

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

**“IGNACIO CHÁVEZ”**

**Complicaciones hemorrágicas del tratamiento con  
antagonistas de la vitamina K con o sin tratamiento  
antiplaquetario.**

**TESIS**

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

**PRESENTA:**

**Dr. Juan Pablo Nuñez Urquiza**

**México, Distrito Federal**

**Julio de 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

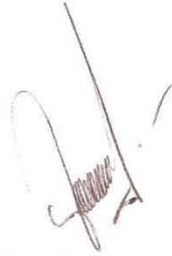


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

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

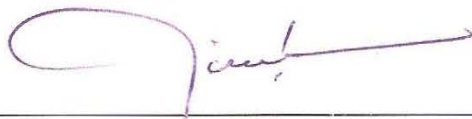
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
Jefe de Enseñanza del  
Instituto Nacional de Cardiología  
"Ignacio Chávez"



---

Dr. Raúl Abdón Izaguirre Ávila  
Asesor de Tesis

## DEDICATORIA

A Dios

Por ser mi fortaleza en los momentos más difíciles.

A mi esposa e hija

Myriam y Paula, por brindarme el apoyo desmedido para terminar este proyecto de vida, soy reflejo de ustedes.

A mis familiares

Quienes a pesar de la distancia, siempre estuvieron pendientes.

# AGRADECIMIENTOS

A MI ASESOR DE TESIS. JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

Dr. Raúl Abdón Izaguirre Ávila:

Gracias por la dedicación de tiempo, que siendo tan demandado para sus múltiples ocupaciones, siempre tomó un momento para compartirlo con el desarrollo de este proyecto.

AL JEFE DE ENSEÑANZA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ".

Dr. José Fernando Guadalajara Boo, por su compromiso en formar Cardiólogos.

A MI ASESOR METODOLÓGICO

Doctora Claudia Lerma.

Agradezco su participación desinteresada en este proyecto.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	7
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	44
ANEXOS.....	49

## **Complicaciones hemorrágicas del tratamiento con antagonistas de la vitamina K con o sin tratamiento antiplaquetario.**

### **INTRODUCCIÓN.**

En la práctica clínica, frecuentemente encontramos pacientes con enfermedades que ameritan la prescripción de anticoagulantes orales con antagonistas de la vitamina K (AVK). Entre estas indicaciones, se encuentran la fibrilación auricular, las prótesis valvulares, en especial mecánicas, el trombo intraventricular, antecedente de tromboembolia pulmonar, trombo intraaórtico y síndrome antifosfolípidos, entre otras.<sup>1</sup> En caso de coexistir la indicación de anticoagulación crónica con algún tipo de patología vascular como infarto agudo de miocardio (IAM) que hayan requerido de intervención coronaria percutánea (ICP), evento vascular cerebral (EVC) o enfermedad arterial periférica que obligue al tratamiento con antiplaquetarios, debemos individualizar el tratamiento en función del riesgo trombótico y hemorrágico, pues actualmente hay escasa evidencia para poder dar una recomendación sobre este tipo de tratamiento, Esta situación es cada vez más común, ya que a pesar de los avances tecnológicos y científicos, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte cardiovascular en todo el mundo.<sup>2</sup> Aquellos pacientes que sobreviven a un evento cardiovascular tienen un riesgo particularmente elevado de sufrir un segundo evento, incluyendo IAM, EVC y muerte de causa cardiovascular, entre otros.<sup>3</sup> De ahí que la implementación de medidas de prevención secundaria es de vital importancia.

La principal complicación de los AVK es la hemorragia. Los principales determinantes de esta complicación son: la intensidad del efecto anticoagulante, las características de los pacientes (edad, insuficiencia renal crónica, daño hepático, antecedente de hemorragia gastrointestinal por mencionar algunas), la duración del tratamiento anticoagulante y el uso concomitante de fármacos que interfieren en otros sitios, como los antiplaquetarios.<sup>4</sup> En numerosas enfermedades cardiovasculares, al tratamiento con AVK puede adicionarse tratamiento antiplaquetario por diferentes causas. En 20 a 30% de los pacientes con fibrilación auricular (FA) coexiste enfermedad isquémica coronaria, que requerirán ICP.<sup>5</sup>

La combinación del tratamiento anticoagulante con antiplaquetario, será más comúnmente observada en la práctica diaria debido al aumento en la expectativa de vida de los pacientes y la coexistencia de comorbilidades. Por mencionar un ejemplo, los pacientes con FA presentan con mayor frecuencia otros eventos cardiovasculares tales como síndrome coronario agudo o muerte secundaria a patología vascular<sup>6</sup>. Pacientes que por una parte ameritan esta estrategia de tratamiento como medida de prevención secundaria para disminuir la incidencia de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares. Y por otra parte, son pacientes en los que frecuentemente coexisten varias enfermedades que condicionan defectos hemostáticos e incrementan significativamente la incidencia de complicaciones hemorrágicas graves.<sup>7</sup>



## **MARCO TEÓRICO.**

### **FARMACOLOGÍA ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.**

El efecto de los AVK se logra al interferir en la conversión cíclica entre la vitamina K y su epóxido modulando la carboxilación de los residuos de glutamato en la región amino-terminal (N-terminal) de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (factores II, VII, IX y X).<sup>8</sup>

Existen cuatro AVK principales; bis-hidroxicumarina, acenocumarol, warfarina y fenprocumón.

La warfarina es altamente soluble en agua y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Alcanza su máxima concentración sanguínea en 90 minutos después de la administración. Tiene una vida media de 36-42 horas. El metabolismo se lleva a cabo primordialmente por la enzima CYP2C9 del citocromo P450.<sup>9</sup>

El acenocumarol, tiene una vida media de eliminación de 9 horas, es metabolizada primordialmente por CYP2C9 y CYP2C19.<sup>10</sup>

### **INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA DE LOS AVK.**

Los AVK tienen efecto hemorrágico adicional al combinarse con diferentes medicamentos, entre ellos, el ácido acetil salicílico (AAS) el cuál es uno de los fármacos con mayor importancia, debido a su uso rutinario en la práctica clínica.<sup>11</sup>

La combinación de anticoagulantes orales AVK con AAS, aún a dosis bajas, se asocia a un incremento en la tasa de hemorragia.<sup>12</sup>

Más aún la combinación de manera aislada de doble antiplaquetario mediante AAS con un derivado de la tienopiridina (principalmente clopidogrel), aumenta el riesgo de hemorragia.<sup>13</sup>

En el tratamiento combinado de AAS con prasugrel, el riesgo de hemorragia mayor fue de 2.4%, comparado con la combinación de AAS con clopidogrel que fue de 1.8%, respectivamente ( $p=0.03$ ).<sup>14</sup>

#### CONDICIONES QUE MODIFICAN LOS REQUERIMIENTOS DE LOS AVK.

Los requerimientos en la dosis de warfarina disminuyen a mayor edad, como resultado de la disminución de los depósitos de vitamina K y menores concentraciones plasmáticas de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, así como la disminución de la masa hepática.<sup>15</sup>

Existen otras condiciones patológicas que tienen influencia en la anticoagulación con AVK, como la disfunción hepática que aumenta la respuesta a la warfarina, debido al déficit en la síntesis de los factores de coagulación.<sup>16</sup>

La insuficiencia renal crónica (IRC) en etapa terminal se asocia con menor actividad de la CYP2C9, lo que explica los menores requerimientos en la dosis de warfarina en estos pacientes.<sup>17</sup>

Igualmente, la exacerbación de la insuficiencia cardiaca (IC) puede incrementar la respuesta al tratamiento con warfarina, presumiblemente en relación al efecto de congestión hepática que afecta el metabolismo de la warfarina.<sup>18</sup>

## SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO MÚLTIPLE, DE ACUERDO A EPISODIOS HEMORRÁGICOS

La Tabla 1 muestra la nueva clasificación del riesgo de hemorragia en pacientes con FA. Se elaboró después de haber analizado una cohorte de 3,978 pacientes con FA distribuidos en países europeos. El estudio fue llevado a cabo por la Euro Heart Survey. Ese sistema de evaluación, se denomina HAS BLED, por el acrónimo de los factores de riesgo de hemorragia, que incluye:

Hipertensión arterial sistémica.

Función renal y/o hepática anormal.

Evento vascular cerebral.

Historia de hemorragia.

Índice internacional normalizado (INR) lábil.

Edad mayor de 65 años.

Uso concomitante de drogas y alcohol.<sup>19</sup>

**Tabla 1. Parámetros para el cálculo del puntaje HASBLED**

<b>Parámetros</b>
Hipertensión arterial. Presión arterial sistólica > 160mmHg
Alteración de las pruebas de función hepática y/o renal *
EVC
Historia de hemorragia previa o predisposición a la hemorragia (diátesis o anemia)
Labilidad del INR * *
Edad > 65 años
Uso concomitante de alcohol y/o fármacos * **

\*Un punto para cada uno (cirrosis, bilirrubinas totales más de dos veces el límite superior, transaminasa glutámica oxalacética/transaminasa glutámica pirúvica más de tres veces el límite superior. Trasplante renal o cifra de creatinina  $\geq 2.2$ mg/dl), EVC; Evento vascular cerebral.\* \* Inestable o alto o, 60% del tiempo rango terapéutico \*\* \*Un punto para cada uno (antiplaquetarios o antiinflamatorios no esteroideos).

En el puntaje de HASBLED de los pacientes con tratamiento antitrombótico múltiple, en el rubro de fármacos está implícito el uso de tratamiento antiplaquetario único o doble.

Un metaanálisis de 5,938 pacientes tratados después de un IAM, evaluó el riesgo de adicionar warfarina al tratamiento con AAS. Los pacientes fueron observados durante un promedio de tratamiento de 1.9 años. Reveló un incremento estadísticamente significativo de hemorragia mayor con el tratamiento combinado respecto al tratamiento único con AAS (RR 2.5, IC 95%, 1.7-3.7).<sup>20</sup>

Se ha comunicado que la combinación de AVK y algún antiplaquetario después de ICP, se asocia a un riesgo anual de episodios de hemorragia fatal y no fatal de 4 y 16%, respectivamente.<sup>21, 22</sup>

En una población de estudio con más de 20,000 pacientes adultos mayores supervivientes de un IAM, se documentó una tendencia a incrementar la tasa de hospitalización por hemorragia intracraneal en los pacientes tratados con AAS y warfarina comparado con el tratamiento único con AAS (11.1% vs 6.4% con un valor de  $p=0.14$ ). De este grupo, 141 sujetos recibieron tratamiento con AAS, un derivado de la tienopiridinas y warfarina, en quienes sólo se documentó un

episodio de hemorragia. Así, la combinación de tratamiento AVK y antiplaquetario resultó en un incremento modesto en el riesgo de hemorragia.<sup>23</sup>

En un grupo de 10,093 pacientes con fibrilación auricular (FA), el 19.4% del total de la población recibió tratamiento con antiplaquetario combinado con warfarina para la profilaxis de EVC y se asoció con un incremento de la ocurrencia de hemorragia mayor del 1.3% al 1.9% en los 90 días posterior al egreso del hospital.<sup>24</sup>

#### DEFINICIÓN DE LA HEMORRAGIA, DE ACUERDO A CRITERIOS DE TIMI.

Actualmente las definiciones de hemorragia consideran parámetros de laboratorios (como disminución de la hemoglobina), eventos clínicos incluyendo la necesidad de transfusión o cirugía. Cada definición establece diferentes categorías. La clasificación que más se ha utilizado en estudios cardiovasculares, está la clasificación de acuerdo a los criterios de TIMI, que considera lo siguiente:

- Hemorragia mayor:
  - Cualquier hemorragia intracraneal (excluye microhemorragias < 10mm evidente sólo en resonancia magnética con secuencia eco/gradiente).
  - Clínicamente signos de hemorragia asociados con una disminución de hemoglobina  $\geq 5$  gr/dl o  $\geq 15\%$  de reducción absoluta del hematocrito.
  - Hemorragia fatal (que resulta directamente en la muerte en un periodo de 7 días).
- Hemorragia menor:
  - Clínicamente manifiesto (incluyendo imagen).
  - Una disminución en la concentración de hemoglobina entre 3- 5 g/dl o  $\geq 12\%$  de reducción absoluta del hematocrito

- Hemorragia que requiera intervención médica:  
Cualquier signo de hemorragia que cumpla alguno de los siguientes criterios y que no encaje en los previos.  
Hemorragia que requiera intervención (médica o quirúrgica) para detenerla o tratarla hemorragia, incluyendo discontinuar temporal o permanentemente, cambiar la dosis del fármaco o droga en estudio.  
Que conlleve a prolongación de la hospitalización.  
Requiera pronta evaluación (conlleve a visitas no programadas con un profesional de la salud, estudios diagnósticos: de laboratorio o de imagen).
- Hemorragia mínima: Cualquier hemorragia que no cumpla ninguno de los criterios previos.<sup>25</sup>

#### VIGILANCIA DE LA INTENSIDAD DE LA ANTICOAGULACIÓN.

El tiempo de protrombina (TP) y el índice internacional normalizado (INR), por sus siglas en inglés *international normalized ratio*, son las pruebas más comúnmente utilizadas para vigilar el tratamiento con AVK. La duración del TP se prolonga en respuesta a la reducción de los factores procoagulantes, dependientes de vitamina K.<sup>26</sup>

Se ha considerado la intensidad de la anticoagulación en base al INR, en el riesgo de hemorragia con tratamiento antitrombótico múltiple.

Andreotti<sup>11</sup>, reportó que en el grupo de pacientes tratados con warfarina y AAS, manteniendo el INR entre 2-3, hubo una reducción en los eventos de muerte de cualquier causa, IAM o EVC por cada 33 pacientes tratados, a costa de una hemorragia mayor por cada 100 pacientes tratados, en comparación con aquellos pacientes tratados con AAS después de un síndrome coronario agudo.

El estudio ASPECT 2 (*Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis*) comparó tres grupos de pacientes supervivientes de un síndrome coronario agudo; el primer grupo con AAS a dosis de 80 mg, el segundo grupo únicamente con AVK en rango de INR entre 3 - 4, y un tercer grupo de combinación AAS 80 mg con AVK en rango de INR entre 2 - 2.5. La tasa de hemorragias mayores fue de 1%, 1% y 2% respectivamente. Mientras que la frecuencia de hemorragia menor fue de 5%, 8% y 15%, respectivamente.<sup>27</sup>

El estudio WARIS II (*Warfarin-Aspirin Reinfarction Study*) incluyó 3,606 pacientes después de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Comparó la seguridad del tratamiento con warfarina en rango de INR entre 2.8 - 4.2, AAS 160 mg y la combinación de AAS 75 mg con warfarina en rango de INR entre 2 - 2.5. Concluyó que la prevención secundaria con AVK incrementó el riesgo de hemorragia mayor en 1-2% comparado con AAS.<sup>28</sup>

#### EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO MÚLTIPLE, DE ACUERDO A EPISODIOS TROMBÓTICOS.

Las clasificaciones contemporáneas para predecir los EVC, ataque isquémico transitorio o la tromboembolia en los pacientes con FA han sido obtenidas de los factores de riesgo identificados en subgrupos de estudios de cohorte sin tratamiento anticoagulante. Así, muchos factores de riesgo potenciales no han sido analizados adecuadamente, ya que no todos los factores de riesgo potenciales han sido sistemáticamente documentados en los estudios clínicos.<sup>29</sup>

El esquema más simple de evaluación de riesgo es la clasificación de CHADS2, se desarrolló a partir de los criterios del Stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) y considera los siguientes factores de riesgo:

Insuficiencia cardíaca (IC).

Hipertensión arterial sistémica.

Edad mayor de 75 años.

Diabetes mellitus

EVC.

Se asigna dos puntos al antecedente de EVC o ataque isquémico transitorio y un punto a cada uno de los factores de riesgo restantes.<sup>30</sup> De esta forma, la clasificación de riesgo de CHADS2 se usa como una forma inicial, rápida y fácil de memorizar con la valoración de riesgo de EVC.

La puntuación de CHADS2 estratifica el riesgo en base a los puntos de la siguiente manera: 0 puntos es riesgo bajo, 1 punto riesgo moderado y  $\geq 2$  como riesgo elevado. En pacientes con una clasificación CHADS2  $\geq 2$ , se recomienda el tratamiento con AVK ajustando la dosis para alcanzar un INR de 2.5 (intervalo, 2-3) a menos que este contraindicado.

Existen otros factores de riesgo que deberían de ser considerados en la estratificación de riesgo de EVC y tromboembolia por FA. Por ejemplo, el género femenino aumentó el riesgo de tromboembolia en el Euro Heart Survey y otras cohortes. El género femenino tiene un riesgo relativo de tromboembolia ajustado de 1.6 (IC 95%, 1.3-1.9). El análisis por género también indica mayores tasas de tromboembolia en mujeres. Entre los resultados que se obtuvieron en el Euro Heart Survey para FA, el género femenino fue el único factor de riesgo



estadísticamente significativo (Razón de momios= 2.53 [1.08-5.92], P= 0.029) mientras que la enfermedad vascular fue cercana a lo significativo (Razón de momios = 2.27 [0.94-5.46]; valor de p=0.064).<sup>31, 32</sup>

Recientemente se reestructuro el esquema de clasificación de riesgo para EVC Birmingham/NICE, incorporando factores de riesgo adicionales. Este esquema fue comparado con esquemas de la cohorte de pacientes Euro Heart Survey AF, en el cual se valoró la mortalidad y los eventos adversos durante un año.<sup>33</sup> En este estudio se definieron como factores de riesgo definitivos: EVC, ataque isquémico transitorio, tromboembolia previa, edad mayor de 75 años y la combinación de factores de riesgo como: insuficiencia cardiaca, hipertensión, diabetes, enfermedad vascular, género femenino y edad 65-74 años (Tabla 2).

**Tabla 2. Parámetros para el cálculo del puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.**

<b>Parámetros</b>	<b>Puntos</b>
Insuficiencia cardiaca	1
Hipertensión arterial sistémica	1
Edad ≥75 años	2
Diabetes mellitus	1
EVC, AIT o evento tromboembólico previo	2
Edad 65 y 74 años	1
Enfermedad vascular *	1
Género femenino	1
<b>Puntaje máximo</b>	<b>9</b>

EVC; Evento vascular cerebral, AIT; Ataque isquémico transitorio. \* Infarto del miocardio, enfermedad vascular periférica o placa aórtica previa.

De acuerdo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, un puntaje ≥2, condiciona alto riesgo de eventos cardioembólicos.<sup>34, 35</sup>

En un estudio se calcularon los beneficios acumulados mediante diferentes estrategias de prevención secundaria, en pacientes con FA quienes habían padecido EVC o ataque isquémico transitorio. Encontraron que el uso de AVK combinado con otras medidas de prevención, por ejemplo: tratamiento con AAS, estatinas, tratamiento antihipertensivo o modificación en la dieta y ejercicio.

Reportó una reducción en el riesgo relativo de 86% y del 67% en el riesgo absoluto de evento cardiovascular mayor a cinco años de seguimiento.<sup>36</sup>

Testa<sup>37</sup>, en un metanálisis con 7,863 pacientes, comparó la aparición de eventos adversos mayores (muerte, IAM y EVC isquémico) entre el grupo de tratamiento combinado con AAS adicionado a warfarina y el grupo de tratamiento únicamente con AAS. Con reducción del 27% en el riesgo relativo para estos desenlaces en el grupo de tratamiento combinado, a expensas de que se duplicó la incidencia de eventos de hemorragia mayor.

Rubboli,<sup>38</sup> reportó en un metaanálisis con 2,436 pacientes tratados con ICP y quienes tenían indicación de uso de AVK. Comparó la combinación de AVK y AAS, o el tratamiento antiplaquetario doble mediante AAS y un derivado de la tienopiridina después de ICP. Identificaron que no hubo reducción significativa de hemorragias mayores con doble tratamiento antiagregante (riesgo relativo 0.36, IC 95%, 0.14-1.02) y mostraron un beneficio en la eficacia de acuerdo a los puntos compuestos de muerte, IAM y necesidad de revascularización

## **JUSTIFICACIÓN.**

En nuestro medio no se han descrito las características clínicas, las indicaciones ni los esquemas de tratamiento anticoagulante y antiplaquetario de manera combinada.

Aún no se han documentado las complicaciones hemorrágicas secundarias a este tipo de tratamiento combinado. Ni se han descrito las consecuencias en la morbilidad y mortalidad secundaria.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.**

¿Son más frecuentes los episodios de hemorragia en pacientes quienes se encuentran en tratamiento combinado de antagonistas de la vitamina K más algún antiplaquetario, con respecto a aquellos pacientes con antagonistas de la vitamina K únicamente?

## **OBJETIVO GENERAL.**

Describir las características clínicas y demográficas de pacientes con indicación para tratamiento con AVK y antiplaquetarios único o doble.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

Conocer las indicaciones de tratamiento combinado con AVK y antiplaquetarios único o doble en nuestra población e igualmente comparar con aquellas indicaciones de tratamiento con AVK único.

Documentar las variables clínicas y demográficas de los pacientes que requieren tratamiento con AVK junto con tratamiento antiplaquetario único o doble. Y comparar con aquellos pacientes con tratamiento mediante AVK único.

Especificar los puntajes de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc para la estimación de riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con anticoagulación por fibrilación auricular sin prótesis valvular mecánica y que además tengan tratamiento antiplaquetario único o doble. Y comparar con aquellos pacientes con tratamiento mediante AVK único.

Especificar los puntajes de estimación del riesgo de hemorragia (por la herramienta del HASBLED) en pacientes con tratamiento antitrombótico múltiple y comparar con aquellos pacientes con tratamiento mediante AVK único. Documentar los episodios de hemorragia (de acuerdo a los criterios de TIMI) en aquellos pacientes con AVK o AVK además de tratamiento antiplaquetario único o doble y comparar con aquellos pacientes con tratamiento mediante AVK único.

### **DISEÑO Y TIPO DEL ESTUDIO.**

Estudio comparativo, observacional, retrospectivo, retrolectivo, transversal.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un análisis retrospectivo en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Incluimos pacientes con tratamiento con AVK que acudieron de manera consecutiva a la clínica de anticoagulantes, del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” para el control del INR. Describimos las características clínicas y demográficas de los pacientes quienes cumplieran los criterios de inclusión.

La recolección de datos, se realizó en el periodo comprendido entre marzo 2012 y febrero 2013 de acuerdo a los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión.**

Pacientes de ambos géneros.

Con edad mayor de 20 años.

Pacientes que asistan a la clínica de anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez".

Pacientes quienes por indicación del médico lleven tratamiento con AVK, combinado con antiplaquetarios único o doble, combinado con AVK.

Pacientes con tratamiento único mediante AVK.

### **Criterios de exclusión.**

Pacientes quienes recibían algún anticoagulante oral diferente a los AVK.

Pacientes cuyo riesgo hemorrágico, excediera el beneficio potencial de tratamiento antitrombótico múltiple.

Quienes rechazaban participar en el interrogatorio.

### **Criterios de eliminación.**

Pacientes cuya información no se recabó de manera total.

### **Recolección de datos.**

Recabamos la información mediante una encuesta. Las diversas variables consideradas para determinar los objetivos de esta tesis se muestran en el material anexo. La información obtenida al interrogatorio mediante entrevista

personal se corroboró con el reporte del expediente clínico para validar los hallazgos de los datos en el registro.

La indicación de AVK con o sin tratamiento antiplaquetario fue a discreción del médico tratante de acuerdo al diagnóstico se eligió el régimen de tratamiento con AVK y en caso necesario, la combinación con antiplaquetario único o doble.

Se estableció el puntaje de HASBLED. Así, como el puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en aquellos pacientes con FA no asociada a prótesis valvular.

El seguimiento clínico se realizó en la consulta externa de Cardiología Adultos de la Institución.

## **DEFINICIONES DE LAS VARIABLES CLÍNICAS.**

### **VARIABLES CONTINUAS.**

**Edad:** Se midió en años cumplidos hasta el momento de la revisión del expediente clínico del paciente como una variable continua.

**Dosis de anticoagulante:** Se documentó la dosis de AVK en miligramos por semana al momento del interrogatorio como una variable continua.

**Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo:** Se midió en porcentaje de acuerdo a lo reportado en el expediente clínico del paciente.

**Índice internacional normalizado (INR):** Se documentó la cifra de INR obtenida el día del interrogatorio como una variable continua en aquellos pacientes quienes no tuvieron evento de hemorragia. Y en caso de haber presentado evento

hemorrágico se documentó la cifra de INR obtenida el día del evento.

**Escala de variable nominal.**

**Género:** Se clasificó en género masculino o femenino y se midió en una escala de medición de tipo categórica nominal.

**Diabetes mellitus tipo 2:** Si tiene o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Hipertensión arterial sistémica:** Si tiene o no el diagnóstico, medido en escala categórica nominal.

**Enfermedad renal crónica:** Si tiene o no el diagnóstico, de acuerdo a los criterios establecidos por HASBLED medido en escala categórica nominal.

**Evento vascular cerebral:** Si tuvo o no el antecedente; si fue ataque isquémico transitorio, EVC de tipo isquémico o hemorrágico. Medido en escala categórica nominal.

**Hepatopatía:** Si tiene o no el diagnóstico de acuerdo a los criterios establecidos por HASBLED, medida en escala categórica nominal.

**Insuficiencia cardíaca:** Si tiene reporte de una FEVI < 50% en el expediente clínico del paciente, medida en escala categórica nominal.

**CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc:** Se consideró el riesgo de evento tromboembólico en subgrupos de acuerdo al puntaje, con 0 factores; riesgo bajo, puntaje con 1 factor; riesgo moderado y  $\geq 2$  factores; riesgo alto

**HASBLED:** Se consideró el riesgo de evento hemorrágico en subgrupos de acuerdo al puntaje, con 1 factores; riesgo bajo, puntaje con 2 factor; riesgo moderado y  $\geq 3$  factores; riesgo alto

**Población objetivo:** Pacientes con indicación de anticoagulación oral mediante antagonistas de la vitamina K que acudan a la clínica de anticoagulantes oral del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

**Muestra o población de estudio:** Pacientes que acudan de manera consecutiva a la clínica de anticoagulantes oral del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” y que requieran tratamiento antiplaquetario combinado con anticoagulación oral mediante antagonistas de la vitamina K.

#### **TÉCNICA PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Mediante entrevista, se obtuvieron los datos demográficos y características clínicas de los sujetos de acuerdo a la hoja de recolección de datos, presente en el material anexo. La información obtenida del interrogatorio fue corroborada a partir de la información contenida en el expediente clínico.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 15.0 para Windows. Las variables categóricas se describieron con valores absolutos (porcentaje) y la comparación entre los grupos de tratamiento se realizó con la prueba de Chi<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher. La mayoría de las variables numéricas tuvieron una distribución no normal (valor de p por prueba de Kolmogorov-Smirnov  $<0.05$ ). Se describieron la mediana (percentil 25 y 75). La mediana entre los grupos se comparó por la prueba U de Mann-Whitney.



No se calculó análisis estadístico de los desenlaces de hemorragia al ser un número de eventos pequeño.

## **RESULTADOS.**

Se analizaron los datos de 243 pacientes quienes acudieron de manera consecutiva a la clínica de anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el periodo entre marzo 2012 y febrero 2013. Del grupo total de pacientes, 137 (56.4% del total la muestra) tenían indicación de tratamiento con antiplaquetario único o doble además de AVK. Los otros 106 pacientes (43.6 % del total la muestra) se encontraban en tratamiento único con AVK.

Como se muestra en la Tabla 3, el género masculino se presentó en mayor número en el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario. En este grupo de tratamiento se observó diferencia en el riesgo cardiovascular inicial; pues había más número de sujetos con diagnóstico previo de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía dilatada; con un menor porcentaje de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en el grupo de tratamiento con antiplaquetario además de AVK.

Del total de 137 pacientes que comprendían el grupo de tratamiento con AVK y antiplaquetario, 113 pacientes (82.4%) tenían tratamiento con AVK y antiplaquetario único. El antiplaquetario más comúnmente utilizado en forma única además de AVK, fue el AAS en 110 pacientes y clopidogrel sólo en 3 pacientes.

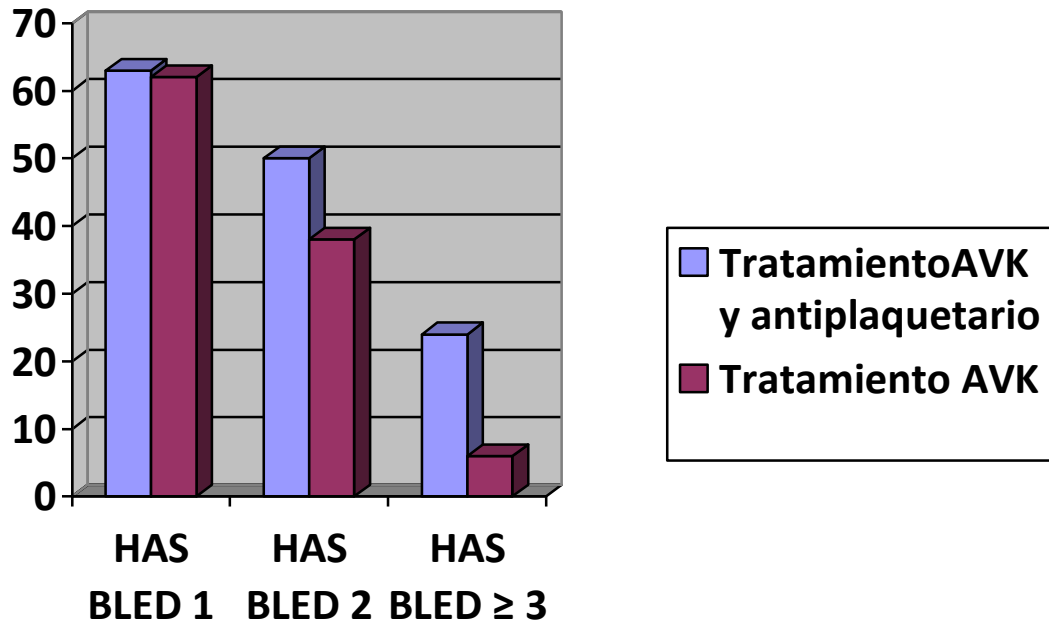
Los 24 pacientes restantes del grupo de tratamiento con AVK y antiplaquetario, tuvieron doble tratamiento antiplaquetario además de AVK; de ellos, el esquema más utilizado fue de clopidogrel y AAS además de AVK en 19 pacientes (79%).

La acenocumarina fue el fármaco anticoagulante oral más utilizado tanto en el grupo de pacientes con tratamiento mediante AVK además de antiplaquetario en 132 de pacientes, como en el grupo de tratamiento mediante AVK único, donde fue utilizada en 104 pacientes.

El resto de las características basales, condiciones demográficas y clínicas de la población se muestran en la Tabla 3.

El puntaje de HASBLED entre los pacientes en tratamiento con AVK además de antiplaquetario tuvo una mediana de 2 y esta fue mayor que la mediana en el puntaje de HASBLED en aquellos pacientes en tratamiento único con AVK. Igualmente en el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario, hubo un mayor número de pacientes con puntaje de HASBLED  $\geq 3$ , como se muestra en la Figura 1.

**Figura 1. Puntaje de HASBLED en grupos de tratamiento antiplaquetario además de anticoagulación oral y tratamiento anticoagulación oral único.**



Los resultados se muestran como números absolutos. AVK: Antagonistas de la vitamina K.

**Tabla 3. Características basales de pacientes con tratamiento antiplaquetario además de anticoagulación oral y tratamiento anticoagulación oral único.**

Variables	Tratamiento AVK + antiplaquetario n=137	Tratamiento AVK n=106	Valor de p
GÉNERO.			< 0.001
Varón	100 (67.6)	48 (32.4)	
Mujer	37 (38.9)	58 (61.1)	
Edad (años)	59 (54-71)	64 (50-59)	0.080
Diabetes mellitus	41 (70.7)	17 (29.3)	0.012
Hipertensión arterial	78 (62.4)	47 (37.6)	0.034
Hepatopatía	2 (66.7)	1 (33.3)	0.596
Insuficiencia renal crónica	8 (80)	2 (20)	0.111
Evento vascular cerebral	20 (69)	9 (31)	0.103
Cardiopatía dilatada	67 (81.7)	15 (18.3)	< 0.001
FEVI (%)	47 (35-55)	60 (51-65)	< 0.001
HAS BLED	2 (1 – 2)	1 (1 – 2)	0.027

\* Los resultados se muestran como valor absoluto (porcentaje) o mediana

(percentil 25 - percentil75). FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

AVK: Antagonistas de la vitamina K.

Las indicaciones de anticoagulación mediante AVK se muestran en la Tabla 4. En el grupo de tratamiento con AVK único la indicación más común de anticoagulación fue la fibrilación auricular, sin embargo dicha indicación fue más común en el grupo de tratamiento con AVK único. En este grupo, también se observó mayor indicación de AVK por prótesis valvular mecánica.

En el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario la indicación más común de anticoagulación también fue por fibrilación auricular, pero la indicación de anticoagulación por cardiopatía dilatada y por ectasia coronaria fue mayor en el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario respecto al grupo de tratamiento con AVK único.

Del total de pacientes con fibrilación auricular, 42 pacientes estaban en tratamiento con tratamiento antiplaquetario además de AVK y 48 pacientes estaban en tratamiento con AVK único. En el resto de pacientes que tenían fibrilación auricular y prótesis valvular mecánica no se calculó el puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pues esta herramienta no es aplicable a esta población de pacientes. Con diferencias en los cortes de riesgo de acuerdo al puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc como se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 4. Indicaciones de anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K único o combinado con antiplaquetario.**

Variables	Tratamiento AVK + antiplaquetario (n=137)	Tratamiento AVK n=106	Valor de p
Fibrilación auricular	44 (32.1)	60 (56.6)	< 0.001
Prótesis mecánica	16 (11.7)	29 (27.4)	0.002
Tromboembolia pulmonar	6 (4.4)	1 (0.9)	0.113
Trombosis venosa profunda	0 (0)	1 (0.9)	0.436
Ectasia coronaria	31 (22.6)	1 (0.9)	< 0.001
Cardiopatía dilatada	24 (17.5)	5 (4.75)	0.002
Síndrome antifosfolípidos	4 (2.9)	0 (0.0)	0.099
Trombo intracavitario	12 (8.8)	3(2.8)	0.048
Otras indicaciones	0 (0.0)	6(5.7)	0.006
FA sin prótesis mecánica	42 (30.7)	48(45.3)	0.014
Puntaje CHA2DS2-VASc			0.021
0	0 (0)	2 (4.2)	
1	4 (9.5)	14 (29.2)	
≥ 2	38 (90.5)	32 (66.7)	

\* Los resultados se muestran como valor absoluto (porcentaje) o mediana (percentil 25 - percentil 75). AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K. Otras indicaciones comprende: hipertensión pulmonar, foramen oval permeable.

Se identificaron 20 episodios de hemorragia entre ambos grupos de tratamiento. Debido al reducido número de eventos hemorrágicos, no alcanza el poder necesario para realizar análisis estadístico.

De manera general, los pacientes quienes presentaron hemorragia tuvieron una mediana de edad de 69 años, la cual fue mayor respecto a la mediana de edad de quienes no presentaron hemorragia con 61 años.

Hubo once casos de hemorragia en el género masculino y nueve casos en mujeres.

Se encontró una aparente asociación entre hemorragia y las variables de insuficiencia renal crónica y hepatopatía (Tabla 5). No hubo asociación entre los episodios de hemorragia y el resto de las variables reportadas en la Tabla 5.

**Tabla 5. Características de pacientes con y sin episodios de hemorragia.**

Variables	Hemorragia (n=20)	Sin hemorragia (n=223)	Valor P
<b>GÉNERO</b>			0.572
Varón	11 (55)	137 (61.4)	
Mujer	9 (45)	86 (38.6)	
Diabetes mellitus	5 (25)	53 (23.8)	0.901
Hipertensión arterial	11 (55)	114 (51.1)	0.740
Hepatopatía	2 (10)	1 (0.4)	0.018
Insuficiencia renal crónica	3 (15)	7 (3.1)	0.040
Evento vascular cerebral	5 (25)	24 (10.8)	0.060
Cardiopatía dilatada	7 (35)	75 (33.6)	0.901
Tratamiento AVK + antiplaquetario	13 (65)	124 (55.6)	0.417
Tratamiento AVK	7 (35)	99 (44.4)	
<b>Puntaje HAS BLED</b>			<0.001
0 a 1	1 (5)	124 (55.6)	
2	5 (25)	83 (37.2)	
≥ 3	14 (70)	16 (7.1)	

\* Los resultados se muestran como valor absoluto (porcentaje) o mediana (percentil 25 - percentil 75). AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K



El género masculino tuvo una mayor presentación de episodios con hemorragia menor y en el grupo de hemorragia mayor hubo más mujeres.

Las medianas de edad en el grupo de pacientes con episodios de hemorragia fueron: 64 años en la hemorragia mayor, 68 años en la hemorragia menor y de 72 años en la hemorragia con intervención médica. Sólo hubo un caso de hemorragia mínima de 77 años de edad.

Encontramos que a mayor puntaje de HASBLED, ocurrieron mayor número de episodios de hemorragia. El puntaje de HASBLED fue más alto en los pacientes con tratamiento antiplaquetario además de AVK.

De los 20 episodios de hemorragia en sus diferentes grados de severidad de acuerdo a la clasificación de TIMI, encontramos que 14 pacientes (70%) de los pacientes con algún tipo de hemorragia, tenían puntaje de HASBLED  $\geq 3$ . Con este puntaje de HASBLED se documentaron 4 de los 6 pacientes quienes presentaron hemorragia mayor e igualmente 6 de los 8 pacientes quienes presentaron hemorragia menor, como se muestra en la Tabla 6.

El resto de las variables reportadas de acuerdo a la clasificación de hemorragia de TIMI, se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Episodios de hemorragia de acuerdo a TIMI.**

<b>Variables N=20</b>	<b>Hemorragia mayor n=6</b>	<b>Hemorragia menor n=8</b>	<b>Hemorragia con intervención médica n=5</b>	<b>Hemorragia mínima n=1</b>
Varón	2 (33.3)	6 (75)	2 (40)	0(0)
Mujer	4 (66)	2 (25)	3 (60)	1 (100)
Diabetes	1 (16.6)	2 (25)	2 (40)	0(0)
Hipertensión	2 (33.3)	5 (62.5)	4 (80)	0(0)
Hepatopatía	0 (0)	1 (12.5)	1 (20)	0(0)
Insuficiencia renal crónica	2 (33.3)	1 (12.5)	0(0)	0(0)
Evento vascular cerebral	2 (33.3)	2 (25)	1 (20)	0(0)
Cardiopatía dilatada	2 (33.3)	5 (62.5)	0(0)	0(0)
Tratamiento AVK + antiplaquetario	2 (33.3)	6 (75)	4 (80)	1 (100)
Tratamiento AVK	4 (66.6)	2 (25)	1 (20)	0(0)
<b>HASBLED</b>				
0-1	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0(0)
2	1 (33.3)	2 (25)	2 (2.3)	0(0)
≥ 3	4 (66)	6 (75)	3 (10)	1 (3.3)

*AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K*

## **Episodios de hemorragia en pacientes con tratamiento antiplaquetario y AVK.**

Trece de los veinte episodios de hemorragia ocurrieron en el grupo de tratamiento con AVK y antiplaquetario. El antecedente de fibrilación auricular fue el motivo más común para prescribir AVK. El antecedente de angioplastia con implantación de stent fue la indicación más común para prescribir tratamiento antiplaquetario además de tratamiento con AVK en aquellos pacientes con episodio de hemorragia. Un paciente con episodio de hemorragia tenía el antecedente de cirugía de revascularización coronaria.

La mayoría de los pacientes tenían dos comorbilidades; la combinación más frecuente fue la diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Dos pacientes con diabetes e hipertensión, tenían antecedente de EVC. Un paciente tenía antecedente de EVC y hepatopatía.

De acuerdo a la clasificación de TIMI la hemorragia menor fue la que más comúnmente se presentó en este grupo de tratamiento.

El único episodio de hemorragia mínima que se presentó, fue en el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario. Este paciente tenía tratamiento con AAS y clopidogrel debido a antecedente de angioplastia. El motivo del tratamiento con AVK fue por antecedente de prótesis mecánica. El puntaje de HASBLED en este paciente se agrupó en el puntaje  $\geq 3$  puntos.

En nueve de los trece pacientes (69%) con tratamiento mediante antiplaquetario y AVK, presentaron mayor puntaje de HASBLED  $\geq 3$ .

El sitio más común de hemorragia en el tratamiento con antiplaquetario y AVK, fueron las mucosas: epistaxis, gingivorragia, sangrado trasvaginal, hematoma en tejidos blandos o hematuria. Este conjunto de hemorragias fue diferente de las que ocurrieron en los enfermos que sólo ingerían AVK (Tabla 7).

En este grupo de pacientes con tratamiento mediante antiplaquetario y AVK, cuando ingresaron a urgencias a valoración por el episodio de hemorragia, tuvieron una mediana de la cifra de INR en 3.5.

### **Episodios de hemorragia en los enfermos con tratamiento único con AVK.**

De los veinte pacientes que presentaron hemorragia con cualquier tipo de tratamiento, siete ingerían sólo AVK. Los trece restantes ingerían tratamiento con AVK además de antiplaquetario. Éstos representan la mayoría (65%).

Se presentaron mayor número de hemorragias mayores de acuerdo a la clasificación de TIM.

La indicación de anticoagulación más comúnmente reportada fue fibrilación auricular.

En los pacientes con este tratamiento, el principal antecedente fue la hipertensión arterial sistémica. Un paciente tenía los antecedentes de hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica. Otro paciente con insuficiencia renal crónica estaba en hemodiálisis. Y otro paciente tenía antecedente de hipertensión arterial sistémica y hepatopatía por virus de hepatitis C con disfunción hepatocelular moderada confirmada por gamagrama hepático.

Seis de los siete pacientes con tratamiento mediante AVK, presentaron mayor puntaje de HASBLED  $\geq 3$

El sitio más común de hemorragia fue el aparato digestivo en cinco paciente como se muestra en la Tabla 7.

En este grupo de pacientes con tratamiento mediante AVK, cuando ingresaron a urgencias a valoración por el episodio de hemorragia, tuvieron una mediana de la cifra de INR en 3.0.

**Tabla 7. Localización del sitio de hemorragia.**

<b>Variables N=20</b>	<b>Tratamiento AVK + antiplaquetario n=13</b>	<b>Tratamiento AVK n=7</b>	<b>Total</b>	<b>Valor p</b>
Hemorragia de tubo digestivo	3 (23)	5 (71)	8 (40)	0.274
Hemorragia intracerebral	1 (7.69)	1 (14)	2 (10)	0.855
Otro sitios de hemorragia	9 (69)	1(14)	10 (50)	0.029

*Otros sitios de hemorragia contempla: epistaxis, gingivorragia, sangrado trasvaginal, hematoma en tejidos blandos o hematuria. Los resultados se muestran como valor absoluto (porcentaje). AVK: Anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K.*

## **DISCUSIÓN.**

Los pacientes con indicación de anticoagulación oral mediante AVK y que durante la evolución de su patología cardiovascular desarrollan alguna condición que amerita tratamiento antiplaquetario, ha sido siempre una decisión que genera gran controversia, ya que se toma en cuenta el riesgo de hemorragia y de padecer eventos trombóticos. Al elegir la opción de tratamiento anticoagulante oral con AVK y antiplaquetario doble (siendo la combinación más documentada la de clopidogrel con AAS) se recomienda mantener este esquema el menor tiempo necesario.<sup>39</sup> Actualmente esta recomendación terapéutica está basada en opiniones de expertos.<sup>40</sup> Ante esta complejidad, resulta importante documentar en la población de pacientes de nuestro Instituto las características clínicas, demográficas y reportar los episodios de hemorragia que conlleva este tipo de tratamiento.

Nosotros reunimos un grupo de 243 pacientes. De ellos, 137 pacientes se encontraban en tratamiento con AVK y al menos un antiplaquetario. Identificamos que 13 (9.4%) de los 137 pacientes con tratamiento antiplaquetario y AVK presentó hemorragia de manera global. Entre los cuales, el episodio de hemorragia menor fue el que más se presentó.

Entre los 106 pacientes que tuvieron tratamiento exclusivo con AVK, siete pacientes (6.6%) presentaron hemorragia de manera global. Siendo el tipo de la más frecuente, la hemorragia mayor.

Estos datos contrastan con lo que encontró Karjalainen<sup>41</sup> en un reporte de 239 pacientes con doble antiplaquetario y warfarina después de ICP comparado con un grupo de 239 pacientes en tratamiento antiplaquetario doble después de ICP, donde consideró hemorragia mayor de acuerdo a otros criterios diferentes a los de TIMI. Encontró un 6.6% de hemorragia mayor en el grupo de tratamiento con doble antiplaquetario y AVK (warfarina) en comparación con doble antiplaquetario en un seguimiento a un año. Este grupo tenía un peor perfil de riesgo cardiovascular basal. La hemorragia mayor en el grupo de tratamiento con AVK (warfarina) y antiplaquetario único con AAS y clopidogrel, fue de 6.1% y 11.1%, respectivamente. Este tipo de tratamiento fue un predictor independiente para hemorragia mayor. En contraste con nuestro estudio, no identificamos más episodios de hemorragia mayor en el grupo de tratamiento con AVK y antiplaquetario, respecto al grupo de tratamiento con AVK. Una consideración importante es la variedad de los criterios para definir episodio de hemorragia, que podrían representar diferencias entre los variados puntos de desenlace en el seguimiento.

Igualmente, debemos considerar el riesgo clínico basal, pues se ha descrito la edad como un factor determinante en los episodios de hemorragia. En este registro, la mediana de edad en pacientes bajo tratamiento antiplaquetario y AVK fue de 64 años, comparado con la mediana de edad en el grupo de tratamiento con AVK que fue de 59 años.

Otro factor que puede condicionar mayor riesgo de hemorragia es la insuficiencia renal. En este grupo tres pacientes con insuficiencia renal presentaron algún



episodios de hemorragia. Esto coincide con lo que comunicó Mattichak<sup>42</sup> en un grupo de 40 pacientes con tratamiento triple después de ICP y lo comparó con 42 pacientes en tratamiento con doble antiplaquetario. Encontró que los pacientes en tratamiento con AVK y doble antiplaquetario tuvieron mayores cifras de creatinina. Además, en el seguimiento a un año mostró que los pacientes con tratamiento triple tuvieron una tendencia a mayor tasas de hemorragia gastrointestinal (15% vs 9% con valor de  $p=0.12$ ).

Esta observación respecto al tratamiento triple, también fue encontrada por Khurram<sup>43</sup> en un grupo de 107 pacientes, donde realizó análisis multivariado, con ajuste de las variables confusión, señaló el tratamiento triple como predictor independiente de hemorragia con una razón de riesgo de 5.44 (con valor de  $p=0.001$ ).

Otra patología que condiciona mayor riesgo de hemorragia es la hepatopatía. En nuestro estudio encontramos en el grupo de tratamiento general, había tres pacientes con hepatopatía. De ellos, uno en tratamiento con AVK presentó un episodio de hemorragia menor y otro paciente en el grupo de tratamiento con AVK además de antiplaquetario presentó una hemorragia que requirió intervención médica.

En este trabajo identificamos la necesidad de transfusión en ocho pacientes (3.2%) del total de los 243 pacientes reportados. Esta cifra es similar a lo reportado en un estudio retrospectivo realizado en la Clínica Mayo con 66 pacientes con tratamiento triple, de los cuales, dos pacientes (3%) tuvieron necesidad de transfusión. En este estudio retrospectivo, se señala que todos los

episodios de hemorragia ocurrieron en pacientes con INR no óptimo o con lesiones gastrointestinales previas.<sup>44</sup> El antecedente de hemorragia de tubo digestivo previa estuvo presente en cuatro casos que tuvieron como desenlace, algún tipo de hemorragia en ambos grupos de tratamiento.

Si bien, la dinámica de obtención de datos de este reporte fue mediante interrogatorio directo, no se documentaron eventos fatales en el seguimiento al realizar la revisión de expedientes clínicos. Pero habrá de considerarse que es una muestra de sujetos obtenida de manera consecutiva, lo que podría explicar las diferencias con lo que Ruiz-Nodar documentó en un grupo de 426 pacientes, con reporte de 22.6% de mortalidad por cualquier causa, atribuida gran parte de esta mortalidad a las complicaciones tromboembólicas por la suspensión de anticoagulación. Estos eventos trombóticos secundarios a la suspensión de anticoagulación o antiplaquetarios, será motivo de otro estudio con atención a la decisión terapéutica al enfrentar este escenario clínico específico. La identificación de estas características permitirá analizar el tratamiento recibido en caso de complicaciones hemorrágicas y afinar los aspectos que sean necesarios en relación al tratamiento, tratando de estandarizar el comportamiento terapéutico.

## **CONCLUSIONES.**

El reconocimiento de estas variables en pacientes bajo tratamiento antiplaquetario y anticoagulante, permitirán instalar medidas de prevención para disminuir los eventos de morbilidad o mortalidad. Entre estas medidas, habrá de realizarse monitoreo más estrecho de las cifras de INR, con objetivos de INR en cifras “bajas” (entre 2 y 3 en la medida de lo posible). Esto en relación a lo reportado en

la literatura de que la incidencia de hemorragia mayor en pacientes con AVK único INR > 3 es el doble respecto a aquellos pacientes con INR entre 2 y 3.<sup>45</sup> De la misma manera es primordial el interrogatorio, de manera intencionada, sobre el antecedente de episodio de hemorragia gastrointestinal en el propósito de considerar el tratamiento antitrombótico múltiple y evaluar la utilización de inhibidores de la bomba de protones (pantoprazol o esomeprazol) o uso de inhibidores de receptores histamina2.<sup>46</sup>

Estos datos ilustran la complejidad que representa la elección de las diferentes estrategias de tratamiento antitrombótico múltiple, incluyendo la dosis y la duración del mismo. En relación a la duración del tratamiento, hay alternativas para limitar el tiempo de utilización de alguno de los componentes del tratamiento múltiple: por ejemplo, la utilización de stent no medicados para acortar el periodo de tiempo de uso del tratamiento antiplaquetario doble. Igualmente, el uso de pruebas de agregación plaquetaria para decidir la mejor opción de tratamiento antiplaquetaria. También se deben considerar alternativas a la anticoagulación de manera permanente, específicamente en pacientes con FA, como ablación de la arritmia o usar dispositivos de cierre de la orejuela izquierda para valorar la suspensión de la anticoagulación.

Otro recurso son las pruebas para determinar el polimorfismo del citocromo p450 e identificar a los pacientes con riesgo de hemorragia durante la iniciación de ACO con AVK que mejorará los modelos de predicción de hemorragia.

También veremos la introducción de nuevas opciones de tratamiento antiplaquetario y nuevos anticoagulantes orales, que reemplazarán a las opciones de tratamiento actualmente vigentes.

## **LIMITACIONES.**

Los hallazgos de este estudio, deberán interpretarse con cautela en relación al número reducido de eventos documentados.

Las limitaciones de nuestro trabajo son similares a aquellas propias de un estudio observacional. La falta de un número sustancial de pacientes hace difícil establecer conclusiones sólidas. Igualmente no hubo un seguimiento específico.

Sin embargo, habrá de considerarse la necesidad de realizar estudios clínicos controlados prospectivos con asignación al azar en relación a la eficacia y seguridad de la combinación de tratamiento anticoagulante y antiplaquetario.

Las potenciales limitaciones de los criterios de acuerdo a clasificación de TIMI son; que va de acuerdo al descenso de la cifra de hemoglobina sin signos clínicos de hemorragia, al igual que la falta de precisión en relación al tiempo de evaluación en los niveles de hemoglobina que pueden documentarse de manera discordante con el episodio de hemorragia.

La práctica de esta serie de casos refleja la decisión terapéutica a discreción del clínico, sin evidencia significativa a la fecha para validar alguno de los esquemas de tratamiento. Aunque este es un estudio observacional con un número limitado de eventos, los datos sugieren que los episodios de hemorragia no son exclusivos de un esquema de tratamiento antitrombótico múltiple, sino de las características particulares de cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

---

- <sup>1</sup> Sánchez Torrijos J, Guđín Uriel M, Ridocci Soriano F. Seguridad de la asociación de aspirina, clopidogrel y acenocumarol en pacientes con indicación de anticoagulación. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59; 1345-6
- <sup>2</sup> Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747–1757
- <sup>3</sup> Touze E, Varenne O, Chatellier G, Peyrard S, Rothwell PM, Mas JL. Risk of myocardial infarction and vascular death after transient ischemic attack and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2005;36:2748 – 2755
- <sup>4</sup> Walter Ageno , Alexander S. Gallus , Ann Wittkowsky , PharmD , Mark Crowther , Elaine M. Hylek , et al. Oral Anticoagulant Therapy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines . *Chest* 2012, 141 (2): 44-88.
- <sup>5</sup> Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–41.
- <sup>6</sup> Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52.
- <sup>7</sup> Crowther MA, Ginsberg JS, Hirsh J, Colman RW, Hirsh J, Marder VJ et al. Practical aspects of anticoagulant therapy. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. Philadelphia. 2004: 1497–1516.
- <sup>8</sup> Ansell J , Hirsh J , Hylek E , Jacobson A , Crowther M , Palareti G ; American College of Chest Physicians . Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008 ; 133 ( suppl 6 ): 160S - 198S .
- <sup>9</sup> Breckenridge A . Oral anticoagulant drugs: pharmacokinetic aspects. *Semin Hematol*. 1978 ; 15 ( 1 ): 19 - 26 .
- <sup>10</sup> Godbillon J , Richard J , Gerardin A , Meinertz T , Kasper W , Jähnchen E . Pharmacokinetics of the enantiomers of acenocoumarol in man . *Br J Clin Pharmacol* . 1981; 12( 5): 621- 629.
- <sup>11</sup> Andreotti F, Testa L , Biondi-Zoccai GGL , Crea F . Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006; 27 (5):519-26

- 
- <sup>12</sup> No authors listed. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework . *Lancet* . 1998 ; 351 ( 9098 ): 233 - 241 .
- <sup>13</sup> Becker RC, Meade TW, Berger PB, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Chest* 2008;133:7765– 8145
- <sup>14</sup> Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2007;357:2001–15.
- <sup>15</sup> Garcia D , Regan S , Crowther M , Hughes RA , Hylek EM . Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population . *Chest* . 2005 ; 127 ( 6 ): 2049 - 2056
- <sup>16</sup> Mammen EF. Coagulation abnormalities in liver disease . *Hematol Oncol Clin North Am.* 1992 ; 6 ( 6 ): 1247 - 1257 .
- <sup>17</sup> Dreisbach AW , Japa S , Gebrekal AB , et al . Cytochrome P4502C9 activity in end-stage renal disease . *Clin Pharmacol Ther.* 2003 ; 73 ( 5 ): 475 - 477 .
- <sup>18</sup> Self T H, Reaves A B, Oliphant C S, Sands C . Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature . *Curr Med Res Opin.* 2006 ; 22 ( 11 ): 2089 - 2094 .
- <sup>19</sup> Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess one-year risk of major bleedin in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010, 138:1093-1100
- <sup>20</sup> Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: metaanalysis with estimates of risk and benefit. *Ann Intern Med* 2005; 143:241–250
- <sup>21</sup> Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and effi cacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007; 28: 726–32.
- <sup>22</sup> Doyle BJ, Rihal CS, Gastineau DA, Holmes DR Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2019–27
- <sup>23</sup> Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilot L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:784 –9.
- <sup>24</sup> Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, et al. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke* 2004; 35:2362–2367

- 
- <sup>25</sup> Roxana Mehran, Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011;123:2736-2747.
- <sup>26</sup> Kirkwood TB . Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio . *Thromb Haemost* . 1983 ; 49 ( 3 ): 238 - 244 .
- <sup>27</sup> Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;360:109 –13.
- <sup>28</sup> Hurlen M, Abdolnoor M, Smith P. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969 –74,
- <sup>29</sup> Go AS, Hylek EM, Chang Y. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685–92.
- <sup>30</sup> Fang MC, Singer DE , Chang Y , et al . Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fi brillation: the Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2005 ; 112: 1687 - 1691
- <sup>31</sup> Dages N , Nieuwlaat R , Vardas PE. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 572 - 577 .
- <sup>32</sup> Lane DA, Lip GYH . Female gender is a risk factor for stroke and thromboembolism in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2009;101:802-805.
- <sup>33</sup> Nieuwlaat R , Prins MH , Le Heuzey JY , et al . Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29: 1181 - 1189.
- <sup>34</sup> L. Samuel Wann, Anne B Curtis, Craig T January, Kenneth A. Ellenbogen, James E Lowe, N.A Mark Estes, et al. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journeal* 2010; 31: 2369-2429
- <sup>35</sup> Lip G, Nieuwlaar R, Pisters R. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263-272

- 
- <sup>36</sup> Daniel G. Hackam, J. David Spence. Combining Multiple Approaches for the Secondary Prevention of Vascular Events After Stroke A Quantitative Modeling Study *Stroke*. 2007;38:1881-1885
- <sup>37</sup> Testa L, Zoccai GB, Porto I. Adjusted indirect meta-analysis of aspirin plus warfarin at international normalized ratios 2 to 3 versus aspirin plus clopidogrel after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2007;99:1637– 42
- <sup>38</sup> Rubboli A, Milandri M, Castelvetti C. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104:101–106
- <sup>37</sup> Lip GY, Huber K, Andreotti F. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary intervention/stenting. *Thromb Haemost* 2010; 103: 13–28
- <sup>38</sup> Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106: 572–84.
- <sup>39</sup> Karjalainen PP, Porela P, Ylitalo A, et al. Safety and efficacy of combined antiplatelet-warfarin therapy after coronary stenting. *Eur Heart J* 2007;28:726 –32.
- <sup>40</sup> Mattichak SJ, Reed PS, Gallagher MJ, Boura JA, O'Neill WW, Kahn JK. Evaluation of safety of warfarin in combination with antiplatelet therapy for patients treated with coronary stents for acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2005;18:163– 6.
- <sup>41</sup> 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: 162–4.
- <sup>42</sup> Orford JL, Fasseas P, Melby S. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004;147:463–7.
- <sup>43</sup> Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428–432
- <sup>44</sup> Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy



---

and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation* 2008;118:1894–909.

**ANEXO**

**Recolección datos terapia antitrombótica múltiple.**

Fecha \_\_\_\_\_ CRF número \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo  F  M Escolaridad \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES**

Fecha de inicio de anticoagulantes. \_\_\_\_\_  
 Sintrom \_\_\_\_\_ Warfarina \_\_\_\_\_ Mg por semana \_\_\_\_\_

Fecha de inicio de antiagregantes. \_\_\_\_\_  
 AAS  CLOP  PRASUGREL  CILOSTAZOL   
 Dosis de ASA (mg/d) \_\_\_\_\_ Dosis de clopidogrel (mg/d) \_\_\_\_\_  
 Dosis de prasugrel(mg/d) \_\_\_\_\_ Dosis de cilostazol (mg/d) \_\_\_\_\_

DM  HTA  Dislipidemia  Hepatopatía  IRC   
 Hemorragia digestiva previa   
 Insuficiencia cardíaca crónica \_\_\_\_\_ FEVI \_\_\_\_\_ %  
 Consumo de alcohol. Actual  Previo  Suspendió \_\_\_\_\_ meses

Otros medicamentos. \_\_\_\_\_  
 AINES  Anitibiótico \_\_\_\_\_  
 Tratamiento Angioplastía  Cirugía de revascularización   
 Fecha \_\_\_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

**Motivo de anticoagulación.**

FA  CHADSVASC \_\_\_\_\_ CVAo  CVMi  CT   
 Prótesis valvular mecánica  Tipo \_\_\_\_\_ Prótesis biológica   
 TVP  TEP  Ectasia coronaria  SAAF  TROMBO IC   
 Cardiopatía dilatada \_\_\_\_\_

INR actual \_\_\_\_\_  
 INR máximo \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_ INR < 2 \_\_\_\_\_  
 INR mínimo \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_ INR 2-3.5 \_\_\_\_\_  
 % de tiempo con INR terapéutico \_\_\_\_\_ INR > 3.5 \_\_\_\_\_

**Riesgo de hemorragia** HAS BLED \_\_\_\_\_

---