



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---



**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"**

**ANTICOAGULACIÓN ORAL EN INDIVIDUOS MAYORES DE 70 AÑOS DE EDAD  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ". UN  
ESTUDIO DE SEGURIDAD Y EFICACIA.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**Dr. Eduardo del Río Bravo**

**México, Distrito Federal.**

**Agosto de 2011**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina**  
**División Estudios de Postgrado**



**Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**

**Título:**

**Anticoagulación oral en individuos mayores de 70 años de edad en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Un estudio de seguridad y eficacia.**

**Tesista:**

**Dr. Eduardo del Río Bravo**  
**Residente de tercer año de la especialidad en cardiología del Instituto Nacional de**  
**Cardiología Ignacio Chávez**

**Tutor de Tesis:**

**Dr. Raúl Izaguirre Ávila**  
**Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología**  
**Ignacio Chávez.**

**Co-Asesor de Tesis:**

**QFB. Evelyn Cortina de la Rosa**  
**Laboratorio de Trombosis, Fibrinólisis y Función Plaquetaria.**  
**Departamento de Hematología del Instituto Nacional de Cardiología**  
**Ignacio Chávez**



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
**Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**



**TESIS**

**Anticoagulación oral en individuos mayores de 70 años de edad en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Un estudio de seguridad y eficacia.**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA**

**“IGNACIO CHÁVEZ”**

---

**Dr. José Fernando Guadalajara Boo**

**TUTOR DE TESIS**

---

**Dr. Raúl Izaguirre Ávila**

**CO-ASESOR DE TESIS**

---

**QFB. Evelyn Cortina de la Rosa**

**TESISTA**

---

**Dr. Eduardo del Río Bravo**

**Dedicatoria.**

**A mis padres, Eduardo y Dolores, quienes han puesto en mí toda su confianza y amor. A mis hermanas, Carmen y América por su apoyo incondicional en todos los momentos de mi vida.**

**Agradecimientos.**

**Al Dr. Raúl Izaguirre, por su paciencia y enseñanzas.**

**A Evelyn por su tiempo y apoyo.**

**A todos mis maestros en esta Institución, así como a mis compañeros y amigos, en quienes siempre encontré apoyo y buenos consejos.**

## INDICE

---

I.	Antecedentes.....	7
II.	Justificación.....	20
III.	Objetivos.....	21
IV.	Metodología.....	22
V.	Análisis estadístico.....	24
VI.	Resultados .....	25
VII.	Discusión.....	35
VIII.	Limitaciones.....	38
IX.	Retos.....	39
X.	Conclusiones.....	40
XI.	Bibliografía.....	41

## **ANTECEDENTES**

---

Desde su descubrimiento hace más de 60 años, el dicumarol, que era el causante de la muerte por hemorragias en el ganado, llevó a la síntesis de la warfarina. Los anticoagulantes orales (ACO) se prescriben para una variedad de indicaciones, entre las que se encuentran la prevención de tromboembolia venosa y de eventos vasculares cerebrales en pacientes con prótesis valvulares, fibrilación auricular, infarto del miocardio, ectasia coronaria, miocardiopatía dilatada, daño miocárdico por patología congénita o adquirida, entre otras.

### **1. Farmacocinética y farmacodinamia**

Los ACO están compuestos por dos enantiómeros ópticos: el R-enantiómero de la acenocumarina tiene una vida media de 8 horas y de 2 horas para el S-enantiómero. La S-warfarina es el enantiómero con mayor actividad biológica y por tanto, el de mayor importancia clínica. La warfarina es el anticoagulante oral más utilizado en todo el mundo, ya que tiene un inicio de acción predecible y una biodisponibilidad homogénea. Su absorción es rápida; la concentración máxima en plasma se observa cuatro horas después; tiene una vida media de 40 horas y el efecto anticoagulante está presente 24 horas después de su administración (1, 2). La acenocumarina tiene una vida media de ocho a once horas. Ambos compuestos tienen una unión a proteínas mayor al 97% (2).

## 2. Mecanismo de acción:

Los ACO son antagonistas de la 2,3 epóxido reductasa de la vitamina K (VKOR) y previenen la  $\gamma$ - carboxilación de los residuos de glutamato en los factores II, VII, IX y X. (Figura 1). Tienen además, actividad contra las proteínas C, S y Z, que le confiere a los ACO un efecto protrombótico. La vitamina K es un cofactor para la  $\gamma$ - glutamil carboxilasa, la cual cataliza la conversión de prozímógenos a zimógenos capaces de unirse al calcio (3). En presencia de los iones de calcio, la carboxilación causa un cambio en la configuración de los factores de coagulación que les permite unirse a cofactores en la superficie fosfolipídica (4). El efecto anticoagulante se atribuye a la supresión en la síntesis de los factores dependientes de vitamina K, aunque el efecto antitrombótico se encontrará asociado mayormente a una reducción en los niveles de protrombina (II) y factor Xa (1). La  $\gamma$ - carboxilación, requiere de una forma reducida de la vitamina K ( $KH_2$ ), dióxido de carbono y oxígeno. La vitamina K epóxido (KO) es reducida a vitamina  $KH_2$  a través de dos reductasas: la KO reductasa y la K1 reductasa (3). La primera, reduce a la vitamina KO en vitamina K1, o forma natural de la vitamina K; la segunda, reduce la vitamina K1 a vitamina  $KH_2$ . Esto tiene una gran relevancia, ya que los anticoagulantes orales actúan inhibiendo mayormente a la KO reductasa y en menor manera a la K1 reductasa (figura 1). Sabiendo esto, se podrá entender fácilmente, que al administrar vitamina K1, ya sea naturalmente por los alimentos ó por otra vía con fines terapéuticos, se bloquea la acción de los ACO, ya que estos tienen, como ya se explicó, una acción debil sobre la K1 reductasa (5).

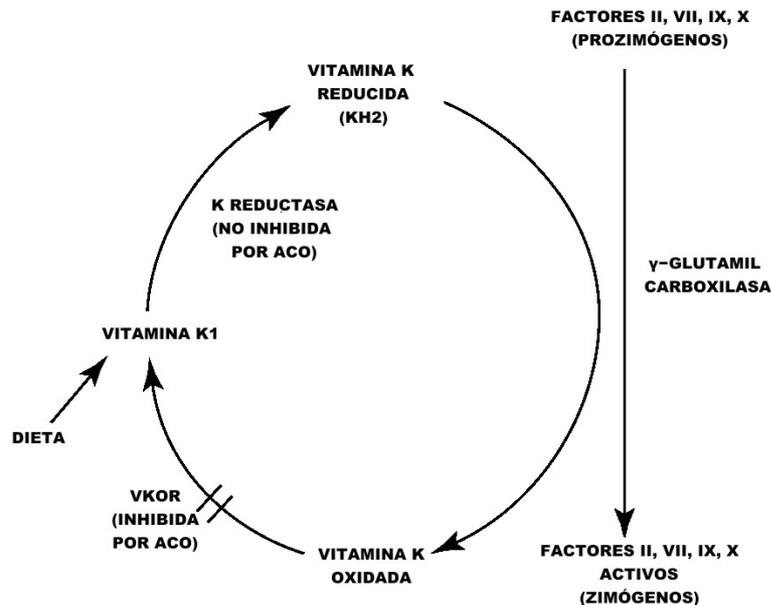


Figura 1. Los anticoagulantes orales (ACO) inhiben a la 2,3 epóxido reductasa de la vitamina K (VKOR), con lo que impide la conversión de vitamina K oxidada (KO) a su forma reducida (KH<sub>2</sub>). La vitamina K reducida es un cofactor para la  $\gamma$ - carboxilación de los factores II, VII, IX y X, necesaria para la unión de estos al calcio e interactuar con la superficie aniónica de fosfolípidos.

### 3. Farmacogenética y metabolismo de los anticoagulantes orales

Los ACO son eliminados casi por completo por el sistema de enzimas microsomales P450, de las cuales el CYP2C9 es el mayor catalizador para la hidroxolación de los enantiómeros del acenocumarol y warfairna (6). (Figura 2). Los polimorfismos en la subunidad C1 del complejo de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC1), así como del CYPC29 afectan los requerimientos de acenocumarina y warfarina. (7, 8, 9).

Cuando se compara a los portadores homocigotos de CYP2C9\*1, los pacientes homocigotos para CYP2C9\*3, necesitan 3.3 veces menor dosis de warfarina y 2.5 veces para acenocumarina. Los pacientes homocigotos para el alelo de VKORC1 variante C1173T (\*2), necesitan 2.4 y 1.6 veces menos dosis de warfarina y acenocumarina respectivamente (9). Se ha descrito así mismo, que

los pacientes con polimorfismos en estos genes presentan una tendencia mayor a la sobreanticoagulación (7). A pesar de que han sido ampliamente estudiados los efectos en la dosis de los ACO, estas alteraciones explican menos del 50% de la variabilidad interindividual de la respuesta a los ACO.

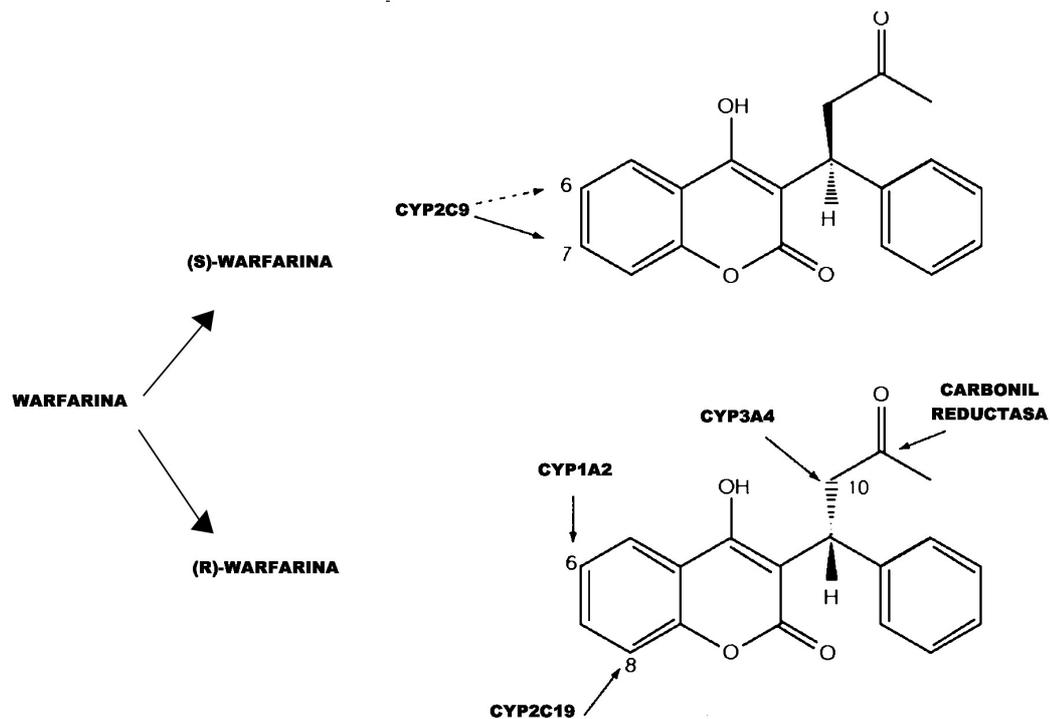


Figura 2. La warfarina es una mezcla racémica de enantiómeros S y R. Mientras la R-warfarina utiliza varias vías de eliminación, la S-warfarina es metabolizada principalmente por la CYP2C9, que la metaboliza a 6- y 7- hidroximetabolitos los cuales son excretados por la orina.

#### 4. Resistencia a los ACO.

Por otra parte, se ha descrito una resistencia hereditaria a los anticoagulantes orales (10); este efecto se atribuye principalmente a una afinidad reducida del receptor de los ACO. Característicamente, estos pacientes requieren dosis mucho mayores para alcanzar niveles terapéuticos óptimos.

Se ha descrito además, una duplicación ó multiplicación de los genes que codifican el sistema enzimático P450, que causa un metabolismo ultrarrápido de los ACO (8). Algunas personas podrían ser portadoras de múltiples copias del gen de la CYP2C9 así como del gen de la CYP2D6 y CYP2A6. Se han descrito también, variantes en los alelos de la CYP2C, que se encuentran asociados a una actividad mayor a la normal.

La resistencia a los ACO orales podría explicarse además por otros mecanismos (11). Puede existir una resistencia farmacocinética, que se caracteriza por una disminución en la absorción ó un incremento en la eliminación. Por otra parte, la hipoalbuminemia, podría incrementar la fracción libre de los ACO, trayendo como consecuencia una vida plasmática menor y una eliminación más rápida. En pacientes que reciben nutrición parenteral total, se ha observado una resistencia a los ACO. Esto apoya algunas observaciones realizadas previamente, en las que se ha encontrado un incremento en la sensibilidad a los ACO al disminuir los niveles de triglicéridos; esto pudiera estar relacionado a una disminución en la reserva de vitamina K unida a triglicéridos (12).

#### **5. Otros factores determinantes en la respuesta a los ACO**

Existen otros factores que influyen en la dosis requerida para alcanzar una anticoagulación adecuada, de los cuales la edad juega un papel importante. Los pacientes mayores de 65 años sufren diversos cambios en la farmacocinética de múltiples medicamentos, incluyendo a los ACO (13). La masa muscular

disminuye con la edad y el agua corporal total disminuye en un 10-15% a la edad de 80 años; por lo tanto, el volumen de distribución de las drogas hidrofílicas disminuye y resulta en concentraciones plasmáticas mayores, comparado con los pacientes más jóvenes; por otra parte, los diuréticos reducen en mayor medida el espacio extracelular lo que puede llevar a un incremento en los efectos tóxicos. Los ancianos pierden peso y la proporción de grasa corporal disminuye; por lo tanto, el volumen de distribución de las drogas lipofílicas disminuye y la concentración plasmática se incrementa (14). La disfunción hepática incrementa la respuesta a los ACO, debido a una disminución en la síntesis de factores de coagulación así como los estados de hipermetabolismo, como la fiebre o el hipertiroidismo, asociado al mayor catabolismo de los factores dependientes de vitamina K (14).

Se han descrito dos mutaciones de sentido erróneo en el pro-péptido del factor IX (15). Los individuos afectados tratados con ACO, presentan una disminución del 1 al 3% de la actividad del factor IX, cuando la actividad de los factores restantes afectados por los cumarínicos disminuye en un 30 a 40%. Estas mutaciones se han asociado a eventos hemorrágicos en pacientes con INR discretamente prolongado. De cualquier forma, estas mutaciones son raras; se ha estimado una incidencia menor del 1.5% de la población.

## **6. Fármacos que alteran la farmacocinética, farmacodinamia y el metabolismo de los ACO.**

Los fármacos juegan un papel importante en la respuesta a los anticoagulantes orales; por ejemplo, la colestiramina impide su absorción. Existen además medicamentos que inhiben la eliminación de los ACO a través de interacciones en los isómeros de warfarina y acenocumarina. La depuración del S-enantiómero es inhibida por la fenilbutazona, metronidazol y trimetoprim – sulfametoxazol (16, 17, 18) y por lo tanto, tienen la capacidad de potenciar el efecto de los cumarínicos. Por otro lado, los fármacos que inhiben el metabolismo de los R-enantiómeros, como el omeprazol, tienen poco efecto en el INR. La amiodarona tiene un efecto particular en los cumarínicos, ya que inhibe ambos enantiómeros, por lo que también incrementa el efecto de los ACO (19). Otros potentes inhibidores de la CYP2C9 son el fluconazol, fluvastatina, fluvoxamina, isoniazida, lovastatina y la sertralina. Puede encontrarse una tabla de los inhibidores de la CYP2C9 en el sitio web del Departamento de Medicina de la Universidad de Indiana: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>. De manera contraria, la rifampicina y el secobarbital son fármacos inductores de la CYP2C9, por lo tanto, inhiben el efecto de los ACO.

Los efectos de los anticoagulantes también se ven intensificados con las cefaloporinas por inhibición del ciclo de la vitamina K, por la tiroxina (descrito ya previamente en el texto) y por el clofibrato. Se ha reportado en diferentes publicaciones el posible efecto que tiene el paracetamol sobre los ACO (20, 21,

22). En un estudio de casos y controles, se demostró una asociación entre la administración de paracetamol a una dosis mayor de 9 tabletas por semana (más de 9 gramos/semana), con valores de INR prolongados. Se ha asociado este efecto a una depleción ligera del factor VII causada por el paracetamol (22). Si bien los efectos del paracetamol sobre los ACO es aún incierto, algunos autores recomiendan utilizar con cautela esta combinación. Como se comentó previamente en el texto, el R- enantiómero de los ACO es metabolizado por varias enzimas del sistema P450, que incluyen a la CYP1A2 y CYP3A4, las cuales, son inhibidas por las quinolonas y los macrólidos respectivamente (24, 25)

Quizá el grupo de fármacos que genera mayor controversia, es el de los inhibidores de la agregación plaquetaria, incluyendo a la aspirina, clopidogrel y las nuevas tienopiridias, así como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo a los inhibidores selectivos de la COX-2. Todos estos medicamentos deben de ser evitados en los pacientes que reciben ACO, a menos que se tenga evidencia de beneficio con su uso. La aspirina y otros AINEs pueden producir erosiones gástricas que incrementan el riesgo de hemorragia de tubo digestivo alto. El mayor riesgo de hemorragia, se tiene cuando se combina uno o más antiagregantes plaquetarios con un INR elevado ( 3.0 a 4.5).

La triple terapia (doble antiagregación plaquetaria y un cumarínico) ha sido evaluada ya por varios autores, debido al incremento en el implante de stents

medicados. Iakovou et al, demostraron que la interrupción temprana de la doble terapia antiagregate plaquetaria era el predictor más fuerte de trombosis del stent (26). En un estudio retrospectivo de 65 pacientes que requerían triple terapia, encontraron una incidencia de eventos hemorrágicos del 9,2%, con 3.1% de hemorragia mayor (27). En otro estudio en el que se incluyeron a 107 pacientes con triple terapia vs 107 pacientes con doble terapia antiagregante, encontraron que el primer grupo tuvo significativamente mayor tasa de hemorragia mayor (6.6% vs 0%) y hemorragia menor (14.9% vs 3.8%) (28). Recientemente se publicó un meta-análisis (29) que incluyó 10 estudios, evaluando 1349 pacientes que recibían triple terapia; el estudio demostró una incidencia de hemorragia mayor a 30 días y 12% al año. Esto ha llevado a la conclusión de que en pacientes que requieren triple terapia, se prefieran stents metálicos sobre los stents con droga y minimizar el tiempo de empleo de la triple terapia.

## **7. Efectividad y aplicación clínica de los ACO.**

La efectividad de los ACO se ha establecido en una amplia variedad de condiciones clínicas; los ACO son efectivos en la prevención primaria y secundaria de trombembolia venosa, que incluye a pacientes con fibrilación auricular (FA), pacientes con válvulas protésicas biológicas y/o mecánicas, prevención de infarto agudo del miocardio (IAM), en pacientes con enfermedad arterial periférica o en hombres con riesgo alto (5).

La fibrilación auricular (FA) es un problema de salud mayor en los países desarrollados y tiene una prevalencia de alrededor del 5% en pacientes menores de 65 años y esta se incrementa a un 10% en las personas mayores de 80 años (30). En México no se tienen hasta ahora datos epidemiológicos, aunque actualmente, se está llevando a cabo un registro multicéntrico (ReMeFA) para conocer la prevalencia de FA en nuestro País (31). Múltiples estudios aleatorios han demostrado que el uso a largo plazo de ACO y aspirina reducen el riesgo relativo de sufrir un evento vascular cerebral por tromboembolia en un 65% y un 20% con aspirina (30). El estudio ACTIVE W (32) demostró que la warfarina reduce el riesgo de ictus/embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en un 42% comparado con la doble antiagregación (aspirina + clopidogrel) y el estudio ACTIVE A encontró que aspirina + clopidogrel reducen el riesgo de ictus/embolisa sistémica en un 28% comparado con aspirina (33). El estudio SPAF-II (34) comparó la seguridad y eficacia de warfarina y aspirina en pacientes con fibrilación atrial. La warfarina fue más efectiva para la prevención de ictus, aunque con una tasa mayor de hemorragia intracraneal, particularmente en los pacientes mayores de 75 años, en quienes fue de 1.8%/año. Si embargo, la intensidad de la anticoagulación fue mayor, comparada con otros estudios.

Desde los resultados obtenidos en el estudio realizado por Mok et al (35), en donde se comparó el tratamiento anticoagulante con warfarina vs. aspirina con dipiridamol y aspirina con pentoxifilina, se encontró una reducción significativamente mayor de eventos tromboembólicos al compararse con los dos grupos que combinaban antiagregantes plaquetarios (reducción de riesgo

relativo de 60 a 79%). Se ha demostrado el papel que juegan los cumarínicos en la prevención de eventos tromboembólicos en este grupo de pacientes. Las guías de la ACCP han recomendado un INR de 2.5 a 3.5 para la mayor parte de los pacientes con válvulas mecánicas, de 2.0 a 3.0 en pacientes con válvulas biológicas y en los pacientes con válvulas mecánicas de doble disco y bajo riesgo de eventos tromboembólicos. Las guías desarrolladas por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), recomiendan una intensidad de anticoagulación dependiendo del tipo de válvulas y su asociación a riesgo de eventos tromboembólicos; las válvulas de primera generación se ha recomendado un INR de 3.0 a 4.5, de 3.0 a 3.5 para las de segunda generación en posición mitral y 2.5 a 3.0 en posición aórtica.

## **8. Definición de hemorragia mayor.**

La hemorragia es la complicación más frecuente de la terapia con ACO, sin embargo se han propuesto diferentes definiciones de hemorragia mayor en diferentes estudios (36). La hemorragia se había clasificado como mayor si era intracraneal ó retroperitoneal, si provocaba la muerte ó si resultaba de hospitalización ó transfusión. En algunas otras publicaciones, se ha definido como hemorragia mayor a las hemorragias que ponen en peligro la vida ó fatales. Por esta razón, se había propuesto un índice de hemorragia que se calcula como el número de paquetes globulares dividido entre la hemoglobina previa a la hemorragia menos la hemoglobina posterior a la hemorragia; si este índice era mayor de 2 puntos se consideraba una hemorragia como mayor (37).

Debido a esta variedad tan amplia de definiciones de hemorragia mayor, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia en conjunto con el Subcomité de Control de Anticoagulación han recomendado los siguientes criterios (36):

- Hemorragia fatal y/o
- Hemorragia intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdica ó intramuscular con síndrome compartamental y/o
- Hemorragia que cause un descenso en la hemoglobina de 2.0 g/dL ó más, que lleve a la transfusión de dos ó más paquetes globulares.

## **9. Seguridad en el uso de ACO en el anciano.**

A pesar de su amplio uso y estudio en todo el mundo y de la evidencia en su eficacia en una gran variedad de eventos tromboembólicos (38), existe una subutilización de los anticoagulantes orales en los ancianos debido a complejidad en el manejo y temor a complicaciones (39).

Los ancianos son considerados de alto riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas; sin embargo, el uso de ACO en pacientes mayores de 70 años es común y las condiciones que se ven más beneficiadas con el uso de ACO, son cada vez más frecuentes en este grupo de edad y se espera que esta tendencia crezca aun más (40, 41). Existen múltiples publicaciones que han evaluado la seguridad del uso de anticoagulantes orales en personas de edad avanzada (42,

43, 44). Más de un tercio de los pacientes incluidos en un estudio prospectivo (45) eran mayores de 70 años y el 8% mayores de 80 años. Los diferentes motivos por los cuales existe una subutilización de los anticoagulantes orales, han sido investigados y se han identificado las perspectivas de los médicos y los pacientes, existiendo una tendencia a subestimar el riesgo de eventos tromboembólicos y sobrestimar el riesgo de complicaciones hemorrágicas (39, 55, 56). Otros factores como deterioro cognitivo, escaso apego al tratamiento, riesgo de caídas, enfermedades y medicamentos concomitantes se han descrito (46).

Existen varias publicaciones en las que el riesgo hemorrágico durante el tratamiento con ACO en ancianos no ha sido mayor que en personas de menor edad (47,48,49). La incidencia de hemorragia intracraneal relacionada con la anticoagulación se encuentra alrededor del 0,5% por año y es la complicación más temida para el médico que prescribe anticoagulantes. Se han descrito ya varios factores que incrementan el riesgo de hemorragia asociada a la anticoagulación como hipertensión arterial, enfermedad vascular cerebral, infarto cerebral, insuficiencia renal, el uso de medicamentos concomitantes y particularmente la intensidad de anticoagulación .

## JUSTIFICACIÓN

---

México es un país en transición demográfica con un perfil epidemiológico complejo, con incremento de enfermedades no-transmisibles. Los estados más pobres están ubicados en el sur del país, tienen la mayor concentración de población rural e indígena y las más altas tasas de prevalencia y mortalidad por causas prevenibles.

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez atiende a personas provenientes de todos los estados del País, siendo la mayoría de ellos de nivel social y económico bajos. Debido a que esta institución se especializa en enfermedades cardiovasculares, la utilización de ACO en los pacientes es común, así como también lo es la población mayor de 70 años. Las indicaciones de anticoagulación oral son amplias y cada vez son más frecuentes en los ancianos.

En general, existe una subutilización de ACO en ancianos y en personas con nivel socioeconómico y cultural bajo por miedo a las complicaciones. En México se tienen pocos datos sobre las complicaciones hemorrágicas en los ancianos que reciben tratamiento con ACO así como en personas con nivel socioeconómico bajo. Este estudio se enfoca a conocer la incidencia de las complicaciones hemorrágicas y trombóticas del tratamiento con ACO, enfermedades y otros factores asociados como la terapia con ACO.

## **OBJETIVOS**

---

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la seguridad y eficacia del uso de anticoagulantes orales en pacientes mayores de 70 años en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

–Conocer las enfermedades asociadas a las complicaciones trombóticas y hemorrágicas de la anticoagulación oral en personas mayores de 70 años.

–Evaluar los aspectos socioeconómicos que intervienen en la seguridad de la anticoagulación en pacientes mayores de 70 años.

–Evaluar el uso concomitante de medicamentos y su asociación con complicaciones trombóticas y/o hemorrágicas

## **METODOLOGÍA**

---

### **DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO**

Estudio observacional, comparativo de casos y controles, retrospectivo, transversal.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Grupo de casos:
  - Pacientes mayores de 70 años de edad en el momento de la entrevista.
  - Pacientes bajo tratamiento anticoagulante oral.
- Grupo control:
  - Pacientes adultos menores de 70 años.
  - Que se encuentren bajo tratamiento con anticoagulante oral.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

## **METODOLOGÍA**

Se obtuvieron del expediente clínico los datos de ingresos por complicaciones asociadas a la anticoagulación (trombóticas y/o hemorrágicas); además se aplicó un cuestionario que evaluaba las características del tratamiento anticoagulante en el anciano. Las mismas variables se analizaron en un grupo control integrado por pacientes menores de 70 años. Las complicaciones hemorrágicas se dividieron según la clasificación propuesta por el Subcomité de Control de Anticoagulación de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasis en mayores y menores.

**Definiciones:**

*Clase socioeconómica:* a través de un sistema de puntaje, se asigna a los pacientes un número comprendido desde el 1 al 9, donde el número menor representa a la población con menor poder adquisitivo y el número mayor representa a población con poder adquisitivo mayor.

*Diabetes mellitus:* pacientes que cumplan con criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ó con diagnóstico establecido de diabetes melitus ó que se encuentren bajo tratamiento con hipoglicemiantes orales.

*Hipertensión arterial:* Pacientes que presentaran criterios diagnósticos de hipertensión arterial sistémica según el Comité Nacional sobre Prevención, Detección, Evaluación y Tratamiento de Hipertensión Arterial Sistémica (JNC-7); que tuvieran el diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica ó se encontraran bajo tratamiento médico con uno o más antihipertensivos.

*Enfermedad coronaria:* historia de infarto del miocardio previo documentado, revascularización coronaria previa ( cirugía de revascularizació coronaria ó intervención coronaria percutanea) ó la presencia de una oclusión de más del 50% en una ó más arterias epicárdicas

*Insuficiencia renal crónica:* incremento en la creatinina sérica mayor del 50% del valor máximo normal establecido en el laboratorio ó historia de falla renal crónica documentada ó falla renal crónica en fase sustitutiva.

*EVC previo:* Historia previa de un evento vascular cerebral documentado por estudio de imagen.

*Hemorragia mayor:* Hemorragia fatal y/o hemorragia intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardica ó intramuscular con síndrome compartamental y/o hemorragia que cause un descenso en la hemoglobina de 2.0 g/dL ó más, que lleve a la transfusión de dos ó más paquetes globulares.

*Hemorragia menor:* Hemorragia que ocurre durante el uso de ACO y que no cumple con los criterios de hemorragia mayor.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

---

Se utilizó el programa SPSS para Windows para realizar el análisis estadístico. Se compararon los dos grupos utilizando la prueba de Chi-cuadrada y la prueba de Mann-Whitney U. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa a un valor de p menor de 0.05

## RESULTADOS

---

Se analizaron un total de 292 pacientes bajo tratamiento con ACO. Se dividieron en dos grupos de acuerdo a la edad, en mayores de 70 años y un grupo control de pacientes menores de 70 años. En el grupo de ancianos se analizaron 157 pacientes, que representa el 53.7% y 135 pacientes en el grupo control que representa el 46.3%. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

### **Nivel socioeconómico:**

El nivel socioeconómico se evaluó a través de la clasificación socioeconómica (CSE), tipo de vivienda (rural ó urbano) y la escolaridad máxima del paciente. No se encontró una diferencia significativa entre grupos y la CSE. Se encontró un mayor número de personas analfabetas en el grupo de mayores de 70 años, con diferencia significativa. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los grupos, sin embargo existe un porcentaje mayor de personas con primaria incompleta en el grupo de mayores de 70 años y un mayor porcentaje de pacientes con secundaria ó bachillerato terminado en el grupo control.

Variable	Mayores de 70 años n:157 (53.7%)	Menores de 70 años n: 135 (46.3%)	Valor P
Edad	75 (70-86)	53 (26-68)	<0.001
Sexo			
a. Hombres	68 (43.3%)	59 (43.7%)	NS
b. Mujeres	89 (56.7%)	76 (56.3%)	NS
CSE			
a. 1	60 (38.2%)	63(46.6%)	NS
b. 2	72(45.8%)	48(35.5%)	NS
c. 3	19(12.1%)	15(11.1%)	NS
d. 4	4(2.5%)	0	0.002
e. 5	2(1,2%)	2(1.4%)	NS
Vivienda			
a. Rural	7(4.4%)	3(2.2%)	NS
b. Urbano/ suburbano	150(95.5%)	132(97.8%)	NS
Escolaridad			
a. Analfabeta	39(24.8%)	6(4.4%)	<0.001
b. Primaria incompleta	70(44.5%)	50(37%)	NS
c. Primaria Completa	87(55.4%)	75(55.5%)	NS
d. Secundaria / bachillerato	23(14.6%)	37(27.4%)	NS
e. Licenciatura	9(5.7%)	8(5.9%)	NS
Tiempo de empleo (meses)	84 (5-246)	43 (3-245)	< 0.001
INR en el momento de la entrevista	2.9 (1.2-9.9)	2.0 (1.0-6.1)	<0.001
Tipo de ACO empleado			
a. Acenocumarina	154(98%)	130(96.2%)	NS
b. Warfarina	3(1.9%)	5(3.7%)	NS
Dosis en mg semanal (mediana)	10 (4.5-20.5)	13 (6-25.8)	<0.001
Enfermedades			
a. Diabetes	49(31.7%)	21(15.7%)	0.002
b. Hipertensión arterial	92(58.5%)	40(29.3%)	0.001
c. Enfermedad coronaria	28(17.5%)	16(11.9%)	NS
d. Insuficiencia renal crónica	21(13.5%)	8(6%)	0.04
e. EVC previo	18(11.3%)	11(8.2%)	NS
Medicamentos			
a. Amiodarona	20(12.7%)	19(14%)	NS
b. Beta bloqueador	49(31.2%)	55(40.7%)	NS
c. AINEs	2(1.2%)	1(0.7%)	NS
d. Paracetamol	10(6.3%)	5(3.7%)	NS
e. Espironolactona	33(21%)	29(21%)	NS
f. Furosemina	66(42%)	50(37%)	NS
g. Aspirina	17(10.8%)	13(9.6%)	NS
h. Clopidogrel	2(1.2%)	3(2.2%)	NS

Tabla 1. Características de los pacientes.

### **Tiempo de empleo del ACO e INR en el momento de la entrevista:**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes mayores de 70 años en el tiempo de uso de ACO, con una media de 84 meses (5-246) comparado con una media de uso de 43 (3-245) en el grupo control. Se encontró además diferencia significativa en el INR en el momento de la entrevista, encontrando INR mayor en el paciente anciano al compararlo con los controles ( 2.9 [1.2-9.9] vs 2.0 [1.0-6.1]  $p = <0.001$ ).

### **Tipo de ACO utilizado y dosis:**

El ACO oral más utilizado es la acenocumarina (98% en el grupo de mayores de 70 años y 96% en el grupo control). Únicamente 3 pacientes en el grupo de mayores de 70 años y 5 pacientes en el grupo control tomaban warfarina. La dosis de acenocumarina fue medida en miligramos por semana. Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, con una dosis menor para el grupo de mayores de 70 años con una mediana de 10 mg/semana comparado con 13 mg /semana en el grupo control. No se encontró una asociación entre la utilización de medicamento de patente ó genérico y la intensidad de anticoagulación.

### **Enfermedades asociadas**

Se encontró diferencia significativa en los casos de diabetes mellitus (31.7% vs 15.7% OR 2.5 [1.4-4.5]) así como en hipertensión arterial, (58% vs 29% OR 3.4

[2.1-5.6]) e insuficiencia renal (13.5 vs 6% OR 2.4 [1.03-5.8]) entre ambos grupos. No se encontró diferencia entre el haber tenido un EVC previo ni en tener diagnóstico de enfermedad coronaria.

### **Medicamentos**

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con algún medicamento. Sin embargo, es más frecuente el uso de beta bloqueador en el grupo control. Tampoco se encontró diferencia significativa entre los antiagregantes plaquetarios. En los pacientes que utilizan aspirina y/o clopidogrel, no se encontró relación significativa con la aparición de eventos hemorrágicos

### **Intensidad de anticoagulación.**

Para evaluar la intensidad de anticoagulación en los dos grupos, se dividieron los resultado de INR en el momento de la entrevista en cuatro grupos: anticoagulación subóptima (INR menor de 2.0), óptima (INR de 2.0 a 3.5), sobreanticoagulación ligera (INR 3.5 a 5.5) y excesivamente sobreanticoagulados ( INR mayor de 5.5). Se encontró diferencia significativa en el grupo de anticoagulación subóptima, encontrando a un mayor número de pacientes menores de 70 años en este grupo. Por otra parte, se encontraron más pacientes con adecuados niveles de INR en el grupo control (31% vs 50%). Se encontró también diferencia significativa entre el total de sobreanticoagulados (INR mayor de 3.5) al comparar ambos grupos (42% vs 18.5% p=0.002), siendo

los mayores de 70 años los que presentan niveles de INR más elevados. (Tabla 2.)

Grupo de INR	Mayores de 70 años	Menores de 70 años	Valor de P
Menor de 2.0	39 (27%)	60(44%)	0.003
2.0-3.5	42(31%)	50(50%)	0.02
3.6-5.5	32(22%)	17(12.6%)	
Más de 5.5	28(20%)	8(5.9%)	
<b>Total de sobreanticoagulados (INR &gt; 3.5)</b>	<b>60 (42%)</b>	<b>25 (18.5%)</b>	<b>0.002</b>

Tabla 2. Intensidad de anticoagulación.

### Intensidad de anticoagulación en las diferentes clases socioeconómicas

Se observó un mayor número de pacientes subanticoagulados en la CSE 1. El mayor porcentaje de pacientes en rango terapéutico se encontró en la CSE 3. No se encontró diferencia entre las diferentes CSE con respecto a los pacientes sobreanticoagulados (tabla 3).

Clase socioeconómica	INR <2	INR 2.0-3.5	INR 3.6-5.5	INR >5.5
1	50(45%)	33(30%)	14(12.8%)	12(11%)
2	31(31%)	34(34%)	24(24%)	11(11%)
3	10(32%)	14(45%)	1(3.2%)	6(18.8%)
4	-	1(25%)	1(25%)	2(50%)
5	2(50%)	-	1(25%)	1(25%)

Tabla 3. INR y clasificación socioeconómica.

### Indicaciones para la anticoagulación oral.

La indicación de ACO más frecuente en el mayor de 70 años es la FA no valvular (59.9%), mientras que en el menor de 70 años es el implante de una o más prótesis mecánicas (48.1%) (Tabla 4).

Indicación	Mayores de 70 años	Menores de 70 años
FA no valvular	94(59.9%)	35(25.9%)
Fa valvular	4(2.5%)	12(8.9%)
Prótesis mecánicas	40(25.5%)	65(48.1%)
Prótesis biológicas	1(0.6%)	1(0.7%)
Miocardiopatía dilatada	7(4.5%)	9(6.7%)
Enfermedad tromboembólica venosa	5(3.2%)	2(1.5%)
Estenosis mitral	4(2.5%)	3(2.2%)
Ectasia coronaria	2(1.3%)	2(1.5%)
Trombosis arterial periférica	0	1(0.7%)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	0	2(1.5%)
Hipertensión arterial pulmonar	0	3(2.2%)

Tabla 4. Indicaciones de anticoagulación oral

### Complicaciones de la terapia con ACO.

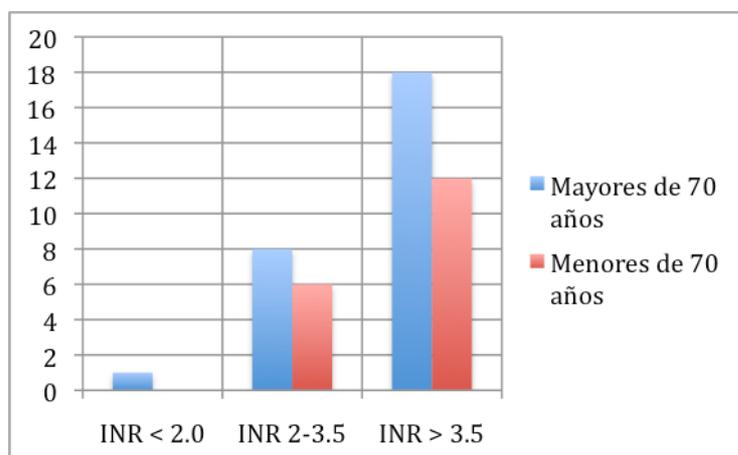
Las complicaciones de la terapia con ACO se dividieron en complicaciones hemorrágicas y complicaciones trombóticas. Se encontraron en total cinco eventos hemorrágicos mayores, de los cuales, tres se encontraron en el grupo de pacientes mayores de 70 (1.91%) y dos en el grupo control (1.48%). En los pacientes mayores de 70 años, se encontraron dos casos de hemorragia intraparenquimatosa y un caso de hemopericardio que causó tamponade cardiaco y la muerte del paciente. En el grupo control se encontró una hemorragia subaracnoidea Fisher IV y una hemorragia de tubo digestivo alto que causó la muerte del paciente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los eventos de hemorragia mayor entre ambos grupos. El INR

en el momento de la hemorragia en uno de los pacientes mayores de 70 años se encontraba en el grupo de sobreanticoagulación ligera y en los dos pacientes restantes desconocemos el INR en el momento de la complicación ya que fueron ingresados en otra institución. Los eventos hemorrágicos mayores en los dos pacientes del grupo control sucedieron con un INR mayor de 5.5. Por otra parte, se encontraron 30 (19%) eventos hemorrágicos menores en los pacientes mayores de 70 años y 19 (14%) en el grupo control: la epistaxis fue el evento hemorrágico menor más común en el grupo control, mientras que la hemorragia de tubo digestivo alto lo fue para los pacientes mayores de 70 años. No se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos cuando se comparó el total de eventos hemorrágicos menores, sin embargo, al comparar la hemorragia de tubo digestivo alto se encontraron más eventos en los pacientes mayores de 70 años (7.7% vs 0.8% (OR 12 [1.41-102] valor de  $p= 0.007$ ) (Tabla 5).

Tipo	Mayores de 70 años	Menores de 70 años	Valor de P
Gingivorragia	1(0.6%)	-	NS
Epistaxis	8(5.2%)	8(6%)	NS
Hematoma de tejidos blandos	5(3.2%)	4(3%)	NS
Hematuria	2(1.3%)	1(0.8%)	NS
Hemorragia conjuntival	1(0.6%)	-	NS
Hemorragia transvaginal	-	1(0.8%)	NS
Hemorragia de tubo digestivo alto	12(7.7%)	1(0.8%)	0.007
Hemorragia de tubo digestivo bajo	-	1(0.8%)	NS
Otras	1(0.6%)	3(2.3%)	NS
<b>Total</b>	<b>30(19%)</b>	<b>19(14%)</b>	<b>0.254</b>

Tabla 5. Hemorragia menor por grupo de edad

La mayor parte de los eventos hemorrágicos menores, se presentaron con un INR mayor de 3.5 para ambos grupos (60% vs 63%) (Figura 2)



### **Características de los pacientes con complicaciones hemorrágicas**

En total se encontraron cinco eventos hemorrágicos mayores que representa el 1.71% de los pacientes incluidos y 49 eventos hemorrágicos menores que representan el 16.7% de los pacientes. En la tabla 6 se resumen las características de los pacientes con complicaciones hemorrágicas. Las mujeres tuvieron más complicaciones hemorrágicas que los hombres, aunque no existe diferencia significativa. Ningún paciente que haya presentado una complicación mayor vivía en medio rural. Sólo cuatro pacientes con hemorragia menor viven en un medio rural, que representa el 8% de los pacientes con esta complicación. Sólo el 23% de los pacientes con hemorragia menor tenía un nivel de escolaridad media superior ó mayor.

Variable	Hemorragia mayor n=5 (1.71%)	Hemorragia menor n=49 (16.7%)
Edad	65	66
Sexo		
a. Masculino	2 (40%)	24 (48%)
b. Femenino	3 (60%)	25 (51%)
CSE (Moda)	1	2
Urbano	5 (100%)	45 (91.8%)
Rural	0	4 (8.2%)
Analfabeta	1 (20%)	9 (18.3%)
Primaria incompleta	3 (60%)	22 (44.8%)
Primaria completa	1 (20%)	16 (32.6%)
Secundaria/bachillerato	0	11 (22.4%)
Licenciatura	0	1 (2%)
Indicación		
a. FA no valvular	3 (60%)	24 (48%)
b. Prótesis mecánica	0	18 (36.7%)
c. Fa valvular	1 (20%)	2 (4%)
d. Prótesis biológica	1 (20%)	0
e. Miocardiopatía dilatada	0	5 (10.2%)
f. Enfermedad tromboembólica venosa	0	1 (2%)
g. Estenosis mitral	0	1 (2%)
Meses de empleo (meses)	13	84
Aspirina	0	4 (8%)
Clopidogrel	0	0
Hipertensión arterial	4 (80%)	27 (55%)
Diabetes Mellitus	0	19 (38.7%)
Cardiopatía isquémica	0	9 (18.3%)
EVC previo	1 (20%)	5 (10.2%)
Insuficiencia renal crónica	1 (20%)	7 (14.2%)

Tabla 6. Características de los pacientes con complicaciones hemorrágicas.

La causa más frecuente de ACO en los pacientes que presentaron alguna complicación hemorrágica fue la FA no valvular seguido de las prótesis mecánicas. Llama la atención que los pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas mayores, tenían menor tiempo de empleo del ACO comparado con los pacientes con complicaciones hemorrágicas menores (13 meses vs 84 meses). Solo cuatro pacientes con alguna complicación hemorrágica menor tomaba aspirina. Ningún paciente con alguna complicación hemorrágica se encontraba con triple terapia (ACO más doble terapia antiagregante plaquetaria). La enfermedad más común en los pacientes con alguna complicación

hemorrágica fue la hipertensión arterial. Cuatro de los cinco pacientes con alguna complicación hemorrágica mayor eran hipertensos. El 55% de los pacientes con alguna complicación hemorrágica menor tenía antecedente de hipertensión arterial.

### **Complicaciones trombóticas durante la terapia con ACO.**

Se encontraron 10 eventos trombóticos en el grupo de pacientes mayores de 70 años y 8 eventos en los menores de 70 años (6.3% vs 5.9% valor de p no significativo), de los cuales, cinco (50%) pacientes mayores de 70 años se encontraban en nivel subóptimo de anticoagulación, uno en rango terapéutico y cuatro desconocemos el INR en el momento de la complicación ya que fueron hospitalizados en otra institución (Tabla 6).

Tipo	Mayores de 70 años	Menores de 70 años	Valor de P
EVC isquémico	4.4%(7)	4.4%(6)	NS
Embolia periférica	0.6%(1)	0.7%(1)	NS
ICT	1.2%(2)	0.7%(1)	NS
<b>Total</b>	<b>6.3%(10)</b>	<b>5,9%(8)</b>	<b>NS</b>

## DISCUSIÓN

---

El incremento en la expectativa de vida en las décadas previas, trae consigo una preocupación a cerca de la eficacia y la seguridad en el uso de diversos medicamentos. En México poco se conoce sobre las complicaciones hemorrágicas y trombóticas de la terapia con ACO y los datos epidemiológicos que se han comentado previamente en el texto, corresponden a pacientes con características muy diferentes a nuestra población. Quizá uno de los aspectos menos estudiados sean las características socio-demográficas en los pacientes que reciben tratamiento con ACO. Esto es de gran importancia ya que existe una tendencia a subestimar las complicaciones trombóticas por miedo a las complicaciones hemorrágicas en pacientes con un nivel socioeconómico bajo.

El Instituto Nacional de Cardiología atiende principalmente a personas que no cuentan con seguridad social y por lo tanto, la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio son de nivel socioeconómico bajo. Esto hace especialmente difícil el comparar la incidencia de complicaciones en pacientes de nivel socioeconómico bajo y compararlo con pacientes de mayor nivel socioeconómico. Sin embargo, las tasas de complicaciones no son muy diferentes a las reportadas en la literatura. Esto hace pensar que el nivel socioeconómico influye parcialmente en la intensidad de anticoagulación y que no se debe de tomar como un criterio de gran peso para indicar una terapia con ACO.

Similar a lo ya encontrado previamente, las personas mayores de 70 años tienen una mayor intensidad de anticoagulación con dosis significativamente menores, por lo que deben darse dosis menores en este grupo de pacientes. En cuanto a las complicaciones hemorrágicas, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos de edad. Estos resultados son similares a otros estudios publicados previamente (47, 48,49, 51), sin embargo, existen otros estudios que demuestran una mayor tasa de complicaciones en este grupo de edad (45, 57). Es probable que intervengan varios factores en este aspecto, como lo pudiera ser el tamaño de la muestra, indicaciones de la anticoagulación oral, diferentes rangos de edades y diferentes definiciones empleadas para hemorragia mayor y menor. El estudio ISCOAT (45) y el estudio SPAF (57) incluyeron a pacientes mayores de 75 años y en los que la hemorragia de tubo digestivo alto era considerada como mayor. En el presente estudio, solo se consideró a la hemorragia de tubo digestivo alto como mayor si cumplía con los criterios del Subcomité de Control de Anticoagulación de la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasis y fué la única complicación hemorrágica que demostró diferencia significativa en este estudio.

Se encontró también que un mayor número de mujeres presentaron complicaciones hemorrágicas. Esto ha sido estudiado y no se ha encontrado diferencia significativa, sin embargo en un estudio se encontró mayor incidencia de eventos hemorrágicos en mujeres (50) aunque sin significancia estadística. En este estudio también se encontró que la enfermedad más común en los pacientes que presentaron alguna complicación hemorrágica fue la hipertensión arterial. Este se compara con los resultados de un estudio en el que la

hipertensión arterial se relacionó con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas (51).

Como se ha descrito en estudios previos, no se encontró asociación entre las complicaciones hemorrágicas y diabetes mellitus, EVC previo, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica (52). La incidencia de un evento hemorrágico mayor en este estudio fue de 1.58% por año para ambos grupos, 1.76%/año para los mayores de 70 años y 1.37%/año para el grupo control, que es muy similar a lo reportado en estudios previos (53, 54).

No encontramos relación con el uso de antiagregantes plaquetarios y eventos hemorrágicos mayores. Esto difiere de publicaciones previas donde se establece una relación entre complicaciones hemorrágicas y la triple terapia (27, 28, 29). Esto es debido muy probablemente a que pocos pacientes incluidos en el análisis, tanto los mayores de 70 años como en el grupo control, se encontraban bajo tratamiento con aspirina ó con doble antiagregación plaquetaria, por lo que los resultados no representan a la población total que se encuentra con triple terapia. En cuanto a las complicaciones trombóticas, no se encontraron diferencias entre ambos grupos.

## LIMITACIONES

---

Existen muchas limitaciones en este estudio. El tamaño de la muestra no es representativo para la población atendida en Instituto Nacional de Cardiología. Los datos aquí mostrados no pueden estimar los datos a nivel nacional, y solo pueden ser representativos de las instituciones que atienden a pacientes con cardiopatías.

Se han descrito más factores que pudieran influir en la intensidad del tratamiento con ACO y en el riesgo de presentar complicaciones hemorrágicas y que no han sido analizados en este estudio, como lo es el tipo de empleo ó actividades físicas, evaluación de riesgo de caída, capacidad cognitiva, cifras de presión arterial, antecedente de trombocitopenia, hepatopatía confirmada etc. Por otra parte, este estudio es retrospectivo y los datos fueron obtenidos del expediente clínico y de un cuestionario realizado al paciente ó familiares. No contamos con datos completos de los pacientes que presentaron complicaciones de la terapia con ACO y que fueron atendidos en otras instituciones.

## **RETOS**

---

El estudio muestra de manera retrospectiva las características de este grupo de pacientes. Es necesario un estudio prospectivo y en colaboración con otras instituciones que atienden a pacientes bajo tratamiento con ACO para generar una base de datos más confiable.

El Instituto Nacional de Cardiología al ser un centro de atención de tercer nivel y especializado en todas las ramas de la cardiología, tiene la obligación de ser el impulsor de muchas vías de investigación, por lo que uno de sus retos es el de crear bases de datos certeras, que generen en sus médicos el interés de la investigación clínica y sea un modelo para otras instituciones a nivel nacional.

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes mayores de 70 años, presentan INR más prolongados (2.9 [1.2-9.9] vs 2.0 [1.0-6.1]  $p < 0.001$ ) con dosis menores de ACO (10 (4.5-20.5) vs. 13 (6-25.8)  $p = < 0.001$ ).
2. La indicación más frecuente de ACO en el anciano es la FA no valvular mientras que en el grupo control es el implante de una ó más válvulas mecánicas.
3. Los pacientes con eventos hemorrágicos mayores tenían significativamente menor tiempo de empleo del ACO comparado con los eventos hemorrágicos menores (13 vs 84 meses).
4. Se encontraron más eventos hemorrágicos mayores en los ancianos (1.91% vs 1.48%), sin encontrarse diferencia significativa. La incidencia de un evento hemorrágico mayor fue de 1.76% por año para los mayores de 70 años y 1.37% por año para el grupo control.
5. Se encontraron más complicaciones hemorrágicas menores en los ancianos, encontrando diferencia significativa en la hemorragia de tubo digestivo alto en este grupo de edad únicamente ( $p = 0.007$ ), sin encontrar diferencia significativa en el total de eventos hemorrágicos menores ( $p = 0.254$ ).
6. No se encontró diferencia significativa en eventos trombóticos entre ambos grupos. No se encontraron más eventos hemorrágicos en los pacientes que se encontraban tomando antiagregantes plaquetarios.
7. No debe de infraestimarse el riesgo tromboembólico por miedo a las complicaciones de la terapia con ACO en pacientes los ancianos.

## Bibliografía

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:160S.
2. Jacobs L. Warfarin pharmacology, clinical Management and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008; 26: 157-167.
3. Whitlon DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978; 17:1371-1377
4. Nelsestuen GL. Role of  $\gamma$ -carboxyglutamic acid: an unusual transition required for calcium-dependent binding of prothrombin to phospholipid. *J Biol Chem* 1976;251:5648-56
5. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001; 119: 8-21
6. Kaminsky LS, Shang S-Y. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73:67-74.
7. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:565-94.
8. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:587-603.
9. Visser LE, van Schaik RH, van Vliet M, et al. The risk of bleeding

- complications in patients with cytochrome P450 CYP2C9\*2 or CYP2C9\*3 alleles on acenocoumarol or phenprocoumon. *Thromb Haemost* 2004; 92: 61–66.
10. Alving BM, Strickler MP, Knight RD, et al. Hereditary warfarin resistance. *Arch Intern Med* 1985;145:499-501
11. Osinbowale O, Malki MA, Schade A, et al. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:724-730.
12. Robinson A, Liao FO, Routledge PA, Backhouse G, Spragg BP, Bentley DP. Lipids and warfarin requirements. *Thromb Haemost* 1990; 63:148–149.
13. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Experimental Gerontology* 2003; 38:843-53.
14. Champion EW, Avron J, Reder VA, et al. Overmedication of low-weight elderly. *Arch Int Med* 1987; 147: 945-47.
15. Chu K, Wu SM, Stanley T, et al. A mutation in the propeptide of factor IX leads to warfarin sensitivity by a novel mechanism. *J Clin Invest* 1996;98:1619-1625
16. O'Reilly RA, Trager WF. Stereoselective interaction of phenylbutazone with <sup>13</sup>C/<sup>12</sup>C labeled racemates of warfarin in man. *Fed Proc* 1978;37,545
17. O'Reilly RA. The stereoselective interaction of warfarin and metronidazole in man. *N Engl J Med* 1976;295:354-357

18. O'Reilly RA. Stereoselective interaction of trimethoprim-sulfamethoxazole with the separated enantiomorphs of racemic warfarin in man. *N Engl J Med* 1980;302:33-35
19. O'Reilly RA, Trager WF, Rettie AE, et al. Interaction of amiodorone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:290-294
20. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279:657-662
21. Bell WR. Acetaminophen and warfarin: undesirable synergy. *JAMA* 1998;279:702-703
22. Gebauer MG, Nyfort-Handsen K, Henschke PJ, et al. Warfarin and acetaminophen interaction. *Pharmacotherapy* 2003;23:109-112.
23. Indiana University Department of Medicine Web site. Cytochrome P450 drug interaction table. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.
24. Ravnan SL, Locke C. Levofloxacin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy* 2001;21:884-885.
25. Byers M. Clarithromycin-warfarin interaction resulting in an elevated INR. *Can J Hosp Pharm* 1997;50:285-287.
26. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005;293:2126-2130.
27. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463-467.
28. Khurram Z, Chou E, Minutello R, et al. Combination Therapy With Aspirin,

- Clopidogrel and Warfarin Following Coronary Stenting is Associated With a Significant Risk of Bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006;18:162-164.
29. Paikin JS, Douglas SW, Crowther MA, et al. Triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery stents. *Circulation* 2010;121:2067-70.
30. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1999;31:492-501
31. Iturralde P, Lara S, Cordero A, et al. Diseño de un registro multicéntrico para evaluar control del ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilación Auricular (ReMeFA). *Arch Cardiol Mex* 2011; 81:13-17.
32. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): A randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-1912.
33. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. 2009 May 14;360(20):2066-78.
34. Investigadores del Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study *Lancet* 1994;343,687-691
35. Mok CK, Boey J, Wang R, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985;72,1059-1063

36. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) Chest 2008; 133:257–298
37. Shulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost 2003; 3:692-694
38. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JE et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. National implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–5
39. Stafford R, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit. J Am Coll Cardiol 2003; 41:56-61.
40. Furberg CD, Psaty BM, Manollo TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects. Am J Cardiol 1994; 74:236-241.
41. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, et al. National trends in antiarrhythmic and antithrombotic medication use in atrial fibrillation. Arch Intern Med 2004; 164:155-160
42. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, et al. Bleeding risk during oral anticoagulation in atrial fibrillation patients older than 80 years. J Am Coll Cardiol 2009;54:999-1002.
43. Torn M, Bollen W, van der Meer F, et al. Risks of Oral Anticoagulant Therapy With Increasing Age. Arch Intern Med 2005;165:1527-1532.

44. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, et al. Safety of Anticoagulation Therapy in Well-informed Older Patients Kagansky et al. Arch Intern Med 2004;164:2044-2050.
45. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT): Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. Lancet 1996;348:423-428
46. Lackie CL, Garbarino KA, Pruetz JA. Warfarin therapy for atrial fibrillation in the elderly. Ann Pharmacother 2002;36:200–4.
47. Beyth RJ, Landfield CS. Anticoagulantes in older patients: a safety perspective. Drugs Aging 1995;6:45-54.
48. Levine MN, Raskob G, Landfield S, et al. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1995;108: 276-290.
49. Palareti G, Hirsh J, Legnani C. Oral anticoagulation treatment in the elderly. Arch Intern Med 2000; 160:470-478
50. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. Stroke 2004;35:2362–7
51. Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. Clin Therap 2004; 26:1470–1478.
52. Hughes M, Lip GYH. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Q J Med 2007; 100:599–607
53. Karla L, Yu G, Perez I, et al. Prospective Cohort study to determine if trial

- efficacy of anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation translates into clinical effectiveness. *Br Med J* 2000; 320:1236-1239
54. Copland M, Walker I, Campbell T, et al. Oral anticoagulation and Hemorrhagic complications in elderly population with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2125-2128.
55. Heart RG, Pearce LA, Aguilar MI, et al. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146:857-867
56. Fang M, Chen J, Rich MW. Atrial fibrillation in the elderly. *Am J Med* 2007;120:481–7.
57. Investigadores de The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 409-16