

REVISTA URUGUAYA DE

Medicina Interna

Órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

suplemento

CURSO ANUAL DE LAS CLÍNICAS MÉDICAS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS 27, 28 y 29 de octubre de 2015 - Salón de actos del Piso 19 del Hospital de Clínicas / **ANTICOAGULACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES**, Coordinador general del curso Prof. Dr. Juan Alonso Bao **Modulo 1:** Anticoagulación en el paciente con accidente cerebro vascular **Modulo 2:** Anticoagulación en el paciente con síndrome antifosfolípido **Modulo 3:** Anticoagulación en el paciente con enfermedad renal que no requiere tratamiento sustitutivo **Modulo 4:** Anticoagulación en el paciente con cáncer **Modulo 5:** Anticoagulación en el paciente con enfermedad hepática

#1

julio

2016



**REVISTA URUGUAYA
DE MEDICINA INTERNA
CONSEJO EDITORIAL****Director**

Dra. Mabel Goñi
Profesor Director Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.
Uruguay

Secretaría Científica

Dra. Mercedes Perendones
Profesor Agregado Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Cosecretaría Científica

Dr. Alvaro Danza
Profesor Adjunto Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dr. Marcelo Valverde

Profesor Adjunto Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Verónica Torres

Profesor Agregado Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR

Dra. Paola Sposito

Profesor Adjunto Clínica Médica
Facultad de Medicina. UdelaR.

Bibliotecóloga

Lic. María Noel Fontes

Diseño gráfico

Diego López Brandón

**SOCIEDAD MEDICINA INTERNA
DEL URUGUAY****Presidente**

Dr. Mario Llorens

Past-president

Dra. Mabel Goñi

Vicepresidente

Dra. Gabriela Ormaechea

Secretaria general

Dra. Andrea Vaucher

Tesorera

Dra. Rosario Rantighieri

Secretaría

Sra. Verónica Weiss

Página web

<http://www.medicinainterna.org.uy>

Responsable: Sr. Martín Soto

Revista Uruguaya de Medicina Interna está inscrita en el Ministerio de Educación y Cultura en tomo XVI fojas: 173 (Art 4to Ley 16.099) y tiene el ISSN: 2393-6797

Contacto: revistauruguayamedicinainterna@gmail.com

Revista Uruguaya de Medicina Interna es producida por la Sociedad Uruguaya de Medicina Interna. Dirección: Yaguarón 1407 apto 619, Montevideo – Uruguay. Teléfono: (005982)29002640. Correo electrónico: smiuruguay@gmail.com

Revista Uruguaya de Medicina Interna tiene como objetivo la difusión de la producción intelectual en un marco de calidad y va dirigida al cuerpo médico nacional e internacional. La revista aparece tres veces al año (abril, agosto, diciembre) y cuenta con número variable de suplementos. The journal appears three times a year (april, august, december) and variable suppl.

El Director responsable, secretarios científicos y comité de arbitraje actúan como colaboradores honorarios. La reproducción total o parcial en forma idéntica o modificada por cualquier sistema o medio electrónico no autorizada por los editores viola derechos reservados.

Curso anual de las Clínicas Médicas del Hospital de Clínicas

27, 28 y 29 de octubre de 2015

Salón de actos del Piso 19 del Hospital de Clínicas

Anticoagulación en situaciones especiales

Coordinador general del curso Prof. Dr. Juan Alonso Bao

Revisores del Suplemento: Prof. Dr. Juan Alonso
Prof. Agda. Dra. Laura Llambí

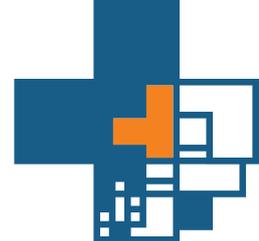
CLINICA MÉDICA "A" : Prof. Dra. Gabriela Ormaechea

CLINICA MEDICA "B": Prof. Dr. Leonardo Sosa

CLINICA MEDICA "C" : Prof. Dr. Juan Alonso Bao

Cátedras y Servicios invitados:

- Unidad de Hemostasis y Trombosis del Hospital de Clínicas. Prof. Dra. Lilián Díaz. Prof. Agda. Dra. Rosario Martínez
- Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de Clínicas. Prof. Agdo. Dr. Ernesto Cairoli
- Unidad de Enfermedades Hepáticas y Trasplante Hepático - Hospital de Clínicas y Hospital Central de las Fuerzas Armadas Dra. Solange Gerona
- Servicio de Oncología Clínica del Hospital de Clínicas. Prof. Adj. Luis Ubillos Prof. Adj. Mauricio Cuello
- Clínica Quirúrgica "B" – Prof. Agdo. Luis Cazabán
- Unidad de Ataque Cerebro Vascular del Instituto de Neurología del Hospital de Clínicas. Prof. Adj. Dr. Andrés Gaye
- Catedra de Geriatria. Prof. Agda. Ana Kmaid
- Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas. Prof. Dr. Oscar Noboa, Dra. Gabriela Otatti
- Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina Dra. Maynés López



SUMARIO

MODULO 1:

Anticoagulación en el paciente con accidente cerebro vascular 5
Coordinadora Prof. Adj. Dra. Laura Fraga

MODULO 2:

Anticoagulación en el paciente con síndrome antifosfolípido 14
Coordinador Prof. Adj. Dr. Gerardo Pérez

MODULO 3:

Anticoagulación en pacientes con enfermedad renal crónica que no requieren
tratamiento sustitutivo de la función renal 24
Coordinador: Prof. Adj. Ricardo Silvariño

MODULO 4:

Anticoagulación en el paciente oncológico:
De la evidencia a la práctica..... 38
Coordinadoras: Prof. Adj. Dra. Isabel Fernández y Cecilia Cancela,
Prof. Agda. Dra. Laura Llambí

MODULO 5:

Anticoagulación en el paciente con enfermedad hepática..... 43
Coordinadores: Prof. Adj. Dr. Marcelo Valverde, Prof. Agda. Dra. Laura Llambí

MODULO 1:

Anticoagulación en el paciente con accidente cerebro vascular

Coordinadora Prof. Adj. Dra. Laura Fraga

Antonella Pippo

Asistente Clínica Médica A, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR

Verónica Pérez

Ex Asistente. Clínica Médica A, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR

Mariane Morin

Residente Clínica Médica B, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR

Laura Fraga

Prof. Adjunta. Clínica Médica C, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR

Anticoagulación en ataque cerebrovascular cardioembólico en pacientes en ritmo sinusal

Introducción

El ataque cerebro vascular (ACV) es la principal causa de alteraciones funcionales en los individuos.⁽¹⁾ Su incidencia ha disminuido 42% en los países de primer mundo y aumentado casi un 100% en países de bajo nivel socio económico. A pesar del advenimiento de las nuevas terapias de reperfusión, la prevención permanece siendo fundamental para disminuir la carga que representa esta enfermedad. ⁽¹⁾

El 60% de los ACV **isquémicos** son causados por embolismo, dentro de estos el 14 al 30% se debe a mecanismo cardioembólico. ^(2,3)

Varias afecciones cardíacas asocian riesgo de ACV. La fibrilación auricular es la mayormente implicada, sin embargo pacientes portadores de cardiomiopatía, reemplazo valvular, infarto agudo de miocardio (IAM) reciente y foramen oval permeable (FOP) presentan cierto riesgo de ACV isquémico. ⁽⁴⁾

A continuación se expondrá la evidencia actual acerca de la incidencia del ACV isquémico y de la anticoagulación como forma de prevención secundaria en cardiomiopatía, IAM reciente con trombo en el Ventrículo Izquierdo (VI), FOP y reemplazo valvular.

Infarto agudo de miocardio y trombo ventrículo izquierdo

El IAM reciente es un factor de riesgo para ACV isquémico, se estima que 12,2/1000 pacientes que sufrieron IAM sufrirán una ACV isquémico dentro del primer mes, estos pacientes enfrentan un peor pronóstico que el resto de los pacientes con ACV.⁽⁴⁾

La formación de un trombo en el VI es unas de las complicaciones comunes del IAM, la importancia de esto radica en las eventuales complicaciones. EL 15% de los pacientes con IAM anterior desarrollarán un trombo en el VI, esta incidencia es mayor alcanzando hasta un 27% en aquellos pacientes que además tienen una FEVI inferior al 40%, 10 a 20% de estos pacientes tienen riesgo de embolizar en ausencia de anticoagulación.⁽⁵⁾ Antes del advenimiento de las terapias de reperfusión agudas, alcanzaba hasta un 50%. ⁽⁶⁾

Por lo cual la presencia de un trombo en el VI confiere un riesgo especialmente aumentado de padecer ACV. Vatikus et al en un meta análisis responde la interrogante de cuál es el impacto de la anticoagulación sistémica en la reducción del riesgo de embolización de trombo mural, y concluye que existe un descenso del riesgo de la formación del trombo en el VI y su embolización en los pacientes con IAM anterior que fueron tratados con warfarina.⁽⁷⁾ Estos resultados son concordantes con otras publicaciones internacionales observacionales.⁽⁴⁾

Restan estudios clínicos aleatorizados que evalúen la terapia antitrombótica en pacientes con IAM reciente y su efecto en la prevención en de la formación de trombo en el VI y ACV.

Según las guías de prevención secundaria de ACV de la AHA, la anticoagulación está indicada con una evidencia IC en aquellos pacientes con ACV o ataque isquémico transitorio (AIT) e IAM

complicado con trombo en el VI durante 3 meses. La evidencia es menor en pacientes con aquinesia o disquinesia anterior pero sin trombo en el VI demostrado, IIb.⁽⁵⁾

No está estipulado el tiempo de anticoagulación, el riesgo de formación y embolización es mayor a los 15 días del evento y luego va disminuyendo hasta alcanzar los 3 meses, tiempo en el cual el trombo se organiza y adhiere a las paredes del ventrículo. De presentar un trombo persistente que se confirma bajo métodos de imagen, se podrá mantener anticoagulación.⁽⁵⁾

Hasta el momento no se han realizado estudios que demuestren la seguridad y eficacia de los nuevos anticoagulantes orales.

Cardiomiopatía

La incidencia de ACV en pacientes portadores de cardiomiopatía dilatada de cualquier etiología va desde 1 a 3,9% según distintas publicaciones internacionales.⁽⁵⁾ Esta incidencia es aún mayor en ciertos casos como pacientes con: ACV o ataque cerebro vascular isquémico transitorio previo, fracción de eyección (FEVI) disminuida, Ventrículo izquierdo no compactado y cardiomiopatía peri parto.⁽⁵⁾ La cardiomiopatía restrictiva confiere un riesgo para ACV isquémico, pero el mismo es menor a la cardiomiopatía dilatada.⁽⁵⁾

Es por lo antedicho que existen publicaciones internacionales donde se evalúa la terapia antitrombótica en pacientes con Insuficiencia cardíaca con FEVI disminuida, en los cuales uno de los objetivos es valorar la tasa de embolización en pacientes bajo antiagregación, anticoagulación o ambos y ninguno ha demostrado diferencias significativas entre los grupos con distintos tratamientos o ausencia de los mismos.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Sin embargo el estudio (WARCEF) Warfarina versus AAS en pacientes con fracción de eyección disminuida (< de 35%) y en ritmo sinusal publicado en el 2012 con un total de 2306 pacientes y un seguimiento de más de 6 años (3.5 ± 1.8) tiene como objetivo contestar la pregunta de que es mejor si warfarina en dosis que lleven el INR entre 2 y 3.5 vs AAS en dosis de 325 mg día en la prevención de eventos primario compuesto - stroke isquémico- hemorragia intracerebral o muerte.- El uso de warfarina se asoció a una menor incidencia de AVC, pero los pacientes tratados con warfarina tenían más riesgo de sangrado mayor. (11) Las guías de la AHA de prevención secundaria de AIT o ACV, basándose en este estudio y en un meta análisis donde se incluyeron 3681 pacientes enrolados en 4 estudios randomizados en donde el resultado no difiere con el estudio anteriormente citado concluye que en pacientes con ACV isquémico o AIT y cardiomiopatía dilatada con FEVI < 35% o cardiomiopatía restrictiva la efectividad de la anticoagulación o antiagregación permanece incierta y la elección debe ser individualizada (Clase IIb, evidencia B)(5,12)

Tema de debate en la actualidad es la anticoagulación en pacientes portadores de Ventrículo izquierdo no compactado, las evidencias al respecto se extraen de estudios retrospectivos y de opiniones de expertos donde está recomendado anticoagular si la FEVI es menor a 40%. (13)

La anticoagulación en estos pacientes está indicada si presentan trombo en el VI en la aurícula izquierda o historia de embolización arterial, Evidencia IC.⁽⁵⁾

En la miocardiopatía no existen aún evidencias del uso de los nuevos anticoagulantes orales.

Foramen oval permeable (FOP)

No todos los estudios de casos y controles realizados para valorar asociación entre el FOP y ACV isquémico arriban a la conclusión de que estas patologías están fuertemente asociadas. El foremen oval permeable es más común en pacientes con ACV isquémico criptogenético que en la población general y la asociación de FOP con aneurisma del septo interatrial parece aumentar los riesgos.

Es más frecuente por lo anterior en pacientes con ACV isquémico menores a 55 años^(1,4). Restan estudios clínicos aleatorizados que comparen la superioridad de la warfarina a la agregación con AAS en evaluar recurrencia. Por lo anterior falta evidencia para valorar superioridad de la anticoagulación a la antiagregación en estos pacientes.

Si se reconoce una trombosis venosa profunda a nivel de pelvis o miembros inferiores de forma concomitante, la anticoagulación está aceptada.⁽⁴⁾

Reemplazo valvular

Los pacientes con válvulas mecánicas presentan riesgo tromboembólico elevado, los mismos se pueden reducir anticoagulando al paciente con antagonistas de la Vitamina K. ⁽⁵⁾ El rango de INR deseado depende de la posición de la válvula, el tipo de válvula y si el paciente presenta eventos tromboembólicos previos. Las válvulas bioprotésicas se asocian a menor riesgo tromboembólico que las válvulas mecánicas.⁽⁶⁾ Las indicaciones de anticoagulación, el INR deseado y su evidencia se exponen en la tabla adjunta.

Situación clínica	Terapéutica
Válvula aórtica mecánica AIT o ACV (previo al implante de la válvula)	Warfarina INR 2-3 IB
Válvula mitral mecánica AIT o ACV previo (previo al implante de la válvula)	Warfarina INR 2.5-3.5 IC
Válvula aórtica o mitral mecánica AIT o ACV (previo al implante de la válvula) y Bajo riesgo de sangrado	Agregar 75 - 100mg de AAS/día al tratamiento con anticoagulantes (antivitamina K) IB
Válvula mecánica AIT o ACV posterior al implante valvular y a pesar de terapia antirombótica adecuada	Aumentar a 325mg de AAS O Aumentar la dosis de antivitamina K para lograr el rango de INR IIa
Válvula bioprotésica AIT o ACV(previo al implante de la válvula)	Warfarina x 3-6 meses post reemplazo Luego AAS 75-100mg/día IC
Válvula bioprotésica AIT o ACV posterior al implante valvular y a pesar del uso de terapia antitrombótica (antiplaquetarios) adecuada	Agregar Warfarina INR 2-3 a la terapia antiplaquetaria IIb

ACV: Ataque cerebrovascular, AIT: Ataque isquémico transitorio

Tabla 1. Indicación de anticoagulación en reemplazo valvular

Bibliografía

- 1- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke [Internet]. *Stroke*. 2014. 3754-3832 p. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/STR.0000000000000046>
- 2- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;(25):382.
- 3- Arboix A AJ. Acute cardioembolic cerebral infarction: answers to clinical questions. *Curr Cardiol Rev*. 2012;(8):54.
- 4- Fisher M , McAllister M. Cardiological Aspects of Stroke Prevention. *Circ J* [Internet]. 2015;79(2):271-7. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/2/79_CJ-14-1342/_article
- 5- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [Internet]. *Stroke*. 2014. 2160-2236 p. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STR.0000000000000024>
- 6- Osheroov AB, Borovik-Raz M, Aronson D AY et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Hear J*. 2009;(157):1074-80.
- 7- Vatikus P, Barnathan E. Embolic potencial, prevention and managment of mural thrombus complicating anterior myocardial infraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):1004-9.
- 8- Cokkinos D, Toutouzas P. Antithrombotic therapy in heart failure: a randomized comparison of warfarin vs. aspirin (HELAS). *Am Hear Fail*. 1999;1(4):419-23.
- 9- Cleland J, Findlay I, Jafri S, Sutton G, Falk R, Bulpitt C, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Hear J*. 2004;148(1):157-64.
- 10- Masisie B, Collins J, Ammon S, Armstrong P, Cleland J, Ezekowitz. Randomized trial of warfarin, aspirin and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119(12):1616-24.
- 11- Pullicino P, Sacco R, Freudenberg R, Graham S, Teerlink J, Mann D, et al. Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *Cerebrovasc Dis*. 2014;38(3):176-81.
- 12- Kumar G, Goyal M. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: a meta-analysis of randomized controlles clinical. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(8):1279-87.
- 13- Oechlin E, Jenni R. Left ventricular non-compactation revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J*. 2011;32(12):1446-56.

Accidente cerebro vascular y fibrilación auricular: prevención secundaria

Dra. Ana Carina Pizzarrosa

Residente Medicina Interna
(Clínica Médica C), Hospital de
Clínicas, Facultad de Medicina,
UdelaR

Dr. Rodrigo Andrade

Asistente Clínica Médica A, Hospital
de Clínicas, Facultad de Medicina,
UdelaR

Dra. Valentina Mérola

Asistente Clínica Médica C, Hospital
de Clínicas, Facultad de Medicina,
UdelaR

Dra. María Laura Fraga

Prof. Adjunta Clínica Médica C,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente, tiene lugar en un 1-2% de la población general, aumentando su prevalencia e incidencia en la edad adulta.⁽¹⁾

Además de las repercusiones cardiovasculares de la FA, ya conocidas, esta arritmia aumenta 5 veces el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) siendo 1 de cada 5 ACV atribuible a esta arritmia.

El objetivo de esta revisión a través de historias clínicas comentadas es el abordaje de la anticoagulación en pacientes con ACV isquémico, que se presenten con FA ya conocida, es decir, el abordaje de la profilaxis secundaria en FA y ACV.

La revisión se basará en las guías de práctica clínica publicadas en la American Heart Association /American Stroke Association (AHA/ASA) y en la American College of Chest Physicians (CHEST)^(1,2)

Historia Clínica

73 años. SF. Autoválida para actividades básicas de la vida diaria

HTA, dislipémica, hipotiroides. Fibrilación auricular crónica. Sin anticoagulación. En tratamiento con AAS.

MC: Pérdida de fuerzas del hemicuerpo derecho

EA: Al despertar (hora 8) familiares notan disminución de fuerzas del hemicuerpo derecho y desviación de la mirada a la izquierda.

Ingres a Emergencia de Hospital de Clínicas hora 16.

Con planteo de ACV se solicita Tomografía de cráneo (TAC): Evidencia de signos precoces de isquemia de arteria cerebral media. (Figura 1)

Resto de la paraclínica normal



Figura 1: TAC cráneo inicial

¿Reinstala AAS? ¿Cuándo? ¿A qué dosis?

Si, se debería reinstalar AAS a dosis de 325 mg v.o lo más precozmente posible luego de descartar un ACV hemorrágico en la tomografía. (Recomendación I nivel de evidencia A, AHA/ASA y CHEST.)

En las recomendaciones de las guías AHA/ASA se afirma que: “La administración oral de aspirina (dosis inicial de 325 mg) entre 24 y 48 horas después del accidente cerebrovascular es recomendada para el tratamiento de la mayoría de los pacientes. Esta recomendación está basada en 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) : CAST (Chinese Acute Stroke Trial)⁽³⁾ y el International Stroke Trial Collaborative Group (IST)⁽⁴⁾. En el IST se demostró una significativa tendencia en la reducción de la muerte o la discapacidad cuando el tratamiento con la aspirina se inició dentro de las 48 horas del ACV.

En tanto en las recomendaciones de la CHEST se afirma: “En pacientes con ACV isquémico agudo o ataque isquémico transitorio, se recomienda la terapia temprana (dentro de 48 h) con aspirina a una dosis de 160 a 325 mg.

¿Inicia anticoagulación? ¿Con qué la inicia, cuándo y con qué dosis?

Si, se debería iniciar anticoagulación oral dentro de los primeros 14 días del evento neurológico. (Clase II, nivel de evidencia B AHA/ASA).

El uso de la warfarina es una recomendación Clase I, Nivel de Evidencia A de la AHA/ASA. La eficacia de la warfarina (con INR en rango de 2-3) para la prevención secundaria del ACV se confirmó en el ensayo europeo de fibrilación auricular, el European Atrial Fibrillation Trial.⁽⁵⁾ Este ensayo asignó al azar 669 pacientes con FA no valvular a tratamientos con warfarina (INR objetivo 3,0), 300 mg de aspirina al día, o placebo. Comparado con el placebo y la aspirina, la warfarina es más eficaz para la prevención secundaria del ACV en pacientes con FA. Se destaca además que el uso de warfarina ha demostrado ser relativamente seguro, con una tasa anual de hemorragia mayor de 1,3% en los pacientes que recibieron warfarina en comparación con el 1% de los pacientes que recibieron placebo o aspirina.

Aportando más evidencia al respecto, un meta-análisis publicado en 2007 de Hart y colaboradores⁽⁶⁾, en donde se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados desde 1996- 2007 que estudiaron el beneficio de los agentes antitrombóticos (warfarina, aspirina) en la prevención primaria y secundaria en pacientes con FA no valvular, dio como resultado una reducción global de ACV del 60% (prevención primaria y secundaria) con uso de warfarina y una reducción del 8,4% en la recurrencia de ACV con uso de warfarina. Este meta-análisis refuerza la idea de la superioridad de la warfarina sobre aspirina en la prevención del ACV en pacientes con FA no valvular.

Ambas guías- CHEST y AHA/ASA - recomiendan el inicio de la anticoagulación entre la primera y segunda semana post evento, (antes de los primeros 14 días). El inicio puede ser más precoz si el infarto tiene bajo riesgo de complicaciones hemorrágicas (pequeños infartos, sin transformación hemorrágica en neuroimagen), por el contrario se debe diferir el inicio del mismo, más allá de 14 días, si existe riesgo de complicaciones hemorrágicas: infarto extenso, HTA incontrolable, transformación hemorrágica de inicio, riesgo de sangrado.

Con respecto a los “nuevos anticoagulantes”, el inhibidor directo de la trombina: Dabigatrán y los inhibidores del factor Xa: Apixaban y Rivaroxaban, ambas guías (AHA/ASA y CHEST), recomiendan su uso en la prevención secundaria del ACV con diferentes niveles de evidencias basados en mutiles ECA.

Fármaco	Nivel de recomendación
Dabigatrán	Clase I , nivel de evidencia B (AHA) Clase 2 nivel B (CHEST)
Apixaban	Clase I Nivel de evidencia A (AHA)
Ribaroxaban	Clase I, Nivel de evidencia B (AHA)

Tabla 2. Nuevos anticoagulantes en prevención secundaria

Estos datos están basados en grandes estudios randomizados aleatorizados de los últimos años que tenían como objetivo primario el comparar la tasa de recurrencia del ACV al usar warfarina vs alguno de los nuevos anticoagulantes orales. Estos estudios son: el RE-LY⁽⁷⁾ que demostró no inferioridad del uso de Dabigatrán a dosis de 110 mg cada 12 h y superioridad a dosis de 150 mgs cada 12 horas , el ROCKET AF⁽⁸⁾ que demostró la no inferioridad del Rivaroxaban y el ARISTOTLE⁽⁹⁾ que demostró la superioridad del Apixaban. Destacamos que todos estos ECA incluyeron pacientes con ACV previo.

A modo de conclusión sobre esta pregunta y basados en la evidencia disponible: la elección del agente antitrombótico en la prevención secundaria debe ser individualizada, teniendo en cuenta numerosos factores que influyen en nuestra decisión: costo, accesibilidad, tolerabilidad, preferencia del paciente, potencial de interacciones medicamentosas, características clínicas de cada paciente (función renal, alteración hepáticas, etc.)

Si inicia anticoagulación: ¿Suspende el AAS?

Si, en esta paciente tendría indicado la suspensión del AAS

Este hecho está fundamentado en ambas guías y quizá es el punto que está más en debate.

En la nueva recomendación de la AHA se explicita que: “La combinación de la anticoagulación oral (es decir, la warfarina o uno de los agentes más nuevos) con antiagregantes no se recomienda para todos los pacientes después ictus isquémico o AIT, pero es razonable en pacientes con enfermedad coronaria clínicamente aparente, particularmente en aquellos con síndromes coronarios agudos o colocación de stent (Clase IIb; Nivel de evidencia C)”.

En cuanto a las guías de la CHEST, estas concluyen que para pacientes con FA y enfermedad coronaria estable, (definida como la ausencia de enfermedad coronaria por más de un año) se recomienda la anticoagulación solo con warfarina (Grado 2 nivel de evidencia C).

Para aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria, la guía CHEST, basada en múltiples ECA (10–13), subdivide a estos pacientes de acuerdo al riesgo embólico según es el score CHASD2-VASc en: pacientes con FA y bajo riesgo embólico (CHADS < 2) e IAM con colocación de stent recomienda doble terapia: anticoagulación y antiagregación con aspirina o clopidogrel (Grado 2 Nivel de Evidencia C).

Pacientes con FA y alto riesgo embólico (CHASD2 > 2) e IAM con colocación de stent recomienda triple terapia: anticoagulación, aspirina y clopidogrel durante tres a seis meses si se coloca un stent liberador de drogas y durante el primer mes si un estén convencional. (Grado 2 Nivel de evidencia C).

A las 48 hs se le solicita TAC cráneo de control, la cual evidencia: Isquemia aguda configurada parietal izquierda en territorio de arterial cerebral media, con transformación hemorrágica gangliobasal que determina discreto efecto de masa, con compresión de surcos y ventrículo lateral homolateral (Figura 2) Valorada por neurocirugía no se plantea sanción quirúrgica



Figura 2: TAC cráneo a las 48 hs

Ante esta nueva situación:

¿Cuándo inicia la anticoagulación?

Debido a la transformación hemorrágica que evidencia la nueva TAC cráneo, se diferiría el inicio de la anticoagulación a luego de 14 días. Ya fue analizada en la pregunta 4 la evidencia que sustenta esta opción.

Existe otra alternativa no farmacológica para pacientes que por diversas razones no pueden recibir tratamiento antitrombótico?

Si, la oclusión percutánea de la orejuela izquierda.

Esta medida consiste en el cierre percutáneo de la orejuela izquierda, ya que ese lugar es en donde más se acumularían los trombos que luego podrían embolizar. Para la guía de la AHA/ASA, está en una indicación clase IIb nivel de evidencia B, la cual se sustenta en un ECA (14) de no inferioridad que aleatorizó a aproximadamente a 700 pacientes con FA no valvular a someterse al cierre de la orejuela izquierda con el dispositivo Watchman o a recibir warfarina, con una probabilidad de no inferioridad de la intervención (cierre de la orejuela izquierda) mayor al 99%.

Conclusiones

A modo de conclusión y para resumir la extensa evidencia existente queremos transmitir algunos conceptos finales:

- La anticoagulación en prevención secundaria es una herramienta efectiva, estando recomendada en las diferentes guías de práctica clínica que abordan el tema.
- Existen diferentes fármacos aprobados para tal fin, debiendo ser la elección del mismo individualizada tomando en cuenta diferentes factores.
- El inicio de la misma, salvo contraindicaciones debe ser lo más precozmente posible, antes de los 14 días posteriores al evento.
- La terapia combinada (anticoagulación/antiagregación) tiene indicación precisa, reservada para pacientes con cardiopatía isquémica asociada, en los cuáles se realizaron procedimientos invasivos intracoronarios (Stent)
- Existen otras alternativas no farmacológicas aprobadas para pacientes que no pueden recibir antitrombóticos, como el cierre percutáneo de la orejuela izquierda.

Bibliografía

- 1- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014. 2160-2236 p.
- 2- Gordon H. Guyatt , MD, FCCP ; Elie A. Akl , MD, PhD, MPH ; Mark Crowther , MD ; David D. Gutterman , MD, FCCP ; Holger J. Schünemann , MD, PhD F; for the AC of CPAT and P of TP. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST J*. 2012;141:7-47.
- 3- Zheng-Ming Chen. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349(9066):1641-9.
- 4- Sandercock P. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
- 5- P. JK. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342(8882):1255-62.
- 6- Hart RG, Pearce L a, Aguilar MI. Annals of Internal Medicine Review Meta-analysis : Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. 2007;146:857-67.
- 7- Hickok J, Avery TR, Lankiewicz J, Gombosev A, Terpstra L, Hartford F, et al. *New England Journal*. 2014;2255-65.
- 8- Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer MD, Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey MD, Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D. PD, Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf MD, and the ROCKET AF Steering Committee for the RAI. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med [Internet]*. 2012;365(10):883-91. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:new+england+journal#2>
- 9- Hylek EM, Hanna M, Al-khalidi HR, Ph D, Ansell J, Atar D, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation , *The New England Journal of Medicine*. 2011;981-92.
- 10- Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsboll N, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2010;170(16):1433-41.
- 11- Lip GYH, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on. *Eur Heart J*. 2014;35(45):3155-79.
- 12- Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Consensus Document : Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting * Antithrombotic therapy. 2011;572-84.
- 13- Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: A North American perspective: Executive summary. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(6):522-34.
- 14- Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, Doshi SK, Sievert H, Buchbinder M, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2009;374(9689):534-42.

MODULO 2:

Anticoagulación en el paciente con síndrome antifosfolípido

Coordinador Prof. Adj. Dr. Gerardo Pérez

Selva Romero

Asistente de Clínica Médica "A",
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR.

Martín Bentancort

Asistente de Clínica Médica "C",
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR.

Síndrome antifosfolípido - generalidades

Introducción

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un desorden a nivel del sistema inmune, caracterizado por la producción de autoanticuerpos (anticuerpos antifosfolípidos) y una serie de manifestaciones clínicas que pueden ir desde la preeclampsia a la tromboembolia venosa, pasando por trombosis arteriales y de pequeños vasos.⁽¹⁾

Los primeros avances en el hallazgo de los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) se remontan a 1906, donde Wassermann et al, descubrieron que anticuerpos de pacientes con sífilis reaccionaban con antígenos de corazón bovinos, identificándose posteriormente la cardiolipina, un fosfolípido mitocondrial.⁽²⁾ Es recién a finales del siglo XX, en 1983 donde el reumatólogo Graham Hughes agrupó, las que inmediatamente se transformarían en las características de este síndrome: abortos, trombosis y anticuerpos aFL.⁽³⁾ Posteriormente en el mismo año, se describe la técnica de detección de anticuerpos anticardiolipina (aCL)⁽⁴⁾, que junto al anticoagulante lúpico (AL) y el anti-b2 glicoproteína-I (b2GPI) forman actualmente el perfil inmunológico de anticuerpos aFL.^(1,5)

¿Qué es el síndrome antifosfolípido?

El SAF es una enfermedad autoinmune sistémica, siendo la trombosis la principal consecuencia de la enfermedad. Es caracterizado por la aparición, a menudo reiterada, de trombosis venosa y/o arterial y abortos, en presencia de los anticuerpos aFL, (AL, aCL y 2GPI), pudiéndose asociar en muchos casos, trombocitopenia moderada.⁽¹⁾

Dentro de los anticuerpos aFL se reconocen diferentes niveles de riesgo, es así que el AL presenta mayor asociación con trombosis arteriales y venosas así como con complicaciones obstétricas.⁽⁶⁾ Los anticuerpos aCL presentan mayor riesgo asociado cuanto mayor es el número de determinaciones positivas. Por último el perfil autoinmune al que se le adjudica mayor riesgo es el que combina varios aFL positivos, denominado por algunos autores como SAF triple positivo por la presencia de los tres anticuerpos (AL + aCL + 2GPI).⁽⁷⁾

¿Cómo se realiza el diagnóstico?

En 1999 se realizó el documento de consenso que propuso los criterios clasificatorios preliminares del SAF, los criterios de Sapporo. Desde ese entonces, los criterios se han ido modificando hasta lograr la última clasificación diagnóstica en el año 2006, en Sydney, Australia.

Uno de los criterios clínicos centrales del diagnóstico es la trombosis vascular, dado por uno o más episodios de trombosis arterial o venosa o trombosis de pequeños vasos de cualquier órgano o tejido, confirmado por doppler o histopatología, excluyendo la vasculitis.

Un segundo criterio es la morbilidad gestacional, que se puede presentar de distintas formas. El presentar una o más muertes de fetos morfológicamente normales después de la semana gestacional 10, confirmado con ecografía o mediante el examen del feto; tener uno o más nacimientos prematuros de un feto morfológicamente normal antes de la semana gestacional 34 debido a la eclampsia, preeclampsia o causas de insuficiencia placentaria; y poseer tres o

más abortos espontáneos antes de la 10ª semana gestacional, sin anomalías hormonales ni anatómicas maternas ni paternas, con causas cromosómicas maternas excluidas.^(1,8)

Dentro de los criterios de laboratorio se debe buscar anticuerpos AL en el plasma; anticuerpos aCL (IgG o IgM), considerándose a título moderado > 40 y alto > 80, detectados mediante técnica de enzimoimmunoanálisis de adsorción (ELISA); anti 2GPI (IgG o IgM), detectados por ELISA estándar. Todos ellos en dos o más ocasiones en un intervalo mínimo de 12 semanas.

Para realizar el diagnóstico definitivo se necesita la presencia de al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio.⁽¹⁾

¿Que son los “criterios no diagnósticos” de SAF?

Hay ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio que si bien son sumamente frecuentes, no se encuentran incluidos dentro de los criterios diagnósticos de SAF, denominándose así “criterios no diagnósticos”. Se consideró que la adopción de estos fenómenos, como criterios independientes para SAF podría disminuir la especificidad del diagnóstico.⁽⁹⁾

Estos incluyen: valvulopatía, livedo reticularis, trombocitopenia, nefropatía, manifestaciones neurológicas, aCL IgA, anti-b2GPI IgA, anticuerpos antifosfatidilserina, anticuerpos antifosfatidiletanolamina, anticuerpos contra la protrombina, y anticuerpos contra el complejo protrombina fosfatidilserina (EPA / PT).

Quedan algunas interrogantes de cómo clasificar algunas situaciones clínicas, como por ejemplo aquellos pacientes con anticuerpos aFL y manifestaciones clínicas que no son criterios diagnósticos de SAF; los casos poco frecuentes que cumplen los criterios clínicos, pero dan positivo sólo a los anticuerpos que forman los no criterios de SAF. Dado que no se pueden utilizar criterios alternativos para SAF, se debe reconocer los escenarios en los que los criterios no diagnósticos están involucrados para considerar el diagnóstico individual de los pacientes.⁽⁹⁾

¿Cuáles son sus manifestaciones clínicas?

Si bien, las trombosis venosas profundas, los accidentes cerebrovasculares (ACV-AIT) y los abortos fetales son las manifestaciones clínicas más frecuentes, podemos encontrar una variada gama de alteraciones sistémicas en estos pacientes. La trombosis puede afectar a un solo vaso o presentar múltiples oclusiones vasculares que pueden ser simultáneas o separadas en el tiempo. La variación de los intervalos temporales va desde días, semanas, meses o incluso años.

EISAF puede manifestarse como pacientes “portadores” de aFL asintomáticos; SAF “clásicos” con trombosis recurrente; SAF que afectan mujeres sana con pérdida recurrente del embarazo; pacientes con presencia de aFL con manifestaciones no trombóticas (trombocitopenia, anemia hemolítica o livedo reticularis). Un bajo porcentaje puede presentarse como SAF catastrófico, una presentación clínica de alta mortalidad caracterizada por trombosis microvascular y fallo multiorgánico rápido.⁽¹⁾

Trombocitopenia

La trombocitopenia inmune es una manifestación que obliga a la toma de decisiones tanto diagnósticas como terapéuticas. Una vez descartadas las causas más comunes, se recomienda la búsqueda de los anticuerpos aFL, incluso en ausencia de otras características de SAF. En general, la trombocitopenia relacionada con los anticuerpos aFL es leve o moderada, siendo su riesgo de hemorragia mínimo a pesar de recuentos muy bajos. La literatura indica que el riesgo de trombosis aumenta en estos pacientes.^(9,10)

Manifestaciones cutáneas

La presencia de livedo reticularis es más prevalente en pacientes con SAF asociado a LES, y en mujeres. Existen estudios que correlacionan las manifestaciones cutáneas con la presencia de aCL y trombosis arterial.

Otras manifestaciones cutáneas incluyen: úlceras, generalmente dolorosas (por depósito de fibrina), lesiones pseudovasculares, gangrena digital, flebitis superficial y hemorragia subungueal.

Sistema nervioso central

El SAF presenta gran predilección por el sistema nervioso central, manifestándose no solo como afectación isquémica, sino también, con patologías neurológicas no isquémicas como corea, epilepsia, cefaleas, distonías y mielitis transversa. (11)

La obstrucción silente de los pequeños vasos cerebrales, puede desarrollar demencia vascular. El SAF puede afectar el psiquismo manifestándose mediante depresión y psicosis. (11)

Riñón

La afectación renal del SAF se presenta con la tríada de hipertensión, proteinuria e insuficiencia renal. La patogenia de la afección renal es producida por microangiopatía trombótica (trombos a nivel glomerular) y/o isquemia/infarto cortical crónico (arterioesclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular), entre otras. (12)

¿Qué es el SAF primario / secundario?

El SAF puede ser encontrado en pacientes que no tienen evidencia clínica ni de laboratorio de otra condición definible (SAF primario) o puede asociarse con otras enfermedades, principalmente el lupus eritematoso sistémico (LES), otras enfermedades autoinmunes, infecciones, drogas, y tumores malignos.

Las personas con niveles elevados de anticuerpos aFL sin evidencia clínica serológica de enfermedad autoinmune se considera que tienen SAF primario (50%). En cambio el denominado SAF secundario está asociado con otras enfermedades autoinmunes, siendo el lupus eritematoso sistémico el que se asocia más frecuentemente (20-35%).

¿Cuándo se plantea SAF seronegativo?

El término SAF seronegativo (SAF-SN) se ha acuñado para incluir a aquellos pacientes que presentan manifestaciones clínicas sugestivas de SAF, siendo la búsqueda de anticuerpos aCL, AL y anti- 2-GP1 persistentemente negativa.

No obstante deben de tenerse en cuenta distintas situaciones en las que puede existir una seronegatividad transitoria para SAF, dada por la determinación de SAF realizada durante o inmediatamente después del evento trombótico, pudiendo ser negativa debido a un "consumo" de estos aFL, así como la toma de determinados fármacos (corticoides o inmunosupresores).

En el diagnóstico de SAF la positividad de los anticuerpos aFL (aCL, anti- 2-GP1 y LA) es obligatoria, al ser negativos se adjudica el diagnóstico de SAF-SN. Estos pacientes se beneficiarían en la búsqueda de anticuerpos dirigidos contra los fosfolípidos o los cofactores de proteínas, tales como protrombina, fosfatidiletanolamina, anexina V y complejo vimentina / cardiolipina. Sin embargo, su principal desventaja es que no hay una estandarización para tales ensayos.

Existen varios estudios que comparan pacientes con SAF y SAF-SN en los que no se observa diferencias en la tasa de eventos vasculares, es decir, las características clínicas fueron similares independientemente de la presencia de aFL. (13)

Se ha hallado una sensibilidad diagnóstica del 23.5% de pacientes con SAF-SN, dado por la determinación de anticuerpos anti B2Gpl IgA e IgG e IgM, aPE y aPS/aPT.

¿Qué es el SAF catastrófico?

La variante más fulminante y rápida del SAF es el SAF catastrófico (SAFC) o síndrome de Asherson, el cual presenta una mortalidad cercana al 50%. Esta particular presentación, tiene características clínicas y criterios de clasificación específicos que incluyen: a) evidencia de afección de 3 o más órganos o tejidos; b) evolución clínica en una semana o menos; c) confirmación histopatológica de trombosis de pequeño vaso, y d) presencia de aFL. Si se cumplen los 4 criterios, el paciente se clasifica como SAFC definitivo. Existen otras combinaciones de 3 criterios o criterios incompletos (2 órganos afectados en lugar de 3, ausencia de confirmación histológica, presentación clínica en más de una semana) que dejan el SAFC en el ámbito de lo probable. (6).

Bibliografía

- 1- Gómez-Puerta J a., Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014;48-49:20-5.
- 2- Wassermann, A. Neisser ABC. Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. No 19. 1906
- 3- Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease, and the lupus anticoagulant. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983;287(6399):1088-9.
- 4- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, Patel BM, Mackworth-Young CG, Loizou S, et al. Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet (London, England).* 1983 Nov 26;2(8361):1211-4.
- 5- Ruiz-Irastorza G, Martínez-Berriotxo A, Egurbide MV. Síndrome antifosfolípido en el siglo xxi. *Med Clin (Barc).* 2009;133(10):390-6.
- 6- De Laat BH, Derksen RHWM, Urbanus RT, Roest M, De Groot PG. B2-glycoprotein I-dependent lupus anticoagulant highly correlates with thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Blood.* 2004;104(12):3598-602.
- 7- Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Irastorza G, Egurbide M-V, Garmendia M, Gabriel Erdozain J, Villar I, et al. Transiently positive anticardiolipin antibodies and risk of thrombosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2007;16(10):810-6.
- 8- Danowski A, Rego J, Kakehasi AM, Funke A, Carvalho JF De, Lima IVS, et al. Guidelines for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Rev Bras Reumatol.* 2013;53(2):184-92.
- 9- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306.
- 10- Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo M-C, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. *Autoimmun Rev. Elsevier B.V.;* 2015;14(5):401-14.
- 11- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Khamashta M a., Hughes GR V. Central nervous system involvement in the antiphospholipid (Hughes) syndrome. *Rheumatology.* 2003;42(2):200-13.
- 12- Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: Prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum.* 2004;50(8):2569-79.
- 13- Rodríguez-García JL, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia O, Khamashta M a. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called "seronegative APS"). *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):242-4.

Valoración del riesgo trombotico del síndrome antifosfolipidico

Dra. Valentina Zubiaurre

Asistente de Clínica Médica B,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. María José Cardarelo

Asistente de Clínica Médica B,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dr. Gerardo Perez

Prof. Adjunto de Clínica Médica C,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

El riesgo de trombosis en los pacientes con síndrome antifosfolipidico (SAF) depende de la combinación de varios factores clínicos e inmunológicos.

Es así que la positividad para los diferentes anticuerpos antifosfolipidicos (AAF), sus títulos y su persistencia en el tiempo, la coexistencia con enfermedades autoinmunes como el Lupus y la presencia de factores de riesgo para trombosis determinan diferentes categorías de riesgo como se ilustra en la tabla 3. ⁽¹⁾

Perfil Serológico	Perfil Clínico
Alto Riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • AL positivo • Triple positividad (AL + aCL+aB2GPI) • Títulos intermedios- altos persistentes de aCL 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de LES • Coexistencia con factores de riesgo cardiovasculares • Trombosis arterial previa • Trombosis recurrente (arterial, venoso o ambas) bajo tratamiento anticoagulante
Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
Títulos bajos o no persistentes de aCL o aB2GPI	Trombosis venosa única previa.
AL: inhibido Lúpico. aCL: anticuerpos Anticardiolipina. aB2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína-I. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.	

Tabla 3. Riesgo trombotico en el Síndrome Antifosfolipidico (modificado de (1))

Anticuerpos Antifosfolipidicos

Entre los diferentes AAF, la presencia del Anticoagulante Lúpico (AL) se asocia a mayor riesgo trombotico. Esto quedó demostrado en un estudio realizado por Urbanus et al donde se valoró la presencia de los diferentes AAF en 175 mujeres jóvenes que habían presentado ataque cerebro vascular (ACV), 205 mujeres con infarto de miocardio y 628 controles sanos. Al analizar los datos, se observó la presencia de AL en 17 % de los pacientes que presentaron ACV isquémico, 6 % en los que presentaron infarto y 4 % en el grupo control. La alta frecuencia de AL en los diferentes grupos llevó a los autores del estudio a concluir, que la presencia de AL es un factor de riesgo mayor para trombosis y que su presencia aumenta por 48 el riesgo de ACV y por 11 el de infarto de miocardio ⁽²⁾.

Así mismo se observó que la presencia de anti B2 glicoproteína I (aB2 GPI) duplicó el riesgo de ACV pero no de infarto de miocardio. ⁽²⁾

La triple positividad (Anticuerpos Anticardiolipina (aCL), aB2GPI, AL) para los AAF, mostró ser el factor de mayor riesgo trombotico, presentando riesgo de trombosis tanto venosa como arterial. ⁽³⁾ En el estudio realizado con 160 pacientes con triple positividad se observó una incidencia acumulativa de trombosis de 12 % luego de 1 año que asciende a 26 % a los 5 años y a 44,2 % a 10 años. En este grupo de pacientes se observó una alta tasa de recurrencia, observándose recurrencia de trombosis venosa en un 60 % y de arterial en un 67 % ⁽³⁾.

El riesgo de trombosis de pacientes con aCL aislados es debatido. Existe evidencia que apoya que la presencia de títulos elevados y persistentes de aCL se asocia a mayor riesgo de trombosis. Esto quedó bien demostrado en pacientes con LES ^(1,4).

Coexistencia con Lupus Eritematoso Sistémico (LES).

Los pacientes con LES presentan mayor riesgo de trombosis en comparación a la población general. Este riesgo aumenta aún más en combinación con los diferentes AAF ^(1,4). Más aún la presencia de Livedo reticularis, trombocitopenia y engrosamiento valvular en un paciente con LES podría estar relacionado con trombosis, pero esta asociación es más incierta. ⁽¹⁾

Factores de riesgo clásicos para trombosis

En los pacientes con AAF es importante despistar la presencia de otros factores de riesgo como el tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia y el uso de anticonceptivos orales (ACO). Esta coexistencia de varios factores está bien establecida que aumenta notoriamente el riesgo trombótico. ^(1, 4)

La interacción entre AAF, el tabaquismo y el uso de ACO quedó bien establecida en el estudio de Urbanus ⁽²⁾ donde el riesgo de ACV en pacientes con AL fue del doble en las pacientes fumadoras que en las no fumadoras y de 7 veces más en las consumidoras de ACO.

Valoración del riesgo trombótico en el Síndrome Antifosfolípídico Seronegativo

Como se describió previamente, la presencia de características clínicas que hagan pensar un Síndrome Antifosfolípídico pero con AAF persistentemente negativos se conoce como Síndrome Antifosfolípídico Seronegativo (SAF-SN) ⁽⁵⁾.

José Luis Rodríguez et al ⁽⁵⁾ estudiaron las características clínicas de 157 pacientes con SAF que presentaron trombosis y/o morbilidad obstétrica, 87 con SAF "clásico" o seropositivo y 67 con SAF-SN.

Al analizar los resultados, se observó que no existieron diferencias clínicas entre los dos grupos en cuanto a la frecuencia de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, ACV, accidente isquémico transitorio y de morbilidad obstétrica como aborto precoz, parto pre término y pre eclampsia.

No existieron tampoco diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de la recurrencia de la trombosis y la misma se debió en un 90 %, a la suspensión del tratamiento anticoagulante o a un INR inferior al fijado como objetivo en los pacientes que recibían warfarina. ⁽⁵⁾

A la luz de estos resultados, se plantea que el manejo clínico de los pacientes con SAF-SN y la valoración del riesgo trombótico no difieren al del SAF clásico.

Score GAPSS

En los últimos años se han desarrollado diferentes scores o tablas de riesgo a fin de crear un instrumento sencillo que pudiera ser utilizado para predecir el riesgo trombótico en cada paciente.

El score GAPSS es uno de ellos. El mismo es una herramienta de reciente desarrollo utilizada para la cuantificación del riesgo trombótico en el SAF, valorando el riesgo de trombosis o de pérdida de embarazo.

Toma en cuenta factores de riesgo cardiovascular clásicos (hipertensión, dislipemia, diabetes, tabaquismo), el perfil de AAF mediante el estudio de 5 tipos de anticuerpos antifosfolípidicos y el perfil de autoanticuerpos (ANA, ENA y anti DNA). ⁽⁶⁾

Con la combinación de todos ellos se elabora un score obteniéndose un puntaje. A mayor puntaje del score GAPSS mayor riesgo de trombosis o de pérdida de embarazo.

El mismo fue validado tanto para SAF primario como para SAF secundario, siendo este score una herramienta muy útil para la estratificación del riesgo trombótico en SAF. ⁽⁷⁾

Así mismo se observó que los pacientes con trombosis recurrente obtuvieron mayores puntajes del GAPSS ⁽⁶⁾

Si bien su uso en nuestro medio no está muy extendido, creemos que su aplicación sería de gran utilidad en la práctica clínica diaria.

Tratamiento del síndrome antifosfolípídico

El síndrome antifosfolípídico (SAF) es una trombofilia adquirida, que consiste en la presencia en sangre de títulos elevados (niveles medios o altos) y persistentes de anticuerpos antifosfolípidos (acAF): anticoagulante lúpico (AL); anticardiolipina y antibeta2glicoproteína 1, en combinación con eventos trombóticos ya sea arterial o venoso y/o morbimortalidad obstétrica. ⁽⁴⁾ El tratamiento de

la trombosis en el SAF es controvertido, este está basado fundamentalmente en anticoagulación oral (ACO) a largo plazo y cualquiera de las estrategias elegibles se enfrentaría potencialmente al riesgo de cobertura antitrombótica insuficiente o excesiva exposición a efectos secundarios importantes. Por otra parte, también hay una necesidad potencial de trombopprofilaxis primaria en individuos con acAF que aún no han sufrido ninguna trombosis. ⁽⁴⁾

El tratamiento se realiza en base al perfil de riesgo que presenta el paciente

Perfil Serológico	Perfil Clínico
Alto Riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> • AL positivo • Triple positividad (AL + aCL+aB2GPI) • Títulos intermedios- altos persistentes de aCL 	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de LES • Coexistencia con factores de riesgo cardiovasculares • Trombosis arterial previa • Trombosis recurrente (arterial, venoso o ambas) bajo tratamiento anticoagulante
Bajo Riesgo	Bajo Riesgo
Títulos bajos o no persistentes de aCL o aB2GPI	Trombosis venosa única previa.
AL: inhibido Lúpico. aCL: anticuerpos Anticardiolipina. aB2GPI: anticuerpos anti-beta2 glicoproteína-I. LES: Lupus Eritematoso Sistémico.	

Tabla 4. Riesgo trombotico en el Síndrome Antifosfolipídico (modificado de (1))

Prevención primaria:

Portadores de acAF sin LES. Se recomienda control estricto de los factores de riesgo cardiovascular en todos los individuos portadores de acAF, con un perfil de acAF de alto riesgo, independientemente de la presencia de trombosis previa. Si bien no hay ningún estudio que valore el efecto del control de los factores de riesgo cardiovascular en el riesgo de trombosis en individuos con acAF, pero dada su asociación de estos factores con eventos vasculares en la población general, la recomendación de un manejo adecuado de la hipertensión, la obesidad, la dislipemia, la cesación del consumo de tabaco y la terapia con estrógeno se justifica en estos pacientes. Se recomienda que estos pacientes reciban trombopprofilaxis con dosis habituales de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en situaciones de alto riesgo, como cirugía, inmovilización prolongada y el puerperio. Recomendación 1C ⁽⁴⁾ El riesgo de trombosis en individuos sanos con acAF como hallazgo incidental parece bajo; aunque se cree que individuos sin LES con acAF con perfil de alto riesgo y sin trombosis previa, y que asocian otros factores de riesgo cardiovascular, se encuentran en riesgo de sufrir eventos vasculares en la evolución, por lo tanto se beneficiarían de recibir trombopprofilaxis a largo plazo con dosis bajas de AAS. Recomendación 2C. En contraposición con lo antes dicho, el ensayo clínico APLASA, realizado en una población mixta de personas con y sin enfermedad del tejido conectivo, no encontró diferencias entre el placebo y dosis bajas de AAS. Con base en esta evidencia, la trombopprofilaxis universal con AAS no se puede recomendar para todos los portadores asintomáticos de acAF. ⁽⁴⁾

Portadores de acAF y LES: es bien sabido que la concomitancia de LES y acAF aumenta el riesgo de trombosis, observándose las más altas tasas de eventos tromboticos en este subgrupo de pacientes. Se ha demostrado que el SAF en pacientes con LES aumenta el daño irreversible de órgano blanco y disminuye la supervivencia, por lo tanto se sugiere la detección de acAF en estos pacientes debido a su importancia pronóstica y en vistas a indicación de trombopprofilaxis primaria. Por lo antes dicho se recomienda que los pacientes con LES y AL positivo o ACL persistente a títulos altos o medios reciban trombopprofilaxis primaria con hidroxiclороquina (recomendación 1B) y dosis bajas de AAS (2B recomendación). ⁽¹⁾Varios estudios apoyan el uso de antimaláricos como la hidroxiclороquina en pacientes con LES y SAF debido a sus propiedades antitrombóticas, disminuye el daño y aumentan la sobrevida con poca toxicidad asociada.

Prevención secundaria:

Se recomienda que los pacientes con cualquier trombosis arterial o venosa y acAF que no cumplen los criterios para SAF deban manejarse de la misma manera que los pacientes acAF negativos con eventos tromboticos similares. Recomendación 1C. Una revisión sistemática

avala esta recomendación basada en que las tasas de trombosis en este subgrupo de pacientes son similares a los de la población general.

Pacientes con SAF definido y primer evento trombotico venoso:

Se recomienda que los pacientes con SAF definido y un primer evento trombotico venoso reciban tratamiento anticoagulante oral con Warfarina con INR objetivo entre 2-3. Recomendación 1B. Para los pacientes con SAF definido que se presentan con tromboembolismo venoso no recurrente, la anticoagulación estándar con INR objetivo entre 2,0-3,0 es eficaz en la prevención de nuevos eventos, mientras que la anticoagulación de mayor intensidad no se ha demostrado reduzca la tasa de recidivas en dos ensayos controlados aleatorios.

Pacientes con SAF definido y primer evento trombotico arterial.

Los pacientes con SAF definido y trombosis arterial deben ser tratados con Warfarina INR objetivo > 3.0 o INR entre 2-3 y tratamiento antiagregante concomitante. No existe consenso en cuanto al tratamiento en este subgrupo de pacientes.

Una revisión sistemática ha llegado a la conclusión, con base en estudios observacionales, que los pacientes que cumplan los criterios para SAF con trombosis arterial o eventos tromboticos recurrentes se encuentran en un alto riesgo de recurrencia cuando son tratados con anticoagulación oral a un objetivo de INR 2.0-3.0, mientras que la tasa de trombosis recurrente fue baja cuando el INR se encontraba entre 3-4, y la mortalidad debida a hemorragia fue mucho menos frecuentes que las muertes debidas a trombosis recurrente.

Varios estudios observacionales publicados después de 2007 apoyan estas conclusiones. La mayoría de los estudios publicados coinciden en que los pacientes con trombosis recurrente tenían como antecedente una trombosis arterial previa, siendo este antecedente un fuerte predictor de recurrencia arterial, y en todos ellos el INR era menor de 3.0 al momento de la trombosis. La estimación del riesgo de sangrado debe ser individualizada en cada paciente antes de indicar terapia anticoagulante de alta intensidad (INR>3) o combinada (Anticoagulación con INR 2-3 y dosis bajas de AAS). El riesgo de los principales sangrados aumentan con el aumento del INR; Sin embargo, la relación no es lineal ⁽¹⁾ con un fuerte incremento en el INR> 4.0-5.0. La terapia con AAS concomitante duplica el riesgo de sangrado en pacientes tratados con anticoagulantes orales. Una dosis de AAS de 100 mg / día es más seguro que dosis más altas. Edad más de 75 años, antecedente de hemorragia severa, polifarmacia, la educación insuficiente sobre el tratamiento anticoagulante, la malignidad y la presencia de leucoaraiosis todos se han relacionado con una mayor frecuencia de hemorragias.⁽⁴⁾ Por otra parte no hay consenso en cuanto a la mejor terapia en pacientes con SAF y accidente cerebrovascular. Algunos autores están de acuerdo en que la terapia más intensa, como la anticoagulación oral con Warfarina INR superior a 3,0 o terapia combinada INR 2.0- 3.0, y dosis bajas de aspirina debe indicarse. Por otro lado otros autores creen que otras opciones, terapia antiagregante en monoterapia o Warfarina INR 2.0-3.0 son alternativas igualmente válidas.^(4,1) Pacientes sin LES con un primer ACV no cardioembólico, con perfil de acAF de bajo riesgo y la presencia de factores desencadenantes reversibles, podrían ser considerados candidatos a tratamiento antiagregante.

Escenario clínico	Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> Paciente con SAF y un primer evento venoso 	<ul style="list-style-type: none"> Warfarina con rango 2-3
<ul style="list-style-type: none"> Paciente con SAF y trombosis arterial 	<ul style="list-style-type: none"> Warfarina con rango de INR >3 * o la combinación de AAS 100 mg/día más warfarina con rango de INR 2-3
<ul style="list-style-type: none"> Paciente no LES con primer evento de stroke arterial, perfil serológico de acAF de bajo riesgo y factores predisponentes reversibles 	<ul style="list-style-type: none"> Antiagregantes plaquetarios
<ul style="list-style-type: none"> Paciente con trombosis venosa o arterial que no cumple los criterios de laboratorio para SAF 	<ul style="list-style-type: none"> Manejo igual que la población gral con trombosis venosa o arterial
SAF: Síndrome antifosfolípido, acAF: Anticuerpos antifosfolípidicos, LES: Lupus Eritematoso Sistémico ,INR: International Normalized Ratio	

Tabla 5. Recomendaciones de tratamiento para pacientes con acAF y trombosis (modificado de (1))

Duración del tratamiento

Se recomienda la terapia antitrombótica indefinida en pacientes con SAF y trombosis arterial o venosa. Recomendación 1C. La presencia de acAF aumenta al doble el riesgo para la enfermedad tromboembólica recurrente. Como se mencionó anteriormente, este riesgo es mayor en los pacientes con AL positivo y es particularmente alta en los pacientes con “triple positividad”. En los casos de primer evento venoso, perfil acAF de bajo riesgo y un factor precipitante conocido transitorio, la anticoagulación podría limitarse a 3-6 meses. La gravedad del cuadro clínico depende del perfil de acAF, y de la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular, lo que conlleva una amplia variedad clínica lo que dificulta la unificación de recomendaciones terapéuticas. Por lo antes dicho se requiere de estudios controlados que tengan en cuenta los diferentes subtipos clínicos y la contribución relativa de las diferentes variables. Las recomendaciones actuales se basan en un pequeño número de ensayos clínicos de estudios observacionales, muchos de los cuales son retrospectivos. Los fármacos antitrombóticos clásicos, principalmente antagonistas de vitamina K y AAS, siguen siendo la piedra angular del tratamiento del SAF. La estratificación del riesgo trombótico es útil para ajustar la intensidad del tratamiento en función del riesgo potencial y la gravedad de las manifestaciones clínicas. En consecuencia, los pacientes con un perfil más severo deben recibir un tratamiento más intensivo.

A continuación se presenta la tabla con recomendaciones en cuanto a la duración del tratamiento.

Perfil de Riesgo	Factor de riesgo reversible	
	SI	NO
Bajo	3 a 6 meses	Indefinido
Alto	Indefinido	Indefinido

Tabla 6. Duración de la anticoagulación en los pacientes con SAF y trombosis venosa de acuerdo al perfil de riesgo individual y la presencia de factores de riesgo reversible. (Modificado de (1))

SAF refractario

Se define como SAF refractario si los pacientes desarrollan trombosis recurrente mientras reciben tratamiento anticoagulante estando en rango terapéutico (INR objetivo). Actualmente, no existen estudios que evalúen específicamente el tratamiento óptimo de estos casos refractarios. En pacientes con trombosis venosa recurrente a pesar de mantener un rango de INR de 2.0 a 3.0, aumentar el rango objetivo de INR de 3.0 a 4.0 se podría considerar si el riesgo de hemorragia es aceptable. En los raros casos de pacientes con trombosis recurrente a pesar de mantener un rango de INR de 3-4, opciones alternativas deben ser consideradas. La adición de hidroxycloquinina a la Warfarina es obligatoria en pacientes con SAF secundario a LES debido a sus propiedades antitrombóticas y su impacto en la supervivencia. Sin embargo, si la hidroxycloquinina sería eficaz en pacientes sin LES con SAF sigue siendo una cuestión sin resolver. El efecto pleiotrópico de las estatinas puede apoyar su uso en combinación con Warfarina o AAS, especialmente en presencia de factores de riesgo cardiovasculares coexistentes. Los nuevos anticoagulantes como los dirigidos contra el factor Xa o inhibidores del factor IIa pueden ser una alternativa para los pacientes en los que la Warfarina se considera ineficaz o insegura. ^(4; 1)

Nuevos anticoagulantes

Los nuevos anticoagulantes tienen algunos beneficios en comparación con la warfarina, en cuanto a dosis fija con efectos previsible, no modificación de su concentración en sangre en relación con los alimentos o la ingesta de alcohol, no requerimiento de monitoreo de laboratorio, y el menor número de interacciones farmacológicas, lo que deviene en mejor calidad de vida para los pacientes. Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban, y Dabigatrán en base a ECA han demostrado eficacia y seguridad comparable a warfarina en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. En estos estudios un pequeño porcentaje de pacientes tenían acAF pero no fueron claramente documentados, por lo tanto los resultados no pudieron ser extrapolados.

Rivaroxaban fue seleccionado para el protocolo del ensayo RAPS. El objetivo principal es demostrar, en pacientes con SAF trombótico con o sin LES, que la intensidad de la anticoagulación alcanzada con Rivaroxaban no es inferior a la de la warfarina. Los objetivos

secundarios son para comparar las tasas de trombosis y hemorragias recurrentes, y la calidad de vida en pacientes con Rivaroxaban.

RAPS es un ensayo de fase II / III de no inferioridad prospectivo, aleatorizado y controlado en pacientes con SAF trombóticos, con o sin LES, que actualmente reciben tratamiento con warfarina.⁽⁸⁾

Bibliografía

- 1- Les I, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. Intensity and Duration of Anticoagulation Therapy in Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:339-347.
- 2- Urbanus R, Siegerink B, Roest M, Rosendaal, F, de Groot, Algra, A et al. Antiphospholipid antibodies and risk of myocardial infarction and ischaemic stroke in young women in the RATIO study: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 2009; 8(11), 998-1005.
- 3- Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2009; 8(2), 237-242.
- 4- Ruiz-Iratorza G, Cuadrado M J, Ruiz-Arzuza I, Brey R, Crowther M, Derksen, R. et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus*, 2011; 20(2), 206-218.
- 5- Rodriguez-Garcia J L, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Sanna G, Ateka-Barrutia, Khamashta et al. Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS'). *Annals of the rheumatic diseases*, 2012; 71(2), 242-244.
- 6- Sciascia S, Sanna G, Murru, V, Roccatello D, Khamashta M. A, Bertolaccini, M. L. The global antiphospholipid syndrome score in primary APS. *Rheumatology*, 2014; keu307.
- 7- Sciascia S, Sanna G, Murru V, Roccatello D, Khamashta M. A., Bertolaccini, M. L. GAPSS: the global anti-phospholipid syndrome score. *Rheumatology*, 2013; kes388.
- 8- Cohen H, Doré C. J, Clawson S, Hunt BJ, Isenberg D, Khamashta M et al. Rivaroxaban in antiphospholipid syndrome (RAPS) protocol: a prospective, randomized controlled phase II/III clinical trial of rivaroxaban versus warfarin in patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without SLE. *Lupus*, 2015; 0961203315581207.

MODULO 3:

Anticoagulación en pacientes con enfermedad renal crónica que no requieren tratamiento sustitutivo de la función renal

Coordinador: Prof. Adj. Ricardo Silvariño

Natalia Bernardi

Asistente de Clínica Médica*

Paula Chalart

Asistente de Clínica Médica*

Carolina De los Santos

Asistente de Clínica Médica*

Gabriela Dos Santos

Residente de Clínica Médica*

Maynés López

Profesor Adjunto de Clínica Médica*

Gabriel Mellerio

Residente de Clínica Médica*

Luciana Silvera

Residente de Clínica Médica*

Pablo Solari

Asistente de Clínica Médica*

Soledad Sosa

Asistente de Clínica Médica*

Tania Stapff

Residente de Clínica Médica*

Sergio Vedia

Residente de Clínica Médica*

*Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UdelaR.

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un importante problema de salud pública que puede afectar en sus diferentes estadios a un grupo próximo al 10 % de la población⁽¹⁾. Supone una elevada morbilidad y mortalidad, así como un importante consumo de recursos al sistema de salud. El desarrollo de estrategias para diagnosticar precozmente la ERC, enlentecer su progresión, y realizar una adecuada y oportuna sustitución de la función renal, ha permitido que la supervivencia y calidad de vida de los pacientes afectados sea superior a la registrada en décadas previas⁽²⁾. Este aumento en la supervivencia, asociado a la morbilidad cardiovascular incrementada que tienen los pacientes con ERC determina que la necesidad de anticoagulación y trombotoprofilaxis se presente con frecuencia en la práctica clínica.

El objetivo del presente artículo es esquematizar algunos aspectos de relevancia clínica que deben ser considerados al definir la indicación de anticoagulación o trombotoprofilaxis en pacientes con ERC. No se abordarán los aspectos vinculados a la anticoagulación en el contexto de la hemodiálisis u otras técnicas de depuración extracorpórea por ser éstas de manejo exclusivamente nefrológico.

El filtrado glomerular como factor limitante: ¿Medir filtrado o estimarlo por fórmula?

Sin lugar a dudas el factor limitante a la hora de tomar decisiones terapéuticas en el paciente con enfermedad renal, es conocer el filtrado glomerular. La medición exacta de la función renal a través de la medida del filtrado glomerular (FG), ha sido y continúa siendo un desafío de la nefrología clínica. El valor de creatinina plasmática (Cr(p)) se ha utilizado tradicionalmente para estimar el FG y en función de ello definir la presencia de enfermedad renal y su estadio. Si bien es una prueba simple, presenta importantes variaciones interindividuales y depende de multiplicidad de factores entre los que cuentan: edad, género, etnia y masa muscular entre otros. En la figura 3 se esquematizan algunos factores que influyen en el valor de creatinina plasmática de forma independiente al FG. Así, ante situaciones de atrofia muscular extrema, caquexia, enfermedad hepática, e incremento en la secreción tubular, el valor de Cr(p) puede estar disminuido independientemente de la situación del FG. Lo opuesto sucede en individuos con aumento de la masa magra, hemoconcentración y consumo de fármacos que disminuyen la secreción tubular de creatinina⁽³⁾. Estas limitaciones, hicieron necesario buscar métodos más eficaces para estimar el FG.

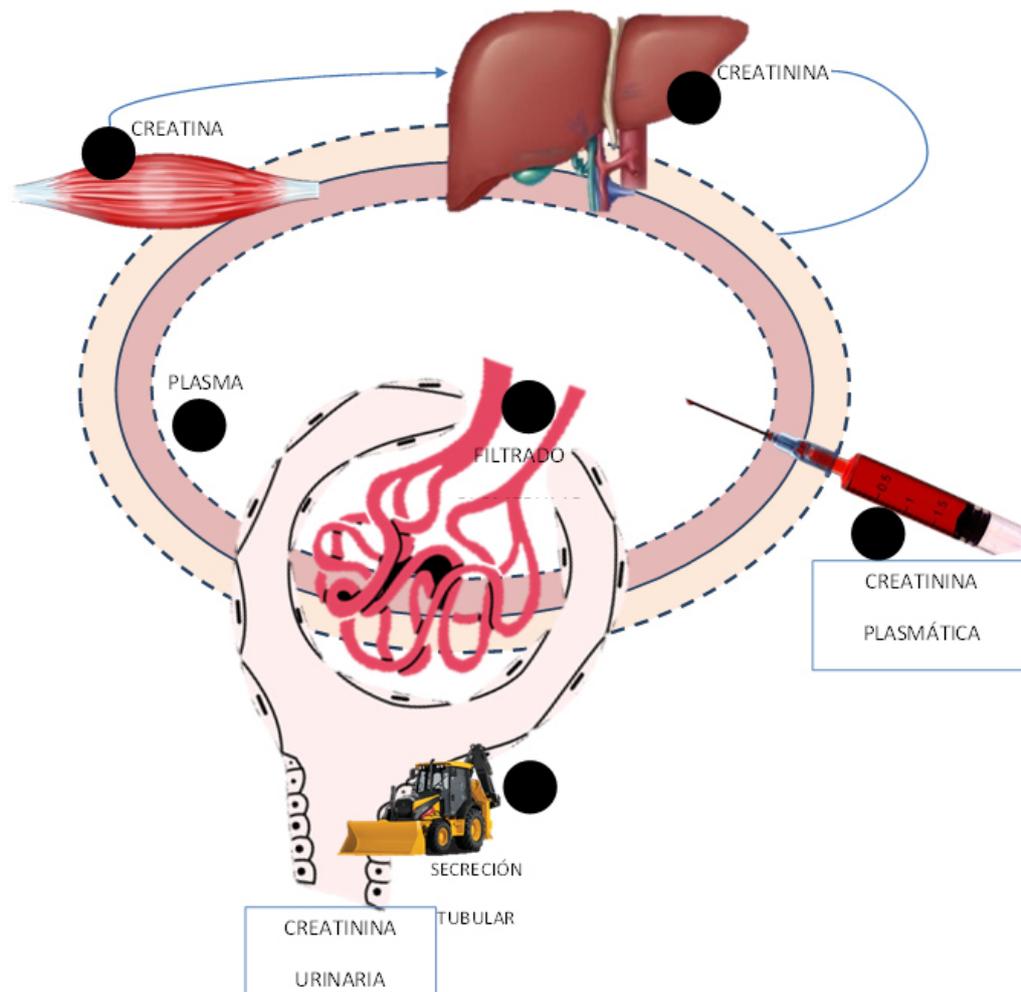


Figura 3: Factores que inciden en el valor de creatinina plasmática de manera independiente al filtrado glomerular.

La creatinina se sintetiza en el hígado (2) a partir de la creatina de origen muscular (1). Una vez en el plasma (3) es eliminada principalmente por filtración glomerular (5) y secreción tubular (4). La concentración de creatinina plasmática (6) depende entonces de factores vinculados a su producción (masa muscular, indemnidad hepática), factores vinculados a su distribución como contracción y expansión plasmática (líneas punteadas), y factores vinculados a su eliminación, principalmente filtración glomerular y secreción tubular.

El aclaramiento de inulina es un método más exacto para estimar el filtrado. La inulina cumple con las características óptimas, dado que es una sustancia que no se une a proteínas, se filtra fácilmente en el glomérulo, no es secretada a nivel tubular y es fisiológicamente inerte. Sin embargo su medición en la práctica clínica es muy engorrosa y presenta limitaciones vinculadas a su alto costo, entre otros, para el uso rutinario. El aclaramiento de creatinina es la metodología más utilizada en la práctica clínica, si bien presenta también algunas limitaciones principalmente vinculadas a situaciones en que hay modificaciones de la secreción tubular como la ERC, permite una aproximación bastante adecuada al FG real. Con el objetivo de simplificar y universalizar la definición de ERC así como estadificar de forma operativa a los pacientes que la padecen, surgen a iniciativa de la National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI), las fórmulas de estimación del FG basadas en los valores de creatinina sérica⁽⁴⁾. La primera fórmula utilizada fue Cockcroft-Gault, creada en 1976. Considera variables, como edad, peso, talla y creatinina⁽⁵⁾. En la población estudiada para su validación se involucraron mayoritariamente hombres hospitalizados con algún grado de ERC y solo nueve pacientes mujeres. Es una fórmula que tiene trayectoria, y la Food and Drug Administration (FDA) la aprueba para estimar el FG a la hora de utilizar múltiples fármacos que requieren ajustes al mismo. Presenta sin embargo algunas limitantes, tales como sobreestimar el FG en pacientes con valores elevados de creatinina y requerir para su cálculo el peso y la talla, variables no siempre de fácil acceso para los laboratorios que realizan las mediciones⁽⁶⁾. La fórmula derivada del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) surge de un ensayo multicéntrico que involucro 1628 pacientes mayores de 18 años con algún grado de enfermedad renal, en quienes se estaba estudiando la influencia del control estricto de presión arterial y dietas restrictas en proteínas, en la progresión de la enfermedad renal⁽⁷⁾. En múltiples trabajos, presentó resultados comparables al gold standard. Incluye cuatro variables (edad, sexo, creatinina sérica y raza), modificando la ecuación según sean pacientes de raza blanca o afrodescendientes. Fue validada en poblaciones de pacientes con nefropatía diabética, americanos y africanos con nefropatía por otras causas y en receptores de trasplante renal. No fue validada en menores de 18 años, mujeres embarazadas, mayores de 70 años y grupos raciales diferentes a los americanos y africanos. Tampoco se validó en pacientes con pesos extremos (obesidad o desnutrición). De los diferentes ensayos de validación surge que en FG mayores a 60 ml/min/1,73m presenta una tendencia a subestimar el

FG, lo que determina en oportunidades derivaciones innecesarias al nefrólogo, subtratamiento con algunos fármacos y privación de estudios diagnósticos⁽⁸⁾. El grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) validó en 2009 una nueva ecuación para estimar el FG, desarrollada a partir de una población de 8.254 individuos que incluye como variables creatinina sérica, edad, sexo y raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de creatinina. Los resultados de esta ecuación, según los autores, son más exactos y precisos que los de la ecuación MDRD, en especial para valores de FG mayores de 60 ml/min/1,73 m² en un grupo de 3.896 individuos⁽⁹⁾. Posiblemente una falencia relevante de esta fórmula es la escasa representación de pacientes añosos en su validación⁽¹⁰⁾. En las guías KDIGO 2012 se recomienda la fórmula CKD-EPI de elección para la estimación del FG⁽⁴⁾.

De lo analizado se desprende que el uso de las fórmulas para estimar el FG previo a la toma de decisiones en lo que refiere a indicar anticoagulación y/o tromboprofilaxis es una herramienta adecuada. Al momento de optar por una fórmula, la evidencia actual sugiere que el uso de CKD-EPI parece ser lo más apropiado. En aquellas situaciones en que los valores de creatinina plasmática pueden estar influidos de forma significativa por variables extras al FG, en situaciones en que las fórmulas de estimación del FG han mostrado falencias (etáreas, étnicas, raciales, FG extremos) o en escenarios en que las fórmulas de estimación del FG no se han validado (edades extremas, vegetarianos estrictos, comorbilidades graves) puede estar indicada la solicitud de un clearance de creatinina medido.

El riñón en la farmacocinética de la anticoagulación

En la cascada de la coagulación existe una fase inicial, otra de amplificación y la última de propagación (figura 4). Los anticoagulantes actúan en diferentes etapas de esta cascada. Se analiza a continuación la farmacocinética de los anticoagulantes empleados más frecuentemente en la práctica clínica.

Warfarina. Es un fármaco que inhibe la acción de la vitamina K, impidiendo la formación de factores activos de la coagulación II, VII, IX y X (vitamina K dependientes) en el hígado. Hay una inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K. La acción completa de la warfarina ocurre cuando se inhibe la totalidad de factores k-dependientes, proceso que ocurre con diferente velocidad para cada factor. No tiene un efecto trombolítico directo, por lo que sólo puede limitar la extensión de los trombos existentes. Se administra por vía oral y se absorbe rápida y completamente. Alcanza sus concentraciones plasmáticas máximas en 1-9 horas luego de la administración. El volumen de distribución se aproxima al espacio albuminar y más del 97% de fármaco total se une a las proteínas, siendo activo sólo el fármaco libre. La eliminación es casi exclusivamente por metabolismo hepático a través del sistema citocromo P450. Debe realizarse un control estricto de rango por control del ratio internacional normalizado (INR), debiendo alcanzar el rango objetivo según la indicación para la que se utiliza. Tiene como ventaja el contar con un antídoto (vitamina K), que puede ser administrada por vía intramuscular, intravenosa u oral⁽¹¹⁾⁽¹²⁾.

Dabigatrán. Es un potente inhibidor directo competitivo y reversible de la trombina (factor IIa), que impide la conversión de fibrinógeno a fibrina y así la formación de trombos. Guarda relación entre su concentración plasmática y el grado de efecto anticoagulante. Se administra por vía oral como profármaco (etexilato de dabigatrán). Presenta una baja biodisponibilidad (6.5%) y una vida media de 11 horas. Su eliminación es renal mayoritariamente (80%), por lo que requiere ajustes en función del peso corporal y el filtrado glomerular. Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada y está contraindicado en pacientes con FG < a 30 ml/min. No existen tests de monitorización rutinaria de su acción, y no existe antídoto⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Rivaroxabán. Es un inhibidor directo, selectivo, competitivo y dosis dependiente del factor X activado, indispensable para la activación del factor II de la coagulación. Modifica el tiempo de protrombina. Se administra por vía oral con una biodisponibilidad de 80 a 100%, independientemente de las condiciones de ayuno. Alcanza concentraciones máximas a las 2-3 horas. No requiere ajustes de dosis por peso corporal ni edad. Tiene una vida media entre 7 a 11 horas. Se excreta por vía renal (66%) y biliar (28%). Presenta riesgo de hemorragia, por lo que se debe tener precaución en la insuficiencia renal moderada a grave y en insuficiencia hepática moderada. Actualmente se pueden determinar sus niveles mediante medición de anti-Factor Xa cuantitativo calibrado, método no utilizado aún como control de rutina. Está en desarrollo su antídoto, un agente procoagulante específico, el complejo de protrombina (CCP)⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Heparina sódica. Es un mucopolisacárido (glucosaminoglicano) sulfatado, formado por cadenas con un peso molecular medio. Inhibe la trombina, potenciando la antitrombina (inhibidor fisiológico), que actúa fundamentalmente sobre la trombina (IIa) y el factor Xa. Impide

la activación de los factores V y VIII inducida por trombina. De este modo impide la formación de fibrina por activación del fibrinógeno por la trombina. Tiene una gran variabilidad en la respuesta anticoagulante. Alarga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), estableciéndose usualmente como objetivo de anticoagulación un alargamiento de entre 1,5 y 2,5 veces los valores normales. Se administra por vía intravenosa o intraarterial con una biodisponibilidad del 100%, mostrando su actividad anticoagulante de manera inmediata. La unión a proteínas plasmáticas es alta, por lo que puede desplazar a otros fármacos de su unión a proteínas, potenciando su acción. Tiene una vida media variable y dosis dependiente, que va desde 30 minutos a 2,5 horas. Es de eliminación renal, generalmente en forma de metabolitos(15).

Enoxaparina. Es una heparina de bajo peso molecular, con elevada actividad anti-Xa y débil actividad anti-IIa o antitrombínica. Presenta actividad antitrombótica por actividad sobre el factor antitrombina III (ATIII). Esta actividad es dependiente de otros factores de coagulación: factor VIIa, liberación reducida del factor de von Willebrand (vWF). Existe un riesgo de trombocitopenia inducida por heparina, que puede presentarse entre el día 5 y el 21 de inicio del tratamiento, por lo que debe hacerse un recuento de plaquetas antes del inicio y regularmente durante el tratamiento, considerándose este diagnóstico frente a un descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial).

Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad casi completa. Presenta actividad anti-Xa y anti-IIa. Tiene una concentración plasmática máxima en 3 a 5 horas de su administración, con una vida media de 4 horas cuando es por dosis única, y 7 horas cuando es en dosis repetida. Su eliminación es primariamente renal (en un 80%) y secundariamente biliar (en un 20%). Existe relación lineal entre el FG y la eliminación renal(16)(17).

Fondaparinux. Es un inhibidor sintético y selectivo del factor X activado (Xa). La neutralización del factor Xa interrumpe la cascada de coagulación e inhibe la formación de trombina y el desarrollo de trombos. No inactiva la trombina (factor II activado) y no posee efectos sobre las plaquetas. No afecta los tests plasmáticos de coagulación rutinarios, ni el tiempo de sangrado ni la actividad fibrinolítica. Como ventaja, no produce reacciones cruzadas con sueros de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Fondaparinux es de administración subcutánea, con una biodisponibilidad de 100%. Alcanza su concentración plasmática máxima a las 2 horas de su administración. Se une solamente a la antitrombina III, sin hacerlo con otras proteínas plasmáticas. No inhibe el citocromo P450, por lo que no genera interacción con otros medicamentos como sucede con otros anticoagulantes. Su vida media de eliminación es de 17 horas en jóvenes y 21 horas en pacientes de edad avanzada. Se excreta 64-77 % por vía renal. Tiene una vida media residual de 29 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada y de 72 horas en pacientes con insuficiencia renal grave (17,18).

Nadroparina. Es una heparina cálcica de bajo peso molecular obtenida por despolimerización de la heparina estándar. Presenta una elevada actividad anti-Xa y una baja actividad anti-IIa. Retarda la generación de trombina y neutraliza la trombina ya formada. Tiene mayor actividad fibrinolítica frente a la heparina estándar y menor interacción con las plaquetas. No modifica los tests comunes de la coagulación. Tiene menor unión a las células endoteliales, lo que prolonga su vida media y la actividad anti-Xa plasmática. Se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad prácticamente completa (98%). Tiene excreción principalmente por vía renal. Presenta un pico plasmático máximo a las 3 horas de su administración y una vida media de eliminación de 8-10 horas. La actividad anti-Xa persiste durante 18 horas después de la administración. En la insuficiencia renal requiere reducción de dosis dado que la eliminación de la actividad anti-Xa es más lenta(16,17).

En la tabla 7 se esquematiza el porcentaje de excreción renal de los diferentes anticoagulantes y las precauciones a considerar en pacientes con ERC.

	Warfarina	Rivaroxaban	Dabigatrán	HBPM
Excreción renal	Mínima	66%	80%	80%
Precauciones en pacientes con ERC	No requiere ajuste, sí control con INR	Contraindicado en FG < 30 ml/min	Contraindicado en FG < 30 ml/min	Requiere ajuste al FG
ERC: enfermedad renal crónica. FG: filtrado glomerular. HBPM: heparina de bajo peso molecular				

Tabla 7. Porcentaje de eliminación renal de diferentes anticoagulantes y precauciones de administración en pacientes con ERC

Riesgo trombótico en pacientes con ERC: ¿qué factores lo determinan?

El riesgo de trombosis, usualmente está incrementado en todos los estadios de la ERC.

En etapas tempranas y principalmente en quienes asocian factores de riesgo cardiovascular, este riesgo se vincula a la microalbuminuria persistente que refleja en este grupo la severidad del daño endotelial(19).

Las trombosis arteriales ocurren con mayor frecuencia en arterias cerebrales, coronarias o retinianas. Son en general consecuencia de aterosclerosis difusa vinculada a la sumatoria de factores de riesgo vascular (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, obesidad), más prevalentes en los pacientes con ERC que en la población general(19).

Las trombosis venosas son también más frecuentes en este grupo. El riesgo y la mortalidad relacionada a tromboembolismo pulmonar (TEP) en pacientes con ERC es mayor comparado con pacientes sin ERC. Este riesgo aumenta de manera progresiva cuando el FG cae por debajo de 75 mL/min/1.73 m². Según los datos de la literatura 35%-45% de pacientes FG reducido experimentan un evento tromboembólico venoso durante la hospitalización por cualquier causa(20). Si bien en estos estudios predominan pacientes añosos y con un score APACHE II elevado, esta prevalencia de eventos tromboembólicos supera por mucho a la de la población general(21).

El sistema de la coagulación esta profundamente modificado durante la ERC, estando involucrados en esa modificación sus distintos componentes: cascada de la coagulación, plaquetas y endotelio vascular. Los cambios en la cascada de la coagulación determinan un incremento en los niveles de fibrinógeno, factor tisular (FT), factores XIIa y VIIa, factor VIII, complejo proteína C activado, complejo trombina-antitrombina, D-dímeros, fragmentos 1+2 protrombina. Asimismo generan una disminución en la actividad de la antitrombina(22). Por otra parte, la actividad plaquetaria esta incrementada a consecuencia de la reducción en los niveles de sustancias vasoactivas como el óxido nítrico y el aumento en la producción de fosfatidilserina, p-selectina y receptor del fibrinógeno PAC-1. Adicionalmente los cambios en el endotelio contribuyen a la trombogénesis, ya que existe una pérdida real de sus propiedades anti-trombogénicas consecuencia de la estimulación de múltiples citoquinas pro-inflamatorias presentes desde estadios tempranos de la ERC(22). Trabajos recientes evidencian nuevos factores procoagulantes como las micropartículas (MPs) resultantes de la activación celular durante procesos inflamatorios como lo es la ERC entre otros. Estas promueven la presentación de fosfatidil serina y FT. También estas micropartículas contienen micro-RNAs que regulan la función plaquetaria, determinando hiperagregabilidad(22).

En el escenario del síndrome nefrótico (SN) el riesgo trombótico está incrementado.

Este riesgo es mayor para el desarrollo de trombosis venosas, siendo las más prevalentes la trombosis venosa profunda de miembros inferiores y la trombosis de las venas renales(21). Esto es consecuencia del estado de hipercoagulabilidad secundario al desbalance entre síntesis de factores protrombóticos (aumento de factores V, VIII, fibrinógeno) y pérdida urinaria de factores anti-trombóticos, principalmente la antitrombina-3, pero también factores IX y XI, y proteínas C y S. Otros factores que incrementan el riesgo trombótico en pacientes con SN son la hipovolemia secundaria a disminución del espacio intravascular, el reposo prolongado, la hipoalbuminemia severa y dentro de las glomerulopatías más prevalentes, la nefropatía membranosa(23).

Los pacientes con ERC en tratamiento sustitutivo de la función renal (TSFR) tienen incrementado el riesgo trombótico.

La prevalencia de positividad para anticuerpos antifosfolípidos (AAF) está incrementada en pacientes con ERC, sobre todo en aquellos bajo TSFR mediante hemodiálisis. Se ha visto en este escenario mayor prevalencia de trombosis recurrente del acceso vascular. Las modificaciones de la anatomía vascular, con hiperplasia de la íntima resultante de la lesión endotelial, sumada al estrés por flujo irregular y la activación plaquetaria, son factores de riesgo adicionales que contribuyen a la trombosis de los accesos vasculares(19). Otros factores que influyen en el desarrollo de esta complicación son la hipoalbuminemia, administración de eritropoyetina e infección por citomegalovirus. Hay evidencia creciente de que los pacientes en TSFR bajo diálisis peritoneal tiene una prevalencia discretamente aumentada de eventos trombóticos cuando se compara con los pacientes en hemodiálisis. Esto podría responder a una menor actividad del activador del plasminógeno plasmático, asociado a incremento de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) desencadenado por las soluciones de diálisis peritoneal. Adicionalmente la formación de fibrina en el epitelio peritoneal puede determinar un riesgo trombótico aumentado. Niveles elevados de fragmentos de protrombina presentes con mayor frecuencia en el plasma de estos pacientes podrían favorecer la activación de la cascada de la coagulación coagulación(19) (22). En el trasplante renal los problemas trombóticos no son infrecuentes. La activación de

la coagulación ocurre en el postoperatorio inmediato con niveles aumentados del complejo trombina-antitrombina en contraposición con niveles bajos de antitrombina, proteína C y trombosmodulina. El riesgo trombótico es mayor en el primer mes luego del trasplante, y son factores de riesgo para su desarrollo edades extremas del donante, período previo y prolongado de diálisis peritoneal, retrasplante, tiempo prolongado de isquemia, hipotensión mantenida durante el procedimiento y el antecedente de trombosis venosa previa(19)(22).

Riesgo hemorrágico en pacientes con ERC: ¿Qué factores lo determinan?

La casi totalidad de etapas que forman parte del proceso normal de hemostasis están afectadas en pacientes con ERC(adhesión, activación y agregación plaquetaria, formación y lisis del coágulo)(19). La causa del incremento de sangrados es usualmente multifactorial (uremia, anemia y disminución del hematocrito, administración de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, exposición a procedimientos invasivos). Esto determina que más del 50% de los pacientes presenten complicaciones hemorrágicas en algún momento de su enfermedad. Estas complicaciones van desde sangrados leves (equimosis, pequeños hematomas superficiales), hasta sangrados mayores que pueden poner en riesgo la vida (hemorragias digestivas, retroperitoneales, intracraneales y genitales)(19). El sangrado digestivo es la complicación hemorrágica más frecuente, consecuencia usualmente de gastritis, úlcera péptica o telangiectasias gastrointestinales. El sangrado intracraneano, si bien infrecuente, tiene una prevalencia aumentada (cinco veces mayor que la población general) en pacientes con ERC. Este riesgo se duplica (diez veces mayor que la población general) en pacientes bajo TSFR mediante hemodiálisis crónica(24).

Múltiples factores incrementan el riesgo hemorrágico en el escenario de la ERC. Las toxinas urémicas(Guanidinosuccina y Metilguanidina) provocan severa disfunción plaquetaria. Esta responde entre otros mecanismos a alteración de las glicoproteínas GIIb/IIIa, liberación de serotonina desde los gránulos plaquetarios, y liberación de ácido araquidónico y prostaglandinas. Estas modificaciones están usualmente mediadas por el incremento en la producción de óxido nítrico. La severidad de la uremia y el tiempo de evolución de la misma, son usualmente factores que se vinculan a incremento del riesgo hemorrágico. El TSFR mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal se ha mostrado efectivo en disminuir el riesgo hemorrágico (19,25).La anemia es otro factor que contribuye al riesgo hemorrágico.Lo hace a través del aumento en la producción de óxido nítrico vascular, lo que inhibe la activación plaquetaria de forma similar a como fue descrito en la situación de uremia. Por otra parte la anemia moderada determina menor probabilidad de interacción de lasplaquetas con el endotelio vascular.Las plaquetas que usualmente se disponen en la periferia del vaso sanguíneo favoreciendo la interacción con la pared vascular, ocupan una posición central en el vaso en las situaciones en que el hematocrito se encuentra disminuido. Esto último determina menor interacción con el endotelio y por esa vía altera la normal Hemostasis (26). La corrección de la anemia se postula como un factor que disminuye el riesgo de sangrado. La administración de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes es un factor que en el escenario de la ERC incrementa el riesgo hemorrágico(19).

¿Requieren modificaciones los scores de riesgo trombótico y hemorrágico en los pacientes con ERC?

Múltiples scores se han diseñado para evaluar el riesgo tromboembólico así como el riesgo de sangrado. En la mayor parte de los estudios dirigidos a validar estos scores no fueron incluidos pacientes con ERC. Dado que la ERC es por sí misma una condición que incrementa el riesgo tromboembólico en algunos escenarios y el riesgo hemorrágico en otros, la aplicación de estos scores no siempre se ajusta a la situación del paciente individual.

Dentro de los scores para **predecir el riesgo tromboembólico**, la escala CHADS2VASC fue diseñada para estimar el riesgo de cardioembolia en pacientes con fibrilación auricular (FA). Asigna puntaje por cada uno de los siguientes ítems: insuficiencia cardíaca (C) 1 punto, hipertensión arterial (H) 1 punto, edad >75 años (A) 1 punto, diabetes mellitus (D) 1 punto, accidente cerebrovascular (S) 2 puntos, y enfermedad vascular demostrada (VASC) 1 punto. El aumento progresivo en el puntaje alcanzado se vincula a incremento de la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) de origen cardioembólico que va desde 2 % hasta 18,6% (27). En pacientes con fibrilación auricular en el escenario de ERC, el riesgo de ACV sin considerar los otros aspectos incluidos en el score CHADS2VASC es globalmente próximo al 24%(28). Esta observación, entre otras, ha puesto en duda la utilidad del score sin modificaciones en esta población, ya que en función de lo expuesto subestima el riesgo de ACV cardioembólico. Piccini y colaboradores (29) proponen una modificación del score CHADS2VASC, adicionando la presencia de ERC como una variable más en la predicción de ACV. Es por ello que asignan

2 puntos adicionales a la presencia de ERC (R2) cuando el clearance de creatinina (estimado o medido) es inferior a 60 ml/min. Este agregado al score se realizó inicialmente a partir de la identificación de predictores de ACV y embolia sistémica en pacientes con FA no valvular en contexto del estudio ROCKET-AF (30). Posteriormente se validó en una población externa del estudio ATRIA (31). En ambos trabajos el clearance de creatinina resultó ser un factor de riesgo potente para el desarrollo de ACV o embolia sistémica, seguido del antecedente de ACV o AIT previo. El riesgo de ACV o cardioembolia aumentó 12% por cada reducción de 10ml/min del FG. Recientemente se publicó un metanálisis que resume los estudios más trascendentes dirigidos a aclarar la relación entre la presencia de enfermedad renal y el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con FA no valvular (32). Se incluyeron 18 estudios que enrolaron más de 500.000 pacientes con FA y 41.179 eventos cardioembólicos demostrados. Los que tenían un $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ presentaron mayor riesgo de eventos cardioembólicos, en comparación con aquellos con $FG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ (RR 1,62, IC del 95% 1,401,87). Dado que los pacientes con ERC usualmente tienen comorbilidades significativas, un grupo no despreciable de pacientes presenta un score CHA2DSSVASC elevado antes de adicionarse la enfermedad renal como un aspecto más a considerar. Es por ello que la presencia de ERC como factor de riesgo podría ser más trascendente a la hora de tomar decisiones en los pacientes con un score CHA2DSSVASC entre 0 y 1. En un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 617 pacientes con FA no valvular se comparó el riesgo cardioembólico que tenían los pacientes con score 0 y 1 dividiéndolos en función de la presencia o ausencia de ERC. Este riesgo fue significativamente mayor en aquellos con que presentaban un $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ($p < 0.001$) (33). En otro escenario diferente, múltiples scores se han diseñado para evaluar el riesgo tromboembólico en la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). En los score de PADUA (34), CAPRINI (35) y CAPRINI modificado (36) la enfermedad renal no es considerada para la toma de decisiones sobre el inicio de tromboprolifaxis. A la luz de los datos de la literatura (17,19,26) es posible que sea necesario considerar la ERC para la toma de decisiones en el paciente individual, más allá del simple ajuste de dosis vinculado a la caída del FG.

Entre los scores diseñados para predecir el **riesgo hemorrágico** la inclusión de pacientes con ERC en la validación de los mismos fue marginal. Si bien el riesgo tromboembólico está incrementado, en algunos escenarios de la ERC el riesgo de sangrado también lo está, como fue anteriormente discutido. Las guías Europeas y Canadienses recomiendan el score HAS-BLED(37,38) como predictor de riesgo hemorrágico. Éste estima un riesgo de sangrado desde 1 % hasta 12,5 % en función de la presencia de factores que incrementan o decrecen el mismo. Esta escala incorpora la enfermedad renal como variable, pero hace referencia a esta como la presencia de un valor de creatinina plasmática mayor o igual a 2.6 mg/dl, necesidad de hemodiálisis o presencia de trasplante renal. Dadas las limitaciones que tiene el valor de creatinina plasmática para estimar el FG (ver el apartado El filtrado glomerular como factor limitante: ¿Medir filtrado o estimarlo por fórmula?) considerar la presencia o ausencia de ERC en función de ello parece un fallo relevante. De ello deriva, entre otras consecuencias, que en pacientes con ERC moderada la misma no se incluya como variable en la estimación del riesgo hemorrágico. Basado en este aspecto Suzuki y colaboradores (39) proponen una modificación a esta escala con la hipótesis de que la enfermedad renal moderada ($FG 60\text{-}30 \text{ ml/min/1.73m}^2$) puede ser un factor de riesgo para sangrado y que incluirla como variable mejoraría la capacidad de predicción de los modelos de estratificación de riesgo. En este estudio prospectivo, 231 pacientes con FA no valvular fueron divididos en tres grupos de acuerdo al FG estimado (leve $> 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ / moderado $60\text{-}30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ / severo $< 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$). Los pacientes fueron seguidos por una media de 7.1 años. Ocurrieron 44 episodios hemorrágicos. En el grupo con descenso moderado del FG el riesgo hemorrágico fue tres veces mayor que en grupo con descenso leve del FG leve (HZ 3.8 IC 95 % 1.7-8.7). Concluyen que la modificación en la definición de enfermedad renal en la escala HAS BLED mejoraría notablemente la capacidad predictiva del riesgo de hemorragia.

Aspectos prácticos de la tromboprolifaxis y anticoagulación en la ERC

Una vez recorridos diferentes aspectos de la ERC nos proponemos puntualizar aspectos prácticos para el médico clínico que debe definir el inicio de tromboprolifaxis o anticoagulación en un paciente con ERC. Al igual que en otras áreas, la inclusión de pacientes con ERC en los ensayos clínicos controlados (ECAs) dirigidos a valorar eficacia o efectos adversos de la anticoagulación ha sido marginal o nula. Casi sin excepción los pacientes con ERC en estadios 4 o 5 se han excluido de la mayor parte de trabajos. De este hecho deriva que gran parte de la información deriva de estudios observacionales o de opinión de expertos, lo cual disminuye significativamente el nivel de evidencia.

Warfarina. En una reciente revisión(40) se plantea lo poco establecida que está la relación riesgo/beneficio de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K (AVK) en pacientes

con ERC, especialmente en aquellos pacientes en estadios avanzados. Los AVK determinan un incremento significativo del riesgo hemorrágico en ERC estadio 3, situación en que la tasa de hemorragia mayor se duplica con respecto a la presentada por la población general. En función de ello se plantea la duda de si la ecuación riesgo-beneficio resulta eficaz en la prevención de ACV o embolias en pacientes con ERC avanzada (41,42). En pacientes con FA y ERC estadio 3, los AVK reducen la tasa de ACV/embolia de forma efectiva. Este efecto está claramente asociado con la obtención de valores adecuados de anticoagulación y tiempo de permanencia en rango terapéutico. En pacientes con ERC estadio 4 o superior no hay datos que sostengan su eficacia de forma concluyente. Mas aún, estudios observaciones recientes evidencian que pacientes con ERC en estadios terminales presentan mayor riesgo de ictus hemorrágico e isquémico cuando se hallan bajo tratamiento con AVK. Esta paradoja podría explicarse, al menos en parte, por el desarrollo acelerado de calcificación vascular y calcifilaxis en pacientes en estadios terminales de ERC bajo tratamiento crónico con AVK(43). Adicionalmente la warfarina ha demostrado contribuir en pacientes con ERC previa, al daño estructural renal y deterioro funcional. Esto ocurre en mayor grado, cuanto más elevados permanecen en el tiempo los valores de INR (44). En la misma línea, en el escenario del TSFR, los ACV son usualmente de causa multifactorial, por lo que el peso aislado de la FA como causa del ACV posiblemente sea menor. Este conjunto de datos pone en duda la utilidad (en términos de riesgo-beneficio) de la anticoagulación en pacientes con ERC avanzada (estadio 4) y aquellos en diálisis crónica (estadio 5 D). Existen sin embargo en este último grupo situaciones de alto riesgo embólico (trombo auricular, válvulas cardíacas protésicas, ACV previos), en que se recomienda sopesar de forma individualizada el riesgo (45).

La evidencia disponible sugiere que los pacientes con ERC en hemodiálisis anticoagulados con warfarina, tienen un riesgo hemorrágico considerablemente mayor que la población general. La evidencia es más limitada cuando se compara contra la población general el grupo de pacientes con ERC en estadios 3 y 4(46,47,43).Un estudio observacional retrospectivo de cohorte, dirigido a determinar la vinculación entre el descenso del FG y el riesgo de sangrado, incluyó 12403 pacientes mayores de 65 años con enfermedad renal crónica y fibrilación auricular que iniciaban tratamiento con warfarina(48). Se valoró el vínculo entre FG y sangrado (admisión hospitalaria/visita a emergencia por sangrado mayor: intracraneano, gastrointestinal u otro), así como el vínculo entre duración del tratamiento y sangrado. Se observó dos periodos de tiempo, los primeros 30 días luego del inicio de warfarina y luego del primer mes de iniciada. Se excluyeron pacientes con ERC estadio 5, en diálisis o transplantados. En los primeros 30 días de iniciada la warfarina las tasas de incidencia de sangrado mayor fueron mayores en todos los estadios de la ERC en comparación con el estadio 1, siendo 10 veces más frecuente en el estadio 5 ($P= 0.002$). Para el grupo que mantuvo la anticoagulación luego del primer mes, los resultados fueron similares, con menor diferencia entre estadio, haciéndose significativa la diferencia para los estadios 4 y 5 ($P= 0.049$ y 0.031 respectivamente).El riesgo incrementado de hemorragia para pacientes con ERC y fibrilación auricular que comenzaron tratamiento con warfarina se reflejó en el número necesario a tratar para dañar (NNTD), siendo 22 en los primeros 30 días de tratamiento y 206 pasado el primer mes(48).

Hay escasa evidencia referente a la dosis de warfarina con la que es seguro iniciar la anticoagulación. Menos evidencia hay en referencia al esquema de ajuste de dosis de warfarina para lograr un rango de INR estable en pacientes con ERC. Si bien la warfarina presenta metabolización hepática a través del sistema del citocromo P450, existe una apreciación creciente que el deterioro de la función renal puede reducir también el aclaramiento no renal, y así alterar la biodisponibilidad y respuesta a drogas metabolizadas a nivel hepático(49).Estudios en animales con ERC extrema mostraron significativa regulación en menos (40-85%) de varias enzimas y transportadores del sistema citocromo P450 (CYP450), con influencia por tanto en la respuesta a drogas con aclaramiento primariamente no renal(50,51).Correlaciones in-vitro en humanos con ERC también demostraron un descenso sustancial en el aclaramiento no renal y un aumento del área bajo la curva de drogas con metabolismo hepático. En pacientes con ERC severa, 25% de los fármacos eliminados primariamente por mecanismo no renal, tienen un aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco, duplicando el área bajo la curva, por lo que requerirán reducciones en las dosis (49,52). Un estudio transversal dirigido a evaluar los requerimientos de dosis de warfarina en pacientes con ERC, incluyó 980 pacientes anticoagulados de forma crónica(53). La población se dividió en 3 grupos según el FG estimado: sin ERC/ERC leve (FG mayor a 60 ml/min/1.73m²), ERC moderada (30-59 ml/min/1.73m²) y ERC severa (menor a 30 ml/min/1.73m²). Se midió la dosis de warfarina administrada (mg/día), utilizando regresión lineal luego de ajuste de factores clínicos, genéticos y demográficos.Los requerimientos de warfarina para mantener el INR objetivo, fueron significativamente menores en pacientes con ERC moderada y severa en comparación con aquellos sin enfermedad renal o ERC leve (P menor a 0.001). Los pacientes con ERC moderada y severa requirieron 9.5% y 19% menos de dosis de warfarina respectivamente en comparación con los pacientes sin ERC o con ERC leve (FG mayores a 60 ml/min/1.73 m²)(53). En función de los aspectos analizados, algunas consignas pueden ser consideradas al indicar warfarina en pacientes con ERC:

- 1) En estadios 1 y 2 ajustar según INR de igual forma que en la población general.
- 2) En estadio 3 se sugiere comenzar con menores dosis que en la población general y realizar controles de forma más frecuente, principalmente en los 30 primeros días de iniciada la anticoagulación, momento en que se evidencia riesgo incrementado de sangrado mayor .
- 3) En el estadios 4 y 5, la anticoagulación oral aumenta el riesgo de ACV embólico y hemorrágico con riesgo de calcifilaxis. En función de ello se sugiere no administrar warfarina a excepción de aquellas situaciones de alto riesgo embólico (trombo auricular, prótesis valvulares, ACV previos, etc).

Heparinas de bajo peso molecular (HBPM). La dosis apropiada de HBPM en el paciente con ERC estadio 4 y 5 es incierta. Pacientes con FG menor a 30 ml/min/1.73m² han sido generalmente excluidos de los ECAs dirigidos a evaluar eficacia y seguridad de las HBPM. El aclaramiento descendido de las HBPM en ERC estadio 4 y 5 se ha asociado con riesgo incrementado de sangrado. Lim y colaboradores(54) compararon el riesgo de sangrado mayor y los niveles de factor anti-Xa en pacientes con insuficiencia renal severa que recibían HBPM. En 12 estudios que involucraron 4971 pacientes bajo tratamiento con HBPM, el Odd Ratio (OR) para sangrado mayor fue 2.25 (IC 95% 1.19-4.27) en pacientes con FG menor a 30 ml/min en comparación con aquellos con FG mayores a 30 ml/min/1.73m². Enoxaparina a dosis terapéuticas, se asoció con un aumento en la tasa de sangrado mayor en pacientes con FG menor o igual a 30 ml/min/1.73m² (8.3% vs 2.4%; OR 3.88: IC 98% 0.09-3.78), pero esto no se observó cuando la dosis de enoxaparina se redujo empíricamente (0.9% vs 1.9%; OR:0.58; IC 95%, 0.09-3.78). En base a estos hallazgos se ha sugerido la reducción empírica de la dosis de enoxaparina a 50% de la dosis habitual en pacientes con FG menor a 30 ml/min/1.73m²(16,55). No se pueden realizar recomendaciones específicas para otro tipo de HBPM (nadroparina, dalteparina, tinzaparina) por limitación en los datos. Las guías publicadas la American College of Chest Physicians recomiendan la monitorización del efecto antitrombótico de las HBPM con dosificación del nivel de actividad anti-Xa para determinadas situaciones especiales, dentro de las que se incluyen los pacientes con ERC(55). Esto se basa en que existe una correlación lineal demostrada entre el filtrado glomerular y los niveles de la actividad anti-Xa (P menor a 0.0005) luego de múltiples dosis terapéuticas de enoxaparina, con niveles de Anti-Xa significativamente aumentados en pacientes con FG menores a 30 ml/min(56). Cuando se realiza tromboprolifaxis, la acumulación luego de múltiples dosis, aunque de forma menos frecuente, parece también ocurrir. Es por ello que se recomienda reducir la dosis de enoxaparina profiláctica a 30 mg/día(56). Al igual que para las dosis terapéuticas, no se pueden realizar recomendaciones de dosis profilácticas con otros tipos de HBPM en el contexto de ERC. La determinación de la actividad anti-Xa debe realizarse luego de haber recibido al menos 4 dosis, y la extracción debe ser efectuada 4 horas después de administrada la última dosis(55). El ajuste de dosis se realizará de acuerdo al nivel de actividad anti-Xa objetivo, que dependerá de la frecuencia de dosis y del tipo de HBPM. A modo de ejemplo, en caso de estar recibiendo tratamiento con enoxaparina o nadroparina 2 veces al día, el rango objetivo del nivel anti-Xa buscado será entre 0.6 y 1 UI/ml. Si el paciente recibe una dosis única diaria de enoxaparina de forma terapéutica, el nivel buscado de la actividad anti-Xa es el que se encuentra por encima de 1 UI/ml(55). En función de los aspectos analizados, algunas consignas pueden ser consideradas al indicar HBPM terapéutica en pacientes con ERC:

- En pacientes con FG mayor a 30 ml/min/1.73m² la HBPM es segura a las mismas dosis que se indica población general (1mg/kg/12 hs),
- En pacientes con FG menor a 30 ml/min/1.73m² fuera de diálisis se recomienda una reducción de la dosis a 1 mg/kg/día, con monitorización del nivel de actividad Anti-Xa.

Nuevos anticoagulantes orales (NACOs). Los nuevos anticoagulantes orales que tienen como blanco la trombina (dabigatrán) o el factor Xa (rivaroxabán y apixabán) han sido aprobados por diversas agencias de medicamentos tanto para el tratamiento como la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa, así como también para la prevención del ACV en la fibrilación auricular. Sin embargo, su aplicación en la práctica clínica se ha enlentecido respecto a las expectativas generadas con su auge. Esto responde a múltiples factores dentro de los que se encuentra la incertidumbre de las dosis apropiadas en poblaciones particulares como los pacientes con ERC, la imposibilidad de monitorización con controles de laboratorio simples y accesibles, y el costo elevado de los mismos(57). La eliminación renal como droga activa de dabigatrán, rivaroxabán y apixabán es de 80, 33% y 25% respectivamente. Esto determina la esencialidad de conocer el FG del paciente previo a su prescripción(57). La totalidad de ensayos clínicos realizados con dabigatrán y rivaroxabán excluyeron pacientes con FG menor a 30 ml/min/1.73m². El ensayo ARISTOTLE para apixabán excluyó pacientes con FG menor a 25 ml/min/1.73m²(57). Sardar y colaboradores realizan una revisión sistemática de ECAs

sobre nuevos anticoagulantes orales en pacientes con insuficiencia renal(58). Se incluyó 10 ECAs desarrollados entre 2001-2014 con 40693 pacientes con ERC incluidos. El FG se estimó mediante fórmula Cockcroft-Gault y se tomó como referencia un FG 50-70 ml/min/1.73m² para definir ERC leve y un FG entre 30-49 ml/min/1.73m² para definir ERC moderada. Los pacientes con ERC severa (FG menor a 30 ml/min/1.73m²) fueron excluidos. Del total de pacientes, 28971 presentaba ERC leve y 11722 ERC moderada. Se tomó como “punto final” de seguridad la presencia de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante. Como “punto final” eficacia se consideró la presencia de ACV, embolia arterial sistémica, o ETEV. En pacientes con ERC leve las tasas de sangrado mayor y no mayor clínicamente relevantes con los NACOs fueron significativamente menores en relación a las halladas con los anticoagulantes convencionales (4.8% vs 5.5% con OR 0.81 IC 95% 0.72-0.90) con número necesario a tratar (NNT) de 143. En referencia a la eficacia en este mismo grupo, en pacientes con FA las tasas de ACV fueron significativamente menores con NACOs en relación a los anticoagulantes convencionales (2.9% vs 3.8% con OR 0.70 IC 95% 0.54-0.92) NNT 105. En el grupo de pacientes con ERC moderada, no hubo diferencias en las tasas de sangrado mayor y sangrado no mayor clínicamente relevante entre los que recibían NACOs vs anticoagulantes convencionales (6.8% vs 7.6% OR 0.82 IC 95% 0.59-1.14). En lo que respecta a la eficacia para este grupo, el riesgo de ACV o embolia sistémica fue significativamente menor en pacientes tratados con NACOs versus anticoagulantes convencionales (3.0% vs 3.2% OR 0.97 IC 95% 0.42-2.21). Los autores concluyen que en pacientes con ERC leve, NACOs presentan mejor perfil de seguridad y eficacia que los anticoagulantes convencionales (AVK, HBPM), mientras que en pacientes con ERC moderada los NACOs presentan igual perfil de seguridad y eficacia que los anticoagulantes convencionales(58). En función de los aspectos analizados, algunas consignas pueden ser consideradas al indicar NACOs en pacientes con ERC:

- 1) En pacientes con ERC estadios 1 y 2 pueden indicarse con seguridad, sin necesidad de ajuste de dosis: dabigatrán a dosis de 150 mg/12 hs y rivaroxabán 20 mg/día.
- 2) En pacientes con ERC estadio 3 los NACOs se pueden utilizar pero requieren ajuste de dosis: dabigatrán 110 mg/12 hs y rivaroxabán 15 mg/día.
- 3) En pacientes con ERC estadio 4 la indicación resulta controvertida. La FDA aprueba el uso de dabigatrán a dosis de 75 mg/12 hs y rivaroxabán a dosis de 15 mg/día. La Sociedad Americana de Hematología desaconseja su uso en este grupo de pacientes ya que considera que su eficacia y seguridad no han sido aún determinadas en esta población. Adicionalmente la ausencia de antídoto específico para revertir efectos anticoagulantes en este grupo de pacientes con mayor riesgo de sangrado demostrado, desalienta su indicación en este escenario.
- 4) En pacientes con ERC estadio 5 su uso se contraindica.
- 5) En la tabla 8 se esquematizan los fármacos y dosis recomendados para la anticoagulación en pacientes con ERC.

	Warfarina	HBPM	NACOs
ERCe-1 y e-2	dosis habitual	1 mg/kg/12 hs	dabigatrán 150 mg/12 hs rivaroxabán 20 mg/día
ERCe-3	< dosis control más frecuente	1mg/kg/12 hs	dabigatrán 110 mg/12 hs rivaroxabán 15 mg/día
ERCe-4	desaconsejado (excepto alto riesgo embólico)	1 mg/kg/día	desaconsejado
ERCe-5	desaconsejado (excepto alto riesgo embólico)	desaconsejado	contraindicado
ERC: enfermedad renal crónica. e-: estadio de la ERC. HBPM: heparina de bajo peso molecular. NACOs: nuevos anticoagulantes orales.			

Tabla 8 . Fármacos y dosis recomendados para anticoagulación en pacientes con ERC

Referencias

- 1- Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 1998 Dec [cited 2016 Mar 9];32(6):992–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9856515>
- 2- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* [Internet]. 2012 Jan 14 [cited 2014 Jul 11];379(9811):165–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21840587>
- 3- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* [Internet]. 1992 Oct [cited 2016 Mar 26];38(10):1933–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394976>
- 4- Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 May [cited 2016 Mar 27];63(5):713–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24647050>
- 5- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* [Internet]. 1976 Jan [cited 2015 Feb 26];16(1):31–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1244564>
- 6- Heras M, Fernández-Reyes MJ. [New tools for the management of renal function in the elderly: Berlin Initiative Study equation and hematocrit, urea and gender formulae]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016 Mar 10 [cited 2016 Mar 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971975>
- 7- Shaikh GM, Khan DA, Khan FA, Ali MK. Validation of modified estimated glomerular filtration rate in chronic kidney disease patients. *J Coll Physicians Surg Pak* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Mar 27];23(10):793–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24169387>
- 8- Lin J, Knight EL, Hogan M Lou, Singh AK. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2016 Mar 27];14(10):2573–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514734>
- 9- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 May 5 [cited 2014 Dec 3];150(9):604–12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2763564&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 10- White SL, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Comparison of the prevalence and mortality risk of CKD in Australia using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study GFR estimating equations: the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Apr [cited 2016 Mar 27];55(4):660–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138414>
- 11- Pérez-Gómez F, Bover R. [The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage]. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2016 Mar 27];60(12):1217–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18082084>
- 12- Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. [Oral anticoagulation in chronic kidney disease with atrial fibrillation]. *Med clínica* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2016 Mar 27];144(10):452–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24889748>
- 13- Harel Z, Mamdani M, Juurlink DN, Garg AX, Wald R, Yao Z, et al. Novel Oral Anticoagulants and the Risk of Major Hemorrhage in Elderly Patients With Chronic Kidney Disease: A Nested Case-Control Study. *Can J Cardiol* [Internet]. 2016 Jan 22 [cited 2016 Mar 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26992571>
- 14- Ieko M, Naitoh S, Yoshida M, Takahashi N. Profiles of direct oral anticoagulants and clinical usage—dosage and doseregimen differences. *J Intensive Care* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Mar 28];4:19. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4785699&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 15- Letertre LR, Gudmundsdottir BR, Francis CW, Gosselin RC, Skeppholm M, Malmstrom RE, et al. A single test to assay warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, unfractionated heparin and enoxaparin in plasma. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2016 Feb 29 [cited 2016 Mar 28]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26924677>
- 16- Smythe MA, Priziola J, Dobesh PP, Wirth D, Cuker A, Wittkowsky AK. Guidance for the practical management of the heparin anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2016 Jan [cited 2016 Mar 25];41(1):165–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4715846&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 17- Atiq F, van den Bemt PMLA, Leebeek FWG, van Gelder T, Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages of low-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal

- insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 2015 Aug [cited 2016 Mar 28];71(8):921–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4500846&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 18- Fondaparinux versus Enoxaparin for Acute Coronary Syndrome: A Review of the Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26468559>
- 19- Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. *Blood Rev* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Mar 30];25(6):271–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21872374>
- 20- Parikh AM, Spencer FA, Lessard D, Emery C, Baylin A, Linkletter C, et al. Venous thromboembolism in patients with reduced estimated GFR: a population-based perspective. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Mar 30];58(5):746–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3204356&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 21- Kayali F, Najjar R, Aswad F, Matta F, Stein PD. Venous thromboembolism in patients hospitalized with nephrotic syndrome. *Am J Med* [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 Mar 30];121(3):226–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328307>
- 22- Lutz J, Menke J, Sollinger D, Schinzel H, Thürmel K. Haemostasis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Feb 25];29(1):29–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132242>
- 23- Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Mar 30];7(1):43–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3265338&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 24- Jalal DI, Chonchol M, Targher G. Disorders of hemostasis associated with chronic kidney disease. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2010 Mar [cited 2016 Mar 30];36(1):34–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20391294>
- 25- Pawlak D, Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Buczek W, Mysliwiec M. Peripheral serotonergic system in uremia. *Thromb Res* [Internet]. 1996 Jul 15 [cited 2016 Mar 30];83(2):189–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8837318>
- 26- Eberst ME, Berkowitz LR. Hemostasis in renal disease: pathophysiology and management. *Am J Med* [Internet]. 1994 Mar [cited 2016 Mar 30];96(2):168–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8109602>
- 27- Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. 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 Feb;137(2):263–72.
- 28- Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)*. 2014;144(x):452–6.
- 29- Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, Singer DE, Lokhnygina Y, Go AS, et al. Response to letter regarding article, “renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inh. *Circulation*. 2013 Sep;128(11):e172–3.
- 30- Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):340–7.e1.
- 31- Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby J V, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001 May;285(18):2370–5.
- 32- Zeng W-T, Sun X-T, Tang K, Mei W-Y, Liu L-J, Xu Q, et al. Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *Stroke*. 2015 Jan;46(1):157–63.
- 33- Lin W-Y, Lin Y-J, Chung F-P, Chao T-F, Liao J-N, Chang S-L, et al. Impact of renal dysfunction on clinical outcome in patients with low risk of atrial fibrillation. *Circ J*. 2014 Jan;78(4):853–8.
- 34- Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost*. 2010 Nov;8(11):2450–7.
- 35- Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. *Semin Thromb Hemost*. 1991 Jan;17 Suppl 3:313–8.

- 36- Caprini JA. Risk assessment as a guide to thrombosis prophylaxis. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Sep;16(5):448–52.
- 37- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010 Nov;138(5):1093–100.
- 38- Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2012 Oct;14(10):1385–413.
- 39- Suzuki M, Matsue Y, Nakamura R, Matsumura A, Hashimoto Y. Improvement of HAS-BLED bleeding score predictive capability by changing the definition of renal dysfunction in Japanese atrial fibrillation patients on anticoagulation therapy. *J Cardiol*. 2014 Dec;64(6):482–7.
- 40- Expósito V, Seras M, Fernández-Fresnedo G. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 [cited 2016 Mar 31];144(10):452–6. Available from: <https://medes.com/publication/97783>
- 41- Elliott MJ, Zimmerman D, Holden RM. Warfarin anticoagulation in hemodialysis patients: a systematic review of bleeding rates. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Mar 31];50(3):433–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720522>
- 42- Shen JI, Turakhia MP, Winkelmayer WC. Anticoagulation for atrial fibrillation in patients on dialysis: are the benefits worth the risks? *Curr Opin Nephrol Hypertens* [Internet]. 2012 Dec [cited 2016 Mar 31];21(6):600–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4169272&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 43- Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Mar 31];3(1):105–10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2390984&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 44- Brodsky S V, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Mar 31];80(2):181–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3675881&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 45- Sood MM, Komenda P, Sood AR, Rigatto C, Buetti J. The intersection of risk and benefit: is warfarin anticoagulation suitable for atrial fibrillation in patients on hemodialysis? *Chest* [Internet]. 2009 Oct [cited 2016 Mar 31];136(4):1128–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19809054>
- 46- Luo J-C, Leu H-B, Hou M-C, Huang K-W, Lin H-C, Lee F-Y, et al. Nonpeptic ulcer, nonvariceal gastrointestinal bleeding in hemodialysis patients. *Am J Med* [Internet]. 2013 Mar [cited 2016 Mar 31];126(3):264.e25–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23410569>
- 47- Winkelmayer WC, Liu J, Setoguchi S, Choudhry NK. Effectiveness and safety of warfarin initiation in older hemodialysis patients with incident atrial fibrillation. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Mar 31];6(11):2662–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3206003&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 48- Jun M, James MT, Manns BJ, Quinn RR, Ravani P, Tonelli M, et al. The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment: population based observational study. *BMJ* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Mar 7];350:h246. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25647223>
- 49- Zhang Y, Zhang L, Abraham S, Apparaju S, Wu T-C, Strong JM, et al. Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities: evaluation of recent new drug applications. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009 Mar [cited 2016 Mar 31];85(3):305–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020495>
- 50- Dreisbach AW, Lertora JLL. The effect of chronic renal failure on hepatic drug metabolism and drug disposition. *Semin Dial* [Internet]. Jan [cited 2016 Mar 31];16(1):45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12535300>
- 51- Leblond F, Guévin C, Demers C, Pellerin I, Gascon-Barré M, Pichette V. Downregulation of hepatic cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2001 Mar [cited 2016 Mar 31];12(2):326–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11158222>
- 52- Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth* [Internet]. 1993 Aug [cited 2016 Mar 31];71(2):282–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8123408>

- 53- Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Mar 31];56(5):823–31. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2963672&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 54- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 May 2 [cited 2016 Mar 31];144(9):673–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670137>
- 55- Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Mar 31];141(2 Suppl):e24S – 43S. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3278070&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 56- Chow SL, Zammit K, West K, Dannenhoffer M, Lopez-Candales A. Correlation of antifactor Xa concentrations with renal function in patients on enoxaparin. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2003 Jul [cited 2016 Mar 31];43(6):586–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12817521>
- 57- Bauer KA. Pros and cons of new oral anticoagulants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Feb 2];2013:464–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319220>
- 58- Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. *Can J Cardiol* [Internet]. 2014 Aug [cited 2016 Feb 3];30(8):888–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25064581>

MODULO 4:

Anticoagulación en el paciente oncológico: De la evidencia a la práctica.

Coordinadoras: Prof. Adj. Dra. Isabel Fernández y Cecilia Cancela,
Prof. Agda. Dra. Laura Llambí

Dra. Marina Rodríguez

Asistente Clínica Médica "C".
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. Virginia Núñez

Residente Medicina Interna. Clínica
Médica "A" Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UdelaR

Dra. Cecilia Cancela,

Profesora Adjunta Clínica Médica
"A". Hospital de Clínicas, Facultad
de Medicina. UdelaR

Dra. Isabel Fernández

Profesora Adjunta Clínica Médica
"A". Hospital de Clínicas, Facultad
de Medicina. UdelaR

Importancia del tema

Desde hace varias décadas se reconoce a la enfermedad tromboembólica venosa (EDEV) como una de las complicaciones más frecuentes e importantes en los pacientes con cáncer y se estima que entre un 20 y un 30% de todos los episodios de EDEV están asociados al cáncer. El mismo supone además, un factor de riesgo independiente siendo la incidencia hasta 7 veces mayor en los pacientes con cáncer activo comparado con la población general.^(1,2)

En los últimos años se ha observado un importante aumento de esta complicación, dado la mejora de los métodos diagnósticos, la aplicación de nuevos tratamientos y la mayor supervivencia de los pacientes con cáncer.⁽¹⁾

Si se compara a la población oncológica sin EDEV, en el mismo estadio tumoral y que reciben el mismo tratamiento oncoespecífico, con aquellos con EDEV establecida se observa un aumento en la morbimortalidad ensombreciendo el pronóstico y reduciendo la esperanza de vida; constituyendo la segunda causa de muerte en esta población.^(3,4)

En cuanto a los métodos diagnósticos a aplicar para el diagnóstico de EDEV son los mismos que los utilizados en el paciente no oncológico.

Luego de diagnosticada la EDEV requiere tratamiento anticoagulante durante largo tiempo, esto produce un potencial impacto en la calidad de vida de los pacientes junto con retrasos en el tratamiento quimioterápico y consumo de recursos sanitarios y presenta hasta un 12% de riesgo anual de complicaciones hemorrágicas y más de un 20% de riesgo anual de recurrencia incluso bajo tratamiento.⁽⁶⁾

Definición

Se considera al tromboembolismo pulmonar (TEP) y a la trombosis venosa profunda (TVP) como dos presentaciones clínicas de una misma enfermedad la EDEV y por tanto comparten los mismos factores predisponentes.⁽⁶⁾

El TEP consiste en el enclavamiento de un embolo en las arterias pulmonares desde alguna parte del territorio venoso, siendo en la mayoría de los casos desde una TVP de extremidades inferiores.⁽⁷⁾

Los objetivos del tratamiento son mejorar los síntomas, prevenir complicaciones locales, embolias a distancia y disminuir la recurrencia. El tratamiento se basa en la anticoagulación lo más precoz posible tras la confirmación diagnóstica o si hay alta sospecha clínica. A continuación se desarrollara las opciones terapéuticas.⁽⁴⁾

Tratamiento enfermedad tromboembólica establecida

El tratamiento de la ETEV se subdivide como esquema general en dos grandes fases:

- 1) Fase aguda que comprende los primeros 5 a 10 días tras el diagnóstico y cuyos principales objetivos son: mejorar los síntomas, evitar la progresión del trombo y prevenir la embolia pulmonar mortal.
- 2) Fase de tratamiento a largo plazo o profilaxis secundaria cuya duración es de al menos 3-6 meses y sus objetivos son: prevenir la recurrencia y disminuir las complicaciones a largo plazo como ser el síndrome postrombotico y la hipertensión pulmonar.⁽⁴⁾

Fase aguda

Al igual que en el paciente no oncológico el tratamiento inicial va a depender de la estabilidad hemodinámica del paciente y de la presencia o no de contraindicaciones para el tratamiento fibrinolítico o anticoagulante. La gran mayoría de los pacientes van a alcanzar los objetivos terapéuticos de esta fase con el tratamiento anticoagulante. En aquellos pacientes con inestabilidad hemodinámica se podrá usar tratamiento trombolítico o en caso de estar contraindicado se optaran por medidas mecánicas como filtro vena cava o fragmentación mecánica del trombo.^(4,7)

Heparinas

Tras el diagnóstico de ETEV y de no presentar contraindicaciones la recomendación es el inicio precoz de anticoagulación con heparina. En cuanto al tipo de heparina a utilizar, un reciente metaanálisis reciente ha evaluado la eficacia de distintos tratamientos en población con cáncer y no ha hallado diferencias en la tasa de recidivas entre heparina no fraccionada (HNF) y heparina de bajo peso molecular (HBPM). Por otro lado, se observó una disminución en la tasa de mortalidad con HBPM y una tendencia significativa a disminuir la recidiva de las ETEV.⁽⁸⁾

Por tanto el tratamiento en la fase aguda, debe realizarse preferentemente con HBPM ajustada al peso corporal del paciente y con un Clearance de creatinina mayor a 30 ml/min (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).(1,8,9)

Tratamiento trombolítico:

Hasta la fecha existe poca evidencia con respecto al tratamiento trombolítico en los pacientes con cáncer. Un estudio retrospectivo recoge datos sobre 311 pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno uroquinasa, de los cuales 57 tenían cáncer, de las conclusiones se destaca como sugerencia final que los pacientes con cáncer deberían recibir anticoagulación eficaz en la parte superior del rango terapéutico luego de la trombolisis.⁽¹⁰⁾ Tampoco hay estudios prospectivos al respecto; por lo que la recomendación actual es que los trombolíticos se pueden usar en casos específicos, como embolia pulmonar agudo con shock y embolia pulmonar aguda con disfunción del Ventrículo derecho que emperora bajo tratamiento anticoagulante o trombosis iliiofemoral masiva con riesgo de gangrena de la extremidad.(nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).⁽¹⁾

Filtro vena cava (FVC)

Al igual que para el uso de trombolíticos existe escasa evidencia sobre el uso de FVC en pacientes oncológicos. El estudio PREPIC(en cuya población estudiada menos del 20% fueron pacientes oncológico) concluye que el tratamiento con anticoagulación más FVC disminuiría el riesgo de TEP aunque con incremento del riesgo de TVP y sin cambios en la sobrevida.⁽¹¹⁾

Hasta el momento el empleo de FVC no está recomendado y solamente estarían justificados cuando la anticoagulación está contraindicada (Tabla 9) o ante una tromboembolia recurrente en pacientes correctamente anticoagulados (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C). Ante la decisión de implantar un FVC es preferible la colocación de un filtro temporal (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D).(1,11)

Hemorragia aguda no controlable (más de 2 volúmenes en 24 hs.)
Hipertensión maligna
Hemorragia intracraneana activa

Hemorragia crónica significativa
Lesión cerebral o espinal con alto riesgo de sangrar
Úlcera gastroduodenal activa
Pericarditis
Trombocitopenia de < 50.000 plaquetas/ o coagulopatía grave
Cirugía o procedimiento invasivo

Tabla 9. Contraindicaciones de la anticoagulación en pacientes con cáncer y enfermedad tromboembólica venosa Modificada de: Lyman Gh, et al. ⁽⁹⁾

Fase tratamiento a largo plazo

Hay 4 estudios multicéntricos, aleatorizados, que han comparado la efectividad del tratamiento a largo plazo con HBPM frente a antagonistas de la vitamina K (AVK). Los resultados muestran que en pacientes con cáncer, el tratamiento con HBPM es más efectivo que con los AVK, hecho que han corroborado meta-análisis posteriores. Pero sin diferencias significativas en la supervivencia ni en complicaciones hemorrágicas. (12–15)

El tratamiento de elección a largo plazo de ETEV en pacientes oncológicos se basa en HBPM, siendo los AVK la opción solamente cuando no se dispone de HBPM o estén formalmente contraindicadas (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A).

Se recomienda realizar HBPM a dosis plenas (nivel de evidencia 1-, grado de recomendación B); pudiendo a partir del mes de tratamiento reducir la dosis un 25% (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C).

En cuanto al tipo de HBPM, existen diferencia entre biodisponibilidad, vida media y peso molecular. A pesar de estas diferencias farmacocinéticas y farmacológicas entre las distintas HBPM, hasta el momento no hay evidencia procedente de ensayos clínico que demuestre diferencia significativa entre ellas. ⁽¹⁾

Duración del Tratamiento

Sí bien la duración óptima del tratamiento en los pacientes con cáncer no está totalmente definida; los estudios establecen una duración de entre 3 y 6 meses, pero no hay datos más allá de los 6 meses ni tampoco ningún estudio ha comparado si existe diferencia entre 3 y 6 meses. ⁽⁸⁾

Se recomienda mantener el tratamiento 6 meses, luego de este período el consenso de expertos recogido de distintas guías recomiendan: continuar la anticoagulación mientras se mantengan los factores de alto riesgo (cáncer metastásicos y/o en tratamiento con quimioterapia), pero siempre individualizando el beneficio/riesgo, valorando la probabilidad de hemorragia, la aceptación del paciente y haciendo una periódica reevaluación de la indicación. (16)

Nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes directos

Actualmente se han desarrollado inhibidores directos de la trombina (Dabigatrán) o del factor X activado (Rivaroxaban, Apixaban) en el tratamiento de la ETEV. Sin embargo, en los estudios realizados que comparan el tratamiento habitual (heparina/heparina-AVK) con los inhibidores directos (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RE-COVER, AMPLIFY), si bien incluyen pacientes oncológicos, su representación varía de 4,55% a 6,8% del total de la población. (17)

Estos fármacos podrían tener una absorción impredecible y complicaciones gastrointestinales en los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos con mucositis. Además, el metabolismo y la eliminación podrían estar alterados por el empeoramiento de la función hepática o renal y no se conocen las interacciones farmacológicas con los quimioterápicos antineoplásicos. (18)

Por lo tanto hasta el momento el tratamiento de elección a largo plazo es con HBPM, siendo aún escasa la evidencia para su recomendación

Bibliografía

- 1- Olmos VP, Ramos Gallo MJ, Rebollo MA, Ortega DB, Docampo LI, Romera-Villegas A, et al. Manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes oncológicos: guías de práctica clínica española. Consenso SEACV-SEOM. *Med Clin (Barc)* [Internet]. Elsevier; 2015;144 Suppl(Supl 1):3–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25771086>
- 2- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* [Internet]. 2013;122(10):1712–23. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2013-04-460121>
- 3- Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. *Thromb Res* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;131(SUPPL.1):S59–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70024-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70024-0)
- 4- Muñoz AJ, Viñolas N, Cubedo R, Isla D. SEOM guidelines on thrombosis in cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:592–6.
- 5- Khorana A a, Rao M V. Approaches to risk-stratifying cancer patients for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2007;120 Suppl:S41–50.
- 6- Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Teresa Velázquez Martín M, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2001;54(2):194–210. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893201762926>
- 7- Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (SEPAR). Society Española Internal Medicine (SEMI). Spanish Society of Thrombosis and Haemostasi. *Arch Bronconeumol* [Internet]. Elsevier; 2013 Dec 1 [cited 2015 Dec 19];49(12):534–47. Available from: <http://www.archbronconeumol.org/es/consenso-nacional-sobre-el-diagnostico/articulo/S0300289613002263/>
- 8- Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD006649.
- 9- Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JI, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(6):654–6. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2014.59.7351>
- 10- Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Attenuation over 24 hours of the efficacy of thrombolysis of pulmonary embolism among patients with cancer. *Am Heart J* [Internet]. 1997;134(4):603–7. Available from: http://opurl.bib.umontreal.ca:9003/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1016%2FS0002-8703%252897%252970041-3&issn=0002-8703&isbn=&volume=134&issue=4&spage=603&pages=603-607&date=1997&title=American+Heart+Journal&atitle=Attenuation+over+24+hours+of
- 11- Decousus H. Eight-year follow-up of a randomized trial investigating vena caval filters in the prevention of PE in patients presenting a proximal DVT: The PREPIC trial. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2003;1(Suppliment 1 July):Abstract number: OC440. Available from: <http://www.blackwellpublishing.com/isth2003/abstract.asp?id=8144>
- 12- Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2006;12(4):389–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000884>
- 13- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term Low-Molecular-Weight Heparin versus Usual Care in Proximal-Vein Thrombosis Patients with Cancer. *Am J Med*. 2006;119:1062–72.
- 14- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2003;349(2):146–53. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa025313>
- 15- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002;162(15):1729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12153376>
- 16- Romera-Villegas A, Cairols-Castellote MA, Vila-Coll R, Martí-Mestre X, Colomé E, Iguaz I. Long-term use of different doses of low-molecular-weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2010;24(5):628–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19932949>

- 17- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(8):709–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425163>
- 18- Wharin C, Tagalakis V. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants. *Blood Rev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;28(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360911> \n <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2013.11.001>

MODULO 5:

Anticoagulación en el paciente con enfermedad hepática

Coordinadores: Prof. Adj. Dr. Marcelo Valverde, Prof. Agda. Dra. Laura Llambí

Dr. Martín Collares

Asistente de Clínica Médica,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dr. Marcelo Valverde

Profesor Adjunto de Clínica Médica
A, Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. Gabriela Pereyra

Asistente de Clínica Médica,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. Noelia González

Residente-Postgrado Medicina
Interna, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UdelaR

Dr. Adrián Aguiar

Asistente de Clínica Médica,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. Sabrina Ventura

Asistente de Clínica Médica,
Hospital de Clínicas, Facultad de
Medicina, UdelaR

Dra. Mariana Brin

Residente-Postgrado Medicina
Interna, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UdelaR

Dra. Silvana Estrada

Residente-Postgrado Medicina
Interna, Hospital de Clínicas,
Facultad de Medicina, UdelaR

Introducción

La hemostasia es un proceso dinámico, que surge de la compleja interrelación de numerosos factores vasculares, celulares y humorales. Desde un punto de vista práctico la podemos dividir en hemostasia primaria y hemostasia secundaria, o bien en cuatro fases bien identificadas:

- 1) Inicio y formación del coágulo plaquetario
- 2) Inicio de la cascada de la coagulación
- 3) Finalización del proceso de coagulación por mecanismos de control antitrombótico
- 4) Remoción del coágulo por la fibrinólisis

En individuos sanos la hemostasia es un proceso altamente regulado a través de cantidades adecuadas de factores de la coagulación, proteínas reguladoras y un normal funcionamiento plaquetario. Esto lleva a la formación del coágulo plaquetario en forma autolimitada, con una activación de la cascada de la coagulación y una activación en tiempo y forma del proceso fibrinolítico. En cambio los pacientes con enfermedad hepática, y particularmente los pacientes con cirrosis, tienen un desbalance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, lo cual lleva a una disfunción de la cascada hemostática¹⁻⁵.

El problema de la hemostasia del cirrótico

Varios factores contribuyen a las anomalías del proceso hemostático en el paciente con cirrosis:

A-Mayor riesgo hemorrágico

El mayor riesgo de sangrados en el paciente cirrótico es multifactorial:

- Trombocitopenia
- Alteraciones cualitativas de la función plaquetaria
- Inhibición plaquetaria por óxido nítrico
- Anomalías del metabolismo del fibrinógeno
- Disminución de los niveles del inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI)
- Disminución de la síntesis de factores de la coagulación: II, VII, IX, X, XI, XIII

B-Mayor riesgo trombótico

Está dado esencialmente por:

- Disminución de los niveles de proteínas C y S
- Disminución de los niveles de AT (antitrombina)

- Disminución del plasminógeno
- Aumento de los niveles de factor VIII
- Aumento de factor de Von Willebrand

El laboratorio en la coagulopatía del cirrótico

Tiempo de Protrombina (TP)e INR:

El TP se ve afectado por los niveles de varios factores de síntesis hepática, cuyos niveles están descendidos en la cirrosis⁶. Además del descenso en los factores procoagulantes, los factores anticoagulantes, como la antitrombina, proteína C, proteína S, cuya síntesis es hepática, también se encuentran descendidos. En condiciones fisiológicas los factores procoagulantes se encuentran en exceso, y su deficiencia debe ser severa para generar complicaciones hemorrágicas⁷, y, al contrario, una moderada reducción de los factores anticoagulantes puede aminorar en forma significativa la capacidad antitrombótica del plasma⁸.

Por tal motivo, en un paciente con cirrosis hepática el descenso de los factores procoagulantes parece rebalancear el déficit de factores anticoagulantes, cuyos valores séricos no se miden habitualmente en la práctica clínica⁹. El paciente con cirrosis se encuentra en un balance hemostático entre factores pro y anticoagulantes, con un mínimo riesgo hemorrágico y trombótico, pero este balance puede alterarse por algunos eventos precipitantes^{10, 11}.

Iguals consideraciones pueden realizarse para la utilidad del INR como predictor de riesgo hemorrágico en el cirrótico. El efecto que sobre la síntesis en los factores dependientes de la vitamina K tiene la cirrosis no es equiparable al producido por los dicumarínicos. En cualquier valor de INR, los pacientes con cirrosis tienden a tener valores inferiores de factor VII¹², factor V, fibrinógeno y antitrombina.

Por lo tanto, la evidencia es clara en que el tiempo de protrombina y el INR no son buenos predictores de sangrado en el paciente cirrótico.

Finalmente, también es cuestionable por las razones mencionadas la inclusión del INR en el MELD score (Model for End Liver Disease), adaptado para la priorización de pacientes en lista de trasplante hepático¹³⁻¹⁵.

Aún quedan por dilucidar aspectos bioquímicos de la hemostasia del cirrótico, y parece necesaria la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas para predecir con mayor certeza el riesgo de sangrado en un paciente determinado.

Valores y función plaquetaria

El valor de plaquetas en sangre, es una medida cuantitativa de la actividad plaquetaria, habitualmente disminuida en la cirrosis por razones multifactoriales: hiperesplenismo, depresión medular, y variaciones en el metabolismo de la trombopoyetina. A diferencia del tiempo de protrombina y el INR, determinados valores de plaquetas circulantes son de cierta utilidad para valorar el riesgo hemorrágico en la cirrosis, siendo conocido que se requieren valores de al menos 50.000/mm³ para garantizar una adecuada producción de trombina.

Sin embargo, en la cirrosis también existe una alteración funcional plaquetaria, de causa multifactorial, como un incremento en los niveles de vWF, variaciones en la composición de la membrana plaquetaria, y alteraciones funcionales en el contexto del síndrome hepatorenal/ uremia.

Por lo tanto, aún no existen test de laboratorio de aplicabilidad clínica cotidiana para valorar en forma integral el riesgo hemorrágico en función de la actividad plaquetaria.

Fibrinógeno y factores de la coagulación

- Factor VIII: Puede ayudar a diferenciar en determinadas situaciones entre la coagulación intravascular diseminada (CID) y la falla hepática. La CID se caracteriza por una disminución marcada del mismo, mientras que en la falla hepática existe un incremento significativo de sus niveles.
- Factor V y VII: Son factores pronósticos en la falla hepática aguda y a su vez pueden ayudar a diferenciar entre deficiencia de Vitamina K y falla hepática, con una reducción

proporcionada de ambos factores en la falla hepática, mientras que una reducción desproporcionada del factor VII apoya el déficit de vitamina K.

- Fibrinógeno: Valores por debajo de 120 mg/dl se asocian con una deficiente formación del coágulo y resistencia a procoagulantes como el factor VIIa recombinante.
- El índice factor VIII/proteína C puede ayudar a identificar pacientes con producción de trombina adecuada.

Productos de degradación del fibrinógeno

Un incremento en la actividad fibrinolítica, la disminución de los factores de la coagulación y la plaquetopenia pueden ser componentes de la hemostasia de un paciente con cirrosis o de una CID coexistente. Este solapamiento de alteraciones analíticas puede volver dificultoso diferenciar ambas entidades¹⁶.

En pacientes con cirrosis compensada los niveles de trombina, productos de degradación de la fibrina, D Dímeros, y fragmentos de protrombina son normales o cercanos a la normalidad, lo cual hace más probable diferenciar ambas entidades. Sin embargo, en la enfermedad hepática descompensada existe un aumento de estos factores, solapándose los hallazgos con la CID. Siempre en correlación a la clínica, los bajos niveles de factor VIII aumentan la sospecha de CID, puesto que sus niveles se hallan aumentados en la cirrosis.

Anomalías del fibrinógeno

La cirrosis es un estado de disfibrinogenemia adquirida, existiendo alteraciones cualitativas que incrementan el tiempo de trombina¹⁷. Desafortunadamente el significado clínico de esta anomalía no está del todo dilucidado y no existen pruebas de laboratorio de aplicabilidad clínica para su medición¹⁸.

Trombosis Venosa Profunda y Embolia Pulmonar en la Cirrosis

La cirrosis hepática conlleva un riesgo incrementado de complicaciones hemorrágicas. Por décadas existía la convicción de que la trombocitopenia, el aumento del INR y del tiempo de protrombina ejercían un “efecto protector” de sufrir complicaciones trombóticas no portales en la cirrosis. Por lo tanto se creía que el cirrótico se encontraba fisiológicamente “anticoagulado”.

Sin embargo, en los últimos años es creciente la evidencia del que la cirrosis es una entidad con un riesgo incrementado también de sufrir complicaciones trombóticas⁴. La trombosis venosa portal es un evento conocido, con una incidencia que alcanza hasta el 30% en la mayoría de las series y un incremento a medida que la enfermedad hepática es más avanzada^{19,20}.

La evidencia aumenta acerca de eventos tromboembólicos no esplácnicos en el paciente cirrótico, como la TVP y el TEP^{21, 22}. Además de estas complicaciones macrotrombóticas ya se mencionaron las complicaciones microtrombóticas, sobre todo a nivel hepático, contribuyendo a la progresión de la cirrosis a través del fenómeno conocido como “extinción parenquimatosa”. La enfermedad tromboembólica no esplácnica en el paciente hospitalizado incrementa los costos directos e indirectos en salud, y aumenta la morbimortalidad y creando desafíos terapéuticos en la práctica cotidiana.

Aspectos epidemiológicos

Un estudio poblacional con 625 pacientes comparó los factores de riesgo de pacientes en pacientes con ETEV vs. pacientes sin ETEV²³. Concluyó que los pacientes incluidos en el grupo “enfermedad hepática grave” tenían un reducción de 90% en el riesgo trombótico. Sin embargo, sólo 11 pacientes se incluían en este grupo, que además integraba pacientes con una gran heterogeneidad nosológica: hepatitis aguda, hepatitis crónica, cirrosis, etc. Por lo tanto, este estudio no refleja el verdadero riesgo trombótico del paciente cirrótico y hasta la fecha no hay ensayos clínicos prospectivos randomizados que evalúen la real incidencia de ETEV en el cirrótico.

La incidencia de ETEV ha variado en los distintos reportes, desde 0,5% a 8,1% según las distintas series. En uno de los primeros estudios, Northup et al²⁴ encontraron una incidencia de 0,5% en una serie de aproximadamente 21 mil pacientes admitidos con diagnóstico de cirrosis. Una revisión retrospectiva de más de 2000 cirróticos²⁵ hospitalizados encontraron una incidencia de trombosis venosa no portal de 0,8%. En un estudio²⁶, ajustando y comparando con algunas variables (factores de riesgo conocidos de ETEV), como la enfermedad renal crónica,

insuficiencia cardíaca o enfermedades neoplásicas, poblaciones comparables de pacientes cirróticos vs. no cirróticos, se encontró una incidencia algo menor y con importancia estadística de ETEV en cirróticos.

Un estudio de cohortes retrospectivo de Dabbagh et al²⁸ demostró que valores elevados de INR no tienen un efecto protector de ETEV, persistiendo el riesgo incluso para valores de INR superiores a 2,2. Se encontró una tendencia no significativa a mayor ETEV para mayores scores de Child Pugh. La serie de Walsh et al²⁹ y otros estudios similares también demostraron mayor estancia hospitalaria y mayor morbilidad en cirróticos con ETEV en comparación con cirróticos sin ETEV. Un estudio poblacional danés que incluyó casi 100000 pacientes³⁰ encontró una incidencia dos veces mayor de ETEV en cirróticos en comparación con no cirróticos. La serie poblacional de Wu et al³¹, que incluyó más de 600 mil pacientes con cirrosis compensada y descompensada utilizando la clasificación de Baveno, mostró algunos datos de interés. La morbimortalidad aumentó en relación a la ETEV tanto para cirróticos compensados como descompensados, y el riesgo de ETEV fue superior para la población cirrótica. Es destacable que el peso de la cirrosis como factor de riesgo fue significativamente mayor en pacientes jóvenes, menores de 45 años, en tanto que por encima de dicha edad el mayor riesgo de ETEV estuvo proporcionado por comorbilidades propias de la edad avanzada: insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedades oncológicas, etc. Otro estudio poblacional de interés mostró un aumento significativo de ETEV en pacientes con cirrosis de etiología no alcohólica en comparación con la etiología no alcohólica³².

Resumiendo la evidencia analizada podría expresarse que la cirrosis hepática, lejos de constituir un estado patológico de "anticoagulación", y ser un factor protector para eventos tromboembólicos no portales, es un factor de riesgo comparable a otros factores de riesgo mayores ya conocidos, con una incidencia variable que ronda el 1% en la mayoría de las series. Confiere morbimortalidad per se y aumenta la estancia hospitalaria, y su peso como factor de riesgo podría ser más elocuente en los cirróticos menores de 45 años y con etiología no alcohólica. De todos modos sería de interés contar con ensayos clínicos randomizados controlados, aún no disponibles, y conocer más en profundidad el riesgo de ETEV no esplácnica en función de la severidad de la enfermedad hepática.

Factores de riesgo de ETEV en el paciente cirrótico

Es de interés conocer la existencia de factores de riesgo específicos para ETEV en el subgrupo de pacientes con cirrosis hepática. En el estudio de casos controles de Northup et al y en otro estudio de casos y controles la hipoalbuminemia resultó ser un factor de riesgo con potencia estadística para ETEV, sobre todo valores menores a 2 gr/dl³³. Otros factores de riesgo encontrados en otras series fueron la diabetes, la raza negra, la malnutrición, las comorbilidades, el valor de bilirrubinemia, mayor conteo plaquetario, y mayores valores de KPTT³³. Sin embargo, estos últimos estudios valoraron la presencia de trombosis venosa tanto portal como no portal.

De los factores de riesgo mencionados, la hipoalbuminemia es el más significativo y convincente, incrementando el riesgo hasta 5 veces de sufrir un evento tromboembólico en cirróticos para valores por debajo de 2 g/dl³³.

Profilaxis de ETEV en el paciente cirrótico

Conociendo ahora que el paciente cirrótico lejos de estar protegido de sufrir un evento trombótico tiene al menos el mismo riesgo que la población no cirrótica, y un riesgo superior en algunas series, surge entonces la interrogante terapéutica: ¿es seguro y eficaz realizar profilaxis de ETEV y trombosis portal en el paciente cirrótico? ¿Qué fármacos son más seguros y eficaces? ¿Qué dosis utilizar? Dada la escasez de estudios aleatorizados, randomizados, prospectivos, se analizará la evidencia disponible, conociendo que, a diferencia de otras situaciones clínicas, no existe un consenso o una guía universal para el paciente con cirrosis hepática, muchas veces excluidos de los protocolos de investigación por la errónea creencia de un estado de hipocoagulabilidad adquirido.

Seguridad

La indicación de profilaxis de ETEV en la población cirrótica surge de la opinión de expertos y de la extrapolación de resultados obtenidos en estudios de pacientes médicos hospitalizados sin cirrosis. Estos estudios, utilizando HNF o HBPM han mostrado su seguridad y eficacia para prevenir la ETEV, pero excluyen a pacientes con cirrosis por su valor de INR y trombocitopenia, con las consideraciones ya referidas. En esta población de pacientes médicos no cirróticos, la tasa de complicaciones hemorrágicas, y particularmente sangrado gastrointestinal, es similar

para pacientes con o sin tromboprofilaxis, con tasas de sangrado mayor y gastrointestinal inferiores a 0,5%³⁴.

Con el cambio paradigmático de la hemostasia del paciente cirrótico se han diseñado varios estudios valorando la seguridad del uso de tromboprofilaxis en el cirrótico. Mientras que solamente un estudio retrospectivo demostró tasas significativamente mayores de sangrado con el uso de dosis terapéuticas de HBPM, otros estudios más recientes, que incluyen dos de diseño retrospectivo³⁵⁻³⁹, mostraron tasas bajas, comparables a no cirróticos, de complicaciones hemorrágicas con la anticoagulación con HBPM en casos de trombosis portal. Un reciente estudio⁴⁰, se diseñó para valorar la tasa de complicaciones hemorrágicas gastrointestinales en pacientes con cirrosis con factores de riesgo trombótico, utilizando heparinas de bajo peso molecular. Un total de 235 pacientes fueron analizados, con un MELD promedio de 16, y no se encontró una mayor tasa de sangrado gastrointestinal en comparación con población no cirrótica.

Sintetizando la evidencia actual, parece seguro utilizar heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada en pacientes con cirrosis hepática con factores de riesgo trombótico, con criterio de tromboprofilaxis. La evidencia demuestra que no existe una mayor tasa de complicaciones hemorrágicas en esta población.

Eficacia

Ha quedado claro que la utilización de heparinas con fines tromboprolifáticos en pacientes con cirrosis no se asocia con un riesgo incrementado de complicaciones hemorrágicas, pero no se ha dilucidado la real eficacia de la tromboprofilaxis en estos pacientes para prevenir eventos tromboembólicos. Un metanálisis reciente abordó este punto de interés⁴¹. La revisión sistemática en bases de datos (MEDLINE, EMBASE), halló 400 citaciones, terminando por incluirse 7 estudios luego de respetar los criterios de inclusión y exclusión. Cinco estudios eran cohortes retrospectivas, uno una cohorte prospectiva y uno de ellos un ensayo clínico. Los resultados arrojaron que el uso de heparina de bajo peso molecular a dosis de tromboprofilaxis no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes con cirrosis, pero no pudo demostrarse que disminuya el riesgo de complicaciones tromboembólicas a pesar de su seguridad, lo cual haría discutible su utilización sistemática. De todas formas, se remarca la gran heterogeneidad de los estudios analizados, con criterios de inclusión-exclusión muy disímiles, una población extremadamente variable y objetivos poco comparables, jerarquizando la necesidad de mayor evidencia que apoye esta afirmación.

Anticoagulación en el paciente con cirrosis con ETEV

Heparinas de bajo peso molecular

A pesar de que la evidencia es relativamente limitada, las heparinas de bajo peso molecular tienen un excelente perfil de seguridad en los pacientes con cirrosis⁴²⁻⁴⁵. De todos modos hay importantes incógnitas en relación a su uso en este grupo de pacientes.

En primer lugar, la acumulación de las heparinas de bajo peso molecular a nivel plasmático depende de la función renal, siendo bien conocida la coexistencia de insuficiencia renal y cirrosis y las limitaciones de la creatininemia como valor de normalidad en estos pacientes, por lo cual quizá en muchas ocasiones se requiera un ajuste de dosis. Segundo, la actividad anticoagulante de la heparina radica en potenciar el efecto de la antitrombina endógena, cuyos niveles se encuentran reducidos en pacientes con cirrosis dado que su síntesis es hepática. Finalmente, la monitorización eventual de su efecto terapéutico o profiláctico es controversial, dado los niveles de factor Xa se encuentran fisiopatológicamente reducidos en cirróticos, y su medición podría sobreestimar el verdadero efecto antiXa de las HBPM. Otros métodos de mayor complejidad posibles para evaluar la actividad de las HBPM son el test de generación de trombina y la tromboelastografía, de complejidad técnica y escasa aplicabilidad clínica a la fecha.

Por lo tanto, podría sintetizarse que la utilización de heparinas de bajo peso molecular en el paciente cirrótico con un evento tromboembólico venoso es segura, si bien debe siempre valorarse e individualizarse el riesgo hemorrágico y su eficacia, mecanismo de acción y potencial monitorización son aspectos aún sin dilucidar.

Similares consideraciones pueden realizarse en relación al uso de heparina no fraccionada o fondaparinux, destacando la dificultad en la monitorización de su efecto terapéutico a través del KPTT, ya prolongado en el paciente cirrótico, y las dificultades en establecer un KPTT como objetivo terapéutico.

Antagonistas de la vitamina K

La utilización de antagonistas de la vitamina K en pacientes con cirrosis es controversial. Las razones son múltiples: los objetivos de INR no están claros, las limitaciones en el INR para evaluar riesgo hemorrágico en la cirrosis y la gran variabilidad intra e interindividual del INR en pacientes con cirrosis. El INR ofrece una visión sumamente parcial de la hemostasia del cirrótico, evaluando solamente parte de la actividad procoagulante, y, a pesar de incluirse en la puntuación MELD, no se ha validado para medir el grado de anticoagulación con dicumarínicos en este grupo de pacientes⁴⁶⁻⁴⁹.

Por lo tanto, dados los objetivos terapéuticos inciertos, la imposibilidad de monitorización y los potenciales riesgos hemorrágicos mayores, no es aconsejable el uso de antagonistas de la vitamina K en el paciente con cirrosis.

Anticoagulantes directos

Se hará mención a dos de los fármacos incluidos en el grupo de los “nuevos anticoagulantes”: Dabigatrán y Rivaroxabán. Rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, en tanto que Dabigatrán es inhibidor directo del factor IIa. Ambos agentes, a diferencia de los antagonistas de la vitamina K, son inhibidores de un único factor, y, a diferencia de las heparinas, tienen un efecto independiente de la antitrombina. Potenciales ventajas del uso de estos nuevos fármacos son su administración oral, su no requerimiento de monitorización de laboratorio, su mayor rango terapéutico, sus menores interacciones farmacológicas y la ausencia de trombocitopenia como potencial efecto adverso⁵⁰. A pesar de estas presunciones, su utilización en los pacientes con cirrosis no es aconsejable por razones que se expresarán a continuación.

Existen muy pocas publicaciones sobre el uso de Rivaroxabán en pacientes con cirrosis, debido a que estos pacientes son excluidos de la mayor parte de los ensayos clínicos. Existe alarma sobre el uso de este fármaco en cirróticos Child B-C, dada la percepción creciente de un significativo aumento del riesgo hemorrágico, fundamentalmente a expensas del sangrado gastrointestinal⁵¹. A esto se agregan algunas consideraciones acerca del metabolismo del Rivaroxabán, fundamentalmente renal y en menor medida hepático. La coexistencia de injuria renal y el riesgo de síndrome hepatorenal en estos pacientes hacen desaconsejable su uso, por el riesgo de sobreexposición al fármaco. Finalmente, su larga vida media y la ausencia de medidas que reviertan rápidamente su mecanismo de acción lo convierten en un fármaco peligroso en caso de presentarse una complicación hemorrágica⁵².

También existe muy poca experiencia clínica en cuanto al uso de Dabigatrán en pacientes con cirrosis, pero a diferencia del Rivaroxabán, este no se encuentra explícitamente contraindicado en la cirrosis, debido a su metabolismo casi exclusivamente renal⁵³. Esto sí lo hace desaconsejable en pacientes cirróticos con insuficiencia renal severa, con un aumento significativo del riesgo hemorrágico⁵⁴. Sin embargo, su prolongada vida media y su imposibilidad de antagonizar su efecto en caso de hemorragia en curso lo hacen poco recomendable en pacientes con cirrosis, a pesar de las ventajas potenciales en relación al Rivaroxabán.

Resumiendo, a pesar de sus ventajas potenciales en relación a su vía de administración, rango terapéutico, monitorización y menos interacciones farmacológicas, el incremento en el riesgo hemorrágico gastrointestinal parece considerable, su prolongada vida media y ausencia de antídoto los convierten en fármacos de riesgo y la comorbilidad renal puede ser un obstáculo a su utilización.

Trombosis Venosa Portal

La trombosis venosa portal (PVT) es un evento crítico y relativamente frecuente en la historia natural de la cirrosis. La incidencia reportada en etapas compensadas de la cirrosis oscila entre 0,6% a 5%, en tanto que en la cirrosis descompensada, avanzada, se reportan incidencias de hasta 40%^{55,56}. La aparición de PVT tiene un efecto clínico adverso, con un aumento de la morbimortalidad vinculada las complicaciones por hipertensión portal y un incremento de la mortalidad postrasplante⁵⁷.

Su aparición se asocia en forma inversa con el nivel de plaquetas, y otros factores de riesgo conocidos son la descompensación hepática, la infección, sangrado digestivo, tratamiento endoscópico y cirugía abdominal⁵⁸. La etiopatogenia es multifactorial, con participación de factores locales y sistémicos^{59, 60}. Dentro de los factores locales se incluyen cambios en la citoarquitectura hepática, incluyendo linfangitis y fibrosis periportal, con isquemia relativa y disfunción endotelial, así como factores infecciosos locales derivados de la traslocación

bacteriana y sus productos. Factores sistémicos son el desbalance hemostático hacia un status procoagulante y la presencia de síndrome antifosfolípido.

Tromboprofilaxis y PVT

Parece tentador por lo tanto, considerando las implicancias de la PVT y la seguridad de las HBPM en el cirrótico, realizar profilaxis en aquellos pacientes en mayor riesgo.

En este sentido Vila et al diseñaron un conocido ensayo clínico⁶¹ para evaluar la eficacia y seguridad del uso de enoxaparina en la prevención de PVT y sus consecuencias en un grupo de cirróticos. El objetivo primario fue la prevención de PVT y los objetivos secundarios fueron la prevención de complicaciones relacionadas a la hipertensión portal, la sobrevida global y la sobrevida libre de trasplante hepático. Setenta pacientes ambulatorios (Child B7-C10) fueron randomizados a recibir enoxaparina a dosis de profilaxis o placebo por 48 semanas. Al finalizar el seguimiento, ninguno de los pacientes tratados desarrolló PVT, comparado con casi un 20% en el grupo control, con una diferencia estadísticamente significativa. De igual forma las complicaciones vinculadas a hipertensión portal y la frecuencia de descompensaciones fueron menos frecuentes en el brazo que recibió enoxaparina con valor estadístico y la sobrevida global y libre de trasplante fue estadísticamente superior en el grupo tratado. No hubo diferencias en la tasa de complicaciones hemorrágicas entre ambos grupos.

Este novedoso ensayo clínico demostró la seguridad y la eficacia del uso sistemático de enoxaparina en prevenir la trombosis venosa portal y sus consecuencias en un grupo seleccionado de pacientes cirróticos, conducta promisorio y tentadora por su impacto clínico. Restan nuevos estudios para hacer una recomendación sistemática al respecto y extrapolar esta indicación a poblaciones diferentes de pacientes cirróticos.

Anticoagulación y trombosis venosa portal

La anticoagulación como objetivo terapéutico en el paciente con trombosis venosa portal tiene por finalidad prevenir la trombosis recurrente con sus implicancias, detener la extensión del trombo y promover la recanalización.

La indicación de la anticoagulación en el cirrótico con PVT siempre debe ser individualizada independientemente de su beneficio terapéutico, contrabalanceando con los riesgos, fundamentalmente de sangrado gastrointestinal en un paciente determinado. En tal sentido de no superar los riesgos al beneficio, la recomendación formal es la anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular, por su perfil de eficacia y seguridad. Se ha demostrado el beneficio en reducir la retrombosis, la extensión lesional y promover la recanalización, con una reducción de las complicaciones secundarias al aumento de la hipertensión portal. Al disminuir la propagación del trombo también se reduce el compromiso de la vena mesentérica, reduciendo la probabilidad de infarto intestino mesentérico, entidad de alta mortalidad.

La evidencia limitada que existe muestra que la recanalización portal espontánea es un hecho infrecuente en la historia natural de la trombosis portal^{63,64}. Sin embargo, la anticoagulación promueve la recanalización en un porcentaje importante de pacientes cirróticos, que oscila entre un 63% hasta un 93% de acuerdo a la serie, con recanalización completa hasta en un 45% de los casos. La recomendación es extender la anticoagulación por 6 meses, no existiendo beneficio en prolongar la anticoagulación a más largo plazo si no se ha producido la recanalización. Excepciones serían la extensión a venas mesentéricas o un estado de hipertrombicidad subyacente, situaciones en las cuales se justificaría prolongar la anticoagulación.

Asimismo no se ha reportado un incremento significativo de complicaciones hemorrágicas, remarcando la trascendencia de individualizar la indicación a cada caso concreto en función de la ecuación riesgo-beneficio.

Bibliografía

- 1- Stephen H. Caldwell, Maureane Hoffman, Ton Lisman, B. Gail Macik, Patrick G. Northup, K. Rajender Redd, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006; 44:1039.
- 2- Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116:878.
- 3- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147.
- 4- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M, Valla C. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1713.
- 5- Dabbagh O, Oza A, Prakash S, Ramez S, Timothy M. Coagulopathy does not protect against venous Thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010; 137:1145.
- 6- Hedner U, Erhardtson E. Hemostatic disorders in liver disease. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. *Diseases of the Liver*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 625–35.
- 7- White GC, Marder VJ, Colman RV, Hirsh J. Approach to the bleeding patient. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice*, 3rd edn. JB Lippincott Company: Philadelphia, 1994: 965–8.
- 8- Bauer KA. Inherited and acquired hypercoagulable state. In: Lo Scalzo J, Schafer AJ, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*, 3rd edn. Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, 2003: 648–84.
- 9- Carmassi F, De Negri F, Morale M. Antithrombotic and antifibrinolytic effects of antithrombin III replacement in liver cirrhosis. *Lancet* 1997; 349:1069.
- 10- Arousseau MH, d'Angeli JL, Jossen F. Antithrombin III versus prothrombin in liver cirrhosis. *Haemostasis* 1981; 10:104–7.
- 11- Noris M, Remuzzi G. Uremic bleeding: closing the circle after 30 years of controversies? *Blood* 1999; 94: 2569–74.
- 12- Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, Pastacaldi S, Patch D, Burroughs AK. *J Hepatol* 2002; 37:463–70.
- 13- Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M, et al. *Hepatology* 2005; 41: 553–8.
- 14- Deitcher SR. Interpretation of the international normalized ratio in patients with liver disease. *Lancet* 2002; 359:47–8.
- 15- Kenison J, Arjal R, Smith A. Interlaboratory variation in INR leads to clinically relevant changes in MELD score: survey of US clinical laboratories. *Am J Transpl* 2006; 6 (Suppl. 2): 333.
- 16- Kovacs MJ, Wong A, MacKinnon K. Assessment of the validity of the INR system for patients with liver impairment. *Thromb Hemostas* 1994; 71: 727–30.
- 17- Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Federica Fabris, Alessandra Dell'Era, Cinzia Sei, et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INR liver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007.
- 18- Ben-Ari Z, Osman E, Hutton RA, Burroughs AK. Disseminated intravascular coagulation in liver cirrhosis: fact or fiction? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2977.
- 19- Francis JL, Armstrong DJ. Acquired dysfibrinogenemia in liver disease. *J Clin Pathol* 1982; 35:667.
- 20- Cunningham MT, Brandt JT, Laposata M, Olson JD. Laboratory diagnosis of dysfibrinogenemia. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:499.
- 21- DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49:1729.
- 22- Hoekstra J, Janssen HL. Vascular liver disorders (II): portal vein thrombosis. *Neth J Med* 2009; 67:46.
- 23- Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, Chalasani N, Liangpunsakul S. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008; 53:3012–7.
- 24- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:800–5.

- 25- Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, A. Parker Ruhl, Scott E. Altschuler, Agata Volk-Bednarz et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-8.
- 26- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
- 27- Garcia-Fuster MJ, Abdilla N, Fabia MJ, Fernández C, Oliver V, Forner M J. et al. Venous thromboembolism and liver cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 259-62.
- 28- Coagulopathy does not protect against venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease. *Chest* 2010;137:1145-9.
- 29- Walsh KA, Lewis DA, Clifford TM, Hundley JC, Gokun Y, Angulo P, et al. Risk factors for venous thromboembolism in patients with chronic liver disease. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 333-339.
- 30- Søgaard KK, Horváth-Puhó E, Grønbaek H, Jepsen P, Vilstrup H, Sørensen HT. Risk of venous thromboembolism in patients with liver disease: a nationwide population based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 96-101
- 31- Wu H, Nguyen GC. Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nation-wide US study. *ClinGastroenterolHepatol* 2010; 8: 800-805
- 32- Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med* 2011; 124: 64-68.
- 33- Anthony Lizarraga W, Dalia S, Reinert SE, Schiffman FJ. Venous thrombosis in patients with chronic liver disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21: 431-435.
- 34- Kanaan AO, Silva MA, Donovan JL, Roy T, Al-Homsi AS. Meta-analysis of venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients. *ClinTher* 2007; 29: 2395-405.
- 35- Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al: Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000, 31:345-348.
- 36- Scaglione M, Giovine S, Romano L, Balzano A. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J ClinGastroenterol* 2010; 44: 448-451.
- 37- Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Paradis B, Condat M, Denninger M, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54: 691-7.
- 38- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García- Criado A, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *ClinGastroenterolHepatol* 2012; 10: 776-783.
- 39- Senzolo M, Rodriguez-Castro KI, Rossetto V, Radu C, Gavasso S, Carraro P, et al. Increased anticoagulant response to low-molecular-weight heparin in plasma from patients with advanced cirrhosis. *J ThrombHaemost* 2012; 10: 1823-1829.
- 40- Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *LiverInt* 2014; 34: 26-32.
- 41- Gómez Cuervo C, Otilia Bisbal Pardo, Maria A Pérez-Jacoiste Asín. Efficacy and safety of the use of heparin as thromboprophylaxis in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis, *Thromb Res* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.001>.
- 42- Senzolo M, Sartori T, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32:919-927.
- 43- Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:448-451.
- 44- Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kroger K, Hilgard P. Low molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:75-82.
- 45- Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063. Lisman T, Porte RJ. Towards a rational use of low-molecular-weight heparin in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2011;31:1063.

- 46- Tripodi A, Baglin T, Robert A, Kitchen S, Lisman T, Trotter JF, et al. Reporting prothrombin time results as international normalized ratios for patients with chronic liver disease. *J Thromb Haemost* 2010;8:1410–1412.
- 47- Porte RJ, Lisman T, Tripodi A, Caldwell SH, Trotter JF, Coagulation in Liver Disease Study Group. The international normalized ratio (INR) in the MELD score: problems and solutions. *Am J Transplant* 2010;10:1349–1353.
- 48- Lisman T, van Leeuwen Y, Adelmeijer J, Pereboom IT, Haagsma EB, van den Berg AP, et al. Interlaboratory variability in assessment of the model of end stage liver disease score. *Liver Int* 2008;28:1344–1351.
- 49- Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008;111:4471–4476.
- 50- Schulman S, Crowther MA. How I treat with anticoagulants in 2012: new and old anticoagulants, and when and how to switch. *Blood* 2012;119:3016–3023.
- 51- Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013.
- 52- Graff J, Harder S. Anticoagulant therapy with the oral direct factor Xa inhibitors rivaroxaban, apixaban and edoxaban and the thrombin inhibitor dabigatran etexilate in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:243–254.
- 53- Stangier J, Stahle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor, are not affected by moderate hepatic impairment. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1411–1419.
- 54- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259–268.
- 55- Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:34.
- 56- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:736.
- 57- Kameda H, Yamazaki K, Imai F, Sugiura M, Nakashima T, Okuda K. Obliterative portal venopathy: A comparative study of 184 cases of extrahepatic portal obstruction and 469 cases of idiopathic portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol* 1986; 1:139.
- 58- Zocco MA, Di Stasio E, De Cristofaro R, Novi M, Ainora ME, Ponziani F, et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol* 2009; 51: 682–9.
- 59- Garcia-Pagan JC, Valla D. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009;51:632–634.
- 60- Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, Sonnenday CJ, Welling T, Punch JD et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010;16: 83–90.
- 61- Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143:1253.
- 62- Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000; 32:466.
- 63- Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51:210.
- 64- Sogaard KK, Astrup LB, Vilstrup H, Gronbaek H. Portal vein thrombosis; risk factors, clinical presentation and treatment. *BMC Gastroenterol* 2007; 7:34.

Oxa

Una respuesta
para cada tipo de dolor



Oxa gestic Oxa gestic forte

Tratamiento de todo tipo
de **dolor agudo**

Presentaciones:
Oxagesic 10 y 20 comps.
Oxagesic Forte 10 comps.



Oxa B12

Tratamiento del **dolor agudo**
y neuropático
a nivel periférico

Presentaciones:
Oxa B12 10 comps.
Oxa B12 3 ampollas inyectable



Oxa flex

Tratamiento del dolor con contractura.
Corta el círculo vicioso
Contractura  **Dolor**

Presentaciones: Oxa flex 10 y 30 comps.



Urufarma

RELVAR[®] ELLIPTA[®]

(furoato de fluticasona / vilanterol)

Primera combinación de ICS/LABA que proporciona de forma continua **24 horas de eficacia** en una dosis práctica **una vez al día** en un **dispositivo fácil de usar**, preferido por los pacientes a su inhalador actual.^{1,2,3,4}



UY RESPIR05-16/CM1-059

1. Información para prescribir de Relvar[®] Ellipta[®], Furoato de Fluticasona 92 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar y Furoato de Fluticasona 184 mcg/Vilanterol 22 mcg, Polvo para inhalar. 2. Bleeker ER et al. Fluticasone furoate/vilanterol 100/25mcg compared with fluticasone furoate 100mcg in asthma: a randomized trial. JACI in Practice 2013 (in press). 3. Svedstater H et al. Ease of use of a two-strip dry powder inhaler (DPI) to deliver fluticasone furoate/vilanterol (FF/VI) and FF alone in asthma. ERS 23rd Annual Congress Barcelona, Spain, 2013. Abstract P701. 4. Woepse M et al. Qualitative assessment of a two-strip dry powder inhaler (ELLIPTA™) for COPD and asthma. EAACI. 2013.

Mayor información a disposición en el Dpto. Médico de GlaxoSmithKline Uruguay S.A. Salto 1105, Montevideo, Uruguay. Este material está destinado exclusivamente para uso profesional de los médicos. Farmacovigilancia: ante el conocimiento de un posible evento adverso con alguno de los productos de GlaxoSmithKline, comunicarse con nuestro Departamento Médico al 24198333 int 182 ó uy.farmacovigilancia@gsk.com.



Revista Uruguaya de Medicina Interna

Normas actualizadas para el envío y aceptación de trabajos

Abril 2016

Revista Uruguaya de Medicina Interna es el órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, se trata de una publicación científica independiente, creada con el propósito de difundir la producción científica y conocimiento de calidad.

Las presentes normas están de acuerdo con los Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. Actualizado en abril 2010. Pautas de publicación: patrocinio, autoría y responsabilidad. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Versión original disponible en www.ICMJE.org. Normas de publicación de Vancouver disponible en <https://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver/>.

Secciones. En Revista Uruguaya de Medicina Interna se realizan las siguientes publicaciones

- a) Revisiones: se trata de revisiones sistemáticas y actualizadas sobre aspectos clínicos, diagnósticos o terapéuticos. Se valora la experiencia de los autores en el tema revisado. Presentarán una introducción que contenga el objetivo y la metodología usada para realizar la revisión, posteriormente el cuerpo de la misma, finalizando con la bibliografía utilizada.
- b) Casos clínicos: se trata de reportes sobre casos clínicos ya sea de enfermedades excepcionales o comunes que por algún hecho no habitual sea digna de compartir. Presentarán una introducción, el objetivo de la presentación de los casos clínicos, el reporte de los mismos, la discusión y comentarios que surgen de éstos, finalizando con la bibliografía utilizada.
- c) Trabajos originales: se trata de informes sobre investigaciones clínicas o básicas originales. Presentarán la introducción, el objetivo del trabajo, la metodología utilizada con datos sobre descripción del diseño, población y criterios de selección de ésta, intervención realizada, análisis estadístico efectuado. Los resultados se presentarán en forma clara, como texto, gráficos y/o tablas, seguido del capítulo de comentarios y conclusiones, finalizando con la bibliografía consultada. Los ensayos clínicos deben estar registrados previamente, debiéndose entregar el número de identificación de éstos.
- d) Cartas al editor: se trata de breves comunicaciones sobre notas clínicas, comunicaciones preliminares, comunicaciones en relación a trabajos ya publicados.
- e) Editorial: se trata de un documento escrito por el Comité Editorial o un invitado con información sobre el dominio temático de la revista.

Recepción de manuscritos. Los trabajos se reciben exclusivamente por correo electrónico a: revistauruguayamedicinainterna@gmail.com. Ésta será la vía de comunicación entre el Consejo Editorial y los autores de los manuscritos presentados. El autor de contacto recibirá un correo confirmando su recepción. Se considerará como fecha de recibido cuando se cuente con toda la documentación necesaria para el análisis del manuscrito enviado.

Proceso de un manuscrito. Los trabajos recibidos serán evaluados por el Comité Editorial. Si los mismos cumplen con los requisitos de publicación y se consideran de interés para el público objetivo de la revista, se enviarán para ser arbitrados por profesionales idóneos designados por los antedichos. El arbitraje del trabajo será con la metodología de "doble ciego" y podrá ser valorado por uno o más pares, dependiendo de la complejidad y temática del mismo. Los trabajos aprobados por los árbitros serán revisados para la corrección de estilo y bibliográfica. De esta triple evaluación surgirá: I) la no aceptación II) la aceptación del artículo sin modificaciones III) la necesidad de realizar modificaciones por parte de los autores teniendo en cuenta las sugerencias realizadas. A los autores le será devuelto el manuscrito con el informe final y en caso de la situación III contarán con un plazo de hasta 30 días calendario para su devolución con las correcciones planteadas o en su defecto una nota justificando la no realización de éstas. Una vez devuelto se verificará que se hayan realizado las correcciones indicadas por los pares evaluadores, el estilo y/o las referencias bibliográficas con el fin de iniciar el proceso de diagramación y diseño. Este es el momento de la fecha de aceptación del trabajo.

Manuscrito. Se consideran partes integrantes de un manuscrito los siguientes ítems:

- a) Carta de presentación. La misma debe contener título del trabajo, ubicación sugerida dentro de las secciones que comprende la revista, declaración de que todos los autores conocen, participan y están de acuerdo con el contenido del manuscrito, declaración que el artículo no está presentado simultáneamente en otros medios ni ha sido publicado previamente, declaración que aceptan las normas de publicación de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, declaración de que el trabajo ha sido elaborado respetando las responsabilidades éticas (ver abajo). Esta carta de presentación debe contar con la firma de todos los autores.

- b) Autores. En hoja aparte e indicando el título del trabajo debe enviarse el nombre completo de los autores en el orden en que aparecerá en la publicación, título de especialización y/o cargo académico de cada uno de ellos. Institución donde se realizó el trabajo. Si el trabajo ha sido financiado debe referirse el origen de la misma. Nombre – teléfono – correo electrónico del autor de contacto. Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4.
- c) Texto. Debe comenzar con el título del artículo, subtítulo cuando así corresponda, resumen y palabras claves (use de preferencia los términos mencionados en el Medical Subject Headings, del Index Medicus y no más de 5). Todos los datos antes indicados deben estar en idioma español e inglés. Posteriormente estará el cuerpo del artículo SIN DATOS que permitan identificar a los autores o centro donde se realizó el trabajo. Abreviaturas: Sólo se permitirán abreviaturas normalizadas. Se evitarán abreviaturas en el título y en el resumen. Cuando en el texto se emplee por primera vez una abreviatura, ésta irá entre paréntesis precedida del término completo, salvo si se trata de una unidad de medida común. Conflicto de interés: En todos los casos deberá realizarse la declaración de conflicto de interés. Reproducción de imágenes: En caso de tablas, gráficas o imágenes ya publicadas se deberá contar con autorización expresa del autor para su reproducción. En caso de estar publicadas previamente en fuentes que adopten la licencia Creative Commons cc-by-nc alcanza con detallar específicamente su autor y sitio de publicación. Agradecimientos: Cuando considere oportuno incluya en agradecimientos a aquellas personas o entidades que hayan colaborado en la realización del trabajo, pero que no cumplan los criterios de autoría. También se incluirá en los agradecimientos el apoyo financiero y los medios materiales recibidos. Bibliografía: La publicación de bibliografía deben seguir las normas de Vancouver (ver ejemplos más adelante). Esta información debe estar en letra VERDANA 12, formato A4, espacio simple.
- d) Gráficos, imágenes y tablas. Deben venir separados del texto, cada uno por separado. Las imágenes deben estar en formato JPG o GIF. De preferencia de hasta 580 píxeles (pxl.) de ancho, máximo permitido 850 píxeles (pxl.) de ancho.

Responsabilidades éticas. Los trabajos que se envían para su evaluación deben haberse elaborado respetando las recomendaciones internacionales sobre investigación clínica (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial [www.wma.net/e/policy]) y con animales de laboratorio. Consentimiento informado: si se reproducen fotografías o datos de pacientes, éstos no deben ser identificativos del sujeto. En todos los casos, los autores deben haber obtenido el consentimiento informado escrito del paciente que autorice su publicación, reproducción y divulgación. Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir material (texto, tablas o figuras) publicados previamente. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material

Bibliografía. Requisitos de uniformidad. Estilo Vancouver

Numerar consecutivamente las citas de acuerdo al orden en que se menciona por primera vez en el texto. No más de 40 citas bibliográficas. Las referencias se identificarán mediante números arábigos entre paréntesis. Si son discontinuas separarlas con comas: (2,8,11,19) y las continuas con un guión (5-7) Esta numeración será la que constará siempre en el artículo, vaya o no acompañada del nombre de los autores.

Será un elemento de evaluación las referencias a Bibliografía Nacional.

Se recomienda no citar “abstracts” “resúmenes”, observaciones no publicadas y “comunicaciones personales”. El autor debe verificar las referencias con las publicaciones originales.

Las citas deben ser en el idioma original de la referencia, para idiomas de origen no latino citar en inglés utilizando corchetes, seguido de la abreviatura de la lengua original.

Ejemplo: Chinese Society of Nuclear Medicine. [Current situation survey of national nuclear medicine of China in 2010]. Chin. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2010, 30, 428–429. (In Chinese).

- a) Artículo de revista:

Autor/es*. Título del artículo. Abreviatura** internacional de la revista. año; volumen (número***): página inicial-final del artículo.

*Si los autores fueran más de seis, se mencionan los seis primeros seguidos de la abreviatura et al.

**Las abreviaturas internacionales de acuerdo al Index Medicus, pueden consultarse en Journals Database de PubMed. Revistas en español en BIREME Revistas Científicas en Salud.

***El número y el mes es optativo si la revista dispone de una paginación continua a lo largo del volumen. Incorporación opcional de número de identificación único de bases de datos en la referencia: La mayoría de bases de datos o documentos electrónicos incorpora un número de identificación unívoco en cada referencia (PubMed: PMID; Cochrane Library:CD;DOI), que pueden incorporarse a la referencia bibliográfica para su perfecta identificación.

Ejemplos:

Autor individual:

Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, Bos AJ, Maggio M, Dixit VD, et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J. 2006; 27: 1174–1181.

Organización o equipo como autor:

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes sin elevación persistente del segmento ST. Rev Esp Cardiol; 2015.68(12): 1061-67.

Autoría individual y corporativa:

Bidondo MP, Groisman B, Gili JA, Liascovich R, Barbero P, Pingray V. Grupo de Trabajo RENAC. Estudio de prevalencia y letalidad neonatal en pacientes con anomalías congénitas seleccionadas con datos del Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. Arch Argent Pediatr; 2015 113(4): 295-302.

Artículos sin autor:

State of aggregation. Nat Neurosci. 2011;14:399.

Artículo de revista en Internet:

Autor/es del artículo. Título del artículo. Nombre de la revista [en línea]* año

[consultado: dd/mm/aaaa]**; volumen (número): [Extensión/páginas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Pippo A, Legnani M, Mérola V, Higgin JR, Silvariño R. Empiema epidural espinal: clínica, diagnóstico y tratamiento a propósito de tres casos. Rev. Méd. Urug. [en línea]. 2015 [consultado: 16/04/2016] ; 31: 289-292. Disponible en:

http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902015000400009&lng=es.

b) Libros:

Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año.

La primera edición no es necesario consignarla. La edición siempre se pone en números arábigos y abreviatura: 2ª ed. Si la obra estuviera compuesta por más de un volumen, debemos citarlo a continuación del título del libro Vol. 3.

Ejemplos:

Autor individual:

Valiño J. Nefrología : una mirada desde la medicina interna. Montevideo: Cuadrado; 2012.

Autor corporativo:

Se consignan en forma desarrollada.

Organización Mundial de la Salud. Asbesto crisotilo. Ginebra: OMS; 2015.

Director(es), compilador(es) como autor:

Nigro S, Amorín D. compiladores. Conductas y trastornos alimentarios. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. 271 p.

Parte o capítulo de un libro:

Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. página inicial-final del capítulo.

Amorín, D. Aspectos preliminares para el abordaje psicológico de los trastornos de los comportamientos alimentarios. En: Nigro S, Amorín D. compiladores. Conductas y trastornos alimentarios. Montevideo : Universidad de la República. Comisión Sectorial de Educación Permanente; 2013. p. 13-63.

c) Congresos, conferencias y reuniones:

Autor/es de la Comunicación/Ponencia. Título de la Comunicación/Ponencia. En: Título oficial del Congreso. Lugar de Publicación: Editorial; año. página inicial-final de la comunicación/ponencia.

Ejemplo:

Misa Jalda R. Pancreatitis aguda: Relato oficial. Congreso Uruguayo de Cirugía, 61. Montevideo; 2010

d) Recursos electrónicos:

CD-ROM

Autor/es. Título [CD-ROM]. Edición. Lugar: Editorial; año.

Ejemplo:

Crestanello C ánepa F, Perrier J, editores. El diagnóstico contemporáneo en cirugía general : principios y práctica [CD-ROM]. Montevideo : Arena, 2005.

e) Monografía:

Autor/es o Director/Coordinador/Editor. Título [en línea]. Edición. Lugar de publicación: Editor; año [consultado: dd/mm/aaaa]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations [online]. 3rd edition. Boston: Butterworths; 1990. [16/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201/>

f) Sitio web:

Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ejemplo:

Uruguay. Dirección Nacional de Salud. Ministerio de salud Pública [sede Web]. Montevideo: MSP; 2016 [actualizada el 18 de marzo de 2016; consultado 12/04/2016]. Disponible en: <http://www.msp.gub.uy/minisite/direcci%C3%B3n-general-de-salud>

Parte de una página de un sitio o sede Web:

Título de la página [sede Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de publicación [fecha de actualización/revisión; fecha de acceso]. Título de la sección [número de páginas o pantallas]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Montevideo: SMIU; 2013 [actualizada el 18/03/2016; consultado 12/04/2016]. Historia. Disponible en: <http://www.medicinainterna.org.uy/institucional/historia/>

g) Base de datos en Internet:

Institución/Autor. Título [base de datos en Internet]*. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación, [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: dirección electrónica.

Ejemplo:

PubMed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine; 1966- [fecha de acceso 14/04/2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Publicación. Todos los artículos aceptados para su publicación pasan a ser propiedad de la Revista Uruguaya de Medicina Interna, quién adoptará la licencia atribución no comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org>) también conocida por cc-by-nc. Esta licencia permite al usuario acceder, distribuir y crear obras derivadas, siempre que de el crédito al autor. El autor no recibirá regalías ni ninguna otra compensación en efectivo por esta cesión de derechos. La Revista Uruguaya de Medicina Interna subirá al portal SciELO el artículo ya pronto, siguiendo las normativas del mismo. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir la fecha de publicación.

Difusión y divulgación. La Sociedad de Medicina Interna del Uruguay y la Revista Uruguaya de Medicina Interna pueden divulgar los artículos en forma parcial o total por cualquier medio impreso o electrónico, incluido internet.

Responsabilidad del contenido. El contenido de todos los artículos, opiniones o declaraciones expresadas en la Revista, reflejan los puntos de vista de los autores, son de responsabilidad exclusiva de los mismos y no representan la opinión oficial del Comité Editorial ni de la Directiva de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay, a menos que se lo señale expresamente.