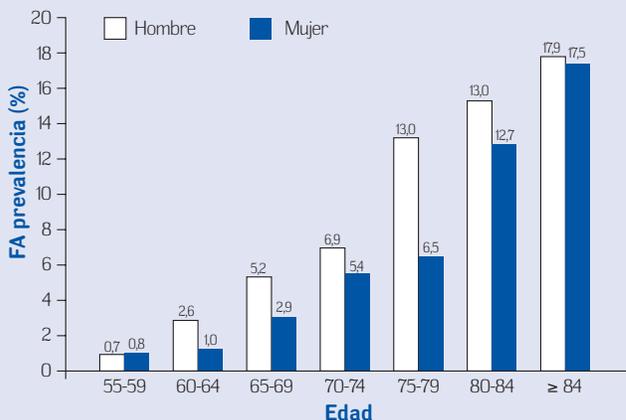
La fibrilación auricular no valvular (FANV). Es la causa más frecuente de ictus cardioembólico, responsable del 20-40% de los ictus isquémicos (estudio de Framingham: Lin HJ, 1996) y del

50% de los ictus cardioembólicos (Arboix A, 1997). El ictus cardioembólico es más frecuente en los ancianos por el aumento de prevalencia de FA en esta población. La FA en los pacientes ma-

yores es la arritmia más frecuente y su frecuencia aumenta con edad (figura 3); mientras la padecen solamente el 0,5% de personas en la franja de edad 50-59, el predominio estimado es del 10% en el grupo mayor de 70 años y 17% en mayores de 90 años.

(Singer DE, 2004) La incidencia de fibrilación auricular no valvular en los pacientes institucionalizados es mayor; comparándolo con el mismo grupo etario de la comunidad, oscilando entre el 7,5 y el 17% (Furberg CD, 1994; McCormick D, 2001).

Figura 3. Resultados de Heeringa J, 2006.



Obtenida de Sinnaeve, 2012.

Entre los pacientes con FA e isquemia cerebral, aproximadamente el 70% tiene FANV, el 20% FAV y el resto FA aislada.

La incidencia anual de ictus en la FANV es del 4-6%, aumentando un 8-12% en pacientes mayores de 65 años y hasta un 10-20% en los pacientes que han tenido un AIT o un ictus previo. La asociada a enfermedad valvular eleva el riesgo 17 veces.

Los ictus relacionados con la FANV son de consecuencias peores, son mayores (> 3 cm), tienen una mayor

mortalidad, recurren con mayor frecuencia (2-15% anual), son más graves y son más discapacitantes que aquellos no asociados a FANV.

La incidencia de enfermedad tromboembólica es similar en los pacientes con FA crónica y FA paroxística o recurrente (Lin HJ, Framingham Study, 1996; Gage BF, 2001). El riesgo de infarto cerebral asociado a flutter auricular es similar a la FANV, por lo tanto, el tratamiento anticoagulante debe seguir las mismas recomendaciones que la FA (Camm AJ, 2010).

Infarto agudo de miocardio (IAM).

La frecuencia de ictus embólico posIAM oscila entre el 2 y el 4% de los pacientes (Hart RG, 1992). El riesgo de ictus aumenta en el caso de infarto de localización anterior o anteroseptal extensa. El periodo de mayor riesgo es el primer mes posIAM, pero persiste hasta el sexto mes.

La valvulopatía reumática. Presenta un riesgo de embolismo sistémico del 20%, principalmente en la estenosis mitral con dilatación auricular e insuficiencia cardiaca.

Las prótesis mecánicas anticoaguladas. En posición mitral tienen un riesgo del 4% anual y las aórticas del 2%. El riesgo de embolismo en pacientes con prótesis valvulares biológicas sin anticoagular es similar.

La endocarditis infecciosa. Produce embolismo sistémico en cerca del 20% de los casos. El riesgo embólico es mayor los primeros días, cuando las vegetaciones son grandes, móviles, asocian insuficiencia cardiaca y en las causadas por *Staphylococcus aureus*.

Entre los tumores cardíacos, el mixoma auricular representa el 50% de los casos, y aunque tiene un riesgo embolígeno elevado (40%), es una causa poco frecuente de ictus.

Los pacientes con miocardiopatía dilatada tienen con más frecuencia trombos, sobre todo cuando la fracción de eyección está por debajo del 25%. Presentan un riesgo de embo-

lismo entre el 3 y el 4% anual, que se reduce con anticoagulación.

Estudios necrópsicos han demostrado la existencia de foramen oval permeable (FOP) en más de una cuarta parte de la población general. Esta anomalía puede ocasionar un embolismo paradójico, sobre todo en pacientes jóvenes con trombosis venosa profunda o aneurisma del septo auricular.

Anticoagulación y fibrilación auricular

La eficacia de la prevención primaria y secundaria del ictus cardioembólico ha sido ampliamente estudiada en diferentes estudios.

La aspirina se asocia con una reducción relativa del riesgo de cerca del 22% (Hart RG, 2007) y la anticoagulación oral con cociente normalizado internacional (INR) de 2,0-3,0 se asocia con una reducción relativa del riesgo de cerca del 68% (AFI, 1994).

Por tanto, cuando la anticoagulación está contraindicada se recomienda la antiagregación.

Farmacológicamente, la inhibición plaquetaria se consigue con dosis de aspirina de 75 mg. Dosis bajas de aspirina (100 mg) son más seguras que dosis altas (300 mg), ya que el aumento de riesgo de sangrados mayores son significativos, por lo que es razonable utilizar dosis de aspirina no superiores a 100 mg diarios en nuestros pacientes.

Otros fármacos estudiados para el tratamiento de la FA, como el clopidogrel, asociado a aspirina comparado con la anticoagulación oral demostró no ser superior a la anticoagulación (reducción del RR 40%; 95% CI 18-56) y en cambio sí tener el mismo riesgo de sangrado (Conolly S, 2006).

A partir de estos datos y diferentes ensayos clínicos, se han ido estableciendo y actualizando una serie de recomendaciones o criterios generales para la indicación de tratamiento anticoagulante en la prevención primaria del ictus en la FANV:

Tabla 3. CHA2DS2-VASc (Lip GY, 2010).

C: Insuficiencia cardiaca o disfunción VI.	1 punto
H: Hipertensión arterial.	1 punto
A: Edad \geq 75 años.	2 punto
D: Diabetes mellitus.	1 punto
S: Ictus, AIT o tromboembolismo previo.	2 punto
V: Vasculopatía (IMA, arteriosclerosis aórtica o arteriopatía periférica).	1 punto
A: Edad 65-74 años.	1 punto
Sc: Sexo mujer.	1 punto

Recomendaciones de anticoagulación

- Anticoagulación: CHA2DS2-VASc \geq 2
- AAS o anticoagulación (preferible anticoagulación): CHA2DS2-VASc = 1
- Nada o AAS (preferible nada): CHA2DS2-VASc = 0. Ningún factor de riesgo.

Tabla 4. Tasa de ECV según CHA2DS2-VASc score patients (n = 7.329). Adjusted stroke rate (% year).

CHA2DS2-VASc score	n	Adjusted stroke rate (% year)
0	1	0%
1	422	1,3%
2	1.230	2,2%
3	1.730	3,2%
4	1.718	4,0%
5	1.159	6,7%
6	679	9,8%
7	294	9,6%
8	82	6,7%
9	14	15,2%

Basado en Lip GY, 2010.

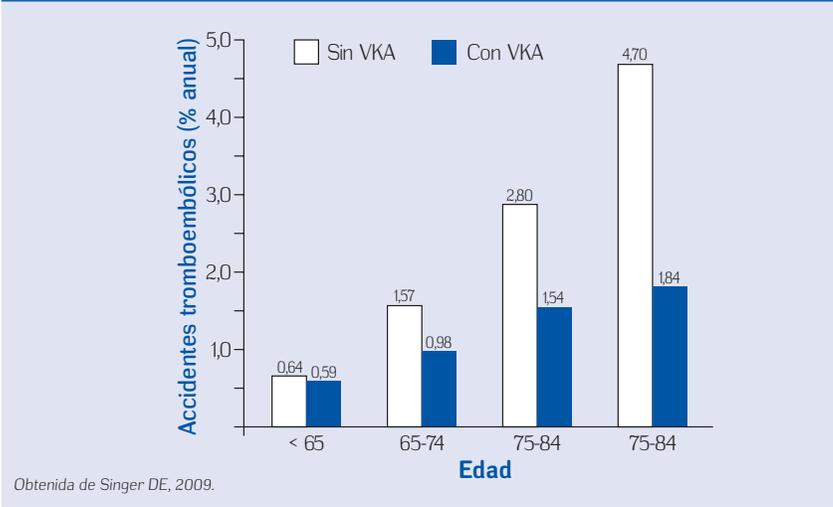
La edad está claramente relacionada con mayor riesgo de ECV, mo-

tivo por el cual las guías clínicas recomiendan la anticoagulación en

el paciente mayor con FANV (Cairos JA, 2011; Camm AJ, 2010; Fuster V, 2011), las escalas de riesgo para ACVA de la FANV (CHADS2 y CHADS2-Vasc) (Gage BF, 2001; Lip GY 2010; Olesen JB, 2011) incluyen

la edad como criterio mayor para anticoagulación, pero es que además se ha visto que el riesgo de beneficio de los antagonistas de la vitamina K es mayor cuanto más edad tiene el paciente (figura 4).

Figura 4. Tasa anual/100 de accidentes tromboembólicos por edad.



A pesar de estos resultados, la anticoagulación sigue estando infrautilizada en el paciente mayor fundamentalmente por el miedo que se tiene al sangrado.

Riesgo de sangrado

Ya hemos visto que en los pacientes de más de 75 años la anticoagulación oral es más eficaz que la aspirina, reduciendo aproximadamente un 40% sobre AAS el riesgo de ACVA, el problema es que también en este

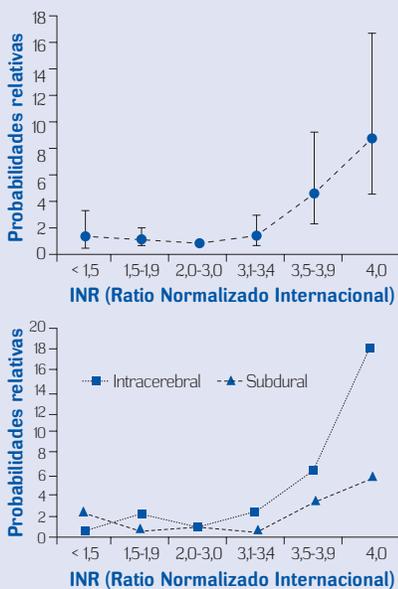
grupo de edad la tasa de accidente hemorrágico es más del doble por año (SPAF II) respecto a adultos más jóvenes (figura 5).

La hemorragia cerebral está claramente asociada al INR, como se ve en la figura 6.

La incidencia anual no supera el 2-3% cuando se mantienen cifras de INR 2-3, por lo que tendremos que tener más controlados a este grupo de edad y estudiar el riesgo de sangrado de cada paciente.

Figura 5. Tasa anual/100 de hemorragia intracraneal por edad.

Obtenida de Sinnaeve, 2012.

Figura 6. Riesgo de hemorragia según INR.

Obtenida de Margaret C, 2004.

Utilizando una cohorte de 3.978 pacientes en Europa con fibrilación auricular se obtuvo una escala de riesgo de sangrado: HAS-BLED (Pisters R, 2010):

H: *Hypertension 1*: definida con tensión arterial sistólica mayor de 160.

A: *Abnormal renal and liver function*: (1 punto cada una) 1 o 2 disfunción renal definida como paciente en diálisis, con trasplante renal o creatinina sérica ≥ 200 mmol/l, y disfunción hepática definida como enfermedad hepática crónica, como cirrosis o insuficiencia hepática con niveles de bilirrubina 2 veces por encima de su valor normal y además transaminasas 3 veces por encima del límite normal.

S: *Stroke 1*.

B: *Bleeding 1*: definida como antecedente de sangrado o predisposición a este, como, por ejemplo, anemia.

L: *Labile INRs 1*: mal control del INR.

E: *Elderly*: edad > 65 años.

D: *Drugs or alcohol* (1 punto cada una) 1 o 2: uso asociado de medicamentos como antiagregantes plaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos.

Máximo 9 puntos. Un valor \geq a 3 se considera de alto riesgo y se necesita mucha precaución y revisiones regulares tras iniciar la terapia anti-trombótica, sea con AAS o anticoagulante.

Prevencción secundaria

Según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (Camm AJ, 2010) de prevención secundaria de ECV en pacientes con FA: los pacientes con FA que presentan un infarto cerebral agudo o AIT deben tener bien controlada la tensión arterial antes de comenzar con el tratamiento antitrombótico y deben tener una prueba de imagen que descarte hemorragia cerebral previamente al inicio de tratamiento. Grado de evidencia IIa.

Los pacientes que tienen un AIT agudo con FA deben empezar la anticoagulación lo antes posible en caso de ausencia de hemorragia cerebral o infarto cerebral.

En el caso de ACV y ausencia de hemorragia cerebral, la anticoagulación oral debe ser prescrita a las 2 semanas. Grado de evidencia IIa.

En caso de infarto cerebral extenso, el inicio de la anticoagulación oral debe ser retrasada por el riesgo de transformación hemorrágica. Evidencia IIa.

En pacientes con fibrilación auricular que padecen un accidente cerebrovascular a pesar de estar bien anticoagulados (INR 2,0-3,0), es más recomendable aumentar el rango de INR entre 3,0-3,5 que añadir un antiagregante plaquetario, pues la asociación se ha visto que aumenta el riesgo de hemorragia mayor sin

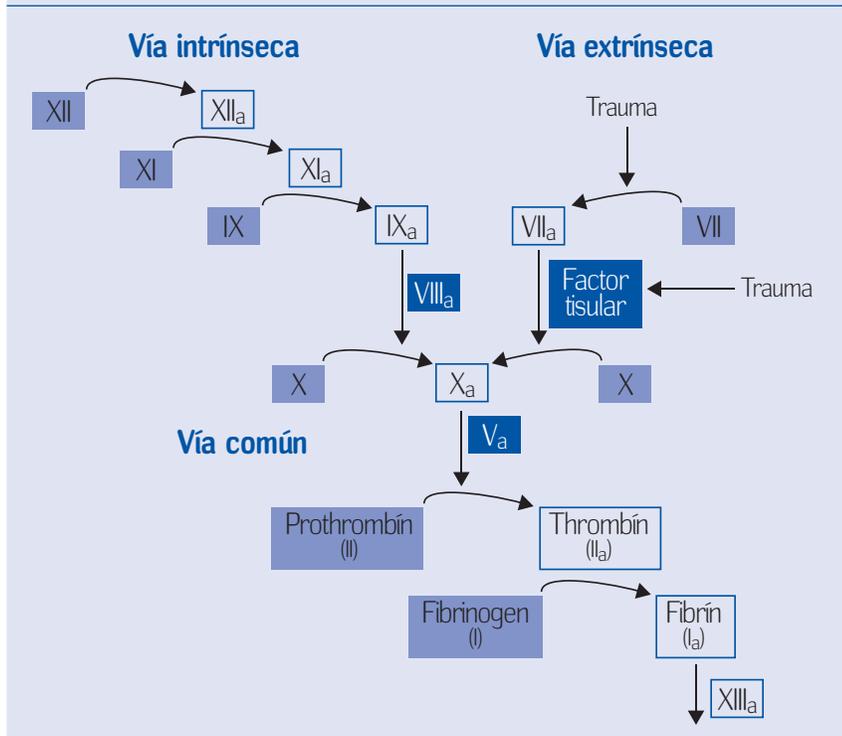
disminuir el riesgo de ACVA, y en cambio en la anticoagulación se ha visto que este riesgo aumenta con INR mayores de 3,5.

■ Tratamiento anticoagulante

Los únicos nuevos anticoagulantes orales aprobados en España para el tratamiento preventivo de ECV con FANV son el dabigatrán y rivaroxabán (marzo 2012).

Inhibidores indirectos de la trombina por ATIII (e inhibición algo menor del factor Xa). Las heparinas de bajo peso molecular se utilizan al inicio del tratamiento anticoagulante hasta conseguir niveles adecuados de acenocumarol, previos a la cirugía o pruebas invasivas, en sustitución del acenocumarol (Manning WJ, 2011), en pacientes que no pueden tomar acenocumarol por contraindicación relativa o por interactuar con tratamiento coadyuvante, como los oncológicos con quimioterapia.

Figura 7. Cascada de la coagulación.



Antagonistas de la vitamina K (acenocumarol o warfarina) inhiben los factores de la coagulación que son vitamina K-dependientes: factores II, VII, IX y X. Tiene una ventana terapéutica muy estrecha, mucha variabilidad interpaciente e intrapaciente, necesidad de monitorización, múltiples interacciones con otros fármacos y alimentos por su metabolismo hepático dependiente del citocromo P450, retraso en el comienzo y cese de acción: lapso de 48 h que supone un gran inconveniente en caso de hemorragia mayor.

Ninguna de las *antitrombinas parenterales* tienen indicación en la prevención de la ECV (hirudina, desirudina, lepirudina, bivalirudina y argatroban).

Antagonistas o inhibidores directos de la trombina orales: dabigatrán.

El ensayo RE-LY es el que ha estudiado con 18.113 pacientes el etexilato de dabigatrán frente a la warfarina para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular y al menos otro factor de riesgo:

- Dabigatrán 110 mg dos veces al día fue no inferior que la warfarina para la prevención de ACVA y embolismo sistémico, con menos episodios de hemorragia mayor.
- La dosis de dabigatrán 150 mg dos veces al día se asoció con menos episodios de ACVA y embolia sistémica, con riesgo similar de sangrado mayor comparado con warfarina.

El tiempo en el intervalo terapéutico (TTR) promedio fue 64% y la mediana del TTR fue 67% (Connolly SJ, 2009).

En el estudio RE-LY se observó un mayor número de pacientes con síndrome coronario agudo en el grupo de dabigatrán, pero estas diferencias no eran estadísticamente significativas (Connolly SJ, 2010).

El inicio de acción es de 1 hora y la vida media de 12-17 h.

Los pacientes que tomaron dabigatrán tuvieron más dispepsia (11,3% con 150 mg, 11,8 con 110 mg) que en el grupo de warfarina (5,8% de los pacientes).

Es un medicamento de eliminación fundamentalmente renal (80%), dado que con la edad hay un deterioro de la función renal (Coresh J, 2007) en EE.UU. y Canadá se pauta en pacientes mayores de 80 años la dosis de 110 mg cada 12 h, y si tienen insuficiencia renal, 75 mg cada 12 h. Se ha objetivado que en el subgrupo de pacientes de mayor edad (> 80 años) que tenían insuficiencia renal moderada o severa o bajo peso (< 60 kg) han tenido una mayor tasa de sangrado mayor (Harper P, 2012) (dos tercios de los sangrados eran de este subgrupo de pacientes); por tanto, desde octubre de 2011, la Agencia Española del Medicamento.

- Evaluar función renal de todos los pacientes que vayan a iniciar trata-

miento con dabigatrán para excluir a los que tengan CICr < 30 ml/min.

- Durante el tratamiento debe estudiarse la función renal cuando existan situaciones que tengan riesgo de disminuir (deshidratación, uso de otros fármacos, hipovolemia).
- En pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia renal leve o moderada, debe evaluarse la función renal de forma anual.

No se une a plaquetas, por lo que no provoca trombopenia.

No tiene antídoto específico, por lo que en una hemorragia mayor no se puede revertir si no es con hemodiálisis.

No se metaboliza por el citocromo P450, por lo que no interacciona con alimentos y lo hace con menos medicamentos.

Está ya incluido en las guías clínicas americanas para el tratamiento de la fibrilación auricular (Wann LS, 2011).

El dabigatrán no produce hepatotoxicidad.

Los inhibidores directos del factor Xa, como rivaroxaban, apixabán, betrixabán y edoxabán

Rivaroxaban: el estudio clínico ROCKET-AF (Patel MR, 2011), con 14.264 pacientes durante 590 días, concluyó que rivaroxaban no fue inferior a la warfarina en dosis ajustadas en lo referente a ACV por todas las causas y embolia fuera del sistema

nervioso central (SNC) y se observó menor número de hemorragias cerebrales. En el estudio ROCKET-AF, el grupo de pacientes tratados con warfarina se mantuvo solamente un 57,8% (mediana) del tiempo en el intervalo terapéutico (TTR): el periodo transcurrido con el índice internacional normalizado (INR) óptimo fue más bajo que en otros estudios con warfarina. La dosis es de 20 mg diarios en una sola toma para el tratamiento de la FANV con uno o más factores de riesgo. Para el grupo de pacientes con aclaramiento de creatinina por debajo de 50 la dosis es de 15 mg cada 24 h.

En un pequeño ensayo realizado sobre 12 sujetos sanos (Eerenberg ES, 2011) se utilizó un complejo protrombínico (con factores II, VII, IX y X) tras recibir rivaroxaban y dabigatrán. Se utilizaron para cada anticoagulante aquellas pruebas de laboratorio que habían demostrado previamente medir mejor el efecto de cada uno de ellos, pero no específicas: el TP para rivaroxaban y el TTPa para dabigatrán.

El complejo protrombínico no tuvo ningún efecto sobre las pruebas de coagulación tras dabigatrán, pero devolvió en 15 minutos las pruebas de coagulación tras rivaroxaban a sus niveles basales ($p < 0,001$). El problema es que es una muestra muy pequeña, en pacientes sanos y las pruebas de laboratorio empleadas son solamente orientativas.

Apixabán: con el apixabán hay dos grandes estudios en el tratamiento de la fibrilación auricular para prevención de ACV:

- El estudio de apixabán *versus* ácido acetilsalicílico para la prevención de ACV (AVERROES: Eikelboom JW, 2010) fue interrumpido en seguida por la clara evidencia de reducción de riesgo de ACV y embolia sistémica con apixabán 5 mg cada 12 h comparado con aspirina 81-324 mg diaria en pacientes con intolerancia a warfarina.

En el estudio ARISTOTLE, realizado con 18.201 sujetos (Granger CB, 2011), comparando la dosis de apixabán 5 mg cada 12 h con warfarina durante 1,8 años, fue superior apixabán en la prevención de ACVA o embolismo sistémico (1,27%/año vs. 1,60%/año), causó menos episodios de hemorragia grave (2,13%/año vs. 3,09%/año) y por tanto menor mortalidad (3,52% vs. 3,94%). Este fármaco aún no está aprobado en España con esta indicación. El TTR fue mayor que en los estudios de los otros nuevos anticoagulantes (62%). Hasta el momento es el único que ha demostrado superioridad frente a warfarina.

Edoxabán: está siendo estudiado en el ensayo ENGAGE (Ruff CT, 2010).

Ninguno de los inhibidores indirectos del factor Xa están aprobados para el tratamiento preventivo de ACVA en la FANV: fondaparinux o idraparinux son de administración parenteral. El

estudio que se realizó de idraparinux en la profilaxis de ACVA tuvo que ser suspendido por aumento de sangrados mayores. Ahora se está desarrollando el idrabiotaparinux, que es neutralizado por avidina en caso de sangrado.

Ventajas de los nuevos anticoagulantes orales:

- Administración oral.
- No precisan controles ni ajuste de la dosis.
- No presentan interacciones con alimentos y pocas con otros fármacos.
- Rápido inicio de acción.
- Respuesta predecible.

Inconvenientes de los nuevos anticoagulantes orales (Stephan H, 2010):

- No tienen fármaco o antídoto para revertir su efecto. En caso de sangrado mayor se recomienda tratamiento con plasma fresco, transfusión de concentrados de hematies, cirugía y, en caso de rivaroxaban, complejos protrombónicos.
- No parecen tener mayor seguimiento por parte del paciente y su olvido tiene más relevancia.
- No tienen prueba de laboratorio fiable para monitorización.
- Son caros.
- Poca experiencia, por lo que es desconocida la seguridad a largo plazo.

Tabla 5. Indicaciones de los anticoagulantes orales.

Indicación	INR	Duración
TVP, TEP: – Secundario a posoperatorio. – Esencial. – Secundario a causa persistente y recidivas.	2-3 2-3 2-3	3 meses 6 meses Indefinido
Valvulopatía mitral si: FA crónica o paroxística, embolismo sistémico previo o aurícula izquierda mayor de 55 mm.	2-3	Indefinido
Prolapso válvula mitral, si AIT a pesar de tratamiento con AAS, embolismo sistémico documentado o FA crónica o paroxística.	2-3	Indefinido
Valvulopatía aórtica, si embolismo sistémico previo o FA crónica.	2-3	Indefinido
FA sin valvulopatía con factores de riesgo.	2-3	Indefinido
Miocardiopatía dilatada si fracción de eyección < 30%.	2-3	Indefinido
IAM anterior extenso si: – Trombosis mural por ECO-2D. – Disfunción severa ventrículo izquierdo.	2-3	Indefinido
Bioprótesis valvulares si: FA crónica o paroxística, embolismo previo, trombos en aurícula izquierda o aurícula izquierda > 55 mm.	2-3	Indefinido
Prótesis valvulares mecánicas.	2,5-3,5	Indefinido
Si embolismo sistémico pese a tratamiento con ACO con INR adecuado.	Añadir AAS o aumentar INR a 2,5-3,5	Indefinido

TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; FA: fibrilación auricular; AIT: accidente isquémico transitorio; AAS: ácido acetilsalicílico; IAM: infarto agudo de miocardio; ACO: anticoagulantes orales; INR: cociente normalizado internacional.

– No se pueden usar en pacientes oncológicos, con insuficiencia renal o hepática importante, en pacientes con prótesis valvulares, ni en pacientes con ictus reciente (rivaroxaban 3 meses y dabigatrán excluye pacientes con ictus los 6 meses previos).

Las situaciones en pacientes con fibrilación auricular no valvular en las que los nuevos anticoagulantes ora-

les pueden presentar mayor beneficio que los AVK son:

- Pacientes con hipersensibilidad o contraindicación específica al acenocumarol o warfarina.
- Pacientes que en tratamiento con AVK han presentado episodios hemorrágicos a pesar de INR en rango (a excepción de la hemorragia gastrointestinal, en las que dabigatrán y rivaroxaban han aumentado el riesgo de hemorragia gastroin-

- testinal en estudios comparativos con AVK: Connolly SJ, 2009; Patel MR, 2011).
- Pacientes con antecedente de hemorragia intracraneal en los que el beneficio de anticoagular supera al del riesgo hemorrágico.
 - Pacientes con ictus isquémicos que presentan alto riesgo de hemorragia intracraneal definida como HAS-BLED ≥ 3 y leucoaraiosis grado III-IV y/o microsangrados corticales múltiples.
 - Pacientes con AVK que padecen episodios tromboembólicos arteriales graves.
 - Pacientes con difícil control de INR o con dificultad de acceso al control.

BIBLIOGRAFÍA

Arboix A, Vericat MC, Pujades R, Masson J, García-Eroles L, Oliveres M. Cardioembolic infarction in the Sagrat Cor-Alianza Hospital of Barcelona Stroke Registry. *Acta Neurol Scand* 1997; 96:407-12.

Atrial Fibrillation Investigators (AFI). Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-57.

Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27:373-80.

Cairns JA, Connolly S, McMurtry S, Stephenson M, Talajic M. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: prevention of stroke and systemic thromboembolism in atrial fibrillation and flutter. *Can J Cardiol* 2011; 27:74-90.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace* 2010 Oct; 12(10):1.360-420.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31:2.369-429.

Cheitlin MD. Cardiovascular physiology. Changes with aging. *Am J Geriatr Cardiol* 2003; 12:9-13.

Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1.903-12.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1.139-51.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363:1.875-6.

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298:2.038-47.

Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Boix R, et al. Dementia, Stroke and Parkinson's Disease in Spanish Populations: A Review of Door-to-Door Prevalence Surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24:179-88.

Díaz Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, et al, en representación del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (SEN). Incidencia del ictus en España. Estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol* 2009.

Duran Parrondo C, et al. Anticoagulación oral. *An Med Interna (Madrid)* [online] 2003; (20)7:49-56. ISSN 0212-7199.

Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate. A randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124:1.573-9.

Eikelboom JW, O'Donnell M, Yusuf S, et al. Rationale and design of AVERROES: apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment. *Am Heart J* 2010 Mar; 159(3):348-53.

Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74:236-41.

Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:e101-98.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2.864-70.

Gil Núñez AC. Prevención primaria y secundaria del ictus en el anciano. <http://www.imsersomayores.csic.es/documentos/documentos/gil-prevencion-01.pdf>.

Gómez Sánchez MA, Bañuelos de Lucas C, Ribera Casado JM, Pérez Casar F. Avances en cardiología geriátrica. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(supl. 1):105-9.

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011 Sep 15; 365(11):981-92.

Halperin JL. The Executive Steering Committee, on behalf of the SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of thrombo embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146:431-8.

Harper P, Young L, Merriman E. Bleeding risk with dabigatran in the frail elderly. *N Engl J Med* 2012 Mar 1; 366(9):864-6.

Hart RG. Cardioembolic embolism to the brain. *Lancet* 1992; 339:589-94.

Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-67.

Heeringa J, Van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27:949-53.

Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2010. Disponible en: <http://www.ine.es>, 12 abril 2012.

Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke* 1996; 27:1760-4.

Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263-72.

Manning WJ, Singer DE, Lip GYH, MD. Antithrombotic therapy to prevent embolization in nonvalvular atrial fibrillation. UpToDate version 19.2. [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, 2011.

Masjuan J, Álvarez-Sabín J, Arenillas J, et al. Plan de Atención Sanitaria del Ictus. *Neurología* 2011 Sep; 26(7):383-96. Epub 2010 Nov 3.

Margaret C, Yuchiao Chang F, et al. Singer Advanced Age, Anticoagulation Intensity, and Risk for Intracranial Hemorrhage among Patients Taking Warfarin for Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2004 November 16; 141:745-52.

McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, Becker R, Tate JP, Elwell A, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting. *Arch Intern Med* 2001; 161:2.458-63.

Medrano Albero MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau R. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública*. Madrid ene-feb. 2006; 80:1.

Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011; 342:d124. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:383-91.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaet R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010 March 18.

Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective Anticoagulation with factor Xa next Generation in Atrial Fibrillation. Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI48). *Am Heart J* 2010; 160:635-41.

Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K, for the WHO MONICA Project: Are Changes in Mortality From Stroke Caused by Changes in Stroke Event Rates or Case Fatality?: Results From the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003; 34:1833-40.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126:429S-56S.

Singer DE, Chang Y, Fang MC, et al. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2009; 151:297-305.

Sinnaeve PR, Brueckmann M, Clemens A, Oldgren J, Eikelboom J, Healey JS. Stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: challenges for anticoagulation. *J Intern Med* 2012 Jan; 271(1):15-24.

SPAF II. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343:687-91.

Stephan H, Magnus Baumhäkel S, Neuberger HR, et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Current Clinical Evidence and Future Developments. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:2.067-76.

Straus SE, Majumdar SR, Mc Alister FA. New evidence for stroke prevention: Scientific review. *Lancet* 2002; 288:1388-95.

Wann LS, MACC, FAHA, Curtis AB, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran) A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *Circulation* 2011 Mar 15; 123(10):1144-50.

Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992; 23:1551-5.

Anticoagulación en el anciano.

Presente y futuro

Dr. Fernando Veiga Fernández

Servicio de Geriatria. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

Introducción

La historia de la anticoagulación comienza en 1916 con el descubrimiento de la heparina por Jay MacLean. En 1940, el químico orgánico Karl Paul Link identificó el dicumarol y propuso su utilización en humanos como una alternativa a la heparina. Unos 15 años más tarde, la warfarina fue aprobada para el tratamiento de la trombosis venosa y arterial. Desde entonces, y hasta muy reciente, pocos avances han tenido lugar en el campo de la anticoagulación. La práctica clínica ha estado basada en la utilización de heparina no fraccionada (HNF) o de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), aprobada para utilización en la década de los 80, en el tratamiento inicial de los eventos trombóticos agudos, y en los antagonistas de la vitamina K (AVK) cuando se requería una anticoagulación prolongada.

Aunque el tratamiento con AVK ha demostrado su eficacia durante más de 50 años, su aplicación ha supuesto importantes problemas a médicos y a pacientes, sobre todo en ancianos frágiles, con comorbilidad, polifarma-

cia y escaso soporte social. Las limitaciones que dificultan su utilización en la práctica clínica son: a) el estrecho intervalo terapéutico (INR 2-3), b) la respuesta impredecible, c) la necesidad de un control sistemático de la coagulación con ajustes frecuentes de dosis, d) las numerosas interacciones con otros fármacos y con los alimentos, e) la resistencia a los AVK, y f) las complicaciones hemorrágicas. Todas estas limitaciones son mucho más evidentes en los ancianos, en los que se ha buscado alternativas, como la utilización durante periodos prolongados de HBPM en dosis fijas (1), lo que resultó eficaz pero costoso, y de aplicación subcutánea.

Los nuevos fármacos son anticoagulantes directos que actúan sobre factores aislados de la coagulación, tienen un inicio rápido de acción, de eliminación renal en diferentes grados con el potencial de acumulación en la insuficiencia renal, de efecto predecible, por lo que no precisan controles de coagulación, y sin interferencias con los alimentos y apenas con unos cuantos fármacos.

■ Evidencias del tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso y en la prevención del ictus en la fibrilación auricular

■ Tromboembolismo venoso (TEV)

Tratamiento agudo del TEV

El tratamiento inicial del TEV combinando 5-7 días de un anticoagulante de administración parenteral (HNF, HBPM o fondaparina) con un curso prolongado (al menos 3 meses) de un AVK, es la práctica clínica habitual y está bien validada en múltiples ensayos clínicos. La anticoagulación, en ausencia de contraindicación, se inicia con un bolo de HNF (80 UI/kg o 5.000 UI) seguido de una perfusión de HNF ajustada para mantener el tiempo de trombo-plastina parcial activada (TTPa) entre 1,5 y 2,5 veces el valor normal. Las HBPM han demostrado ser tan eficaces como la HNF para disminuir las recurrencias tromboembólicas. Es improbable que las HBPM sean mejores en el tratamiento inicial del TEV, pero se ha observado una disminución significativa de la mortalidad total en los metaanálisis de estudios de trombo-sis venosa profunda (TVP). No hay diferencias entre las diferentes HBPM cuando se utilizan en dosis equivalentes, incluso en posologías de una o dos veces al día. Las HPBM han propiciado

el tratamiento domiciliario de la TVP; sin embargo, en este nivel asistencial las complicaciones hemorrágicas han sido mayores, de ahí la necesidad de seleccionar los pacientes adecuados para tratamiento domiciliario. En los pacientes con embolia pulmonar (EP) con estabilidad hemodinámica, las HBPM en dosis ajustadas al peso del paciente han demostrado una tendencia no significativa a disminuir las recurrencias y las hemorragias mayores, siendo similar la mortalidad por cualquier causa (2). En el estudio MATISE se demostró que la fondaparina, un inhibidor selectivo del factor Xa dependiente de antitrombina, una vez al día por vía subcutánea, en dosis fijas ajustadas al peso, ofrecía una eficacia y seguridad similar a la enoxaparina en el tratamiento inicial de la TVP, y a la HNF en perfusión continua en el tratamiento de la EP con estabilidad hemodinámica. Idraparina, un inhibidor selectivo prolongado del factor Xa dependiente de antitrombina, administrado semanalmente por vía subcutánea durante 3-6 meses, tiene una eficacia similar a la terapia estándar con HNF y AVK en la TVP y con menor incidencia de hemorragias; sin embargo, en los pacientes con EP ha sido menos eficaz que la terapia estándar.

Tratamiento a largo plazo (profilaxis secundaria) del TEV

Cuando no se utiliza una profilaxis secundaria adecuada, el riesgo de TEV recurrente es muy alta: 27% sin profilaxis versus el 4% en los pacientes

anticoagulados con AVK durante los 3 primeros meses. Los AVK siguen siendo el estándar de tratamiento, iniciándose simultáneamente con la heparina una vez confirmado el diagnóstico y continuados durante tiempo todavía no definido, en un INR objetivo entre 2,0 y 3,0. La duración de la profilaxis secundaria sigue siendo tema de debate, variando entre un mínimo de 3 meses en los pacientes con factores de riesgo transitorios o reversibles, hasta más de 1 año o indefinido en aquellos de etiología idiopática o con factores de riesgo permanentes. Cuando se plantea un tratamiento prolongado han de evaluarse los riesgos y beneficios de la anticoagulación. En los pacientes con TEV idiopático es posible individualizar la duración del tratamiento considerando el riesgo de recurrencia (sexo, localización, niveles de dímero-D...) y el de hemorragia. En cualquier caso, en el TEV idiopático es de esperar un tratamiento prolongado indefinido, ya que se ha demostrado que el beneficio de prolongar la anticoagulación durante 1 año no se mantiene cuando se suspende el tratamiento. Continuar una anticoagulación de baja intensidad con AVK (INR: 1,5-2,0) da lugar a una reducción significativa de riesgo de recurrencias sin un aumento del número de hemorragias mayores.

Las alternativas a los AVK en la profilaxis secundaria del TEV son: a) la HNF subcutánea en dosis ajustadas para mantener el TTPa en nivel terapéutico, b) la HBPM en dosis fijas (1), y c) los nuevos agentes antitrombóticos.

La enoxaparina en dosis fijas ha sido evaluada en ancianos frágiles como una alternativa a los AVK, demostrando una eficacia similar con menos complicaciones hemorrágicas (2). La dalteparina resultó ser más eficaz que los AVK en la profilaxis secundaria del TEV en los pacientes con cáncer. Los nuevos antitrombóticos de administración oral parecen ideales para este tipo de profilaxis. Por vía subcutánea semanal, el tratamiento prolongado durante 1 año con idraparina fue eficaz para evitar las recurrencias, pero a costa de una mayor incidencia de hemorragias mayores. En el estudio RE-COVER (3), dabigatrán (150 mg/12 h) demostró ser similar a la warfarina en la prevención de recurrencias durante 6 meses, con un riesgo similar de sangrados mayores e inferior de hemorragias totales, sin necesidad de controles de laboratorio. Rivaroxaban (15 mg/12 h durante 3 semanas, seguido de 20 mg/día) fue comparado con la warfarina durante 6 meses en el estudio EINSTEIN (4) observándose una eficacia no inferior en la prevención de las recurrencias y un perfil de seguridad similar. En el estudio de extensión de la anticoagulación durante otros 6 meses comparado con el placebo, rivaroxaban (20 mg/día) fue muy superior al placebo en la prevención de recurrencias a costa de un discreto aumento de hemorragias no fatales (4). Los resultados del EINSTEIN-EP demuestran que la misma pauta de rivaroxaban es no inferior al tratamiento estándar en el tratamiento inicial a largo plazo de

la embolia pulmonar y con un perfil riesgo-beneficio mejorado.

La indicación de tratamiento de la EP está en proceso de autorización en Europa.

Estos resultados, muy prometedores y que hacen posible profilaxis secundarias prolongadas por vía oral, son poco extrapolables a la población geriátrica, ya que la edad media tanto del RE-COVER como del EINSTEIN fue de 55 años.

Profilaxis primaria del TEV

En cirugía general las opciones que han demostrado reducir la incidencia del TEV son la HNF en dosis bajas y las HBPM, cuya principal ventaja es la administración en dosis única diaria y el riesgo inferior de trombocitopenia. En la fractura de cadera las opciones trombotróficas recomendadas son la fondaparina (5), las HBPM en dosis de alto riesgo y los AVK. En los pacientes sometidos a cirugía por fractura de cadera, la fondaparina ha sido más eficaz que la enoxaparina en la prevención del TEV con una seguridad similar (5). Las HBPM en dosis de alto riesgo, y probablemente la fondaparina por comparación indirecta, son más eficaces que los AVK en la prevención del TEV sintomático y asintomático en el posoperatorio de la prótesis electiva de rodilla y cadera. Dos inhibidores del factor Xa por vía oral (rivaroxaban y apixabán) han sido comparados con la enoxaparina en la cirugía electiva de cadera y

rodilla. El programa RECORD (6), que incluye cuatro ensayos con un total de 12.500 pacientes, ha confirmado que rivaroxaban (10 mg/día) es superior a la enoxaparina en la reducción de la incidencia combinada de TEV sintomático y mortalidad por cualquier causa. El programa ADVANCE fue diseñado para evaluar el apixabán respecto a la enoxaparina, resultando de eficacia similar y con igual seguridad en la prótesis electiva de rodilla (ADVANCE 1 y 2). En el ADVANCE-3 (7), apixabán (2,5 mg/12 h) fue comparado con la enoxaparina (40 mg/24 h) durante 35 días tras el reemplazamiento electivo de cadera, demostrando una disminución significativa de la incidencia de TEV, sin aumentar las hemorragias. El dabigatrán, un inhibidor directo de la trombina por vía oral, ha sido comparado con la enoxaparina en la cirugía electiva de cadera y rodilla en los estudios fase III, RE-NOVATE, RE-MODEL y RE-MOBILIZE. Comparado con enoxaparina 40 mg/24 h, dabigatrán cumplió los criterios de no inferioridad en la reducción de TEV y mortalidad total posoperatoria sin diferencia significativa en las complicaciones hemorrágicas tras la prótesis electiva de cadera o rodilla. Cuando se compara con la pauta americana de profilaxis (enoxaparina 30 mg/12 h) en la prótesis total de rodilla, el dabigatrán fue menos eficaz que la enoxaparina.

La mayoría de los casos de TEV acontecen en *pacientes con patologías médicas*. Los metaanálisis en infarto de miocardio, ictus y cáncer

han clarificado los beneficios y los riesgos de la trombopprofilaxis en estos pacientes. La enoxaparina y la dalteparina han reducido la incidencia del TEV clínicamente significativo en pacientes con infección, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca... En el estudio ANCIANOS (8), la trombopprofilaxis con bemiparina durante 4-5 semanas supuso una muy baja incidencia de TEV sintomático, hemorragias y otras complicaciones en ancianos enfermos en diversos niveles asistenciales. En el estudio MAGELLAN se está comparando rivaroxaban con la enoxaparina en la trombopprofilaxis del TEV en pacientes con patologías médicas; resultados preliminares indican que rivaroxaban no es inferior a la enoxaparina en eficacia a los 10 días, y es claramente superior a los 35 días, a costa de un aumento significativo de la tasa de hemorragias mayores y totales. Un periodo prolongado (30 días) de trombopprofilaxis con apixabán, como se utilizó en el ensayo ADOPT (9), no fue superior a uno más corto (6-12 días) de enoxaparina, y además ha supuesto un aumento significativo de hemorragias.

■ **Prevención del ictus en la fibrilación auricular (FA)**

La prevalencia de la FA aumenta con la edad y, la edad avanzada es un importante factor de riesgo de ictus cardioembólico en la FA. Los pacien-

tes con FA menores de 60 años sin otros factores de riesgo tienen una probabilidad de ictus muy baja, lo que sugiere que no es solo la arritmia, sino “lo que la acompaña”, lo que es responsable del tromboembolismo sistémico. Para determinar el riesgo tromboembólico de un paciente con FA se han descrito varios esquemas de clasificación. El más utilizado es el CHA₂DS₂-VASc (10), que tiene en cuenta los principales factores de riesgo; atribuye 2 puntos a la edad mayor de 75 años y al antecedente de enfermedad cerebrovascular, y 1 punto a cada uno de los restantes: insuficiencia cardíaca, hipertensión, diabetes, enfermedad vascular, edad entre 65 y 75 años, y ser mujer.

Los resultados de los estudios que han comparado los AVK con el placebo demostraron su eficacia en la prevención de todos los ictus (isquémicos y hemorrágicos), con una reducción del riesgo del 62% comparado con el placebo. Esta reducción del riesgo fue similar en prevención primaria y en secundaria y tanto para accidentes cerebrovasculares (ACV) incapacitantes o no. El tratamiento con AVK es la referencia para la prevención del ictus en la FA en pacientes con riesgo moderado y alto. Los AVK son muy eficaces si se mantiene la anticoagulación en un intervalo terapéutico adecuado (INR: 2-3) el mayor tiempo posible (60-70% del tiempo). No obstante, esto es difícil de lograr con los AVK disponibles actualmente.

Durante las últimas décadas se han buscado diversas alternativas. Los antiagregantes plaquetarios ofrecen una reducción del riesgo del 22% comparado con el placebo, muy inferior al de los AVK. El ensayo SPAF III, que comparaba la asociación de una pauta de débil anticoagulación con warfarina y aspirina con la dosis estándar de warfarina, fue suspendido al año de seguimiento, ya que la incidencia de ictus y embolismo sistémico era inaceptable. Por otra parte, asociar aspirina a la dosis estándar de warfarina no reduce el ictus, el infarto de miocardio ni el embolismo sistémico en los pacientes con FA y aumenta el riesgo de hemorragias (1,6% al año). En el estudio ACTIVE A se ha evaluado la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel, comparándola con la aspirina, el pacientes con FA y riesgo de ictus en los cuales no se podían utilizar los AVK; la doble antiagregación consiguió un 28% de reducción del riesgo relativo de ictus a costa de un incremento del 50% del riesgo de hemorragia. En el ACTIVE W la doble antiagregación se ha comparado con la anticoagulación estándar con AVK, siendo necesario suspender el ensayo prematuramente puesto que la warfarina era claramente más eficaz para disminuir la incidencia de ictus.

Tras los anteriores fracasos en la búsqueda de una alternativa a los AVK en la prevención del ictus en la FA, aparecen los resultados prometedores de los nuevos anticoagulan-

tes. Tras el primer fracaso, por motivos de seguridad, del ximelagatrán, otro inhibidor directo de la trombina, el dabigatrán, fue evaluado en el ensayo fase II PETRO, observándose una eficacia y seguridad similar al de la pauta estándar de anticoagulación con AVK. Los resultados positivos del PETRO promueven la puesta en marcha del estudio fase III RE-LY. En el estudio RE-LY (11) el objetivo primario (embolismo sistémico o ictus, incluido ictus isquémico) fue significativamente inferior con dabigatrán a la dosis de 150 mg/12 h (1,11%) que con dabigatrán a la dosis de 110 mg/12 h (1,53%) o warfarina (1,69%). La tasa de ictus isquémico fue inferior con la dosis alta de dabigatrán que con la dosis baja o con warfarina; y la de ictus hemorrágico con cualquiera de las dosis de dabigatrán fue significativamente inferior que con warfarina, siendo similar la incidencia de hemorragia extracraneal en los tres grupos. En definitiva, bajo las condiciones del estudio, las dos dosis de dabigatrán ofrecieron ventajas diferentes y complementarias respecto de la warfarina: 150 mg/12 h es más eficaz que la warfarina con un riesgo similar de sangrados, y 110 mg/12 h causa menos hemorragias y tiene una eficacia similar a la warfarina.

El inhibidor directo del factor Xa, rivaroxaban (20 mg/día), ha sido comparado con la terapia estándar de prevención tromboembólica con warfarina en la FA en el estudio fase III ROCKET-AF (12). El objetivo primario (ictus o em-

bolismo sistémico) tuvo lugar un 1,7% por año en los pacientes tratados con rivaroxaban y un 2,2% por año en el grupo con warfarina, cumpliendo los criterios de no inferioridad. Un 14,9% de los pacientes tratados con rivaroxaban sufrió hemorragias mayores y menores al año, por un 14,5% en el grupo de la warfarina, observándose una reducción significativa de la hemorragia intracraneal (0,5% vs. 0,7%) y de las hemorragias fatales (0,2% vs. 0,5%) en el grupo de rivaroxaban. En pacientes con FA no valvular rivaroxaban es no inferior a la warfarina en la prevención de ictus o de embolia sistémica, sin diferencia significativa en el riesgo de hemorragia mayor, siendo, sin embargo, menos frecuentes las hemorragias intracraneales y fatales en los tratados con rivaroxaban.

Otro inhibidor directo del factor Xa, apixabán, en dosis de 5 mg/12 h, fue comparado con la pauta estándar de warfarina en el estudio fase III ARISTOTLE (13). El objetivo primario (ictus o embolismo sistémico) tuvo lugar un 1,27% por año en los pacientes tratados con apixabán y un 1,6% en el grupo de la warfarina ($p < 0,001$ para no inferioridad; $p = 0,01$ para superioridad). La tasa de hemorragias mayores fue del 2,13% por año en el grupo de apixabán, comparado con el 3,09% en el de warfarina, lo que supone una disminución significativa del riesgo hemorrágico. La mortalidad por cualquier causa fue del 3,52 y 3,94%, respectivamente, reducción también significativa. La tasa de ic-

tus hemorrágico también fue significativamente inferior; 0,24% en los tratados con apixabán y 0,47% con warfarina. El apixabán es mejor que la warfarina para evitar el ictus o el embolismo sistémico, con menos hemorragias y menor mortalidad.

■ Aspectos pendientes de los nuevos anticoagulantes

Los resultados de los estudios RE-LY, ROCKET-AF y ARISTOTLE han cambiado los patrones de manejo clínico de la patología tromboembólica. La mayoría de la información de los nuevos agentes se tiene a partir de los estudios en fibrilación auricular; ya que incluyen muchos pacientes durante periodos prolongados, muchos de ellos ancianos con alto riesgo tromboembólico y hemorrágico. En TEV se han obtenido resultados concordantes con los obtenidos en FA, lo que soporta la validez de las conclusiones. Dabigatrán, rivaroxaban y apixabán han demostrado ser no inferiores a los AVK. Los tres han causado menos hemorragias cerebrales que la warfarina y las tasas de hemorragia mayor han sido similares o inferiores. Hay una proporción similar; próxima al 10%, de reducción de la mortalidad con cualquiera de los tres anticoagulantes, y no hubo evidencia de hepatotoxicidad con ninguno de ellos.

Varios hechos, sin embargo, diferencian unos de otros a los nuevos anticoagulantes. La tasa de infarto de mio-

cardio es algo mayor con dabigatrán, posiblemente por que sea menos eficaz que la warfarina para prevenirlo. Hay más hemorragias gastrointestinales con dabigatrán y rivaroxaban que con warfarina, sobre todo en los ancianos; la presencia de anticoagulante activo en el intestino puede exacerbar sangrados de lesiones superficiales, que son habituales en los ancianos y explicaría por qué los mayores de 75 años son particularmente susceptibles a las hemorragias gastrointestinales con dabigatrán. Solo la dosis alta de dabigatrán ha sido capaz de reducir la incidencia de ictus isquémico, en principio por su capacidad de inactivar la trombina unida a la fibrina ya presente en el apéndice auricular izquierdo; al no tener efecto sobre la trombina, no es de esperar que los inhibidores del Xa sean mejores que los AVK para la prevención del ictus en la FA.

Disponemos de varios anticoagulantes por vía oral como una alternativa a los engorrosos AVK: a) los inhibidores selectivos del factor Xa y b) los inhibidores directos de la trombina. Durante décadas los AVK no han tenido rivales en el área de la anticoagulación oral. Sin embargo, en la práctica clínica, los controles fuera del INR objetivo son habituales, mientras que el mantenerse en el intervalo objetivo es fundamental para la eficacia de los AVK. Los nuevos anticoagulantes han demostrado una eficacia similar y una seguridad superior a los AVK en la mayoría de situaciones clínicas. Los nuevos

anticoagulantes están demostrando mayor seguridad y eficacia, buena biodisponibilidad oral, y sin necesidad de controles de coagulación.

La hemorragia siempre ha sido el principal problema del tratamiento anticoagulante, y hay que tener en cuenta que el anticoagulante seguro es una utopía, y cuanto más potente sea mayor será el riesgo hemorrágico. Consideramos un anticoagulante seguro al que tiene efectos predecibles y reversibles. Los nuevos anticoagulantes no tienen un antídoto y la vida media de algunos es lo bastante prolongada como para poner en riesgo a los pacientes que necesitan un proceder invasivo (cirugía, etc.) de urgencia. Disponer de un control estrecho de la anticoagulación es muy útil en los pacientes de alto riesgo, pero por ahora carecemos de los adecuados parámetros de laboratorio para controlar la anticoagulación de estos fármacos.

Otras complicaciones no han de ser pasadas por alto. Los nuevos anticoagulantes pueden tener otros efectos secundarios, incluso sorprendentes y mortales, como ha ocurrido con la toxicidad hepática del ximelagatrán. Debe preocuparnos que ese fármaco haya llegado a ser estudiado en casi todas las situaciones clínicas e incluso aprobado para su utilización en diversos países. ¿Por qué no se ha notificado su toxicidad hepática en la evaluación clínica inicial?: los ensayos clínicos están orientados a detectar objetivos primarios preestablecidos de seguri-

dad y eficacia, por lo que otros efectos secundarios pueden pasar desapercibidos, y solo pueden detectarse cuando se utilizan a gran escala.

Los resultados de los ensayos clínicos solo se aplican a la población general, por lo que su eficacia y, sobre todo, su seguridad no quedan definidas para poblaciones especiales. Disponemos de pocos datos sobre estos nuevos anticoagulantes en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia hepática, y en ancianos con fragilidad, comorbilidad y polifarmacia. La opción de disminuir la dosis en ancianos y pacientes de alto riesgo hemorrágico es la alternativa fácil, sin conocer a ciencia cierta si la disminución de eficacia que conlleva se traduce en una mayor seguridad. Los organismos de control debieran exigir estudios adicionales de seguridad en poblaciones especiales.

Queda por determinar qué parte de la cascada de coagulación es la mejor diana terapéutica. Por ahora no hay ningún gran estudio que compare los inhibidores del factor Xa con los de la trombina, por lo que solo podemos hacer hipótesis teniendo en cuenta sus distintas propiedades bioquímicas. La inhibición directa de la trombina es un objetivo más atractivo respecto al potencial antiinflamatorio. Por otra parte, los inhibidores del Xa tendrían efectos antitrombóticos más potentes. El factor Xa está posicionado al inicio de la vía común de la cascada de la coagulación, por lo que su inhibición

interrumpiría la formación de fibrina iniciado tanto por la vía intrínseca como extrínseca. En teoría, la inhibición del factor Xa es un mecanismo más eficiente de control de la formación de fibrina de lo que lo es la inactivación de trombina; mientras que la inactivación de una molécula de factor Xa por la antitrombina III inhibe la generación de 50 moléculas de trombina, la inactivación de esas 50 moléculas de trombina requieren 1.300 veces esa cantidad de antitrombina III.

■ Conclusiones

Los resultados de los nuevos anticoagulantes, tanto los inhibidores directos de la trombina como de los inhibidores directos del factor Xa, son muy prometedores en cuanto a eficacia y seguridad, pero quedan aspectos de seguridad que desconoceremos hasta que se utilicen masivamente o se realicen estudios en poblaciones y situaciones especiales. No deben utilizarse en situaciones clínicas en las que no hayan sido evaluados; así, en prevención primaria del TEV no parece que ofrezcan ventajas al proceder estándar con HBPM.

Una vez que esté claramente demostrada su seguridad en la población geriátrica y el coste económico sea abordable, esperamos que los nuevos agentes anticoagulantes acaben de una vez con el nihilismo terapéutico de la anticoagulación en el anciano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Veiga F, Escribá A, Maluenda MP, López Rubio M, Margalet I, Lezana A, Gallego J, Ribera JM. Low molecular weight heparin (enoxaparin) versus oral anticoagulant therapy (acenocoumarol) in the long-term treatment of deep venous thrombosis in the elderly: a randomized trial. *Thromb Haemost* 2000; 84(4):559-64.
2. Quinlan DJ, Maquillan A, Eikelboom JW. Low-Molecular-Weight Heparin Compared with Intravenous Unfractionated Heparin for Treatment of Pulmonary Embolism. A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-83.
3. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361(24):2.342-52.
4. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363(26):2.499-510.
5. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Eng J Med* 2001; 345(18):1.298-304.
6. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, Misselwitz F. Turpie AGG, for the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Total Knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2008; 358:2.776-86.
7. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramírez LM. For the ADVANCE-3 Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *N Engl J Med* 2010; 363:2.487-98.
8. Rodríguez-Mañas L, Gómez-Huelgas R, Veiga-Fernández F, Monteagudo-Ruiz G, Martínez-González J. On behalf of the ANCIANOS Investigators. Thromboprophylaxis with the Low-Molecular-Weight Heparin Bemiparin Sodium in elderly medical patients in usual clinical practice. *Clin Drug Investig* 2010; 30(5):337-45.
9. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G. For the ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *N Engl J Med* 2011; 365:2.167-77.
10. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137(2):263-72.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with AF. *N Engl J Med* 2009; 361:1.139-51.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE. The ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM. The ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-92.

Con la colaboración de



Science For A Better Life



L.ES.GM.XAR.12.2012.0157

XARE-R035