



ANEXO II

**MANUAL DE
FORMACION DE LOS
PROFESIONALES DE
ATENCIÓN PRIMARIA**

**EN EL SISTEMA DE SALUD DE
ARAGON**

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
2. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA	4
3. NUEVOS ANTICOAGULANTES	8
4. ANTICOAGULANTES ORALES	8
5. INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN ORAL	10
6. CONTRAINDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN ORAL	14
7. INR. RANGO TERAPEUTICO	16
8. MANEJO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE	17
9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DIETÉTICAS	20
10. SANGRADO DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL	24
11. SITUACIONES ESPECIALES	26
12. TAO Y CIRUGIA	28
13. ACTIVIDAD ASISTENCIAL	29
14. BIBLIOGRAFÍA	33
15. ANEXOS	34
- Profilaxis de endocarditis bacteriana	
- Distribución de comprimidos según la DTS	
- Heparinas y dosificación de las HBPM	

1.- INTRODUCCIÓN

Clásicamente el control del tratamiento anticoagulante oral (TAO) ha sido una tarea del médico especialista en Hematología y Hemoterapia, por la formación específica que estos profesionales reciben durante su formación. En los últimos años y debido al incremento experimentado en el número de pacientes se han buscado alternativas que permitan el control del TAO sin perder calidad clínica ni analítica. La experiencia en el trato con el paciente y el conocimiento del resto de sus patologías y medicación concomitante, hace que la colaboración del médico de Atención Primaria en este tipo de asistencia sea oportuna y conveniente. La incorporación de los médicos de primaria requiere de la motivación por parte de los responsables de las áreas de Atención primaria y del aporte de los medios materiales mínimos para realizar una asistencia de calidad.

La formación de los profesionales de primaria en todos los aspectos relacionados con el TAO es importante para garantizar la correcta atención al paciente y la eficacia del tratamiento. Partiendo de una buena formación y con la progresiva experiencia se obtienen los mejores resultados de calidad clínica. La calidad clínica en el control del TAO depende del porcentaje de INR y número de pacientes que se halla en rango pero también y sobre todo del número de complicaciones asociadas al TAO, tanto tromboembólicas como hemorrágicas.

Para conseguir una reducción de complicaciones y la permanencia del paciente en rango, es crucial una adecuada educación del paciente. Hay estudios que demuestran una mejora en la calidad del control anticoagulante cuando se lleva a cabo una adecuada educación sobre el tratamiento que van a recibir, la indicación, las interacciones con diferentes fármacos y alimentos, su correcto manejo y las posibles complicaciones derivadas de un control inadecuado. Los resultados de una buena educación al inicio del tratamiento aumentan la estabilidad de los controles en intervalo terapéutico y la compliance del paciente hasta en un 50-60%.

Hoy día, existe controversia en cuanto al mejor método de manejo de este tratamiento, ya que dicho método debe integrar, de la mejor forma, la calidad de vida del paciente, un sistema de control de la ratio internacional normalizada adecuada y la supervisión especializada del médico, tanto del manejo como de las posibles complicaciones derivadas del tratamiento anticoagulante.

Las opciones en la actualidad son varias, aunque las más importantes son el autotratamiento, el manejo por unidades especializadas en tratamiento anticoagulante, que en nuestro país la llevan a cabo los hematólogos, y el manejo por médicos de familia en Atención Primaria.

En cuanto al autotratamiento por parte del paciente mediante un coagulómetro y una adecuada educación, los últimos estudios presentan un aumento tanto en la calidad de vida del paciente como en el tiempo dentro del intervalo terapéutico, así como una disminución de los episodios hemorrágicos y tromboembólicos.

Sin embargo no todos los pacientes son candidatos ni cuentan con algún responsable para la realización de Autotratamiento, en este punto también es importante la colaboración de los profesionales para asesorar a sus pacientes. Es el profesional el que debe de informar al paciente sobre cual es la opción mas adecuada para él. Correctamente informado sobre las ventajas e inconvenientes de los distintos tipos de control del TAO y teniendo en cuenta las características individuales del paciente, es el mismo paciente con la ayuda del profesional el que debe de decidir como y donde realizar los controles de su tratamiento. Muchos profesionales de AP ya cuentan con la formación suficiente para realizar este tipo de asistencia, pero la actualización e implementación de conocimientos permite mejorar la calidad de la asistencia.

"El protocolo de coordinación asistencial" anexo II del proyecto pretende ser una ayuda para solucionar algunas dudas y coordinar las distintas actuaciones de los profesionales ante distintas situaciones que presenten los pacientes. Tanto este documento como todos los asociados al proyecto estarán sometidos a revisiones periódicas con el fin de adaptarlo y mejorarlo en función de las demandas que surjan

2.-FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia constituye un proceso que conduce a la formación del trombo hemostático, y conceptualmente, puede ser dividida en 3 apartados: fase vascular, fase plaquetaria y coagulación plasmática. En condiciones normales, el endotelio funciona como una superficie inerte para los factores hemostáticos que circulan por el interior del vaso. Cualquier alteración del endotelio puede conducir a la activación de la coagulación y de sus sistemas reguladores.

Inicialmente cuando el endotelio vascular es dañado, responde con una vasoconstricción local inducida por la serotonina liberada por las plaquetas. La exposición de las fibras de colágeno del subendotelio, atrae las plaquetas circulantes que se adhieren al colágeno y experimentan cambios metabólicos que promueven la continuidad de la hemostasia. A través de complejas reacciones las plaquetas se agregan para formar el trombo, este tapón primario ha de ser estabilizado por el depósito de fibrina, producto final de la cascada de coagulación que constituye la fase plasmática.

La *fase plasmática de la coagulación* comienza con la activación de los factores del sistema de contacto: FXII, FXI, FIX, Precalicroina (PK) y Kininógeno de alto peso molecular (HMWK), estos últimos dando lugar a la Kalikreina (KK) y Kinina (K) respectivamente. Todos estos factores constituyen **la vía intrínseca** de la coagulación, ya que sus componentes están en el plasma.

La **vía extrínseca** comienza por la expresión de Factor tisular (FT) que activa al factor VII.

Ambas vías desembocan en la **vía común** con activación del FX, que en presencia del FV y Ca⁺⁺ transforman la Protrombina (PTB) en TB, y esta a su vez el Fibrinógeno (FIB) en monómeros de fibrina y Fibrinopéptidos A y B. El FXIII, activado por la TB y el FXII, estabiliza los monómeros solubles en polímeros de fibrina estables e insolubles, que junto con las plaquetas formarán el trombo hemostático definitivo. Figura 1

La vía extrínseca dará lugar a la formación inmediata de trombina que generará un coagulo inicial que se consolidará merced a la lenta conversión de la protrombina (II) en trombina (IIa) por acción del factor X y su globulina aceleradora (factor V) sobre el que actúan ahora el factor IX, inicialmente estimulado por el factor VII activo, y su globulina aceleradora, el factor VIII, sobre la superficie plaquetaria. Estas globulinas aceleradoras (V y VIII) están moduladas por el denominado sistema de la proteína C. En las células endoteliales existe una proteína transmembranosa denominada trombomodulina. Cuando la trombina se une a la trombomodulina, por la que tiene gran afinidad, pierde su capacidad de ataque enzimático sobre el fibrinógeno, pero retiene otras capacidades, entre ellas la de activar a la proteína C. Una vez activa, en presencia de su cofactor, la proteína S, degradará de modo progresivo las globulinas V y VIII.

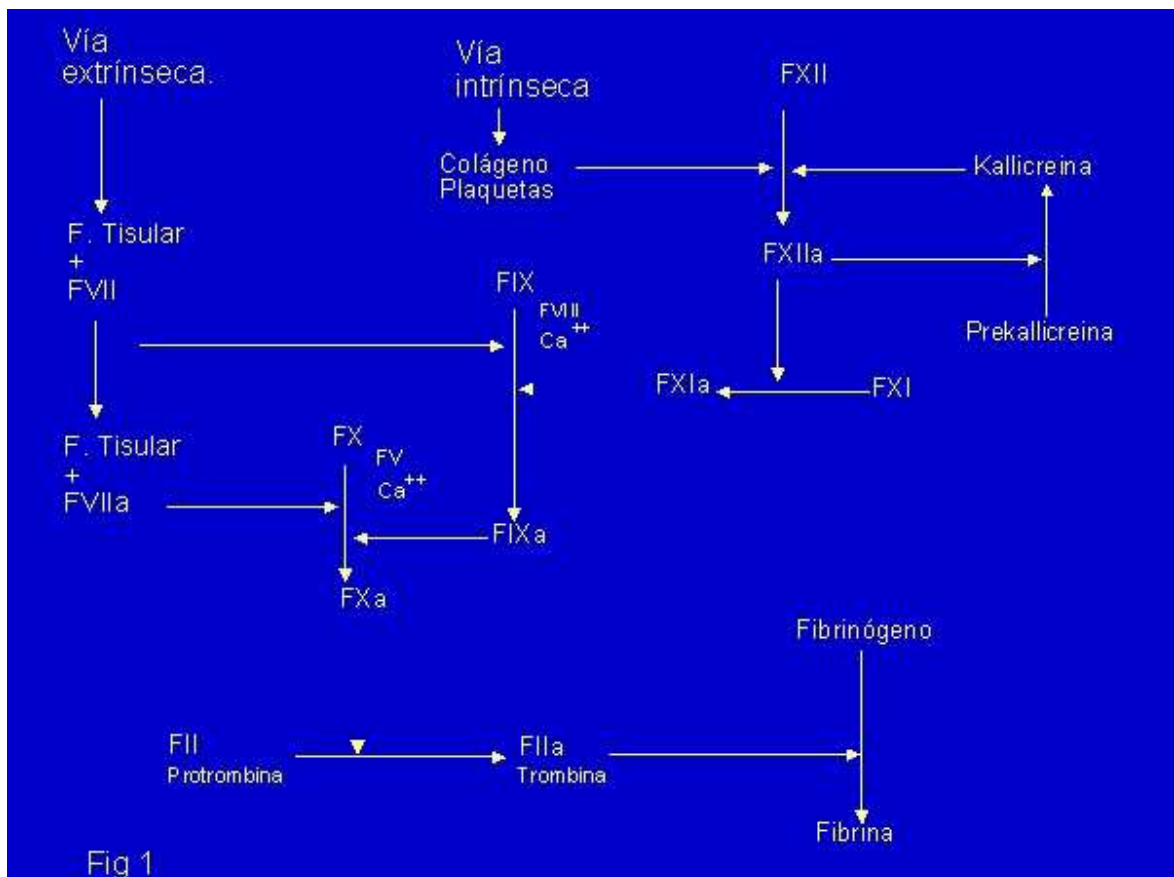
Las proteínas inhibidoras de la coagulación tratan de mantener un equilibrio estable, cuyo producto final es la fluidez sanguínea y el mantenimiento de la circulación.

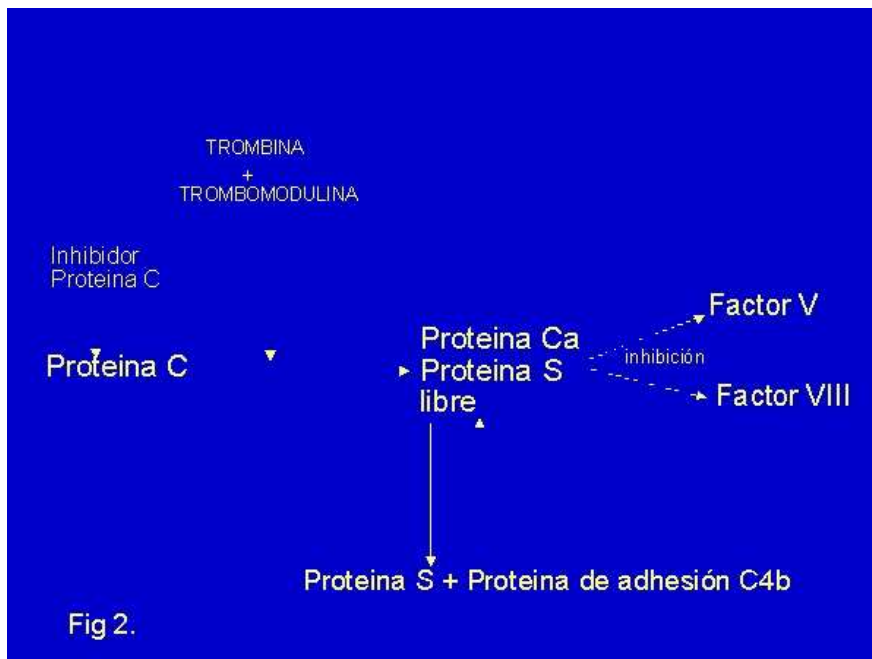
Proteínas inhibidoras de la coagulación:

- Inhibidor del factor tisular (FTPI) inhibe la vía extrínseca y se produce en el endotelio.
- Trombomodulina (TRM), también producida por el endotelio, modula la acción de la TB, la cual activa la proteína C (PC) que junto con su cofactor proteína S (PS), ejercen acción anticoagulante y profibrinolítica.
- Inhibidor endotelial de la PC (IPC). Figura 2
- Antiproteasas:
 - o Antitrombina-III(AT-III)
 - o Cofactor II de la heparina (CII-H)
 - o Alfa2-Macroglobulina
 - o Alfa1-Antitripsina
 - o C1-inhibidor de la esterasa (C1-INH)

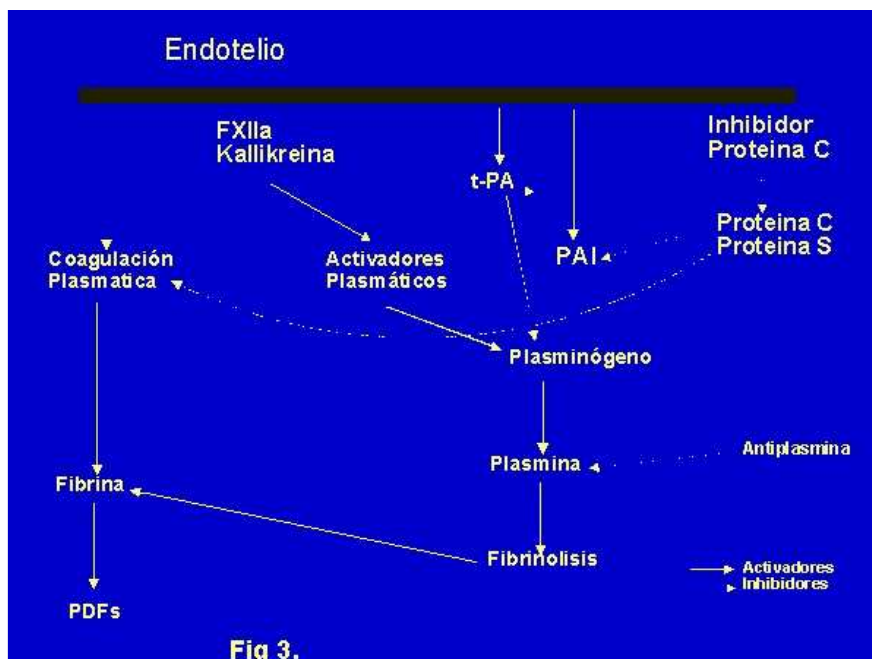
La AT-III es un inhibidor progresivo de gran parte de las enzimas que intervienen en la coagulación fibrinolisis: TB, FX, FIX, FXI, FXII y plasmina (PLM), además de la KK y el C1-INH

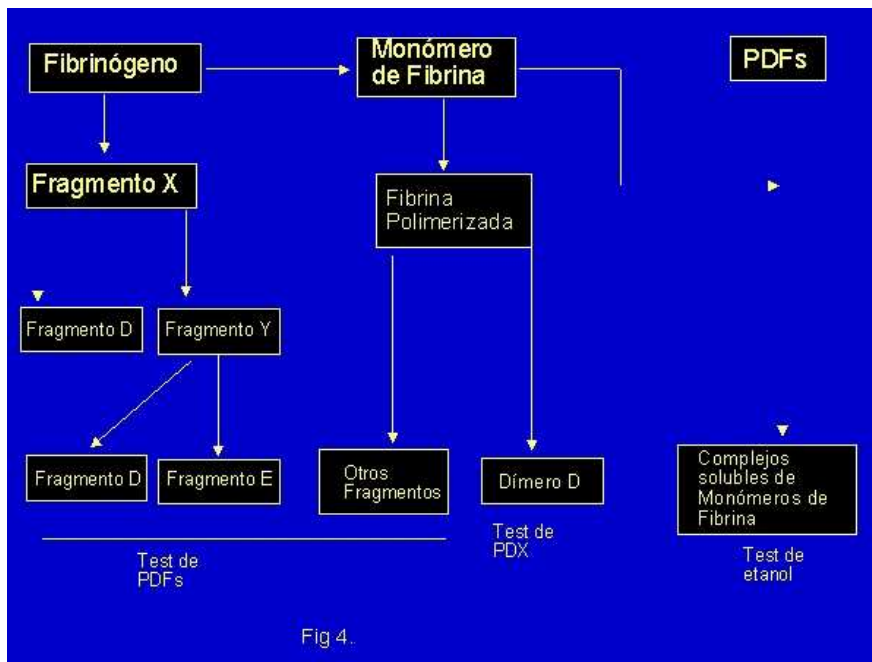
GRUPOS	FACTORES DE COAGULACIÓN	LUGAR DE SÍNTESIS
Factores vitamina K dependientes	II VII IX X	Hígado (hepatocito) Hígado (hepatocito) Hígado (hepatocito) Hígado (hepatocito)
Cofactores	V VIII: C	Hígado, plaqueta, células endoteliales Células endoteliales
Activadores del sistema de contacto	XI XII Prekalicreína Kininógeno	Hígado (?) Hígado (?) Hígado (?) Hígado (?)
Fibrino-formación	Fibrinógeno XIII	Hígado (hepatocito) Hígado, plaqueta (?)





Además el coagulo de fibrina debe de ser controlado por el sistema fibrinolítico, para evitar el desarrollo de una trombosis difusa. El sistema fibrinolítico se pone en marcha por sus activadores tisulares y plasmáticos. Figura 3. El Activador tisular del plasminógeno (t-PA), el activador tipo Urokinasa (u-PA) y los factores del sistema de contacto, sobre todo FXII y KK convierten el plasminógeno (PLG) en PLM. La PLM actúa tanto sobre la fibrina, como sobre el FIB, dando lugar a productos de degradación de FIB y Fibrina, como fragmentos X, Y, D, E, Dimero D, etc. Denominados en conjunto PDFs. Figura 4.





El sistema fibrinolítico está a su vez regulado por inhibidores fisiológicos de la fibrinólisis entre los que destaca:

- Inhibidor del activador tisular del plasminógeno (PAI-1)
- Alfa2-Antiplasmina

A este conglomerado de proteínas con una actuación aparentemente caótica o por lo menos sin un esquema predeterminado en el que tan sólo por la interacción de las concentraciones de sus componentes se va autorregulando le damos el nombre de hemostasia. Cuando, por razones que no conocemos completamente, desaparece este autocontrol, la concentración de trombina escapa a los medios de regulación y genera trombos patológicos, a esta situación la conocemos como trombosis o estados trombofílicos.

3.-NUEVOS ANTICOAGULANTES³³

Los nuevos tratamientos surgen a partir del estudio de la fisiología de la hemostasia. Los estudios van dirigidos a conseguir un fármaco que reúna las siguientes características: una alta relación entre eficacia y seguridad, una respuesta a la dosis predecible sin necesidad de control analítico, la posibilidad de administración parenteral y oral, un comienzo de la acción rápido, la disponibilidad de un antídoto, la escasez de efectos colaterales y una interacción mínima con otros fármacos. Los productos diseñados tienen que validar su eficacia pasando por ensayos rigurosos que engloban tres fases en las cuales se evalúan la seguridad, la eficacia y las reacciones adversas, respectivamente; a las que se puede añadir una cuarta, denominada de postventa o tardía, que sirve de comparación con otros productos existentes. Los inhibidores actuales se pueden clasificar en:

- Los que actúan inhibiendo o modificando la activación y respuesta del factor VII
- Los inhibidores específicos del factor X activado (Xa): Fondaparinux, Idraparinux, Rivaroxabán, Razaxabán, Otamixaban, etc
- Los inhibidores de las globulinas aceleradores (Va y VIIIa). Moduladores del sistema de la Proteína C (Proteína C y Proteína C activada, Trombomodulina soluble)
- Los inhibidores de la trombina (IIa). Ximegalatrán, Dabigatrán etexilato, etc.

4.-ANTICOAGULANTES ORALES

Los anticoagulantes orales son fármacos inhibidores de la síntesis de los factores de la coagulación sanguínea, vitamina- K dependientes (II, VII, IX y X), así como de las proteínas pro coagulantes C y S; por lo que no actúan de inmediato y poseen unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas peculiares.

Actúan inhibiendo el ciclo de inter conversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas *proteínas vitamina-k dependientes*. Al interferir de forma competitiva en el proceso de regeneración de la vitamina K, se sintetizan proteínas carentes en residuos de ácido carboxilglutámico, y por tanto incapaces de participar en el proceso coagulativo. Al inicio la acción de los dicumarínicos supone un rápido descenso del factor VII y de las proteínas anticoagulantes C y S.

Sin embargo, se ha demostrado que su efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional.

En nuestro país están comercializadas la acenocumarina y la warfarina, siendo la primera la más empleada. Ésta alcanza su acción terapéutica a las 48-72 horas de iniciar su administración (su vida media y sus efectos oscilan entre 1 y 156 horas) desapareciendo su efecto también rápidamente tras su supresión; esto es debido a la vida media de los diferentes factores: factor VII 6 horas; factor IX 24 horas; factor X 40 horas y la protrombina 60 horas.

La warfarina tiene una vida media entre 36 y 42 horas y aunque no existe gran diferencia con el anterior fármaco en lo que respecta a alcanzar su acción terapéutica, sí existe en lo referente a la duración de la respuesta por la diferente metabolización con las consiguientes particularidades farmacocinéticas.

El tratamiento con estos fármacos requiere una vigilancia y control estrecho ya que además de las particularidades referidas de la farmacocinética; influenciada por la variabilidad individual, se ve influenciada su respuesta por la interacción de ciertos medicamentos y la posibilidad de procesos intercurrentes; el consumo de alcohol, las variaciones en las reservas de vitamina K, hipoalbuminemia, déficit de síntesis de factores vitamino-K dependientes o incremento de la degradación, etc.

Farmacocinética

La farmacocinética del acenocumarol y la warfarina es bastante similar, diferenciándose en la semivida de eliminación que es mayor para la warfarina, lo que condiciona que tras la suspensión de tratamiento sea mayor. Se expone en la tabla 3.

Tabla 3. Diferencias farmacológicas entre el acenocumarol y la warfarina

	Acenocumarol	Warfarina
Nombre comercial	Sintrom®	Aldocumar® y Tedicumar®
Presentación	1-4 mg	1-3-5-10 mg
Vía de administración	Oral	Oral (rara vez intravenosa)
N.º de tomas/día	Una	Una
Dosis inicial (mg/día) durante 3 días		
Ancianos-hepatopatías	1	2,5-3
Jóvenes	2	5
Dosis de mantenimiento (mg/día)	1-8	2-10
INR terapéutico	2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5	2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5
Efecto	24-48 h	36-72 h
Duración	< 2 días	< 5 días
Riesgo de hemorragia	Menor	Mayor
Metabolización	Hepática	Hepática
Eliminación	Renal	Renal
Vida media (h)	3-11	31-51

Efectos secundarios

El efecto secundario más temido al utilizar el TAO son las hemorragias por niveles supratherapéuticos, que se tratan en un apartado específico más adelante, pero además existen otros infrecuentes como hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, osteoporosis y riesgo de fracturas, alopecia, prurito, urticaria, uricosuria, síndrome del dedo púrpura, necrosis hemorrágica de la piel, teratogenia y hemorragias fetales y placentarias.

5. INDICACIONES DE ANTICOAGULACIÓN ORAL

(Tabla1)

Cardiopatía Isquémica

Indicación: Pacientes con IAM y riesgo elevado de embolismo sistémico o TEV (IAM con onda Q, disfunción severa del VI (fracción de eyección menor del 35%), insuficiencia cardíaca congestiva, historia de embolismo sistémico o embolismo pulmonar (EP), trombosis parietal demostrada en el ecocardiograma bidimensional, fibrilación auricular. En los pacientes con FA se recomienda TAO permanente (grado de recomendación A; nivel de evidencia Ia).

Las recomendaciones de anticoagulación oral de la Sociedad Española de Cardiología en el postinfarto son las siguientes:

- Nivel de evidencia Ia: a) persistencia de FA, y b) presencia de trombo intraventricular.
- Nivel de evidencia IIa: a) infarto con extensas áreas de alteraciones de la motilidad, y b) FA paroxística.
- Nivel de evidencia IIb: a) IAM con depresión grave de la función ventricular izquierda, y b) prevención del reinfarto en pacientes que no toleran la aspirina.

Rango terapéutico: INR entre 2-3.

Duración: 3-6 meses; tras éste periodo se realizará un ecocardiograma y si es normal se puede suspender el tratamiento. En caso de disfunción severa del VI o FE<35% se recomienda la anticoagulación a largo plazo.

Ictus isquémicos

Indicación: ACV progresivo sin patología embolígena conocida y ACV repetidos sin patología cardiovascular.

Rango terapéutico: INR entre 2-3.

Duración: En caso de ACVA repetitivos habrá de mantenerse de forma indefinida y en el resto 3 meses.

Los pacientes con accidentes isquémicos transitorios repetidos secundarios a enfermedad cerebrovascular o trombosis arterial cerebral progresiva suelen recibir anticoagulación a corto plazo con heparina seguida de cumarínicos durante unas 8 semanas

Esta actitud terapéutica está respaldada solamente por dos pequeños estudios aleatorizados, no disponiéndose de una serie de amplitud suficiente que de una respuesta definitiva.

En general deberán seguirse las pautas y protocolos establecidas por el Servicio de Neurología para cada hospital de referencia.

Diseccción de pared de la carótida intracraneal

Se recomienda anticoagulación (INR 2 – 3,5) cuya duración dependerá de la evolución.

Fibrilación auricular

Indicación:

a) Pacientes mayores de 75 años y los de cualquier edad con, al menos, un factor de riesgo (disfunción del VI, aurícula izquierda mayor de 55 mm, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica moderada o grave, valvulopatía aórtica, hipertiroidismo, diabetes)

b) Pacientes entre 65 y 75 años, con fibrilación auricular crónica, sin factores de riesgo embólico; se consideran adecuados la anticoagulación o el empleo de antiagregantes.

c) Fibrilación auricular (FA) pendiente de cardioversión, tratamiento al menos 3 semanas antes y 4 semanas después de la cardioversión. En caso de que se practique una ecografía transesofágica en la que no se hallen trombos en aurícula izquierda y se visualice bien la orejuela, se podrá obviar el período previo de anticoagulación.

Rango terapéutico: INR ente 2-3.

Duración: Indefinida.

Anticoagulación en la fibrilación auricular

Los principales objetivos ante un paciente con fibrilación auricular son, y en este orden:

1. Restaurar el ritmo sinusal: está indicado en pacientes sintomáticos de menos de 6 meses de evolución (es decir, de reciente comienzo) con una aurícula izquierda no dilatada. La cardioversión puede ser eléctrica o farmacológica (amiodarona, propafenona, sotalol, flecainida...).
2. Controlar la frecuencia cardiaca: no se abordará en profundidad un tema que despierta controversias. Sólo se indicará que no todos los pacientes requieren tratamiento farmacológico.
3. Prevención del ACV: indicando el TAO se reduce el riesgo de hemorragia en un 25%¹.

¿Cuándo se debe utilizar el TAO y cuándo la aspirina en prevención del ACV en los pacientes con FA?

Las indicaciones del TAO y de los antiagregantes se resumen en la tabla 2, que ha sido elaborada por el Grupo de Anticoagulación Oral de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària, a partir de la revisión de la bibliografía científica ^{2,3}.

Tabla 2. Fármaco indicado en prevención primaria y secundaria en la fibrilación auricular (FA)

	Sin factores de riesgo	Factores de riesgo moderado	Factores de riesgo alto
		Cardiopatía isquémica, diabetes mellitus	TIA, ACV, embolia previa, HTA, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica + diabetes
< 65 años	AAS (?)	AAS	ACO
65-75 años	AAS	ACO	ACO
> 75 años	ACO	ACO	ACO

TIA: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; HTA: hipertensión arterial; AAS: ácido acetilsalicílico; ACO: anticoagulantes orales.

Es importante destacar que en los pacientes menores de 65 años sin factores de riesgo se podría optar únicamente por el seguimiento; es decir, no dar ningún fármaco, puesto que no existe una clara evidencia de que el cociente riesgo/beneficio del tratamiento con aspirina esté a favor del beneficio. Por otro lado, en este grupo de pacientes la incidencia de ACV es realmente baja.

En los pacientes menores de 65 años con factores de riesgo moderado está claramente indicado el tratamiento con aspirina. En cambio, si existen factores de riesgo elevado, se debe instaurar TAO. En el grupo de pacientes de entre 65 y 75 años la diferencia radica en que se debe proceder a la anticoagulación incluso con factores de riesgo moderado. Los pacientes mayores de 75 años son los que más se benefician del TAO y deben recibir anticoagulación siempre.

Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar

Indicación: Trombosis venosa profunda, proximal o distal y las que afecten al cayado de la safena y todo tromboembolismo pulmonar. La pauta más eficaz incluye el empleo de un anticoagulante oral durante un tiempo prolongado, al que se asocia heparina durante los primeros días, ya que mientras que el efecto anticoagulante de esta última es inmediato, el de los dicumarínicos no es total hasta pasados 4 o 5 días.

Rango terapéutico: INR entre 2-3, excepto en pacientes de riesgo y episodios trombóticos tomando anticoagulantes orales, que será de 2.5-3.5.

Duración:

- Casos secundarios y sin factores de riesgo persistentes entre 3 y 6 meses mínimo de 3 meses

- Pacientes con factores de riesgo persistente lo mantendremos de forma indefinida o hasta que desaparezca la causa
- Pacientes con trombofilia conocida o si se trata de ETEV idiopática no hay nivel de evidencia claro; 6-24 meses
- Recurrente aunque se desconozca causa tratamiento indefinido
- Pacientes con déficit de antitrombina o síndrome antifosfolípido primario, tratamiento indefinido

La duración de la anticoagulación es variable y está influida por el riesgo de sangrado y por la tromboembolia recurrente:

Actualizaciones

Recientemente se ha publicado un meta análisis en el que, después de una revisión sistemática de diferentes publicaciones, se concluye que el tratamiento durante 9 meses con anticoagulación oral disminuye el riesgo de recidiva de tromboembolia venosa tras un primer evento, por lo que podría ser una alternativa terapéutica a la hora de tomar decisiones para finalizar la anticoagulación oral⁴. El tratamiento estándar para la prevención de la tromboembolia venosa recurrente supone una terapia dosis completas para alcanzar un INR entre 2,0 y 3,0 y en algunos casos para toda la vida; en un ensayo clínico publicado en el 2003 se concluye que con tratamientos prolongados con anticoagulantes orales en rango bajo (INR: 1,5-2,0) se podría prevenir las recurrencias, lo que permitiría mejorar la seguridad de los pacientes afectados por enfermedades tromboembólicas, reduciendo además las complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento⁵.

Cardiopatías valvulares

Indicación:

- Valvulopatía mitral en caso de fibrilación auricular crónica o paroxística, embolismo sistémico previo, aurícula mayor de 55 mm en ecocardiograma.
- Prolapso de la válvula mitral si TIA a pesar de tratamiento con ácido acetil salicílico (AAS), embolismo sistémico documentado o FA crónica o paroxística.
- Calcificación del anillo mitral y regurgitación mitral no reumática, si existe embolia sistémica y/o FA.
- Valvulopatía aórtica si embolismo sistémico previo o FA crónica.
- Ateroma aórtico móvil y placa en aorta de más de 4 mm en el ecocardiograma transesofágico.
- Fibrilación auricular no valvular crónica o paroxística.
- Prótesis valvulares cardíacas mecánicas toda prótesis valvular mecánica
- Bioprótesis valvulares cardíacas si FA crónica o paroxística, embolismo previo, trombos en AI y AI>55mm

Rango terapéutico: INR entre 2-3 a excepción de las prótesis valvulares mecánicas que se recomiendan niveles entre 2.5-3.5.

Duración: Indefinida a excepción de las bioprótesis valvulares sin factor de riesgo añadido en que se mantendrá durante 3 meses.

En general, si a pesar del tratamiento anticoagulante con niveles adecuados se produce embolismo sistémico, se añadirá AAS o bien se aumentarán los niveles recomendados de INR a 2.5-3.5 de forma indefinida.

Las pautas aquí expuestas están basadas en la guía de consenso sobre tratamiento antitrombótico del American College of Chest Physicians⁶ y la guía de tratamiento con warfarina de los ACC/AHA⁷.

- Si existe una embolia sistémica reiterada a pesar del tratamiento con warfarina, aumentar el INR objetivo a 3,0 (rango de 2,5 a 3,5) o añadir aspirina (80-100mg/día); en los pacientes que no puedan tomar aspirina, puede añadirse dipiridamol (400 mg/día), ticlopidina (250 mg, dos veces al día) o clopidogrel (75 mg/día).
- En el caso del Prolapso mitral No se debe de administrar tratamiento antitrombótico a largo plazo si no existe embolia sistémica, TIA o FA.

- Si existe TIA, administrar tratamiento crónico con aspirina a dosis bajas (dosis de 160 a 325 mg/día).
- En el caso de las bioprótesis valvulares: Si existe FA, trombo auricular en la cirugía o embolia sistémica, administrar tratamiento anticoagulante oral crónico (INR objetivo: 2,5; rango de 2-3).
- El paciente con una bioprótesis y en ritmo sinusal puede recibir tratamiento con aspirina a largo plazo (80 mg/día).

Miocardopatía dilatada

Aunque la evidencia es débil, existe acuerdo generalizado sobre el beneficio de la anticoagulación en pacientes con miocardiopatía dilatada en varias situaciones, como son la presencia de FA, la embolia previa y la IC aguda ^{8,9} (grado de recomendación C; nivel de evidencia IV) (tabla1). Sin embargo, no se dispone de trabajos aleatorizados sobre tratamiento anticoagulante en pacientes en ritmo sinusal, y se han propuesto diferentes cifras de FE como punto de corte para el inicio de anticoagulación. El grupo de trabajo del American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC/AHA)⁷ en IC propone una FE de 0,20; en cambio, otros estudios abogan por iniciar el tratamiento con FE de 0,30.

El INR aconsejado en estos pacientes se sitúa entre 2 y 3, aunque es necesario ajustar la dosis de dicumarínicos a la función hepática, ya que con frecuencia presentan dosis de INR basalmente alteradas.

Prevención de la oclusión tras cirugía reconstructiva arterial periférica

Se aconseja tratamiento antiagregante en todos los pacientes portadores de injerto o endarterectomía, sea aorto-ilíaca o femoro-poplitea. Cuando se considere que un injerto tiene mala salida distal puede estar indicada la anticoagulación con cumarínicos a largo plazo.

Los pacientes con injertos que hayan presentado una complicación trombótica a pesar del tratamiento antiagregante, se consideran candidatos a anticoagulación oral largo plazo.

Asociación de AAS al tratamiento anticoagulante oral

En los pacientes considerados de alto riesgo trombótico arterial, como los portadores de “stent” intracoronario o en otras localizaciones, o de injerto aortocoronario venoso u otros injertos arteriales, y en casos de accidentes isquémicos transitorios de origen carotídeo a pesar de recibir anticoagulación oral por otra causa, en los que se considera necesario el tratamiento con aspirina, se reducirá la dosis de ésta a 100 mg / día, manteniendo el margen terapéutico habitual en la anticoagulación.

6. CONTRAINDICACIONES DE ANTICOAGULACION ORAL

A pesar de que en la literatura se describen entre las contraindicaciones absolutas¹⁰ del fármaco distintas situaciones, la mayoría de estas son eventos puntuales y por tanto relativas. En la práctica clínica, sólo se tratan como tal las siguientes:

1. Contraindicaciones absolutas:

- Embarazo en el primer trimestre.
- Lesión hemorrágica evolutiva: presencia de úlcus gastroduodenal no cicatrizada o varices esofágicas.
- Sangrado activo (en el último mes)

2. Contraindicaciones relativas:

a) Generales:

- Alteraciones psiquiátricas.
- Dificultad en la supervisión del tratamiento.
- Alcoholismo.

b) Enfermedades cardiovasculares:

- Hipertensión arterial no controlada.
- Aneurisma aórtico.
- Endocarditis bacteriana

c) Enfermedades neurológicas:

- Trastornos de la marcha.
- ACV hemorrágico.
- Aneurisma cerebral.
- Síncope recurrente o historia de convulsiones no controladas.

d) Enfermedades gastrointestinales:

- Úlcera péptica activa.
- Hepatopatía grave.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en los últimos 2 años.
- Hemorragia gastrointestinal crónica.

e) Enfermedades hematológicas:

- Trastornos de la hemostasia (Diátesis hemorrágica).

e) Otras:

- Insuficiencia renal grave
- Embarazo (contraindicados durante el primer trimestre y el último mes)
- Alergia al fármaco.
- Cirugía ocular o del SNC reciente.

Tabla 1. Indicaciones de la terapia anticoagulante oral

Indicaciones	Duración	INR
Enfermedades de las cavidades cardíacas		
Prevención primaria de cardiopatía isquémica	No indicada en primera elección	
IAM (IAM con extensas áreas discinéticas, IAM anterior, IAM con disfunción sistólica [FE < 35%], embolia previa o trombosis parietal)	3 meses	2-3
Miocardopatía dilatada (Si fibrilación auricular o FE < 20%)	Indefinida	2-3
Fibrilación auricular no valvular	Indefinida	2-3
Trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolia pulmonar (TEP)		
Postoperatorio, inmovilización prolongada	3-6 meses	2-3
Idiopática	6-12 meses	2-3
Causas persistentes	Indefinida	2-3
Idiopática recurrente	Indefinida	2-3
Patología valvular		
Estenosis mitral (Si FA, aurícula izquierda > 55 mm o embolia previa)	Indefinida	2-3
Prolapso valvular mitral (si embolia sistémica, FA o TIA de repetición)	Indefinida	2-3
Calcificación anillo mitral y regurgitación no reumática (si embolia sistémica y/o FA)	Indefinida	2-3
Prótesis biológicas		2-3
Prótesis biológicas (si embolia sistémica, trombo auricular y/o FA)		
Prótesis valvulares mecánicas	Indefinida	2,5-3,5

INR: *international normalized ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; FE: fracción de eyección; FA: fibrilación auricular.

7. INR. RANGO TERAPEUTICO

Para el control de la actividad de los anticoagulantes orales, se utiliza el INRISI. En 1932, Armand Quick definió el TP como el tiempo, en segundos, que tarda en formarse un coagulo de fibrina. Normalmente se presenta como la razón entre el TP del paciente y el de control del laboratorio calculado para cada laboratorio (media de TP para la población de referencia sin TAO). Para calcular el TP se requiere la tromboplastina como reactivo. Según el origen de ésta la sensibilidad varía, de forma que cuanto más sensible sea, mayor será el TP, y estas variaciones pueden afectar al abordaje del TAO. La tromboplastina de mayor sensibilidad es la de origen humano, mientras que las extraídas de tejido de mamífero tienen menor sensibilidad.

Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1983, desarrolló un método de referencia internacional (ISI) para disminuir la variabilidad que representa usar distintos orígenes de la tromboplastina. Cada tromboplastina se calibra según la de referencia de la OMS a la que se asignó un ISI de 1. Así, se desarrolló el INR, mediante el que se pueden dar los resultados de forma uniforme utilizando el ISI como factor de corrección¹¹.

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

Como se puede observar en la definición del INR, éste es muy sensible a la tromboplastina utilizada y por este motivo se recomienda utilizar las de alta sensibilidad, con ISI cercano a 1.

Las ventajas del INR son¹²:

1. Minimizar la variabilidad entre laboratorios, reactivos e instrumentos.
2. Facilitar el acuerdo internacional entre rangos terapéuticos y permitir la comparación directa de ensayos clínicos.
3. Mayor uniformidad en el manejo de la TAO.
4. Mejoría de los resultados en los pacientes, al permitir una dosificación del tratamiento que depende menos de la variabilidad en la sensibilidad del reactivo de tromboplastina.

En resumen, el control analítico consiste en la realización del tiempo de protrombina mediante una tromboplastina de alta sensibilidad, respetando las condiciones de estandarización de la fase preanalítica y analítica, y la realización del control de la calidad. Los resultados se expresarán como "razón normalizada internacional" (INR). Ésta es la única forma correcta de expresión del tiempo de protrombina cuando está destinado al control del TAO, y la única que permite establecer márgenes terapéuticos de aceptación universal.

El rango terapéutico es: Márgenes de dosis o niveles plasmáticos que están comprendidos entre el mínimo que produce un efecto terapéutico y el máximo que se puede alcanzar sin que aparezca toxicidad o complicaciones graves. El rango terapéutico de cada paciente se establece en función del riesgo tromboembólico de su patología de base y el riesgo tromboembólico y hemorrágico individual (antecedentes de episodios trombóticos y hemorrágicos) del paciente (Ver indicaciones).

Los primitivos márgenes han resultado ser excesivamente intensos y se ha producido una progresiva reducción de los mismos basada en estudios comparativos, que ha conducido a aceptar el margen de INR entre 2 y 3 como ideal para la mayoría de indicaciones, exceptuando las prótesis valvulares cardíacas mecánicas (en general, INR 2,5-3,5) o la profilaxis secundaria del tromboembolismo venoso en el síndrome antifosfolipídico (INR 3-4). El riesgo hemorrágico y la mortalidad de cualquier paciente, pero especialmente el de edad avanzada, se incrementa con la intensidad de la anticoagulación, muy especialmente cuando el valor de INR supera el límite de 4.

La eficacia y seguridad del TAO depende de lograr en cada paciente el nivel de anticoagulación adecuado y mantenerlo en rango terapéutico el máximo tiempo posible.

8. MANEJO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

El inicio del tratamiento anticoagulante oral lo realizarán los Servicios de Hematología, ver protocolo de Coordinación asistencial (Anexo II).

Posteriores controles no se limitarán al ajuste de la dosis en función de la INR, sino que se deberá responder a las consultas del paciente relacionadas con la compatibilidad de otros fármacos o las precauciones a tomar previamente a exodoncias o intervenciones quirúrgicas, así como adecuar el tratamiento a las complicaciones hemorrágicas o trombóticas que puedan aparecer. Especialmente frecuente es, en la actualidad, la necesidad de establecer pautas preoperatorios ambulatorias, debido al incremento de la cirugía de corta estancia hospitalaria.

Evaluación inicial del paciente

Es una tarea que en la práctica habitual realiza el especialista y consiste en:

Anamnesis de los antecedentes personales (con especial detalle los antecedentes de sangrado previos y fenómenos tromboembólicos)

Tratamiento habitual en especial de AAS u otros antiinflamatorios no esteroideos

Para iniciar la anticoagulación, se requiere una analítica inicial básica:

- Hemograma (plaquetas).
- Tiempo de protrombina.
- Tiempo de cefalina-kaolín.
- INR (< 1,2 son normales).
- Fibrinógeno.
- Función hepática y renal.

Antes de comenzar se debe:

- Confirmar la indicación, establecer su duración y el nivel terapéutico.
- Informar al paciente tanto de forma oral como por escrito. A todos los pacientes se les deberá ofrecer el consentimiento informado como práctica habitual.
- Recordar que una de las contraindicaciones para la TAO es la dificultad en la supervisión del tratamiento.
- El riesgo de hemorragia es mayor en los primeros 6-12 meses del tratamiento.

Instauración del tratamiento

Pauta de inicio

Depende de los protocolos específicos de cada centro hospitalario un ejemplo sería:

Iniciar con una dosis de 2 mg diarios de forma única en el caso del acenocumarol o 3mg el primer día y 2mg/d hasta el control, y de 5 mg en el caso de la warfarina, En pacientes con patología asociada como insuficiencia hepática severa, enfermedades concomitantes graves, desnutrición, o en caso de pacientes ancianos (>65) se puede comenzar con dosis más bajas, por ejemplo 1mg/d (7mg semanales).

Puede administrarse simultáneamente durante al menos 4 días si se necesita un efecto rápido heparina; este tratamiento sólo tiene indicación autorizada en el caso de ETEV/TVP. Se suspende generalmente cuando el INR ha llegado al rango terapéutico en dos determinaciones tomadas con una separación de al menos 24 horas.

El primer control deberá realizarse el cuarto día del tratamiento y durante una o dos semanas se recomienda controlarlo cada tres o cuatro días para después irlo espaciando según los resultados hasta conseguir el INR adecuado. La estabilización se suele alcanzar un mes después del inicio del tratamiento; las modificaciones y muy especialmente en esta fase deben hacerse en pequeña cantidad y de forma progresiva, según la dosis total semanal. Una vez estabilizado se recomienda que los controles se realicen al menos cada 4 semanas

Se aconseja tomar el medicamento al atardecer, entre las 19.00 y las 20.00 h. En primer lugar, porque hay que administrarlo alejado de las comidas para optimizar su absorción, y en segundo lugar por que esto nos permite modificar la dosis el mismo día si encontramos el INR fuera de los rangos terapéuticos.

En cada paciente es recomendable indicar una única forma de presentación del fármaco.

Es importante manejar bien el concepto de Dosis Total Semanal (DTS) que viene a ser la cantidad de medicamento en miligramos (mg) que toma la persona a lo largo de la semana; si el paciente toma 4 mg de acenocumarol tres días a la semana y 2 mg los otros cuatro días, la DTS es de 20 mg. Un descenso del 5% en la DTS supone 1 mg menos a la semana, que se puede realizar disminuyendo 1 mg en la dosis de un día determinado.

Cambios en la dosificación

Los cambios en la dosificación no se reflejarán en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas. Se deben valorar los controles anteriores para ver como repercuten los cambios de dosis. En general, las modificaciones que se hacen en los pacientes que están fuera de rango se evalúan a los 7-8 días.

Dada la elevada incidencia de interacciones medicamentosas, se recomienda manejar el menor número posible de fármacos durante el tratamiento anticoagulante. En caso de introducir un nuevo fármaco, deberá realizarse 4-6 días antes del control de INR para así valorar la repercusión en el control.

Ante un paciente fuera de rango se intentará conocer los factores desencadenantes: olvidos, duplicación de dosis, variaciones en el tratamiento habitual, alcohol, descompensación de su enfermedad de base, infecciones intercurrentes, etc.

Se modificará la dosis según la pauta habitual y se adelantará el próximo control para valorar posibles efectos.

Pautas generales de actuación:

1. El objetivo es mantener la INR dentro de los límites marcados (rango terapéutico)
2. Si el INR se desvía de los límites por encima o debajo de dos puntos, Ej.: INR 3.2 o INR 1.8, dejar igual dosis y citar en 15 días.
3. Si persiste la situación, aumentar o disminuir Sintrom a la escala inmediatamente inferior o superior según la tabla de ajuste y citar a los 15 días.
4. Se recomienda calcular las dosis en miligramos a la semana y repartir las pastillas en razón a la dosis semanal deseada.
5. Si el INR se desvía por encima o debajo de 2 a 4 puntos Ej.: INR 1.6 o 3.4 aumentar o disminuir la dosis a dos escalas inmediatamente inferiores o superiores siguiendo, como en las situaciones anteriores, con el cálculo en dosis semanales y citar en 15 días. Preguntar al paciente si ha realizado modificaciones en su ritmo de vida, alimentación, medicaciones añadidas u olvido de dosis. En el caso de olvido, dejar igual dosis y citar en una semana.
6. Si el paciente no presentara ajuste después de dos cambios de dosis sucesivos, puede enviarse a la Consulta de Tratamiento Anticoagulante de su Centro de Referencia, o bien seguir insistiendo en cambio de dosis, según el criterio del medico responsable.
7. Como norma general es más preocupante un INR <1.5 que >4 ya que el riesgo trombótico es más elevado que el hemorrágico, y además ante INR elevado puede hacerse tratamiento antihemorrágico preventivo.
8. Si INR >4 y <5 suspender Sintrom® ese día y comenzar al día siguiente con dosis semanal inmediatamente inferior. Es recomendable citar al paciente en 10 días.
9. Si INR es >5 suspender el Sintrom® ese día, y realizar control al día siguiente en su Centro o en su Hospital de referencia. Administrar vitamina K oral (3-6 gotas) aunque esto es opcional y no se precisa si no existen complicaciones hemorrágicas menores; en este caso el paciente será valorado por su médico de familia y si presenta complicaciones hemorrágicas mayores, conviene enviarlo al Servicio de Urgencias del Hospital.

Variaciones de dosis según INR:

- INR entre 1.1-1.4: aumentaremos la DTS un 10-20% (aprox. 2 mg/sem) y control a la semana
- INR entre 1.5-1.9: aumentaremos la DTS un 5-10% (aprox. 1mg/sem) y control en 2 semanas
- INR entre 3.1-3.9: disminuir la dosis un 5-10% (aprox. 1mg/sem) y control en 2 semanas
- INR entre 4.0-5.0: no tomar la dosis el primer día y reducir la DTS un 10-20% (aprox. 2 mg/sem) y control en una semana
- INR >5, suspender Sintrom ese día, y realizar el control al día siguiente en su Centro o en su Hospital de referencia. Administrar vitamina K oral (3-6 gotas), aunque esto es opcional y no se precisa si no existen complicaciones hemorrágicas menores. Enviar al Servicio de Urgencia del Hospital si presenta complicaciones hemorrágicas mayores.

9. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y DIETÉTICAS

Las interacciones farmacológicas son múltiples, son muchos los fármacos que interactúan con los anticoagulantes y a menudo las listas de fármacos “prohibidos” asustan. Suele tratarse de pacientes con otras afecciones importantes que requieren además del anticoagulante otros tratamientos. Por ello estas interacciones son muy habituales en la práctica clínica diaria. Distinguiremos 2 situaciones:

Enfermedad crónica

Se puede decir que no existen contraindicaciones, porque si el fármaco introducido altera el INR, se modificará la pauta de anticoagulante en función de la interacción entre ambos, y así quedará ajustado. Asimismo, al retirar un fármaco crónico se deberá controlar la dosis de anticoagulante. Se recomienda introducir el fármaco 3 o 4 días antes del control del TAO, de tal forma que se pueda ajustar la dosis en el caso de existir interacciones.

Enfermedad aguda

Se debe procurar administrar fármacos sin interacciones o con las mínimas posibles, teniendo en cuenta que también se pueden hacer controles de INR y modificar la pauta de acenocumarol según su valor. Aun así, a la hora de dar un fármaco con interacciones se puede hacer un control de INR a los 2-3 días de introducir el medicamento y modificar, entonces, la dosis de acenocumarol para corregir el INR. Se debe insistir al paciente en que debe avisar a su médico responsable antes de iniciar o suspender un medicamento.

En la tabla 6 se exponen los fármacos que han demostrado interacciones como potenciadores o como inhibidores de la warfarina en varios estudios¹³: la mayoría en ensayos clínicos controlados y otros en estudios observacionales. En la tabla 7 se presentan los fármacos que no interfieren de forma importante con el tratamiento anticoagulante¹⁴.

Además de los medicamentos que figuran en la Tabla 6, potencian la acción de los anticoagulantes orales:

Antiinflamatorios como el: Naproxen, Metamizol

Antimicrobianos y antiparasitarios como: Sulfamidas, Neomicina, Azitromicina, Clindamicina, Ketoconazol

Hipolipemiantes como: Bezafibrato, Fenofibrato, Pravastatina, Simvastatina

Psicofármacos como: Antidepresivos tricíclicos, Paroxetina, Clorpromacina

Otros: Clorpropamida, Ranitidina

La sulfipirazona y la fenitoína son potenciadores, pero presentan inhibición de forma tardía.

Inhiben el efecto de los anticoagulantes: Colestiramina, Colestipol, Poliestireno sulfonato cálcico, Aminoglutetimida, Ciclosporina A, Fármacos o suplementos dietéticos que aporten vitamina K.

Tabla 6. Interacciones farmacológicas

Potenciadores	Inhibidores
AAS (altas dosis)	Barbitúricos
Alcohol (si hepatopatía)	Carbamacepina
Amiodarona	Griseofluvina
Anabolizantes esteroideos	Rifampicina
Cefalosporinas 2.ª-3.ª generación	Sucralfato
Cimetidina	
Ciprofloxacino	
Clofibrato	
Cotrimoxazol	
Disulfiram	Bifásicos
Eritromicina	Fenitoína
Fluconazol	
Fenilbutazona	
Isoniazida	
Indometacina*	
Itraconazol	
Lovastatina*	
Metronidazol	
Miconazol	
Norfloxacino*	
Ofloxacino	
Omeprazol	
Piroxicam	
Propafenona	
Propranolol	
Quinidina	
Tamoxifeno	
Tetraciclina	
Tiroxina*	

*Estudios observacionales. El resto son ensayos clínicos controlados.

AAS: ácido acetilsalicílico.

Los mecanismos de acción de estas interacciones varían entre los diferentes fármacos. El AAS potencia el efecto de la warfarina a partir de dosis superiores a 1.500 mg/día. El AAS y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en general, aumentan el riesgo de sangrado por su inhibición plaquetaria; pero además aumentan el riesgo de hemorragias digestivas altas por su efecto gastrolesivo.

La amiodarona, la fenilbutazona, la sulfpirazona, el metronidazol y el cotrimoxazol inhiben el metabolismo de la warfarina, por lo que son importantes potenciadores. La cimetidina y el omeprazol también lo inhiben, aunque de forma más débil.

Las cefalosporinas de segunda y tercera generación inhiben la ínter conversión de la vitamina K, con lo que facilitan la acción de la warfarina potenciando su efecto. La tiroxina es también potenciadora, al acelerar el metabolismo de los factores de la coagulación. Las sulfamidas y otros antibióticos de amplio espectro pueden resultar potenciadores de efecto en individuos con dietas deficitarias en vitamina K, ya que al eliminar la flora intestinal empeoran el déficit vitamínico. El clofibrato, la eritromicina y los anabolizantes tienen un mecanismo de acción desconocido.

La colestiramina es inhibidor de efecto, porque bloquea la absorción intestinal de los anticoagulantes orales.

Los barbitúricos, la carbamazepina y la rifampicina, al ser catabolizadores enzimáticos, aceleran el metabolismo de los anticoagulantes y así disminuyen su efecto.

En referencia al paracetamol existen estudios según los cuales actuaría como potenciador¹⁵ y otros para los que no interferiría¹⁶; por ello, al no existir suficiente evidencia para pronunciarse en este aspecto y a la espera de más estudios, las recomendaciones de los expertos incluyen el paracetamol en la lista de fármacos recomendados.

Tabla 7. Fármacos que no interfieren de forma importante con los anticoagulantes orales

Antiinflamatorios Diclofenaco Ibuprofeno Fenoprofeno Nabumetona Celecoxib Rofecoxib Corticoides	Analgésicos Dextropropoxifeno Codeína Tramadol Paracetamol	Ansiolíticos Diazepam Cloracepato Otras diazepinas Antidepresivos Mianserina	Hipoglucemiantes Insulinas Antidiabéticos orales: todos excepto sulfonilureas
Antiácidos Almagato Malgaldrato	Antiinfecciosos Ampicilina Amoxicilina Amoxicilina- ácido clavulánico Cloxamicina Josamicina Ácido pipemídico Norfloxacino Ofloxacino Levofloxacino Mebendazol	Antigotosos Alopurinol Colchicina	Antihistamínicos Todos
Antimigrañosos Ergotamina	Antiparkinsonianos Levodopa Biperideno	Antitusígenos Codeína	Mucolíticos Sin asociaciones: todos
Broncodilatadores Todos	Antihipertensivos Diltiazem Nifedipino Nitritos Verapamilo Atenolol Metildopa Prazosina Captopril Enalapril	Cardiotónicos, diuréticos y asociados Glucósidos cardíacos Diuréticos potasio	Laxantes Lactulosa Supositorios de glicerina

Adaptado de Alonso et al⁹⁹.

Alcohol

La ingesta aguda y crónica de alcohol puede alterar la farmacodinamia y farmacocinética de otros fármacos, ya que es un inductor del metabolismo hepático de los anticoagulantes orales, y producir oscilaciones importantes en el INR.

La ingesta de pequeñas cantidades de alcohol es muy improbable que interaccione con los anticoagulantes orales, por lo que no se considera necesario tomar ninguna medida especial. Sin embargo, en caso de pacientes con antecedentes de hepatopatía (en este caso alcohol actúa como potenciador de los anticoagulantes) o que ingieren grandes cantidades de alcohol, es recomendable indicar la supresión de dicha ingesta y realizar un estrecho seguimiento de los INR, ya que las oscilaciones son importantes. Las variaciones en el consumo de bebidas alcohólicas dificultan el control del tratamiento y pueden hacerlo imposible, pero el consumo leve moderado con las comidas no debe suprimirse al iniciar la anticoagulación.

Dieta

La vitamina K se obtiene de la dieta y de la producida por la flora intestinal. Si se modifica el aporte de dicha vitamina, por cambios nutricionales importantes o por alteración de la flora, varía la eficacia del TAO, ya que disminuye la activación de los factores de la coagulación.

La recomendación en los pacientes en TAO, con respecto a la vitamina K, es la de aportar 65-80 µg/día de forma más o menos constante, y evitar así las fluctuaciones de los valores de descoagulación.

Los alimentos ricos en esta vitamina son especialmente las hortalizas de color verde (aguacate, brócoli, coles de Bruselas, col, coliflor, guisantes, cebolla, berros, endivias, tomate verde, lechuga, té verde, espinacas...) y el hígado. No se trata de alimentos prohibidos, y únicamente alterarán el INR si se producen cambios bruscos en la ingesta. Así, por ejemplo, iniciar una dieta vegetariana aumenta los valores de vitamina K, con lo que disminuye la acción del anticoagulante, incrementando así el riesgo de embolia. Por el contrario, si se está siguiendo una dieta vegetariana y ésta se suprime bruscamente, los valores de vitamina K disminuyen con lo que se potencia la acción del anticoagulante y aumenta el riesgo de sangrado.

Así mismo, se ha descrito un caso de disminución del efecto del TAO por el consumo de grandes cantidades de sushi, que contiene asakusa-nori, un tipo de alga marina muy rica en vitamina K. Se ha observado que algunas comidas preparadas pueden contener aceites ricos en vitamina K, aunque no se ha visto confirmada su importancia por ningún estudio.

Se ha postulado también que algunos preparados de herboristería a base de ajo, *Ginkgo biloba* o algunas algas podrían interferir en el control de los anticoagulantes, por lo que a falta de conocimientos más precisos algunos autores desaconsejan el uso de las plantas medicinales. Las dietas estándares para alimentación enteral también contienen valores importantes de vitamina K.

En nuestro medio la vitamina K comercializada es el Konakion en ampollas de 2 y 10 mg. Se puede administrar por vía oral y subcutánea. Su absorción óptima por vía oral precisa de la bilis y el jugo pancreático, y se puede afectar en síndromes de malabsorción, insuficiencia pancreática o atresia biliar. Se administra a pacientes con exceso de anticoagulación, tarda de 6 a 8 horas en hacer efecto y este persiste 3-5 días, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de administrar anticoagulantes orales.

TAO y estrés

Existen estudios realizados en ratas que demuestran que la toma de TAO en situaciones de estrés produce un aumento de la INR. Con respecto a los humanos existen pocos datos, aunque sí se dan algunos casos descritos de aumento del INR cuando existe una situación de estrés. Cuando se ha resuelto dicha situación, el INR vuelve a los valores anteriores. El mecanismo por el cual se produce este aumento en el hombre es desconocido. Cuando se constata una variación importante del INR, además de valorar los factores conocidos que la puedan alterar, se debe descartar la existencia de estrés.

TAO y cambios estacionales

En un estudio realizado en Italia con 286 pacientes controlados durante 16 meses, anticoagulados con warfarina, se observó que los INR eran inferiores en invierno y primavera cuando se comparaban con los de verano y otoño.

En otro estudio realizado con warfarina en 382 pacientes controlados durante 5 años, se demostró una reducción significativa de los INR observadas en primavera y verano. Dicha diferencia se puede explicar por los cambios dietéticos: en primavera y verano la dieta en general es más rica en verdura en forma de ensaladas, alimentos con gran contenido en vitamina K.

En otro estudio en el que se examinó la asociación entre las fluctuaciones del INR y las fluctuaciones de la temperatura (temperaturas extremas de -6 a 28 °C) durante las cuatro estaciones del año, no se encontró ninguna correlación. Se concluye que el INR se modifica en verano y primavera por los cambios dietéticos, ya que la dieta aporta más cantidad de vitamina K.

10. SANGRADO DURANTE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL

Las complicaciones del TAO suelen clasificarse en mayores y menores. Las complicaciones mayores incluyen sangrados, trombosis y/o tromboembolismos. Los accidentes hemorrágicos mayores o graves son los que han precisado ingreso o transfusión y los accidentes embólicos graves, aquellos que dejan secuela, es decir, los que no entran en la categoría de accidente isquémico transitorio reversible.

La principal complicación de la terapia anticoagulante oral es el riesgo de sangrado, que está directamente relacionado con la intensidad de la anticoagulación¹⁷⁻²². Este riesgo es mayor durante el primer mes de tratamiento, y aun así deberemos descartar siempre la existencia de otra causa subyacente como posible responsable del sangrado. Entre los factores que se asocian a un mayor riesgo de sangrado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales se encuentran:

la edad > 65 años; la existencia de enfermedad concomitante, como la anemia, la insuficiencia renal o la historia de ACV; los antecedentes de hemorragia gastrointestinal; la hipertensión arterial mal controlada; el consumo de alcohol, y la inmovilización¹⁷⁻²³. Aumenta también el riesgo de sangrado la administración concomitante de AAS, AINE u otros fármacos que alteren la función plaquetaria o que en muy altas dosis alteren la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K²⁴⁻²⁶.

Todos estos factores de riesgo se comportan de manera aditiva, de modo que pacientes que presentan 2 o 3 de estos factores tienen una mayor incidencia de sangrado asociado a la terapia con anticoagulantes orales que aquellos que sólo tienen uno o ninguno²⁷. Deberemos cuestionarnos el tratamiento con anticoagulantes orales cuando exista una escasa calidad de monitorización clínica y anticoagulante, así como una dificultad en la comprensión del tratamiento. Los ancianos presentan una mayor predisposición al sangrado, incluso llevando un control más exhaustivo del tratamiento anticoagulante oral¹⁹⁻²⁸, por lo que es prudente iniciar el tratamiento a dosis más bajas.

El riesgo de hemorragia parece ser menor si se utiliza el tratamiento anticoagulante oral de baja intensidad (INR objetivo: 2,5; rango de 2,0 a 3,0). Los regímenes de menor intensidad (INR < 2,0) tienen aún menores índices de episodios de sangrado importantes. Cuando el sangrado ocurre en pacientes con INR <3 con frecuencia está relacionado con un traumatismo o con una lesión subyacente en el tracto gastrointestinal o urinario¹⁷. La actitud que se debe adoptar ante un sangrado en pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales dependerá del grado de importancia de ésta, la localización del sangrado y el nivel de anticoagulación.

Según su gravedad las hemorragias se pueden clasificar en 3 niveles:

- **Hemorragias con riesgo vital inminente:** hemorragias intracraneales (postraumáticas o espontáneas), sangrado digestivo severo, etc. Se derivará al hospital donde se corregirá de inmediato el defecto coagulativo mediante transfusión de plasma fresco congelado y/o concentrado protrombínico a dosis de 10-30u/Kg., se administrará asimismo vitamina K por vía endovenosa 10 mg y se repetirá si es necesario 6 horas después, según controles de INR. Cuando haya pasado el riesgo hemorrágico, se suspenderá la anticoagulación y lo antes posible se sustituirá por heparina a dosis profilácticas
- **Hemorragias importantes no peligrosas para la vida:** agrupa aquellas hemorragias que requieren ingreso para control como hemorragias digestivas controlables, hematuria intensa, equimosis grandes espontáneas pero en localizaciones no peligrosas, etc. También se derivarán al hospital donde se administrara vitamina K 10 mg en inyección lenta, junto con plasma fresco congelado dependiendo de la urgencia.

• **Hemorragias de menor importancia o poco significativas:** epistaxis leve, hemorragia subconjuntival, gingivorragia, esputo sanguinolento, equimosis aislada, hematoquecia, metrorragia, equimosis grandes espontáneas pero en localizaciones no peligrosas, etc. Según la intensidad y localización, si se requiere se reducirá o suspenderá la anticoagulación 1 o 2 días, continuando luego, con la dosis ambulatoria habitual, según el INR previo. Si se realiza supresión de anticoagulación más de un día habrá de considerarse la posibilidad de administrar heparina. En caso de prolongación excesiva del INR o si se considera necesario se puede administrar vitamina K 3-5 mg vía oral.

Cuando el sangrado sea poco significativo, será opcional realizar el INR, siendo suficiente llevar a cabo un control clínico evolutivo.

En general ante hemorragias clasificadas en el primer y segundo grupo es obligada siempre derivación hospitalaria.

11. SITUACIONES ESPECIALES

Actitud terapéutica tras embolismo a pesar de correcta anticoagulación

En estos casos siempre se debe de remitir al paciente al servicio de hematología.

Esta situación se plantea especialmente en portadores de prótesis valvulares mecánicas. Tal como se dijo en el apartado correspondiente, estos pacientes pasan a considerarse como portadores de factores de riesgo, siendo posibles una de las siguientes opciones:

- Pasar a nivel de anticoagulación más intenso.
- Mantener un nivel moderado de anticoagulación y asociar aspirina a dosis de 100 mg/día o de clopidogrel (75 mg / día) en caso de contraindicación para la aspirina.

Con respecto a esta última opción, cuando se trate de un embolismo cerebral importante, parece recomendable no iniciar la administración de antiagregantes hasta pasados unos dos meses del accidente, por el riesgo de hemorragia cerebral.

En caso de una anticoagulación previa incorrecta se extremará el control (visitas más frecuentes) para lograr un nivel eficaz.

Olvido de dosis²⁹

En estos casos, la INR se reduce aproximadamente en un 40-50% al día siguiente. Se recomienda, si éste se produce durante el mismo día, tomar la dosis que corresponde; si es al día siguiente es recomendable aumentar la dosis de ese día en un cuarto.

Biopsia cutánea

No hay que alterar la dosis. Solicitar un INR previo a la intervención para comprobar que se encuentre dentro del rango terapéutico. En caso de hemorragia prolongada puede utilizarse una irrigación con ácido tranexámico o aminocaproico.

Inyectables y vacunas³⁰⁻³²

Actualmente, la vía de elección de administración de vacunas e inyectables en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales de larga duración es la *subcutánea* y se desaconseja la vía intramuscular, debido a un posible aumento del riesgo de desarrollar hematomas musculares.

Respecto a la *vacuna antigripal*, los centros para el control de enfermedades (CDC) recomiendan la vía intramuscular en el músculo deltoides para la administración de la vacuna contra el virus de la gripe.

Infiltraciones

Se asocian con un bajo riesgo de hemorragia, por lo que se desaconseja su uso, ya sea con finalidad diagnóstica como terapéutica.

Extracción dental

Se realizará un INR previo de control; después de la extracción, irrigar la zona con ácido tranexámico o aminocaproico y hacer compresión activa con una gasa empapada en dicho fármaco. Durante 2 días pueden realizarse enjuagues cada 6 h con el contenido de una ampolla de ácido tranexámico, evitando la ingesta durante una hora.

Limpieza bucal

Se recomiendan enjuagues con ácido tranexámico o aminocaproico durante la limpieza y después de ella, si persiste el sangrado.

Embarazo

Ante una confirmación de embarazo en una paciente que recibe TAO debe de ser remitida urgentemente al hospital de referencia, el hematólogo debe retirar inmediatamente el TAO e iniciar heparina de bajo peso molecular. Se debe de informar a todas las pacientes que reciban TAO de los riesgos que por su patología y tratamiento, implique para ella el embarazo. El embarazo y el parto favorecen la trombosis, por ello, es importante una correcta anticoagulación durante el período del embarazo y el puerperio en mujeres con riesgo tromboembólico. Por otra parte los cumarínicos pueden dar lugar a malformaciones óseas y alteraciones neurológicas, muy especialmente si se administran durante el primer trimestre del embarazo y a un elevado riesgo de hemorragia cerebral fetal durante el parto; motivos por los cuales ha de sustituirse el TAO por inyecciones subcutáneas diarias de heparina; ésta no atraviesa la barrera placentaria y puede ser utilizada durante todo el embarazo.

La anomalía congénita más característica es la embriopatía por warfarina, y se caracteriza por hipoplasia nasal y punteado epifisiario. Otras anomalías descritas son alteraciones neurológicas, como hidrocefalia y retraso mental, labio leporino, polidactilia e hipoplasia ventricular izquierda, entre otras.

En el segundo trimestre no parece existir riesgo de embriopatía, y, por tanto, se puede tratar con anticoagulantes orales. En el tercer trimestre, se debe tener en cuenta el momento del parto, por lo que se recomienda retirar el tratamiento anticoagulante oral (TAO) por las posibles complicaciones hemorrágicas durante el parto.

Solamente se recomienda el uso de TAO entre las semanas 15 y 35 en mujeres con válvulas mecánicas. La heparina debe suspenderse 24 h antes del parto programado para evitar el riesgo de sangrado periparto.

- La pauta recomendada es la administración de heparina subcutánea (no fraccionada o de bajo peso molecular) a dosis terapéuticas durante todo el embarazo, importante sobre todo al inicio del tratamiento; el control de la cifra de plaquetas ya que pueden aparecer trombopenias secundarias al tratamiento con heparinas.
- Otra alternativa terapéutica es la administración de cumarínicos durante el segundo trimestre y los dos primeros meses del tercer trimestre del embarazo.
- En el tercer trimestre, se recomienda suspender el TAO e iniciar o continuar con la heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada cálcica.
- El parto ó la cesárea se tratarán como cirugía mayor.

La pauta recomendada por la Conferencia de Consenso sobre Terapéutica Antitrombótica del American College of Chest Physicians es la administración de heparina subcutánea (no fraccionada o de bajo peso molecular) a dosis terapéuticas, durante todo el embarazo, en el tratamiento del tromboembolismo venoso.

En las portadoras de prótesis valvulares cardíacas se limita la administración de heparina al primer trimestre y al último mes de la gestación, utilizado en el resto cumarínicos. Teniendo en cuenta la muy escasa incidencia de complicaciones fetales de todo tipo cuando se limita la administración de cumarínicos al segundo trimestre y los dos primeros meses del tercero, debe tenerse en cuenta esta posibilidad como alternativa terapéutica en pacientes con mala tolerancia al tratamiento subcutáneo prolongado, también en otros diagnósticos.

Lactancia

El TAO no está contraindicado durante la lactancia materna. Pero se debe realizar profilaxis al lactante con 1mg de vitamina K oral a la semana.

Uso de anticonceptivos

No existe contraindicación para el uso de anticonceptivos, orales o cutáneos.

Dispositivos intrauterinos (DIU)

No están contraindicados, pero si se presentan hemorragias deben retirarse.

Exploraciones endoscópicas

Ver protocolo específico para cada Sector sanitario.

Heridas

Realizar una compresión más prolongada sobre la zona. Si la herida es importante, remitir al hospital para poner puntos de sutura, o bien, si es posible, realizarlos en el centro de atención primaria. Traumatismo sin herida abierta: vendaje compresivo inmediato sobre la zona y aplicar compresas de hielo, el vendaje se mantiene al menos 12 h. Fractura ósea: aplicar hielo si no es posible mantener la compresión, y trasladar al hospital. Traumatismos mínimos: como primera medida siempre se debe proceder a la compresión.

12. TAO Y CIRUGIA

Como máxima siempre deben de seguir las pautas recomendadas por su hospital de referencia

En cada sector sanitario los médicos de AP y AE deberán pactar en que casos se debe remitir al paciente a hematología para una intervención quirúrgica o exploración invasiva. En este punto del curso el hematólogo detallará la situación concreta para su sector e instruirá al médico de Atención Primaria en las pautas que puede aplicar.

La dosificación de distintas heparinas figura en el **Anexo 1. Dosificación de HBPM**

13. ACTIVIDAD ASISTENCIAL

Respecto a la coordinación de la asistencia y tal como señalamos en la introducción es importante que el profesional sepa que cuenta con un Protocolo de Coordinación Asistencial(Anexo II) que se irá revisando en función de las necesidades de los distintos profesionales encargados del control del TAO.

En este punto analizaremos algunos aspectos como es la técnica analítica, el manejo del programa informático y la utilización de los medios de información y comunicación.

1. TÉCNICA ANALÍTICA:

En general, la técnica analítica debe estar estandarizada, siendo preferibles los sistemas específicos que permiten una incisión, toma de muestra, transporte a la tira de reactivos e introducción en el aparato lo más estandarizados y automatizados posibles y con mecanismos que impidan leer una muestra insuficiente y que disminuyan el riesgo de pinchazo del personal sanitario.

Recomendaciones para la punción capilar:

Habitualmente se realiza en una yema de dedo y la mejor preparación local se basa en un adecuado lavado de manos, evitando la aplicación de cremas. No se aconsejan los procedimientos de limpieza con alcohol o formol dado que suelen asociarse frecuentemente con artefactación de la muestra e incomodidad del paciente y del personal que realiza la prueba.

Se realiza mediante dispositivo tipo lanceta desechable.

La primera gota de sangre que fluye después de la punción cutánea deberá ser desechada, retirándola con una gasa estéril, ya que es probable que esté contaminada con fluidos tisulares. Aplicando una ligera presión pero sin exprimir el área alrededor del lugar de la punción, deberán depositarse las gotas de sangre en la célula o tira reactiva siguiendo las instrucciones específicas del fabricante. Normalmente el propio coagulómetro establece un margen de tiempo máximo para depositar la muestra. En caso de no obtenerse muestra suficiente, se recomienda realizar una nueva punción en otro dedo distinto.

Recomendaciones para la punción venosa:

Para aquellas situaciones en las que se precise la extracción venosa, es preciso tener en cuenta algunas recomendaciones. Deben ser transportadas a una temperatura adecuada y estable, entre 8 y 25º. No debe transcurrir desde su extracción hasta su procesamiento más de 4 horas. Se deben cumplir las normas específicas de transporte de material biológico.

De igual forma la utilización de los coagulómetros debe regirse por unos criterios homogéneos en función de las especificaciones del fabricante. Actualmente en España existen 2 tipos de coagulómetros portátiles disponibles en el mercado: CoaguChek ®XS de Roche Diagnostics y Protime® de IZASA.

2. PRIMERA VISITA PROGRAMADA.

Se realizará tal como se venía realizando

2.1. Consulta médica:

- Ver si cumple los criterios de inclusión.
- Realizar exploración general.

- Completar los datos necesarios de la historia clínica (datos de filiación, indicación del TAO, rango terapéutico recomendado, último INR medido y su fecha, dosis del fármaco que toma actualmente y duración del tratamiento).
- Revisar el tratamiento.
- Establecer cambios en la dosis de TAO en caso de no encontrarse dentro del rango terapéutico recomendado, valorando previamente las posibles causas de dicha alteración.
- Registrar los cambios de dosis en el programa informático, en forma de dosis total semanal (DTS).
- Indicar al paciente los cambios de dosificación apuntando claramente en la libreta calendario u hoja informatizada la fracción de comprimido que debe de tomar cada día hasta el próximo control.
- Revisar con el paciente los temas relacionados con el tratamiento, personalizando la información a transmitir.
- Establecer la fecha del siguiente control, citándose para consulta médica y de enfermería.

2.2. Consulta de enfermería:

- Se determinará el INR en sangre capilar.
- Se rellenará la hoja de Entrevista de enfermería en Atención Primaria (Apéndice 2 del Protocolo de Coordinación Asistencial).
- Si no se cuenta con hoja informatizada se trasladarán los mismos datos a la libreta o calendario que se entregará al paciente.
- Se informará sobre las características del TAO y su control, de forma personalizada.
- Se le entregará hoja informativa o Guía del paciente anticoagulado.
- Se realizarán las técnicas, mediciones, recetas, etc. que sean oportunas.

3. VISITAS SUCESIVAS

En consulta:

- De enfermería: derivación a la consulta médica para ajuste de tratamiento.
- Médica: pauta TAO y cita para próximo control.

A domicilio: (a realizar por personal de enfermería):

- Determinación del INR mediante método capilar.
- Registro en hoja correspondiente a la historia clínica con los mismos datos reseñados anteriormente.
- Informar al paciente y sus cuidadores de las especiales características del TAO.
- Realizar técnicas, mediciones, recetas, etc.
- En caso de encontrarse fuera del rango indicado, se tratará de conocer la causa, resolviéndose ésta, en la medida de lo posible. Se registrará, como en el caso anterior.
- Se establecerá el tiempo hasta el siguiente control.

4. INFORMACIÓN A TRANSMITIR AL PACIENTE

La información y formación de los pacientes será responsabilidad de los profesionales sanitarios que les atienden y se realizara en todos los contactos asistenciales.

Además para reforzar estas actuaciones se facilitará:

La realización de jornadas de formación realizadas por los propios pacientes y en colaboración con los profesionales sanitarios y ASANAR

Siempre que disponga de una Guía para pacientes en TAO proporciónesela al paciente. Es importante que informe a su paciente de las características específicas del TAO y otros aspectos como los siguientes:

LA MEDICACIÓN

- La dosis siempre la indicará su médico.
- Tome la pastilla siempre a la misma hora, mejor después de la consulta.
- Si se ha olvidado de tomarla o toma más dosis, consulte a su médico.
- Si le recetan otra medicación, advierta que toma anticoagulantes.
- No hace falta estar en ayunas para hacerse el control del Sintrom
- El Sintrom puede potenciar la acción de los antidiabéticos orales, si los toma advierta a su médico.

LA DIETA

- Es muy importante que sus hábitos de comida sean constantes.
- Hay alimentos con alto contenido en Vitamina K y no deben ser tomados en exceso:
 - o Vegetales de hoja verde: espinacas, acelga, coliflor, brócoli.
 - o Garbanzos.
 - o Hígado de cerdo, ternera y cordero.
 - o Té verde.
 - o Aceite de soja y derivados.
 - o Cerveza.
- El alcohol altera el efecto de los anticoagulantes y no debe tomarse en exceso.
- El tabaco puede disminuir la acción del Sintrom

HIGIENE

- Mantenga una adecuada higiene personal con ducha diaria y revise su piel en busca de hematomas.
- Hidrate su piel a diario con el fin de que sea flexible y no se rompa fácilmente.
- Utilice para la higiene dental un cepillo de cerdas suaves y cabeza pequeña (los más adecuados son los infantiles).
- Si tiene que rasurarse no utilice cuchillas, use maquinilla eléctrica.

ELIMINACIÓN

- Evite el estreñimiento, si es necesario consulte con su médico/enfermera. No utilice laxantes de parafina.
- Si sus heces o su orina son oscuras, consúltelo con su médico.
- Si tiene diarrea persistente consúltelo con su médico y procure adelantar la fecha del siguiente control.

EJERCICIO

- No realice ejercicios de contacto o bruscos por el riesgo de lesiones o heridas.

VIAJES

- Puede utilizar cualquier medio de transporte, pero si el traslado es largo intente levantarse o mover los pies y piernas.
- Mantenga regulares sus hábitos de comida.

VACUNAS

- Debe vacunarse de gripe y tétanos y cualquier otra vacuna recomendada por su médico/enfermera.
- Las inyecciones intramusculares están contraindicadas, si son necesarias deberán aplicárselas en el deltoides.

Ante cualquier intervención, advierta que toma anticoagulantes y consulte con su médico.

En cuanto a los distintos modelos de control por los que puede optar el paciente, es muy importante asesorar al paciente sobre el modelo de control que resulte más eficaz en su caso concreto. La hoja de información al paciente (Apéndice 2 del Anexo II) puede ayudar al profesional a proporcionar la información necesaria al paciente.

5. MANEJO DEL PROGRAMA INFORMÁTICO:

Ver punto 8 del Protocolo de Coordinación Asistencial.

Las instrucciones sobre el software específico para la gestión de pacientes y transmisión de datos será responsabilidad del laboratorio en concreto.

Presentar ejemplo de los posibles (TAO NET, HYT EXP, etc.)

Las instrucciones sobre el programa para gestionar las bases de datos "Gestor de pacientes – OMI" se impartirán un vez incorporado dicho programa en la red.

6. MANEJO DEL SISTEMA DE COMUNICACIÓN

No haremos mención excepto a lo explicado en el punto 9 del Protocolo de Coordinación Asistencial

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
2. Rodríguez D, Casajuana J, Botinas M. Anticoagulación y fibrilación auricular no reumática. *Aten Primaria* 1998;21:553-5 y 22:118.
3. The Sixth (2000) ACP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis. *Chest* 2001;119:1945-2065.
4. Van Dongen CJ, Vink R. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-93.
5. Ridker PM, Goldhaber SZ. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-34.
6. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35:183-7.
7. American College of Cardiology/American Heart Association. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1376-98.
8. Fuster V, Gersh B, Giuliani E, Tajik A, Frye R. The natural history of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981;47: 525-31.
9. Schechter A, Fuster V, Chesebro J. Anticoagulants in cardiomyopathy. Oral anticoagulants. London: Arnold, 1996; p.
10. Arribas R, García C, Sastre JF. Anticoagulación oral en atención primaria. *FMC* 2003;10(Supl 4):109-20.
11. ASHP Therapeutic Position Statement on the Use of the International Normalized Ratio System to Monitor Oral Anticoagulant Therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1995;52:529-31.
12. Actualización y experiencias en la anticoagulación a largo plazo ("TAO") en los sistemas de salud. En: Escuela Nacional de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III 2003.1985;74:125-31.
13. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, et al. The interaction of warfarin with drugs and food: a critical review of the literature. *Ann Intern Med* 1994;121:676-83.
14. Alonso R, Barroso C, Álvarez I, et al. Anticoagulantes orales en atención primaria. *Inf Ter Nac salud* 1997;27:89-96.
15. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-62.
16. Van den Bemt PM, Geven LM, Kuitert NA, Risselada A, Brouwers JR. The potential interaction between oral anticoagulants and acetaminophen in everyday practice. *Pharm World Sci* 2002;24:201-4.
17. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989;87:144-52.
18. Landefeld CS, Rosenblatt MW. Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important remediable lesions. *Am J Med* 1989;87:153-9.
19. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982;307:1676-81.
20. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;1:1242-5.
21. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990;322:428-32.
22. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:427-31.
23. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, et al. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119(Suppl):S22-38.
24. Dale J, Myhre E, Loew D. Bleeding during acetylsalicylic acid and anticoagulant therapy in patients with reduced platelet reactivity after aortic valve replacement. *Am Heart J* 1980; 99:746-52.
25. Brown CH II, Natelson EA, Bradshaw W, et al. The emostatic defect produced by carbenicillin. *N Engl J Med* 1974;291:265-70.
26. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-41.
27. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-9.
28. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902.
29. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692-711.
30. Raj G, Kumar R, McKinney WP. Safety of intramuscular influenza immunization among patients receiving long-term warfarin anticoagulation therapy. *Arch Intern Med* 1995;155: 1529-31.
31. Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Mateo J, Sureda A, Fontcuberta J. Influenza immunization is a safe procedure in patients undergoing long-term anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996;156:1589-90.
32. Mas A, Mayer MA, Fuentes M, Robles P. Profilaxis antibiótica en atención primaria. Recomendaciones en el uso de antimicrobianos en atención primaria. 4.ª ed. Barcelona: Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitaria, 2001.
33. Lucía JF, Aguilar C, Recasens V, Rubio a. Revista de la sociedad Aragonesa de Cardiología

15. ANEXOS

ANEXO 1. PROFILAXIS DE LA ENDOCARDITIS BACTERIANA³²

Para recomendar profilaxis se deben tener presentes las maniobras y técnicas que pueden provocar bacteriemias y también a las personas de riesgo.

Indicaciones

Alteraciones cardíacas asociadas a endocarditis

1. Cardiopatías de riesgo elevado:

- Válvula cardíaca protésica.
- Episodio de endocarditis previa.
- Malformaciones congénitas cianóticas (tetralogía de Fallot, ventrículo único, transposición de grandes arterias).
- Anastomosis quirúrgica pulmonar sistémica

2. Cardiopatías de riesgo moderado:

- Disfunciones valvulares adquiridas (p. ej., valvulopatía reumática).
- Miocardiopatía hipertrófica.
- Prolapso valvular mitral con insuficiencia mitral.
- Malformaciones congénitas, excepto la intercomunicación interauricular tipo *ostium secundum*.
- Marcapasos

Maniobras y técnicas asociadas a endocarditis:

- Procedimientos odontológicos: extracción dentaria, manipulaciones para el diagnóstico y tratamiento de la periodontitis, coacción de implantes dentales, endodoncia y cirugía apical; limpieza bucal, colocación de bandas ortodónticas e inyecciones intraligamentosas de anestesia local.
- Amigdalectomía, adenoidectomía, intervenciones que afecten a la mucosa respiratoria y broncoscopio con tubo rígido son indicaciones en cardiopatías de alto riesgo.
- Tracto gastrointestinal: escleroterapia de varices esofágicas, dilatación esofágica, colangiografía endoscópica retrógrada de las vías biliares, cirugía del tracto biliar y cualquier intervención que afecte a la mucosa intestinal. En pacientes de alto riesgo la endoscopia y la ecocardiografía transesofágica requieren profilaxis.
- La cirugía de próstata cistoscópica y la dilatación uretral también requieren profilaxis.
-

Pautas

- Pauta convencional: amoxicilina 2 g, v.o., una hora antes del procedimiento.
- Pauta alternativa (si no es posible la v.o.): ampicilina 2 g, i.m. o e.v. 30 min antes.
- Alergia a la penicilina: azitromicina o claritromicina 500 mg, v.o., o clindamicina 600 mg, v.o., una hora antes.

ANEXO 2. DISTRIBUCIÓN DE COMPRIMIDOS SEGÚN LA DTS (Dosis total semanal)

DTS(mg/semana)	FRACCIONES DE COMPRIMIDO
3.5	1/8
4	1/8, 1/8, 1/8, 1/4
4,5	1/8, 1/8, 1/4
5	1/8, 1/4
5.5	1/4, 1/8
6	1/4, 1/4, 1/8
6.5	1/4, 1/4, 1/4, 1/8
7	1/4
8	1/4, 1/4, 1/4, 1/4, 1/4, 1/4, 1/2
9	1/4, 1/4, 1/2
10	1/4, 1/2
11	1/2, 1/4
12	1/2, 1/2, 1/2, 1/4, 1/2, 1/2, 1/4
13	1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 1/4
14	1/2
15	1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 1/2, 3/4
16	1/2, 1/2, 3/4
17	1/2, 3/4
18	3/4, 1/2
19	3/4, 3/4, 3/4, 1/2, 3/4, 3/4, 1/2
20	3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 1/2
21	3/4
22	3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 3/4, 1
23	3/4, 3/4, 3/4, 1, 3/4, 3/4, 1
24	3/4, 3/4, 3/4, 1, 3/4, 3/4, 1
25	1, 3/4
26	1, 1, 1, 3/4, 1, 1, 3/4
27	1, 1, 1, 1, 1, 1, 3/4
28	1
29	1, 1, 1, 1 ¼
30	1, 1, 1 ¼
31	1, 1 ¼
32	1 ¼, 1
33	1 ¼, 1 ¼, 1
34	1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1
35	1 ¼
36	1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ½
37	1 ¼, 1 ¼, 1 ¼, 1 ½, 1 ¼, 1 ¼, 1 ½
38	1 ½, 1 ¼, 1 ¼

ANEXO 3. DOSIFICACION DE LA HBPM

DOSIFICACIÓN	BEMIPARINA (Hibor)	DALTEPARINA (Boxol, Fragmin)	ENOXAPARINA Clexane	NADROPARINA Fraxiparina
Profilaxis Riesgo bajo/moderado	2500UI anti Xa/24h.sc	2500UI anti Xa/24h.sc	2000UI antiXa(20mg)/24h.sc	<70kg 3075 UI antiXa (0,3ml)/24h.sc >70kg 4100 UI antiXa (0,4ml)/24h.sc
Profilaxis Riesgo Alto	3500UI anti Xa/24h.sc	5000UI anti Xa/24h sc	4000UI antiXa(40mg)/24h.sc	<70kg 4100 UI antiXa (0,4ml)/24h.sc >70kg 6150 UI antiXa (0,6ml)/24h.sc
Niveles terapéuticos	115UI anti Xa/Kg/24h.sc	100UI anti Xa/kg/12h o 200 UI anti Xa/kg/24h	100 UI anti Xa(1mg) /kg/12h o 1,5mg/kg/24	90UI antiXa/kg/12h o 180UI antiXa/kg/24h

Las dosis de la TINZAPARINA son :
 Profilaxis de riesgo moderado 3500UI/24h
 Profilaxis de alto riesgo 50UI/kg/24h
 Niveles terapeuticos 175 UI/kg/24h

HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF): Actúa uniéndose a la ATIII en la que produce un cambio conformacional que aumenta su capacidad inhibitoria sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe de formarse un complejo terciario de ATIII+heparina+trombina, el factor Xa sólo requiere el cambio conformacional. Se controla mediante la TTPa.

HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM): Actúa también inhibiendo el factor Xa y la trombina por ATIII. Sin embargo se diferencia de la HNF en que inhibe mas al factor Xa que a la trombina. Generalmente no requieren monitorización excepto en nefropatas, en esos casos se determina su actividad anti-Xa.