

ANTICOAGULACIÓN ORAL

Dra. Ana Carral Tatay

Médica adjunta del Servicio de Hematología y Hemoterapia

El número de pacientes sometidos a tratamiento anticoagulante oral (TAO) ha experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años, en torno a un 10-20% anual; estimándose que, en la actualidad, en los países desarrollados se encuentran en TAO un 1.5% de la población general. La causa fundamental de este incremento es el envejecimiento progresivo de la población, ya que la fibrilación auricular no valvular, que constituye la indicación más frecuente del TAO, es más prevalente en la edad avanzada. Además, también ha contribuido al incremento el hecho de que al mejorar el control clínico-analítico de este tratamiento han disminuido algunas de sus complicaciones y contraindicaciones.

Sin embargo, los anticoagulantes orales (ACO) o cumarínicos, están lejos de poder ser considerados fármacos ideales y su empleo en la práctica diaria exige un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínico-analítica debido a:

- Relación dosis-respuesta muy variable entre pacientes y dentro de un mismo paciente a lo largo del tiempo, debido a factores genéticos y ambientales (fármacos, dieta, etc.)
- Estrecho rango terapéutico, con escasa separación entre dosis insuficiente y excesiva.
- Posibilidad de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un control correcto.
- Presencia de eventualidades en el curso del tratamiento (cirugía, traumatismo, embarazo,...) que obligan a modificar o suspender el fármaco.
- Dificultad en la comprensión y cumplimiento del tratamiento por parte de muchos pacientes.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES

Los ACO actúan en los hepatocitos inhibiendo la enzima epóxidorreductasa, bloqueando así la reducción de la forma oxidada del epóxido de vitamina K a vitamina K. Al no haber vitamina K reducida no se produce la carboxilación postranslacional de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, siendo éstos acarboxilados y biológicamente inactivos. El efecto de los ACO se va desarrollando gradualmente, según van cayendo los niveles de estos factores de la coagulación, en función de su vida media biológica. Los ACO también afectan a la carboxilación del sistema anticoagulante de la proteína C y la proteína S y por ello inicialmente puede haber un estado de hipercoagulabilidad. Los ACO circulan en plasma unidos a las proteínas plasmáticas, siendo solo activa la pequeña porción que circula libre.

Los ACO disponibles en España son:

- **Acenocumarina (Sintrom®)**. Tiene una vida media de unas 12-24 horas, no alcanzando su pleno efecto hasta las 36-48 horas. Por su corta vida media, cuando se administra una sola vez al día puede haber ligeras fluctuaciones en su efecto anticoagulante, pero esta misma propiedad hace que sea más fácil revertir su efecto que con warfarina.
- **Warfarina (Aldocumar®)**. Más empleado en USA. Su vida media es de 36-42 horas, con lo que el efecto en la inhibición de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes es más estable cuando se administra una sola vez al día, pero la reversión de su efecto es más difícil.

CONTROL ANALÍTICO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

El test de laboratorio utilizado para monitorizar el TAO es el tiempo de protrombina (TP), el cual se realiza añadiendo calcio y tromboplastina a la muestra de sangre citratada. Debido a que los resultados obtenidos con diferentes tromboplastinas comerciales son muy variables, en 1983 se llegó a un acuerdo de estandarización internacional mediante el INR (international normalized ratio), el cual se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = (\text{TP del paciente} / \text{TP control})^{\text{ISI}}$$

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

En la tabla siguiente se muestra el riesgo de tromboembolismo (TE) en las indicaciones más frecuentes para el TAO, así como la disminución del riesgo cuando se emplean ACO.

INDICACIÓN	"RATE" SIN ACO	↓ DEL RIESGO CON ACO (%)
TVP		
1º mes	40%	80
meses 2º y 3º	10%	80
FA no valvular	4,5%*	66
FA no valvular con TE previo	12%*	66
Prótesis mecánica	8%*	75
Embolismo arterial en 1 mes previo	15%*	66

* la "rate" que se muestra es por año

TRATAMIENTO DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Todo paciente con trombosis venosa profunda (TVP) proximal, distal, o que afecte al cayado de la safena y todo paciente con tromboembolismo pulmonar (TEP) debe ser anticoagulado para mantener un INR diana de 2-3 (grado 1A). Se recomienda administrar inicialmente heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante un periodo no inferior a 5 días (grado 1C) – aunque en el tromboembolismo venoso (TEV) muy importante puede ser mejor prolongar la HBPM hasta 10 días – introduciendo al tercer-cuarto día el TAO. La HBPM se solapará inicialmente con el TAO, retirándola cuando el INR sea > 2 y estable (grado 1A).

A) DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:

Se debe estratificar a los pacientes en función del riesgo de retrombosis:

- **Bajo riesgo: Primer episodio de TVP con factores de riesgo transitorios importantes (cirugía o traumatismo).** Se recomienda anticoagular un mínimo de 3 meses (*grado 1A*). Si el desencadenante ha sido menos importante (anticonceptivos orales, tratamiento hormonal sustitutivo, inmovilización temporal por enfermedad médica, vuelo > 10 horas) o se trata de un TEP conviene anticoagular un mínimo de 6 meses.
- **Riesgo moderado: Primer episodio de TEV idiopático, definido como aquel que aparece en ausencia de factores de riesgo transitorios conocidos (son, en su mayoría, pacientes con factores de riesgo médicos).** Se recomienda anticoagular un mínimo de 6-12 meses (*grado 1A*), valorando individualmente (gravedad del episodio, persistencia o no de trombo residual en eco-doppler, estilo de vida, etc...) la posibilidad de un tratamiento indefinido (*grado 2A*). Los pacientes que reciben anticoagulantes indefinidos deben ser reevaluados periódicamente para establecer si la relación riesgo-beneficio sigue siendo favorable al tratamiento anticoagulante (*grado 1C*).
- **Alto riesgo: Pacientes con TEV recurrente, con cáncer activo o con trombofilia congénita o adquirida.** Así:
 - En pacientes con dos o más episodios de TEV se recomienda tratamiento indefinido (*grado 1A*).
 - Anticoagulación en neoplasias. Se recomienda anticoagulación mientras la neoplasia siga activa (*grado 1C*). En este grupo de pacientes parece ser más ventajosa (menor tasa de retrombosis con igual o menor tasa de complicaciones hemorrágicas) la administración de HBPM en lugar de TAO (*grado 2A*).
 - Anticoagulación en trombofilias. El manejo inicial debe ser como en cualquier TEV sin trombofilia de base, con ciertas salvedades. Así, en el déficit de antitrombina 3 (AT3) puede ser necesaria la administración de AT3 y en el déficit de proteína C (PC) hay que ser especialmente cuidadoso en no iniciar el TAO hasta que el paciente esté bien anticoagulado con heparina por el riesgo de hipercoagulabilidad inicial. Además, si ya ha habido previamente un episodio de necrosis cutánea puede ser necesaria la administración concomitante de plasma fresco congelado (PFC) o mejor concentrados de PC.

Aunque no se ha alcanzado consenso sobre la duración óptima del tratamiento en estos pacientes, sería recomendable TAO a largo plazo si concurren alguno de los siguientes factores: TEV espontáneo, grave (TEP masivo, TVP extensa) o en localización "rara" (cerebral, mesentérica, etc.), que otros miembros de la familia también hayan presentado TEV, así como que la trombofilia subyacente sea un déficit de AT3, Factor V Leyden homocigoto, mutación de la protrombina G20210A homocigota, dobles heterocigotos, Síndrome Antifosfolípido y, en menor medida, déficit de PC o de proteína S (PS) (*grado 2C*).

Los casos que surgen en un contexto ambiental de riesgo tienen menos probabilidad de recurrencia por lo que estaría menos sustentada la indicación de TAO a largo plazo. Por el contrario, si ha habido dos o más episodios trombóticos el TAO debe ser indefinido (*grado 1A*).

Por último, hay que tomar también en consideración el estilo de vida del paciente (inmovilización, trabajos con riesgo de traumatismo, etc.) y sus preferencias.

Si se toma la decisión de no anticoagular a largo plazo, la profilaxis en situaciones de riesgo debe ser especialmente vigorosa.

B) INDICACIONES DE TROMBOLISIS:

- No se recomienda usar rutinariamente tratamiento trombolítico (*grado 1A*).
- En pacientes seleccionados con TEP masivo hemodinámicamente inestable o TVP ileofemoral masiva de inicio reciente con riesgo de gangrena de la extremidad, se sugiere trombolisis (*grado 2C*).

C) INDICACIONES PARA COLOCACIÓN DE FILTRO DE VENA CAVA INFERIOR:

- No se recomienda la colocación rutinaria de filtros de vena cava inferior, además del TAO (*grado 1A*).
- Se sugiere su colocación en aquellos pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación (*grado 2C*), así como en aquellos con TEP recidivante a pesar de anticoagulación correcta (*grado 2C*).

PREVENCIÓN DEL EMBOLISMO DE ORIGEN CARDIACO**A) INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DE ST:**

- **Indicación de TAO:**
 - Fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente (*grado 1A*).
 - Trombo intraventricular: > 3 meses, e indefinidamente si el riesgo hemorrágico del paciente es bajo (*grado 1C*).
 - Disfunción del ventrículo izquierdo (VI) + aquinesia extensa (*grado 2aA*).

• **Situaciones particulares:**

- Pacientes post-IMA sin stent e indicación de TAO: sintrom INR (2,5-3,5) o sintrom (INR 2-3) + Aspirina 100 mg/d.
- Pacientes post-IMA con stent e indicación de TAO: sintrom (INR 2-3) + clopidogrel 75 mg/d que se debe mantener como mínimo 1 mes para stent convencionales, 3 meses para los stent recubiertos de Sirolimo y 6 meses para los recubiertos de Paclitaxel y, en casos seleccionados, se podría mantener hasta 9-12 meses (grado 2bC). Posteriormente se procederá como en "a".
- Pacientes post-IMA sin indicación de TAO y sin stent: Aspirina 100 mg/d indefinido. Si alergia a la Aspirina: Clopidogrel 75 mg/d. Alternativas: Ticlopidina 250 mg/12h o Sintrom (INR 2,5-3,5) en < 75 años con bajo riesgo de sangrado (grado 1C).
- Pacientes post-IMA sin indicación de TAO y con stent: Aspirina 100 mg/d + clopidogrel 75 mg/d como mínimo 1 mes para stent convencionales, 3 meses para stent recubiertos de Sirolimo y 6 meses para los recubiertos con Paclitaxel. Sin embargo, lo óptimo sería mantener asociado clopidogrel 75 mg/d hasta los 12 meses, si no hay riesgo de sangrado, especialmente en los stent recubiertos (grado 1B). Luego continuar con Aspirina 100 mg/d indefinidamente en monoterapia.

B) VALVULOPATÍA REUMÁTICA MITRAL:

- **Estenosis mitral (EM):** Indicación de TAO con INR 2-3 (la SEC recomienda 2.5-3):
 - FA crónica o paroxística (grado 1B o 1C, según guías).
 - TE previo (grado 1B o 1C, según guías).
 - Aurícula izquierda (AI) > 50 mm o ecocontraste espontáneo (grado 2aC).
 - Presencia en ecocardiograma de trombo en AI (grado 1B o 1C, según guías).
- **Insuficiencia mitral (IM):** Indicación de TAO con INR 2-3 si:
 - FA crónica o paroxística.
 - TE previo.
 - Presencia en ecocardiograma de trombo en AI.
 - También en los 3 primeros meses tras reparación quirúrgica.

C) PROLAPSO MITRAL:

- **Indicación de antiagregación con Aspirina (100 mg) si:**
 - Accidente isquémico transitorio (AIT) (grado 1C).
 - FA en < 65 años, sin HTA o Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) o IM (grado 1C).
 - Ictus en casos sin FA o IM o trombo en AI y sin valvas engrosadas > 5 mm o redundantes (grado 2aC).
- **Indicación de TAO con INR 2-3 si:**
 - FA en > 65 años o HTA o historia de ICC o insuficiencia mitral (grado 1C).
 - Ictus con FA, IM o trombo en AI (grado 1C).
 - Ictus con valvas engrosadas > 5 mm o redundantes (grado 2aC).
 - AIT de repetición pese a estar recibiendo ya tratamiento con Aspirina (grado 2aC).

D) MIOCARDIOPATÍA DILATADA: Indicación de TAO INR 2-3 si FA, TE previo o trombo VI.

E) FIBRILACIÓN AURICULAR CRÓNICA O PAROXÍSTICA:

La indicación de TAO o Aspirina se evaluará individualmente para cada paciente, en función de los factores de riesgo que se describen en la siguiente tabla:

FACTORES DE RIESGO	TRATAMIENTO RECOMENDADO
Cualquier factor de alto riesgo o > 1 factor de riesgo moderado	TAO (INR 2-3) (grado 1A)
1 factor de riesgo moderado	Aspirina (100 mg) o TAO (INR 2-3) (grado 2aA)
< 1 factor de riesgo moderado	Aspirina (100 mg)

En toda prótesis mecánica y en las biológicas mitrales se debe mantener el INR entre 2.5-3.5.

RIESGO LEVE	RIESGO MODERADO	RIESGO ELEVADO
Sexo femenino 65-74 años Coronariopatía Tirotoxicosis	≥75 años HTA DM Fallo cardiaco FE ≤ 35%	ACV, AIT o embolismo previo EM Prótesis valvular

En la FA aislada (edad < 60 años, sin cardiopatía y sin factores de riesgo) se puede optar entre administrar Aspirina o no hacer nada. Otras situaciones en las que procede la anticoagulación (INR 2-3) en pacientes con FA son la miocardiopatía hipertrófica (grado 1B) y el hipertiroidismo activo (grado 1C).

F) FLUTTER AURICULAR CRÓNICO O PAROXÍSTICO:

Se procederá del mismo modo descrito en el apartado anterior, si bien el riesgo TE del flutter es algo menor que el de la FA.

G) CARDIOVERSIÓN (CV):

En todos los casos, tras cualquier tipo de CV, se ha de considerar si procede TAO indefinido según factores de riesgo.

- **Pauta en FA de ≥ 48 horas de duración o de duración incierta:**
 - **CV eléctrica urgente:** Se administrará un bolo de 5.000 U de heparina no fraccionada i.v. y se procederá a la CV. Tras ésta se continuará con HBPM hasta alcanzar niveles terapéuticos de ACO (INR 2-3) que se mantendrán durante al menos 4 semanas (grado 1C).
 - **CV electiva diferida (eléctrica o farmacológica):** deberá iniciarse TAO manteniendo un INR 2-3 desde al menos 3 semanas antes de la CV hasta 4 semanas después de ésta (grado 1B).
 - **CV guiada por ecografía transesofágica:** si no hay trombos en AI aplicar pauta de CVE urgente y proceder a la CV. Si hay trombo en AI aplicar pauta de CV electiva (grado 2aC).
- **Pauta en FA de < 48 horas de evolución: (grado 1C):** Tanto si la CV eléctrica se realiza urgentemente, como si se realiza de forma diferida (eléctrica o farmacológica), y en todo caso dentro de las primeras 48 horas desde su inicio, en principio no precisa anticoagulación (grado 1C).

H) PRÓTESIS VALVULARES MECÁNICAS:

Toda prótesis valvular mecánica se anticoagulará indefinidamente con un nivel terapéutico de INR que vendrá condicionado, tanto por la trombogenicidad inherente a cada tipo de prótesis, como por una serie de factores de riesgo, según se muestra en la siguiente tabla:

TROMBOGENICIDAD PROTÉSICA	NO FACTORES DE RIESGO	≥ 1 FACTORES DE RIESGO
Baja	2,5 (2-3)	3 (2.5-3.5)
Media	3 (2.5-3.5)	3,5 (3-4)
Alta	3,5 (3-4)	4 (3.5-4.5)

- **Trombogenicidad protésica:**
 - Baja: Carbomedics (en posición aórtica), St Jude Medical y Medtronic Hall.
 - Media: Otras prótesis bivalvas y la Björk-Shiley.
 - Alta: Lillehei-Kaster, Omniscience y Starr-Edwards.
- **Factores de riesgo:**
 - Reemplazo mitral, tricuspídeo o pulmonar.
 - TE previo.
 - FA.
 - AI > 50 mm o ecocontraste espontáneo.
 - EM de cualquier grado
 - FE $< 0,35$.
 - Estado de hipercoagulabilidad.

I) PRÓTESIS VALVULARES BIOLÓGICAS:

El tratamiento antitrombótico dependerá, tanto de una serie de factores de riesgo trombogénicos, como de la posición de la válvula reemplazada, según se muestra en la siguiente tabla:

FACTORES DE RIESGO	BIOPRÓTESIS EN POSICIÓN MITRAL	BIOPRÓTESIS EN POSICIÓN AÓRTICA
No	Los 3 primeros meses ACO con INR 2-3 Posteriormente Aspirina 100 mg indefinidamente (grado 2aC)	
Si	TAO indefinido INR 2,5-3,5 (grado 1C)	TAO indefinido INR 2-3 (grado 1C)

Factores de riesgo para bioprótesis: FA, TE previo, ICC o disfunción Vi [FE $< 0,35$]

En todas las prótesis, si no es posible la anticoagulación cuando está indicada, administrar Aspirina 100 mg/d (grado 1B).

J) PRÓTESIS CON EVENTOS EMBÓLICOS PESE A CORRECTA ANTICOAGULACIÓN:

- **En tratamiento solo con Aspirina (100 mg/d):** Aumentar dosis a 325 mg o añadir Clopidogrel 75 mg o añadir Sintrom.
- **En tratamiento solo con Sintrom:** Si INR diana 2-3 aumentar a 2,5-3,5. Si INR diana 2,5-3,5 aumentar a 3-4. Además, si no tomaba Aspirina, añadirla a dosis de 75-100 mg/d.
- **En tratamiento con Sintrom + Aspirina:** Puede ser necesario aumentar la dosis de Aspirina a 325 mg/d si la dosis más alta de Sintrom no ha conseguido ser eficaz.

TRATAMIENTO INICIAL DEL EMBOLISMO CEREBRAL DE ORIGEN CARDIACO

- **Ictus cardioembólico en paciente no anticoagulado.** Aunque no hay evidencia de que la anticoagulación precoz mejore el pronóstico, en situaciones de alto riesgo de TE, se puede iniciar anticoagulación con HBPM a dosis terapéuticas, pasando posteriormente a TAO.
 - Se diferirá la anticoagulación en aquellos casos en los que la TAC muestre un infarto isquémico extenso, presenten un déficit clínico severo o HTA no controlada, en los cuales se realizará un TAC de control para descartar una transformación hemorrágica del infarto isquémico. De no producirse ésta, y siempre individualizando cada caso, se iniciará el TAO pasados unos días.

- Si por el contrario se ha desarrollado un infarto hemorrágico extenso se aplazará el inicio del TAO.
- Si en el caso de infarto isquémico no extenso, tras iniciar el TAO se detecta en el TAC un área hemorrágica asintomática, no se suspenderá el TAO.
- **Ictus cardioembólico en paciente anticoagulado.** Se recomienda retirar (no revertir) el TAO solo en casos con un ictus severo. En los demás casos puede proseguirse el TAO, siempre que no haya hemorragia cerebral.

ANTICOAGULACIÓN EN TROMBOSIS ARTERIAL PERIFÉRICA E INJERTOS VENOSOS

En estos pacientes la antiagregación constituye la base del tratamiento (grado 1A). Si se administrara TAO a pacientes con elevado riesgo de oclusión del injerto venoso femoral el rango de ACO será entre 2-3.

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

La única contraindicación absoluta es el sangrado activo. Constituyen contraindicaciones relativas:

- Cualquier factor psicológico o social que no garantice el seguimiento correcto del tratamiento anticoagulante.
- Hepatopatía crónica con afectación moderada-grave de la coagulación (INR > 1.55) y/o de la cifra de plaquetas (< 50.000/mm³).
- Úlcus péptico activo o en tratamiento.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Hemorragia gastrointestinal las últimas dos semanas.
- Hemorragia cerebral reciente o malformación vascular cerebral.
- Endocarditis.
- Plaquetas < 50.000/mm³.

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES

A continuación se muestran los fármacos que presentan mayor interacción con los anticoagulantes orales potenciando o disminuyendo su efecto. Se han clasificado en función del grado de significación de la interacción (establecida, probable, sospechosa) y de la severidad de la misma (mayor, moderada, menor).

FÁRMACOS POTENCIADORES			
Interacción	Establecida	Probable	Sospechosa
Mayor	Amiodarona Antifúngicos azoles Antagonistas H2 ⁽¹⁾ Fibratos Metronidazol Salicilatos ⁽²⁾ Sulfpirazona Sulfonamidas	Andrógenos Macrólidos ⁽³⁾ AINEs ⁽⁴⁾ Quinolonas Hormonas tiroideas	Antineoplásicos Quinina y derivados Tetraciclinas Tiamazol Vitamina E
Moderada		Disulfirán Glucagón Inhibidores HMG-CoA red ⁽⁵⁾	Cefalosporinas Cloranfenicol Levamisol Acido nalidixico Paracetamol ⁽⁶⁾ Penicilina Antidepressivos triciclicos fenitoína ⁽⁷⁾
Menor		Hidrato de cloral	

(1) Entre los Antagonistas H2 la potenciación es mayor con Cimetidina que con Ranitidina, y posiblemente ausente con Famotidina.
 (2) Los Salicilatos aumentan el efecto de los ACO solo cuando se administran a dosis elevadas, pero la acción lesiva de los mismos sobre la mucosa gástrica y su alteración de la función plaquetar pueden aumentar el riesgo de hemorragia digestiva.
 (3) Entre los Macrólidos, la Eritromicina es la que mayor potenciación ejerce sobre los ACO.
 (4) Los AINEs aumentan el efecto de los ACO solo cuando se administran a dosis elevadas, pero la acción lesiva de los mismos sobre la mucosa gástrica y su alteración de la función plaquetar pueden aumentar el riesgo de hemorragia digestiva. En caso de ser imprescindibles utilizar preferentemente los mencionados en la sección siguiente, asociados a gastroprotección, a las dosis mínimas eficaces y el mínimo tiempo posible.
 (5) El efecto potenciador de los Inhibidores HMG-CoA reductasa está comprobado para Fluvastatina, Lovastatina, Rosuvastatina y Simvastatina. No se ha descrito con Atorvastatina y con Pravastatina.
 (6) Solo a dosis muy elevadas (≥ 2-3 g/d)
 (7) Efecto variable: potenciador al inicio del tratamiento, pero con su uso crónico puede ser inhibidor. A su vez, los ACO pueden potenciar la fenitoína.
 * Los ACO pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

FÁRMACOS INHIBIDORES			
Interacción	Establecida	Probable	Sospechosa
Mayor	Barbitúricos		
Moderada	Rifampicina	Colestiramina	Aminoglutetimida Carbamazepina Griseofulvina Tiopurinas Trazodona

FÁRMACOS QUE NO INTERFIEREN DE FORMA IMPORTANTE

El siguiente listado es orientativo e incluye fármacos que no interaccionan con los ACO o en los que su posible interacción está menos documentada (lo que no excluye que en ocasiones puedan modificar el INR).

- **Antiinflamatorios:** Los antiinflamatorios no producen una potenciación significativa de los ACO, pero pueden lesionar la mucosa gástrica. Por tanto, si su uso es imprescindible, deben asociarse inhibidores de la secreción gástrica. Se recomienda como antiinflamatorios:
 - Diclofenaco, Ibuprofeno
 - Nabumetona
 - Celecoxib
 - Corticoides
- **Analgésicos:**
 - Paracetamol
 - Metamizol
 - Opioides: Codeína, Dextropropoxifeno, Tramadol.....
- **Antiinfecciosos:** Puesto que todos interfieren en alguna medida con los anticoagulantes orales, se recomienda reducir el tiempo hasta el siguiente control comunicando el antibiótico que se ha prescrito.
- **Sistema Nervioso:**
 - Ansiolíticos: Todas las benzodiazepinas en general
 - Antidepresivos: Inhibidores de la recaptación de serotonina: Fluoxetina....
 - Antiparkinsonianos: Levodopa, Biperideno
- **Ap. Digestivo:**
 - Antiácidos: Almagato, Magaldrato
 - Antiulcerosos: Ranitidina y Famotidina, Omeprazol y otros IBP
 - Laxantes: Lactulosa, Lactitol, Agar/glicerina, Supositorios de glicerina
 - Antidiarreicos: Loperamida
 - Antieméticos: Metroclorpromacina
- **Metabolismo:**
 - Hipoglucemiantes:
 - Sulfonilureas: Glibenclamida
 - Biguanidas: Metformina
 - Insulinas
 - Antigotosos: Alopurinol, Colchicina (si diarreas adelantar el control)
- **Ap. Respiratorio:** Antitusígenos, mucolíticos y broncodilatadores no interfieren con los anticoagulantes orales.
- **Ap. Cardiovascular:**
 - Digitálicos: Digoxina
 - Calcioantagonistas: Nifedipino, Verapamil, Diltiacen
 - Nitratos
 - IECA: Captopril, Enalapril
 - Diuréticos: Hidroclorotiazida, Furosemida
 - Betabloqueantes: Atenolol
- **Otros:** Antihistamínicos, Ac. Fólico, Hierro, Vitamina B12, Potasio, Calcio. Pueden administrarse vacunas subcutáneas y cualquier medicación de administración tópica (cutánea, nasal, ocular....)

OTROS FACTORES QUE PUEDEN INTERFERIR CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES

Las comidas con alto contenido en vitamina K (lechuga, espinacas, coles, brocoli, aguacates, aceite de oliva o maíz....) pueden interferir con los ACO. Ello no significa que los pacientes en TAO no deban consumir estos alimentos, sino que deben hacerlo pero de forma equilibrada, sin grandes cambios a lo largo del tiempo. Por el contrario, aumentan el efecto de los ACO:

- Disminución de la ingesta y de peso.
- Síndrome de malabsorción, diarreas.
- Antibióticos que destruyen la flora intestinal.
- Disfunción hepática y colestasis.
- Estados hipermetabólicos (fiebre, hipertiroidismo).

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

- **Complicaciones hemorrágicas.** El riesgo de hemorragia se estima en 12-22/100 pacientes-años, siendo el riesgo de hemorragia importante de 1.5-3/100 pacientes-años y el de hemorragia fatal 0.3-0.5/100 pacientes-años. Los mayores determinantes de riesgo hemorrágico son: la intensidad del TAO, edad > 65 años (controvertido), alcoholismo, úlcus gastro-duodenal, hemorragia digestiva previa, insuficiencia renal, hepatopatía, medicaciones asociadas (corticoides, Aspirina, AINEs). Además, durante los tres primeros meses tras el inicio del TAO son más frecuentes las complicaciones hemorrágicas.
- **Necrosis cumarínica.** Se ha descrito fundamentalmente en relación con déficit de PC y con menor frecuencia con déficit de PS, pero también en pacientes sin estos déficits.
- **Embriopatía.** Los ACO son teratógenos durante el primer trimestre del embarazo (durante las primeras seis semanas parece que no lo son), produciendo una condrodysplasia punctata (nariz en silla de montar, hipoplasia nasal y baja estatura por alteraciones metafisarias), atrofia óptica, cataratas congénitas y retraso mental. Se estima su frecuencia en un 15-40%. Se han descrito diversas alteraciones del sistema nervioso central del feto en mujeres en TAO durante todo el embarazo.
- Ocasionalmente se ha descrito prurito, rash cutáneo y alopecia.

MANEJO PRÁCTICO DE SITUACIONES ESPECIALES**INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS MAYORES**

Se debe asegurar un INR < 1,3-1,5 para llevar a cabo una intervención quirúrgica mayor.

A) CIRUGÍA PROGRAMADA:

Se suspenderá el TAO como mínimo tres días (acenocumarol) o cinco días (warfarina) antes de la intervención, sustituyéndolo por HBPM a dosis profilácticas altas desde el día siguiente a la supresión del TAO. Si se considera que el riesgo de TE es muy elevado (TEV reciente, prótesis mecánicas, etc.), la dosis de HBPM administrada será terapéutica. Debe tenerse en cuenta que deben transcurrir al menos 12 horas desde la última dosis administrada de HBPM a dosis profilácticas y la intervención quirúrgica, y 24 horas si la dosis de HBPM ha sido terapéutica (*grado 2C*). La HBPM a dosis profilácticas se mantendrá en el periodo perioperatorio, reiniciando el TAO tan pronto como el riesgo hemorrágico de la intervención haya pasado.

B) CIRUGÍA URGENTE:

Se debe determinar el INR al ingreso. Dados los potenciales riesgos que comporta la administración de hemoderivados, si la cirugía se puede demorar 8-12 h, se recomienda administrar vitamina K 10-20 mg en 50 mL de suero fisiológico o glucosado en 30 min. i.v. Repetir INR antes de la intervención y si es < 1,3-1,5 se puede realizar la intervención sin necesidad de administrar Plasma Fresco Congelado (PFC).

Si la cirugía no se puede demorar 8-12 horas se realizará la corrección del defecto hemostático mediante PFC 10-20 ml/kg, según el valor del INR. Además, se administrará vitamina K 10-20 mg, repitiéndose la dosis a las 6 horas, ya que el efecto del PFC es pasajero.

Si la cirugía es de urgencia vital se debe administrar, además de vitamina K, complejo protrombínico no activado (Octaplex®) viales de 20 ml, según la posología que se indica en la siguiente tabla (Dosis máxima 120 ml (6 viales):

INR inicial	2-2.5	2.5-3	3-3.5	>3.5
Dosis Octaplex (ml/kg)	0.9-1,3	1.3-1.6	1.6-1.9	>1.9

PROCEDIMIENTOS ODONTOLÓGICOS

La experiencia reciente señala que no es imprescindible suspender, ni siquiera reducir la dosis de ACO previo a la práctica de exodoncias, siendo la pauta recomendada actualmente la siguiente (*grado 2B*):

- Dos o tres días antes de la extracción el paciente acudirá a la Unidad de Control de TAO para comprobar que el nivel de anticoagulación se halla dentro del margen terapéutico, y no es excesivo.
- Tras la exodoncia se irrigará la zona cruenta con el contenido de una ampolla de 500 mg de Ácido Tranexámico (Amchafibrin®). Seguidamente el paciente realizará una compresión activa de dicha zona mediante una gasa empapada en el contenido de otra ampolla de Amchafibrin® durante aproximadamente 10-15 minutos.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA:

- La extracción dentaria, limpieza bucal y cualquier otro procedimiento que conlleve manipulación de la encía requiere profilaxis antibiótica en los pacientes con prótesis valvulares cardíacas, ciertas cardiopatías congénitas o endocarditis infecciosa previa. La profilaxis se realizará con:
 - No alérgicos a penicilina: Amoxicilina 2 g v.o. 1 hora antes de la extracción.
 - Alergia a la penicilina: Claritromicina 500 mg 1 hora antes de la extracción.
- En procedimientos respiratorios como amigdalectomía, adenoidectomía o broncoscopia con incisión de la mucosa, la pauta antibiótica será la misma a la descrita en los procedimientos dentales y está orientada fundamentalmente a prevenir la infección por *estreptococo viridans*.
- En procedimientos digestivos o genitourinarios no es necesaria la administración sistemática de antibióticos basada *exclusivamente* en la profilaxis de la endocarditis infecciosa, pero si existe una infección activa en estas localizaciones ésta debe tratarse con

fármacos activos frente a *enterococo* antes de realizar el procedimiento. Del mismo modo, si se va a realizar una cistoscopia en un paciente con colonización urinaria por *enterococo*, éste debe erradicarse previamente.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS MENORES

Hay que valorar en cada caso la necesidad de suspender el TAO.

- **En la cirugía de cataratas mediante anestesia tópica (no mediante punción retroorbitaria) y en muchas intervenciones dermatológicas menores:** se procederá como en las extracciones dentarias, comprobando próximo a la intervención que no hay un exceso de anticoagulación.
- **En los pacientes que vayan a someterse a un cateterismo cardíaco, una endoscopia con posible toma de biopsias o una intervención dermatológica de mayor entidad:** se suspenderá el TAO 2-3 días (acenocumarol) o 4-5 días (warfarina) antes del procedimiento, reiniciándolo la misma noche tras la intervención. Además, se administrará HBPM a dosis profilácticas altas desde el día siguiente a la suspensión del TAO hasta 2 días después de haberlo reanudado. La dosis de HBPM será terapéutica en los casos con elevado riesgo de TE.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA DE LA ENDOCARDÍIS BACTERIANA:

- Se debe realizar profilaxis de la endocarditis bacteriana en los procedimientos invasivos que afecten a pacientes con las patologías mencionadas en el apartado anterior (prótesis valvulares cardíacas, ciertas cardiopatías congénitas o endocarditis infecciosa previa).
- En procedimientos del tracto respiratorio o esofágico: Utilizar la misma pauta de protección antibiótica señalada para los procedimientos dentales.
- Procedimientos gastrointestinales (excluido esófago) o genitourinarios: Ampicilina 2 g i.v. asociado a Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. (máximo 120 mg) media hora antes del procedimiento y Amoxicilina 1 g v.o. 6 horas después del mismo. En pacientes alérgicos a la penicilina: Vancomicina 1 g i.v. asociado a Gentamicina 1,5 mg/kg i.v. (máximo 120 mg) 1 hora antes del procedimiento.

GESTACIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, los cumarínicos puede ser teratógenos durante el primer trimestre del embarazo y, además, se asocian a un elevado riesgo de hemorragia cerebral fetal durante el parto. La heparina, a diferencia de los ACO, no atraviesa la barrera placentaria y está libre de estas complicaciones, pero precisa inyecciones diarias subcutáneas, no siempre bien toleradas por los pacientes y se asocia a una baja incidencia de osteoporosis.

En mujeres en TAO que deseen quedarse embarazadas, se deben realizar frecuentes test de embarazo, retirando el TAO tan pronto se tenga conocimiento de la gestación y sustituyéndolo por HBPM a dosis terapéuticas (grado 2C). A partir de este momento se pueden aplicar dos posibles pautas:

- Mantener la HBPM a dosis terapéuticas hasta el final del embarazo.
- Reanudar el TAO a partir del segundo trimestre hasta 2-3 semanas antes del parto, en que se pasará de nuevo a HBPM.

En las mujeres portadoras de prótesis mecánicas es más conveniente aplicar la segunda pauta, limitando la administración de HBPM al primer trimestre y a las últimas semanas de la gestación, ya que la administración de heparina durante todo el embarazo parece asociarse a una mayor frecuencia de trombosis (grado 2C).

En pacientes embarazadas que reciben HBPM es aconsejable que ésta se administre c/12 horas para mantener un nivel anti-Xa entre 0.7 y 1.2 U/ml medido 4 horas tras su administración SC.

Con respecto a la lactancia materna, los ACO se eliminan por la leche, pero en pequeñas cantidades clínicamente irrelevantes, por lo que no suponen una contraindicación para ésta. Las heparinas no se excretan por la leche.

ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON HEMORRAGIA Y CUALQUIER INR

La actitud terapéutica dependerá de la gravedad, localización del sangrado y nivel de anticoagulación (INR). Ante cualquier manifestación hemorrágica espontánea no justificada por una anticoagulación excesiva se practicará un recuento de plaquetas para descartar una trombocitopenia concomitante. En cualquier caso, aún existiendo un nivel de anticoagulación excesivo, se buscará una causa orgánica del sangrado.

A) HEMORRAGIA GRAVE:

En caso de hemorragia cerebral (es fundamental realizar un TAC urgente a todo paciente sometido a TAO que presente un déficit neurológico agudo o un traumatismo craneoencefálico), hemorragia digestiva con criterios de gravedad, etc.. se recomienda retirar temporalmente el TAO y administrar vitamina K 10 mg iv (se puede repetir a las 6-12h) y PFC 15 ml/kg. Al finalizar su administración, si el INR es > 1,3 repetir la administración de PFC (grado 1C).

En caso de hemorragia que comprometa la vida debe considerarse la administración de complejo protrombínico (Octaplex)[®] a las dosis descritas en el apartado 10.1.2. o Factor VII activado (Novoseven)[®] [viales de 4,8 g (240 KUI) y de 1,2 g (60 KUI)]: 60-90 microg/kg en bolo en 2-5 minutos. Si se precisa, se puede repetir la dosis a las 3 horas. ES USO COMPASIVO.

Con respecto a la reintroducción de la anticoagulación no hay un criterio claro establecido y debe valorarse individualmente cada caso, teniendo en cuenta por un lado la gravedad del sangrado y por otro el riesgo TE de la enfermedad de base. Así:

- Tras una hemorragia cerebral de pequeño tamaño es seguro reinstaurar el TAO a partir de los 7 días, pero si ésta ha sido muy severa no se debe reanudar la anticoagulación hasta pasadas varias semanas. Antes de reiniciar el TAO se debe hacer un TAC/RMN para comprobar que el hematoma se encuentra en fase de resolución.
- Tras una hemorragia digestiva se puede reiniciar el TAO tras 1-2 semanas de estabilidad clínico-analítica.

Hasta el reinicio del TAO, y siempre que el proceso hemorrágico esté controlado, se puede administrar HBPM, inicialmente a dosis profilácticas bajas, aumentando en unos días a dosis profilácticas altas y pasando posteriormente a dosis terapéuticas, hasta su solapamiento con el TAO.

B) HEMORRAGIA MENOR:

En caso de epistaxis, hematuria no grave, pequeños hematomas, etc. se sopesará cuidadosamente el riesgo TE del paciente y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas, reduciendo o suspendiendo, en su caso, el TAO durante 1-2 días, hasta que ceda el sangrado. En caso de prolongación excesiva del INR se puede administrar vitamina K 2-5 mg v.o. si $INR < 9$, o dosis más altas en caso de INR más prolongado, pero siempre hay que valorar cada caso individualmente, teniendo en cuenta que su administración interferirá con el TAO si éste se reanuda de inmediato.

En caso de supresión de la anticoagulación de más de un día, considerar la posibilidad de administrar heparina profiláctica cuando el INR alcance valores próximos a la normalidad, especialmente en pacientes de alto riesgo de TE.

ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON INR POR ENCIMA DEL RANGO TERAPÉUTICO SIN MANIFESTACIONES HEMORRÁGICAS

- **INR < 5 sin riesgo hemorrágico especial:** omitir una dosis y reiniciar el TAO a una dosis menor sin necesidad de administrar vitamina K (grado 2C).
- **INR 5-9:** omitir 1-2 dosis y reiniciar el TAO a una dosis menor. Valorar individualmente la administración de vitamina K 2 mg vía oral según el riesgo hemorrágico/trombótico de cada caso (grado 2C).
- **INR > 9:** omitir 1-2 dosis y reiniciar el TAO a una dosis menor. Administrar vitamina K 2-5 mg vía oral según el riesgo hemorrágico/trombótico de cada caso (grado 2C).

Tener en cuenta que la administración de vitamina K puede interferir con el TAO los primeros días tras su reanudación, y tanto más cuanto más elevada sea la dosis de vitamina K administrada.