




Tratamiento anticoagulante oral con fármacos antivitamina K

Sierrallana, Marzo 2005

- Antivitaminas K, derivados de:
 - 4-hidrocumarina (acenocumarol, warfarina)
 - indandionas (fenindionas)
- **Efecto antitrombótico:** disminución de varios factores de la coagulación implicados en la generación de trombina: II, VII, IX y X.
- Inducen la disminución de las proteínas C y S (actividad inhibidora de la coagulación).

- **Vitamina K:** cofactor para carboxilación de residuos glutamato. Las proteínas se pueden anclar en la superficie fosfolipídica de la plaqueta activada.
- Las AVK inhiben la síntesis hepática funcional de los factores vitamina K dependientes. Se sintetizan proteínas biológicamente inactivas.
- El efecto de los dicumarínicos puede ser revertido con dosis bajas de vitamina K₁. Si grandes dosis de vitamina K₁: resistencia a los dicumarínicos durante días por acúmulo hepático y uso a través de reductasas insensibles a éstos.

- Administración vía oral, rápida absorción en la primera porción de intestino delgado, excelente biodisponibilidad.
- Considerable variación de la absorción individual.
- Circulan unidos a proteínas plasmáticas (97-99%), sobre todo albúmina. La fracción libre, que es la activa, es muy variable.
- Metabolismo hepático por dos vías en las que está involucrado el citocromo P-450.
- Atraviesan la barrera placentaria y pueden producir efectos adversos en el feto.
- No difunden a la leche materna.

- **Acenocumarol**
 - Sintrom® 1 mg 
 - Sintrom® 4 mg 

Máxima actividad: a las 36-48 h

Duración acción: 48 h

- **Warfarina**
 - Aldocumar® 1 mg
 - Aldocumar® 3 mg
 - Aldocumar® 5 mg
 - Aldocumar® 10 mg

Máxima duración: a las 72-96 h

Duración de la acción: entre 2 y 5 d

- ¿Por qué es necesaria?
- ¿Qué factores influyen en la variabilidad?
- ¿Cómo se monitoriza la repuesta?

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

INR: Razón Internacional Normalizada

ISI: Índice de Sensibilidad Internacional

- INR en **sangre venosa**: coagulómetro automatizado en Hospital (plasma).
- INR en **sangre capilar** (pulpejo del dedo): coagulómetro portátil (sangre total). ProTime utiliza una tromboplastina de sensibilidad óptima (ISI 1) y simultáneamente al procesamiento de la sangre del paciente realiza dos controles.
- **Ajuste de dosis**: dosis total semanal en mg.
- **INR estabilizado**: controles cada 5 ó 6 semanas.

Indicaciones	Duración	Rango INR
EDEV	<ul style="list-style-type: none"> •En postIQ o con otros fc de riesgo conocido: 3-4 m •Idiopática: <i>mínimo 6 m</i> •Recidivante o trombofilia: <i>indefinido</i> 	2-3
FA crónica no valvular	Con algún factor de riesgo: embolismo sistémico, ACVA o AIT previos, HTA, FEVI □, edad >75 a: <i>indefinido</i>	2-3
Cardioversión eléctrica	<i>3 s antes y 4 s después (si es efectiva)</i>	
Valvulopatía mitral	Con algún factor de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> •AI >55 mm •Trombo intracardiaco •FA •Embolismo previo <i>Indefinido</i>	2-3
Bioprótesis valvulares	3 m Si embolismo previo o FA: <i>indefinido</i>	2-3
MD con FE <25%	<i>Indefinido</i>	2-3
Prótesis valvulares mecánicas	<i>Indefinido</i>	2.5-3.5

- **Hemorragia**
- **Reacciones alérgicas: rash urticariformes**
- **Embriopatía y hemorragia intracraneal por dicumarínicos**
- **Necrosis por cumarínicos**

Absolutas

- Diátesis hemorrágicas graves
- Procesos hemorrágicos activos
- Hemorragia mayor en el último mes*
- HTA grave no controlable
- Hemorragia intracraneal reciente
- Aneurisma intracerebral
- Cirugía neurológica y algún tipo de cirugía oftálmica reciente

**reducción >2 gr Hb o que requiera IQ o localizada en retroperitoneo, intracraneal, ocular o en grandes articulaciones*

Relativas

- Retinopatía diabética
- Ulcus gastroduodenal activo
- Hemorragias graves recurrentes
- Gestación (primer TM y último mes)
- Elevado riesgo de traumatismos
- Alteraciones mentales
- Alcoholismo activo
- Problema de colaboración
- Pacientes con pronóstico vital infausto a corto plazo

- **Objetivo:** impedir la trombosis pero no inducir sangrado espontáneo.
- **Margen** entre una acción correcta y otra incorrecta muy estrecho.
- Al iniciar la TAO, **evitar dosis de sobrecarga**, dar dosis próximas a la media para evitar sobredosificación inicial y minimizar el riesgo de necrosis cutánea en pacientes con déficit de proteínas C o S.
- **Acenocumarol:** INR refleja, sobre todo, la dosis acumulada recibida los 2-4 días previos.
- **Warfarina:** reflejo de los últimos 5-7 días.

- **Alimentos ricos en vitamina K:** vegetales hoja verde (espinacas, brócoli, acelgas, coles, lechuga), algunos aceites vegetales. Evitar variaciones en la dieta. Evitar productos de herboristería.
- **Alcohol:** potencia el efecto del AO en grandes cantidades.
- **Factores específicos del paciente:** edad, peso, función hepática.
- **Diarrea.**
- Enfermedades intercurrentes, síndromes febriles, estados hipermetabólicos, descompensación enfermedad de base,...

- Por alteración de la absorción o modificación de la flora intestinal
- Por afinidad a proteínas del plasma, desplazando unión de AO a proteínas
- Por alteración de su metabolismo: inhibición o inducción citocromo P-450
- Por inhibición síntesis de factores de la coagulación
- Por incremento de su metabolismo
- Por interferencia de otras vías de la hemostasia

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON MAYOR CONSTANCIA E INTENSIDAD

Potenciadores

Analgésicos antiinflamatorios

- Ácido acetilsalicílico (dosis altas)

Antimicrobianos y antiparasitarios

- Cotrimoxazol
- Tetraciclinas
- Imidazoles (metronidazol, ketoconazol)

Hipolipemiantes

- Fibratos (efecto tardío)

Diversos

- Amiodarona (efecto tardío)

Inhibidores

- Rifampicina
- Barbitúricos
- Carbamazepina
- Fenitoína
- Colestiramina
- Colestipol
- Suplementos dietéticos que aporten vitamina K

FÁRMACOS QUE INTERFIEREN DE FORMA INCONSTANTE O CON MENOR INTENSIDAD

Potenciadores

Analgésicos antiinflamatorios

- Sulfinirazona, indometacina, naproxeno, dipironas, piroxicam

Antimicrobianos y antiparasitarios

- Macrólidos, quinolonas, isoniacida, clindamicina

Hipolipemiantes

- Simvastatina

Psicofármacos

- Antidepresivos tricíclicos, paroxetina, fluoxetina, clopromazina

Diversos

- Sulfonilureas, antiulcerosos (cimetidina, ranitidina, omeprazol), tiroxina, tamoxifeno, disulfiram

Inhibidores

- Aminoglutetimida
- Ciclosporina A
- Ticlopidina
- Ritonavir

GUÍA RÁPIDA DE ELECCIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES EN TAO

Antimicrobianos	Cardiovasculares	Analgésicos/ antiinflamatorios	SNC	Miscelánea
Aminoglicósidos Cefalosporinas Nistatina Norfloxacino Paramomicina Penicilinas	Antagonistas Ca Atenolol Digoxina Disopiramida Flecainida Furosemida IECAs Lidocaína Pravastatina	Paracetamol * Codeína Tramadol Ibuprofeno* * Diclofenaco** Nabumetona** Corticoides	Antid. Tricíclicos Inhib. Selectivos de la recaptación serotonina Benzodiazepinas Valproato Etosuximida	Almagato Ranitidina Pantoprazol Metformina Vacunación Mucolíticos ADO (salvo sulfonilureas)

* Interacción a dosis altas

* Asociar inhibidores de la secreción gástrica tipo omeprazol o pantoprazol y hasta una semana después de suspender el antiinflamatorio

- Confirmar resultado.
- Identificar causa:

<i>Disminuyen INR</i>	<i>Aumentan INR</i>
<ul style="list-style-type: none">• Olvido o dosis inferior a la prevista• Alimentación rica en vitamina K• Medicamentos inhibidores• Aumento de peso	<ul style="list-style-type: none">• Dosis superior a la prevista• Ingesta aguda de alcohol• Medicamentos potenciadores• Afectación hepática/ictericia• Diarrea• Insuficiencia cardiaca• Fiebre

- Ajustar dosis (los cambios no se reflejan hasta 24-48 h, máximo entre 72-96 h).
- Realizar control pronto.
- Administrar vitamina K₁ si fuese necesario.

- Por el médico según su propia experiencia.
- Por el médico siguiendo algoritmos.
- Autocontrol por el paciente siguiendo algoritmos.
- Por programas “expertos” que utilizan algoritmos. *Hyt exp* es un programa experto para la gestión del TAO que incorpora el algoritmo utilizado por el programa PARMA.

Ajuste de dosis para pacientes con rango de INR 2-3 (1)

INR	Dosis de Sintrom®	Control de INR
1,1-1,5	<i>Aumentar 1 mg/d la dosis del primer día Aumentar 1 mg la DTS</i>	A la semana
1,5-1,9	<i>Aumentar 0,5-1 mg la DTS Pautar la dosis mayor el primer día</i>	A las 2 semanas
2,0-3,0	<i>Sin cambios</i>	A las 4 semanas
3,1-3,5	<i>Disminuir 0,5 mg la DTS Pautar la dosis menor el primer día</i>	A las 2 semanas
3,5-4,0	<i>Disminuir 1 mg la DTS Pautar la dosis menor el primer día</i>	A las 2 semanas
4,0-6,0	<i>Suspender la dosis del primer día Disminuir 1 mg la dosis total semanal</i>	A la semana

Ajuste de dosis para pacientes con rango de INR 2-3 (2)

INR	Dosis de Sintrom®	Control de INR
6,0-8,0 Sin hemorragia significativa	<i>Suspender la dosis del primer día</i> <i>Disminuir 1-2 mg la DTS</i> <i>Pautar la dosis menor el segundo día</i> <i>Con alto riesgo de hemorragia: vitamina K₁ 1 ó 2 mg vo</i>	A la semana
8,0-10,0 Sin hemorragia significativa	<i>Suspender la dosis del primer día</i> <i>Disminuir 2-4 mg la DTS</i> <i>Vitamina K₁ 2 ó 3 mg vo</i>	A los 4 días
>10,0 Sin hemorragia significativa	<i>Interrumpir TAO</i> <i>Vitamina K₁ 3 ó 5 mg vo</i> <i>Derivar a urgencias o unidad de anticoagulación de referencia</i>	Analizar el INR con más frecuencia

Recomendaciones en hemorragias menores en pacientes en TAO

INR	Actitud terapéutica	Control de INR
Dentro del rango terapéutico	<i>Buscar lesiones locales o causas desencadenantes Mantener INR en rango inferior, modificando la DTS, si fuese necesario</i>	2 semanas
3,5-6,0	<i>Modificar la DTS</i>	1-2 semanas
6,0-8,0	<i>Suspender la dosis del primer día Disminuir 1-2 mg la DTS, pautar la dosis menor el 2º día Vitamina K₁ 1 ó 2 mg vo (dosis única)</i>	4-7 días
8,0-10,0	<i>Suspender la dosis del primer día Disminuir 2-4 mg la DTS Vitamina K₁ 2 ó 3 mg vo (dosis única)</i>	4 días
>10,0	<i>Interrumpir TAO Vitamina K₁ 3 ó 5 mg vo/iv Derivar a urgencias o unidad de anticoagulación de referencia</i>	Analizar el INR con más frecuencia

INR	Tratamiento
3.5-4.5 sin hemorragia	<i>Reducción 5% dosis</i>
4.5-6 sin hemorragia	<i>Descanso o reducción dosis primer día Reducción 5-20% dosis Acelerar el próximo control</i>
6-9 sin hemorragia	<i>Descanso dosis primer día y/o vitamina K₁ 5 mg vo Reducción 20% dosis Próximo control dentro de las dos primeras semanas</i>
>9 sin hemorragia	<i>Descanso un día y vitamina K₁ 5 mg vo o iv Reducción > 20% dosis Próximo control dentro de las dos primeras semanas</i>
Hemorragia mayor a cualquier INR	<i>Interrumpir sintrom® Vitamina K₁ 10 mg iv Plasma o complejo protrombínico</i>
Hemorragia crítica a cualquier INR	<i>Complejo protrombínico inmediato Interrumpir sintrom® Vitamina K₁ 10 mg iv</i>

¿Qué vamos a hacer de momento?

- Ir descentralizando progresivamente el control de enfermos estables y que no sean de riesgo alto.
- **Manejo de INR por encima de rango:**
 - INR 4.5-6: no tomar ese día y repetir INR *Prottime* al día siguiente.
 - INR >6: muestra de venopunción para INR al Hospital.
- Si fuese necesaria **consulta al hematólogo** se realizará entre 9:30 y 11:30 h llamando al Hospital: 942847400, extensión 7540 (secretaría del laboratorio).
- Repartir los 3 protocolos ya aprobados: hoja informativa, extracciones dentales y TAO/cirugía.