

Usos, costumbres y tradiciones globales de la anticoagulación

Édgar Varela Guevara, MD.

Este capítulo tiene por objetivo mostrar el panorama mundial sobre el uso de la anticoagulación y poner en evidencia los factores que regulan al interior del trabajo médico la decisión de su uso, a través del análisis de las patologías más frecuentes en donde está indicada. También tiene el propósito de registrar los temores, que sin duda, como principales causantes del alejamiento del deber ser, planteado en la ciencia y arte médicos, enmarcan las tendencias de su uso. Casi es un trabajo de reseña de costumbres y tradiciones a través de lo presentado en la literatura, que algunos suelen llamar universal y que no es tan sólo sino el uso global o general en el mundo. Este trabajo, un tanto etnográfico, se desarrolla a partir de una búsqueda bibliográfica por métodos digitales con el fin de mostrar este panorama de resistencia de la mente médica a encasillarse en guías de manejo, en sigilosos pasos por los autoritarios caminos de la medicina basada en la evidencia o en el rigor científico cuando entiende la multivariabilidad, o en la toma de decisiones frente a un paciente fundamentada exclusivamente en la ciencia o a veces en el cientifisismo o en el sesgamiento, o quizá en la falta de puesta del arte en la escena de la medicina en el ejercicio diario o por muchas otras explicaciones que darían los estudiosos de la gestión del conocimiento, en la que entrarían a considerarse tantos vicios que en el ejercicio de la medicina hoy en día imperan, por lo menos, en nuestro territorio nacional, favorecidos por las políticas comerciales que para el ejercicio de la medicina han promulgado nuestros gobernantes o por las políticas supuestas de salud, en donde el gran ausente es justamente el paciente y sus necesidades.

Se hace un oportuno llamado al amigo leyente a la autocritica y a la lectura crítica de este y cualquier documento, sin pretensiones de influir en sus decisiones personales profesionales, pues se tiene conocimiento de sus capacidades y profundas habilidades, y tan sólo para su ayuda se reseñan algunos de los más recientes e importantes estudios sobre el tema.

Panorama desde las enfermedades

Eventos cerebrovasculares

A pesar de la evidencia acerca del uso de la anticoagulación en la prevención de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular, su uso registra propor-

ciones bajas. Esta baja utilización no está completamente explicada por la falta de uso de esta terapia en grupos de población donde su utilidad no ha sido completamente comprobada.

El factor de riesgo más prevalente para eventos cerebrovasculares es la hipertensión arterial y posee un riesgo relativo de 3 a 5, seguido por la hipercolesterolemia con un riesgo relativo de 1,8 a 2,6, el consumo de tabaco, la vida sedentaria, la obesidad, la estenosis carotídea y el consumo de alcohol que poseen riesgos relativos entre 1,5 a 2,7. La fibrilación auricular de origen no valvular aporta un riesgo relativo de 5 en tanto que la valvular de 17 (1).

El *European Community Stroke Project* que evaluó las características de eventos cerebrovasculares que ocurrían en siete países europeos a través de una encuesta que involucró 4.462 pacientes, demostró que antes de sufrir los eventos cerebrovasculares tan sólo el 8,4% de los pacientes con fibrilación auricular estaban usando anticoagulación, mientras que el 26% usaba terapia antiplaquetaria. Esta encuesta encontró cómo la probabilidad de tener anticoagulación se reduce al 4% por cada incremento de un año de edad. La proporción del uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con esta patología por países, puede variar; por ejemplo, se registra una frecuencia de uso de cerca del 40% en Francia en tanto que en Portugal, es de menos del 20%. La proporción del uso de anticoagulación varía aún más y puede ser tan baja como en Alemania y Portugal, que no alcanza al 5%, intermedia como en el Reino Unido e Italia que casi alcanza el 10% y aún mayor como en Francia, que sobrepasa el 15% (2).

Existen varios esquemas para evaluar el riesgo de eventos cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular de origen no valvular. Los tres esquemas principales son: *Atrial Fibrillation Investigators* (AFI), *American College of Chest Physicians Consensus Conference on Antithrombotic Therapy* (ACCP) y *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators* (SPAF). Como criterios de bajo riesgo de eventos cerebrovasculares el AFI propone edad menor o igual a 65 años, ausencia de eventos cerebrovasculares previos, o historia de hipertensión arterial, diabetes o disfunción ventricular izquierda. El ACCP

propone bajo riesgo si no existe edad mayor de 75 años, eventos cerebrovasculares previos e hipertensión arterial o falla cardíaca y el SPAF que no sea mujer mayor de 75 años, eventos cerebrovasculares previos, presión arterial sistólica mayor de 160 mm Hg o falla cardíaca reciente o fracción de acortamiento menor del 25% en ecocardiografía.

Para ayudar en la identificación de los pacientes que con fibrilación auricular sin alteración valvular cardíaca requieren del uso de anticoagulación y que su uso no represente un riesgo exagerado de sangrado, Go y colaboradores realizaron el *Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. Para ello analizaron el impacto de los tres esquemas de clasificación de riesgo de eventos cerebrovasculares, mencionados con anterioridad, a través del estudio de una cohorte de pacientes. Evaluaron 13.559 pacientes con un promedio de edad de 71,6 años, con la participación de un 43% de mujeres. El 9% de los pacientes incluidos habían tenido eventos cerebrovasculares, 31% falla cardíaca, 51% hipertensión arterial, 17% diabetes y 29% enfermedad coronaria. Según el criterio de bajo riesgo usado, la proporción de pacientes en este rango de riesgo fue de 10,5% para AFI, 23,3% para ACCP y 29,3% para SPAF. Si para los pacientes clasificados en la categoría de bajo riesgo el uso de ácido acetil-salicílico es una alternativa razonable frente a la warfarina, los diferentes esquemas de categorías de riesgo introducen importantes diferencias en la decisión de la terapia a elegir (3).

Para estos pacientes con fibrilación auricular, sin patología valvular y sin clasificarlos por categorías, el anticoagulante oral frente al ácido acetil-salicílico reduce en forma significativa el riesgo de eventos cerebrovasculares conjuntamente con el de eventos cardiovasculares. En el caso de eventos cerebrovasculares el riesgo respectivamente es de 2,4 contra 4,5 por 100 pacientes/año (4). Si se usa anticoagulante oral más que ácido acetil-salicílico y se tratan 1.000 pacientes/año con fibrilación auricular, se pueden prevenir 23 eventos cerebrovasculares.

El estudio de Framingham evaluó también el riesgo de eventos cerebrovasculares o muerte en pacientes con fibrilación auricular. El análisis, luego de cuatro años de seguimiento de esta cohorte, mostró como factores de

riesgo de eventos cerebrovasculares: edad avanzada, género femenino, incremento de la presión arterial sistólica, eventos cerebrovasculares previos o ataque isquémico transitorio y diabetes (5).

Para conocer los factores que determinan el uso de anticoagulación o antiagregación en prevención secundaria luego de un evento cerebrovascular, se reseñarán los datos obtenidos en el *Viena Stroke Registry*. En este estudio transversal anidado a uno de cohorte en el que se analizaron las características de 931 pacientes quienes habían sufrido recientemente de un evento cerebrovascular o de un ataque isquémico transitorio se encontró cómo la etiología cardioembólica y la presencia de fibrilación auricular se asociaban en forma independiente con la prescripción de anticoagulación. El 63% de los pacientes con anticoagulación tenían fibrilación auricular, en tanto que sólo el 6% al 12% de los formulados con antiagregación tenían fibrilación auricular. De igual forma, se registró cómo la edad se asocia en forma inversa con el uso de anticoagulación. Los antecedentes de hemorragia del tracto digestivo, el riesgo de trauma y la presencia de morbilidad de múltiples sistemas fueron los motivos más frecuentes para no usar anticoagulación, al igual que la edad avanzada. El análisis multivariado de este estudio demostró cómo el cardioembolismo, la fibrilación auricular, la presencia de enfermedad de grandes vasos y la terapia previa con ácido acetil-salicílico fueron los factores determinantes para el inicio de la terapia de anticoagulación. El uso de clopidogrel se registró en 17,9% de los ataques isquémicos transitorios y en 20,2 a 22,5 de los eventos cerebrovasculares. El tratamiento previo con ácido acetil-salicílico fue el mayor predictor para el uso de clopidogrel. Tan sólo 50% de los pacientes con fibrilación auricular fueron formulados con anticoagulación al momento del egreso hospitalario. Los autores de este estudio ponen de manifiesto la gran variabilidad en las decisiones sobre esta terapia contraria aún en situaciones en las que las guías de manejo parecen ser claras (6).

Igual panorama registró la encuesta nacional en el Reino Unido. En ella se encontró una incidencia anual ajustada para edad de 151 por 100.000 de eventos

cerebrovasculares y de 190 por 100.000 de ataque isquémico transitorio. Se reseñó el uso de antiplaquetarios en eventos cerebrovasculares entre 15% y 25% y en ataque isquémico transitorio de 30% a 45% en 5 años de seguimiento. Las tasas de prescripción de anticoagulantes fueron de 1,26 para eventos cerebrovasculares y de 1,04% para ataque isquémico transitorio (7).

Las tendencias en el manejo de eventos cerebrovasculares también fueron evaluadas en la provincia de Ontario por Tu y Gong. Los autores analizaron una cohorte retrospectiva de 91.419 pacientes con eventos cerebrovasculares agudos, comparando los cambios en las tendencias entre 1992 y 1998. El promedio de edad de esta cohorte fue de 73,9 años; las enfermedades asociadas con mayor frecuencia fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y fibrilación auricular. Encontraron un aumento en la proporción de uso de warfarina de 14,6% a 19,6% con una disminución del uso de ácido acetil-salicílico de 50,9% a 36,4%. El riesgo ajustado de mortalidad intrahospitalaria disminuyó también de 21,9% a 18,9% (8).

En un estudio de cohortes luego de un ataque isquémico transitorio, el 68% de los pacientes recibieron ácido acetil-salicílico, 12% ticlopidina y 14% warfarina, y a 90 días se encontró una incidencia de eventos cerebrovasculares del 11% (1). Los mismos autores reseñan cómo el uso de warfarina en presencia de fibrilación auricular de origen no reumático, genera una reducción del riesgo relativo de eventos cerebrovasculares de 62% con intervalo de confianza al 95% de 48 a 72, lo que significa un NNT de 13 para prevenir eventos cerebrovasculares a un año.

Eventos cardiovasculares

En la presencia de síndrome coronario agudo, incluído la angina inestable y el infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, el uso concomitante de heparina no fraccionada y ácido acetil-salicílico han demostrado un descenso de hasta del 50% en el riesgo de muerte.

Harrington y colaboradores reseñan, luego del análisis de los principales estudios de tratamiento de síndrome coronario agudo, cómo la combinación de ácido acetil-salicílico con heparina no fraccionada produce una disminución en riesgo relativo para muerte o infarto de 0,44

(IC 95% 0,21 - 0,93). Varios estudios han demostrado las ventajas de la heparina de bajo peso molecular frente a la heparina no fraccionada, como el ESSENCE y el TIMI-11B. Se han realizado estudios con nadroparina, dalteparina y enoxaparina principalmente (9).

Luego del evento coronario agudo o post-infarto en pacientes con alto riesgo por infarto extenso de pared anterior, falla cardíaca o con trombo intracardíaco, el mantenimiento de la terapia de anticoagulación a largo plazo puede disminuir el número de reinfartos, embolismo y muerte. Pero esta decisión terapéutica seguro que no es más popular en razón al aumento de riesgo de hemorragia.

Entre 1995 y 1996 se realizó la encuesta EUROASPIRE I, en nueve países, para evaluar el impacto de las guías de prevención de enfermedad coronaria y para evaluar los cambios en el tiempo se llevó a cabo una segunda versión entre 1999 y 2000. En la segunda encuesta se registró un marcado aumento del uso de antiagregantes llegando a cifras cercanas al 84%, mientras que el uso de anticoagulantes permaneció estable, con un registro cercano al 7% (10).

El ácido acetil-salicílico reduce el riesgo de eventos cerebrovasculares no fatal luego de infarto de miocardio en un 31% con intervalo de confianza al 95% de 24 a 37% (1).

En pacientes con fibrilación auricular no originada en patología valvular, el uso de anticoagulante oral frente al ácido acetil-salicílico reduce el riesgo de eventos cardiovasculares con un riesgo de 0,71 con intervalos de confianza de 0,59 a 0,85 (4).

Tromboembolismo venoso

Los pacientes con enfermedades agudas que requieren hospitalización para su tratamiento, frecuentemente con patologías cardiorrespiratorias, poseen diferentes riesgos de tromboembolismo venoso. La categorización de este riesgo por niveles se evaluó a través de ensayos clínicos. Uno de éstos, el estudio MEDENOX, de evaluación de profilaxis con enoxaparina, mostró en su análisis univariado y multivariado que la existencia de enfermedad infecciosa aguda o de cáncer, la edad mayor de 75 años y la historia de tromboembolismo previo se asocian

con un incremento del riesgo de tromboembolismo comportándose como factores de riesgo independientes. La edad mayor de 75 años mostró un riesgo relativo de 1,51 (IC 95% 1,03 - 2,20), la presencia de cáncer de 1,74 (1,13 - 2,68), el tromboembolismo previo 1,84 (1,15 - 2,94) y la enfermedad infecciosa aguda 1,47 (1,47 - 2,14) (11).

Anderson describió las tendencias en la prevención de tromboembolismo venoso (12) mostrando un incremento en el uso de anticoagulantes, registrando usos de warfarina hasta en 56% de los casos y de heparinas de bajo peso molecular de 40%.

Baglin y colaboradores definen cómo la persistencia de los factores de riesgo para un primer evento de tromboembolismo venoso, predice la recurrencia (13).

Panorama desde los riesgos que desean evitarse

La aplicación del arte médico debe ser siempre equilibrada y justa; busca cómo lograr el máximo beneficio para el paciente frente a la inexistencia de daño o aparición de efectos secundarios o el control de ellos para mantenerlos en límites razonables. Esto es, frente a la anticoagulación, cómo disminuir el riesgo de trombosis sin producir hemorragia. Dicho de otro modo, qué nivel de anticoagulación es seguro pero útil.

Riesgo de sangrado

En un estudio de 3.433 casos y 13.506 controles, luego de ajustar el riesgo de sangrado con el uso de warfarina en pacientes ancianos (mayores de 65 años) se registró un riesgo relativo indirecto de 1,26 con unos intervalos de confianza de 95% de 1,11 a 1,43. Así, el número necesario de tratar para inducir sangrado en un caso fue en este estudio de 467 con el uso de ácido acetil-salicílico y de 126 con warfarina (14).

En el tratamiento de tromboembolismo venoso se ha registrado un riesgo de sangrado del 26% y de sangrado mayor del 14% y Kuijjer y colaboradores identificaron la edad, el género y la presencia de enfermedad maligna como los factores de riesgo mayores para predecir estos eventos (15).

Para identificar los factores de riesgo de sangrado en pacientes que usan enoxaparina y describir su uso como tratamiento de síndrome coronario agudo, Macie y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo describiendo el uso de una dosificación menor a la indicada y un riesgo mayor de sangrado asociado con la edad y con el uso concomitante de clopidogrel. Estos dos factores, edad y administración de analgésicos no esteroideos o de antiagregantes plaquetarios, se comportaron como factores de riesgo independientes para sangrado. El uso de clopidogrel registró un OR de 5,00 con intervalos de confianza de 1,15 a 21,68 para evento de sangrado complicado por requerir transfusión o por ser retroperitoneal, intracraneano o por ser letal, e incluso en el análisis multivariado este riesgo aumenta a 7,7 (16).

El descenso de los rangos de anticoagulación en pacientes con prótesis valvulares mecánicas de INR en promedio de 4 a 3,5 y en fibrilación auricular de 3,5 a 3 representó una disminución de la incidencia de sangrado de 2 con intervalos de confianza de 1,5 a 2,5 hasta 0,8 (0,5-1,3) por 100 pacientes/año (17).

Si se usa anticoagulante oral más que ácido acetil-salicílico y se tratan 1.000 pacientes/año con fibrilación auricular, de acuerdo con el meta-análisis realizado por Walraven y colaboradores, se generan nueve eventos de sangrado mayor (4).

La sobreacción de la warfarina es una causa frecuente de hospitalización en algunas latitudes y su mortalidad puede ascender al 20%.

Para disminuir estos riesgos se describen diversos esquemas para dosificar el fármaco al inicio (18), individualizar la decisión (19), utilizar marcadores genéticos de sensibilidad o resistencia a la warfarina que puedan guiar esta decisión terapéutica (20) y para algunas comunidades en donde existen otros agentes farmacológicos para la anticoagulación oral, la decisión sobre qué fármaco usar se dirige hacia los que poseen vidas medias más cortas y tiempos más cortos de permanencia de sus efectos. Tal es el caso de Francia en donde el acenocumarol y el fluindione son más usados que la warfarina.

Mahe y colaboradores encontraron, luego de un estudio retrospectivo acerca del uso de la anticoagulación

oral en pacientes hospitalizados, que el fluindione se usó en 67,4% de los casos, el acenocumarol se utilizó en 23% y la warfarina tan solo en 9,6%. Particularmente en los pacientes mayores de 75 años el acenocumarol fue el agente más usado (21). También se han intentado esquemas combinando ácido acetil-salicílico y warfarina (22).

De otra parte, se encuentran en desarrollo nuevas moléculas con la intención de ofrecer más seguridad y rangos terapéuticos más amplios.

Para mejorar el control de los pacientes que requieren anticoagulación disminuyendo tanto la tasa de eventos como en complicaciones, se han diseñado clínicas de anticoagulación y, en general, se ha demostrado que su uso reduce el número de hospitalizaciones y consultas médicas de urgencias, lo que representa un descenso del gasto en los sistemas de salud (23). Para evaluar la utilidad del desarrollo de estas clínicas de anticoagulación, Menéndez-Jándula y colaboradores, realizaron un ensayo aleatorio comparando el seguimiento personalizado individual luego de entrenamiento frente al practicado en una clínica de anticoagulación. Desarrollando un análisis estadístico con intención de tratar, luego de 11,8 meses de seguimiento, encontraron cómo los desenlaces más comprometedores ocurrieron en los pacientes que alcanzaron índices de INR en rangos entre 3 y 4,5. En el grupo convencional de tratamiento se registró un 7,3% de complicaciones mayores, en tanto que para el grupo entrenado en el manejo propio fue tan sólo de 2,2% (24).

Se describió el uso de anticoagulación en diferentes patologías, se comentó la reducción de riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, se mostró el panorama de la estratificación de riesgo en las diferentes patologías que guían las decisiones terapéuticas y se puso en evidencia la brecha que existe entre la práctica clínica y lo descrito en las diferentes guías de manejo o protocolos, pero así mismo se mostró la tendencia al uso más frecuente y acertado de estos agentes. Se planteó la necesidad de cambios en las políticas de salud y de mercadeo, tanto gubernamentales como privadas, con el fortalecimiento de principios éticos de beneficencia y justicia en donde no se restrinjan las opciones terapéu-

ticas a grupos de población en un mecanismo de selección adversa, se disponga de diferentes opciones terapéuticas a través de la comercialización de los nuevos agentes terapéuticos ya disponibles en otras áreas geográficas, en donde no prime la decisión económica sino el interés del enfermo, y se permita el libre ejercicio profesional.

Bibliografía

1. Straus S, Majumdar S, McAlister F. New evidence for stroke prevention. *JAMA* 2002; 288: 1388-1395.
2. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe. *Stroke* 2001; 32: 392-398.
3. Go A, Hylek E, Phillips K, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 102: 11-13.
4. Walraven C, Hart R, Singer D, et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA* 2002; 288: 2441-2448.
5. Wang TJ, Massaro JM, Levy D, et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community. *JAMA* 2003; 290 (8): 1049-1056.
6. Lalouschek W, Lang W, Mullner M, et al. Current strategies of secondary prevention after a cerebrovascular event. *Stroke* 2001; 32: 2860-2866.
7. Gibbs R, Dphil N, Lawrenson R, et al. Diagnosis and initial management of stroke and transient ischemic attack across UK health regions from 1992 to 1996. *Stroke* 2001; 32: 1085-1090.
8. Tu J, Gong Y. Trends in treatment and outcomes for acute stroke patients in Ontario, 1992-1998. *Arch Intern Med* 2003; 163: 293-297.
9. Harrington R, Becker R, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.
10. EUROASPIRE I and II Group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
11. Alikhan R, Cohen A, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. *Arch Intern Med* 2004; 164: 963-968.
12. Anderson F, Hirsh J, White K, et al. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001. *Chest* 2003; 124: 349S-356S.
13. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362: 523-26.
14. Quilliam B, Lapane K, Eaton C, et al. Effect of antiplatelet and anticoagulant agents on risk of hospitalization for bleeding among a population of elderly nursing home stroke survivors. *Stroke* 2001; 32: 2299-2304.
15. Kuijper P, Hutten B, Prins M, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159: 457-460.
16. Macie C, Forbes L, Foster G, et al. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. *Chest* 2004; 125: 1616-1621.
17. Torn M, Vander Meer F, Rosendaal F. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2004; 164: 668-673.
18. Ebell M. Evidence-Based initiation of warfarin. *Am Fam Physician* 2005; 71 (4): 763- 765.
19. Griffin G. Antiplatelet therapy and anticoagulation in patients with hypertension. *Am Fam Physician* 2005; 71 (5): 897-899.
20. Sharma P. Of rats and men: superwarfarin toxicity. *Lancet* 2005; 365: 552-554.
21. Mahé I, Grenard A.S, Joyeux N et al. Management of oral anticoagulant in clinical practice: a retrospective study of 187 patients. *J Gerontol* 2004; 59A (12): 1339-1342.
22. Chiquette E, Amato M, Bussey H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1641-1647.
23. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. *Ann Intern Med* 2005; 142: 1-10.
24. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. 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. *Lancet* 1998; 351: 233-41.