

**DICTAMEN PERICIAL**  
**ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**  
**CASO DE RESPONSABILIDAD MÉDICA – CÉSAR ENRIQUE VERGARA TOVAR**

Se rinde el presente dictamen pericial a solicitud de COMPENSAR EPS, con el propósito de ser aportado dentro del proceso verbal adelantado en contra de COMPENSAR E.P.S. y otros bajo el radicado No. 11001310303720210022400 y que cursa en el Juzgado 37 Civil del Circuito de Bogotá D.C.

**A. Identificación del Perito.**

**Nombre:** Fernando Paramo Gualteros.  
**Cédula:** 11310355.  
**Especialidad:** Medicina Interna.  
**Dirección:** Calle 182 45-11.  
**Celular:** 3103380886.  
**Correo electrónico:** Fernanpagua@gmail.com.

**B. Estudios realizados:**

**Médico y cirujano general** - Escuela de Medicina Juan N Corpas.  
**Especialista en Medicina Interna** - Pontificia Universidad Javeriana.  
**Advanced Cardiac Life Support (ACLS)**-Fundación INSIMED.  
**Atención integral a víctimas de Violencia Sexual**- Subred integrada de servicios de salud Norte. E.S.E.

**C. Metodología**

Para llevar a cabo el presente dictamen pericial se procedió a una lectura y estudio de las historias clínicas del Hospital Universitario Clínica San Rafael y Clínica Rangel, correspondientes a César Enrique Vergara Tovar identificado con cédula de ciudadanía 79.356.784, sumado a la revisión y conocimiento de artículos científicos, protocolos y guías médicas relacionadas.

**D. Respuestas al cuestionario**

A continuación procederé a dar respuesta a las siguientes preguntas formuladas por COMPENSAR EPS:

1. Explicará el perito especialista en términos comunes y de fácil entendimiento ¿qué quiere decir que un paciente se encuentre “anticoagulado” o “sobre anticoagulado y cómo se detecta o diagnostica tal condición?

La **anticoagulación** se define como una medida farmacológica encaminada a evitar el crecimiento de un trombo (masa de sangre que se forma en la pared de un vaso sanguíneo o en el corazón cuando las plaquetas, las proteínas y las células se pegan entre sí), previamente formado, en enfermedades como la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), accidentes cerebrovasculares (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM).

Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de los factores de la coagulación (los inhibidores de la trombina, como la heparina y los fármacos relacionados con ella) o interfieren en la síntesis de dichos factores (los antagonistas de la vitamina K, como la Warfarina). Son un grupo de sustancias de distinta naturaleza relacionados por su efecto biológico (impedir o retrasar la formación de coágulos en la sangre); se pueden dividir en: anticoagulantes de **acción directa**: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación y anticoagulantes de **acción indirecta**: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación.

Cuando se está administrando Warfarina, se debe realizar el examen de INR. Una prueba de INR determina cuanto tiempo tarda la sangre en formar coágulos y ayuda a saber si se está tomando la cantidad correcta de anticoagulante oral (Warfarina).

Un valor muy alto de INR indica que tiene unos valores (niveles) demasiado altos de anticoagulante en sangre (se recomienda disminuir la dosis), y un valor muy baja de INR indica que tiene unos valores (niveles) demasiado bajos de anticoagulante en sangre (se recomienda aumentar la dosis).

El valor normal de INR en personas que no toman anticoagulantes es menor a 1. Si se toma Warfarina, el nivel de INR deberá estar por encima de 2.0. Este valor puede variar dependiendo de la enfermedad o la condición, que hace necesario tomar Warfarina, debiendo estar generalmente entre 2.0 a 3.0 o incluso llegar a ser necesario valores de INR hasta 3.5.

| TABLA 1  |                                     |            |
|--|-------------------------------------|------------|
| INDICACIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES (31)  |                                     |            |
| Indicación   | INR                                 | Duración   |
| TVP , TEP:   |                                     |            |
| Secundario a postoperatorio  | 2-3                                 | 3 meses    |
| Esencial   | 2-3                                 | 6 meses    |
| Secundario a causa persistente y recidivas   | 2-3                                 | Indefinido |
| Valvulopatía mitral si: FA crónica o paroxística, embolismo sistémico previo o aurícula izquierda mayor de 55 mm           | 2-3                                 | Indefinido |
| Prolapso válvula mitral, si TIA a pesar de tratamiento con AAS, embolismo sistémico documentado o FA crónica o paroxística | 2-3                                 | Indefinido |
| Valvulopatía aórtica, si embolismo sistémico previo o FA crónica   | 2-3                                 | Indefinido |
| FA sin valvulopatía con factores de riesgo   | 2-3                                 | Indefinido |
| Miocardopatía dilatada si fracción de eyección <30%  | 2-3                                 | Indefinido |
| IAM anterior extenso si:   |                                     |            |
| Trombosis mural por ECO-2D   |                                     |            |
| Disfunción severa ventrículo izquierdo   | 2-3                                 | Indefinido |
| Bioprótesis valvulares:  | 2-3                                 | 3 meses    |
| Si FA crónica o paroxística, embolismo previo, trombos en aurícula izquierda o aurícula izquierda >55 mm                   | 2-3                                 | Indefinido |
| Prótesis valvulares mecánicas  | 2,5-3,5                             | Indefinido |
| Si embolismo sistémico pese a tratamiento con ACO con INR adecuado   | Añadir AAS o aumentar INR a 2,5-3,5 | Indefinido |

TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; FA: Fibrilación auricular; TIA: Accidente isquémico transitorio; AAS: Ácido acetilsalicílico; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACO: Anticoagulantes orales; INR: Cociente normalizado internacional.

Con respecto a la sobre anticoagulación con Warfarina, esta se define como la presencia de un International Normalized Ratio (INR) por encima de 4.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran:

| Manifestación de la RAM           | Proporción |
|-----------------------------------|------------|
| Hemorragia                        | 73%        |
| • Hemorragia Cutánea o de Heridas | 18.5%      |
| • Hemorragia Gastrointestinal     | 18.1%      |
| • Epistaxis                       | 18.1%      |
| • Hemorragia Genitourinaria       | 7.1%       |
| • Otros tipos de Hemorragia       | 6.4%       |
| • Hemorragia Intracraneal         | 2.9%       |
| • Hemoptisis                      | 1.9%       |
| Elevación asintomática del INR    | 17.9%      |
| Otros efectos Inespecificados     | 9%         |

2. Conforme a la revisión documental en historia clínica, describirá el perito especialista ¿cuál era el estado de salud del señor César Enrique Vergara Tovar para el 2 de marzo de 2018, especificando si para tal día presentaba una condición de “anticoagulación”?

**Marzo 02 de 2018, 16:47 horas: Atención de urgencias.**

**Motivo de consulta:** “Tiene dormido el brazo y la pierna izquierda”.

**Enfermedad Actual:** Cuadro de 8 horas de evolución de dolor en miembro superior izquierdo asociado a cefalea en región occipital, niega síncope, asociado a presencia de dolor precordial tipo picada que apareció después de ingestión de licor. Refiere ser usuario de marcapaso, paciente en estado de alicoramiento.

**Antecedentes:** usuario de cardio desfibrilador Boston por bloqueo AV mobitz II por IAM hace 4 meses, antecedente de cateterismo cardiaco en Hospital San José. Alergias. No, Medicamentos: Carvedilol 12.5 mg cada 12 horas, enalapril 5 mg cada día, Betametil digoxina 1 tableta día, espirolactona 25 mg cada día, ranitidina 150 mg cada 8 horas, Clopidrogel 75 mg cada día, Atorvastatina 40 mg cada día, Warfarina 5 mg 1/1/2 lunes a jueves sábado y domingo, 2 tableta viernes. Tóxicos: bebedor ocasional, fumador niega. Hospitalario: revascularización miocárdica por enfermedad multivaso, no trae reporte de cateterismo cardiaco.

**Revisión por sistemas:** formación de trombos en piernas, brazos con dolor, parestesias en miembros inferiores a nivel 1er artejo de pies, coloración cianótica en pies. Disnea de medianos esfuerzos sin deterioro de la clase funcional, niega síncope, picos febriles no cuantificados, diaforesis nocturna.

**Al examen físico:** mucosa oral húmeda, escleras anictéricas, pupilas isocóricas normo reactivas a la luz y acomodación. Tórax: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos, a nivel pulmonar con agregados basales, sin signos de dificultad respiratoria. Abd: blando, depresible, no doloroso, sin signos de irritación peritoneal  
Ext: pulsos, sin edema. GU: normo configurados masculino. Neurológico: paciente alerta, agitado desorientado en las 3 esferas, sin alteración de pares craneanos, lenguaje fluido, no obedece ordenes médicas, úvula central, fuerza conservada 4/5 bilateral, Rot ++/+++ bilateral, no rigidez nuchal.

**Diagnósticos:** Dolor en el pecho (R074) y flebitis y tromboflebitis de otros sitios. (I808).

**Análisis:** cuadro de 8 horas de evolución dolor en miembro superior izquierdo asociado a cefalea en región occipital, niega síncope, asociado a presencia de dolor precordial tipo picada que apareció después de ingestión de licor. Refiere ser usuario cardio desfibrilador, paciente en estado de alicoramiento. Actualmente se toma EKG que muestra ritmo sinusal, inversión de onda t en v 2 v3 v4 síndrome de Wolff Parkinson White, Se ordena toma de tac cerebral simple, troponina, radiografía de tórax. prueba de control de anticoagulación por antecedente de administración de Warfarina y enzimas para descartar síndrome coronario agudo, en historia clínica se registró orden de médico de aplicación de tramadol 50 mg intramuscular.

**19:21 horas:**

reporte de Paraclínicos: troponina I negativa, hemograma normal, creatinina normal, nitrógeno ureico normal, glucosa normal, radiografía de tórax normal, PT normal, PTT normal, INR 0,95 bajo, tac de cráneo simple: línea media conservada, no se aprecian lesiones hiperdensas hipodensas en que sugieran hematoma epidural o subdural. Paciente con cuadro de dolor en el pecho asociado a presencia de cefalea migrañosa, familiar refiere que presentó cuadro lipotimia asociado a emesis. Paraclínicos negativos para síndrome coronario agudo. Vomito asociado a presencia cefalea a pesar de medicación, se ordena hospitalizar. Paraclínicos normales en búsqueda de otras causas. Paciente no se encuentra anticoagulado, no cumple con criterios de INR, debido a la mala adherencia al tratamiento y a la ingesta de licor. se solicitó concepto de medicina interna. SS/ función hepática.

## ANÁLISIS.

El señor Cesar Enrique Vergara Tovar consultó a urgencias el día 02 de marzo del 2018, por un cuadro clínico de 8 horas de evolución de **dolor torácico, asociado a cefalea occipital y dolor en miembro superior izquierdo**, es de anotar, que el paciente tenía antecedentes médicos de ser usuario de cardio desfibrilador Boston por bloqueo Auriculo-Ventricular tipo Mobitz II, antecedente de Infarto Agudo de Miocardio hacia 4 meses y cateterismo cardiaco; además el paciente **refería estar en manejo farmacológico** con Carvedilol 12.5 mg cada 12 horas, Enalapril 5 mg cada día, Betametil digoxina 1 tableta día, Espironolactona 25 mg cada día, Clopidrogel 75 mg cada día, Atorvastatina 40 mg cada día y **Warfarina 5 mg** 1/1/2 lunes a jueves sábado y domingo, 2 tabletas viernes.

Es fundamental dado los antecedentes clínicos indicar que al ingreso el paciente se encontraba en **estado de embriaguez**; es por lo anterior y debido a la sintomatología de ingreso, que se decidió solicitar pruebas sanguíneas de coagulación (en especial INR) para determinar en qué estado se encontraba el paciente, esto teniendo en cuenta el **antecedente de administración de Warfarina, sumado a la ingesta de alcohol (licor)**.

Igualmente se solicitaron paraclínicos para descartar un Síndrome coronario agudo, motivo por el cual se realizó un Electrocardiograma, el cual mostró un ritmo sinusal, inversión de onda T en v 2 v3 v4 síndrome de Wolff Parkinson White; también se solicitó troponina y radiografía de tórax.

Por síntoma de cefalea, se ordenó y realizó Tac cerebral simple.

Para revaloración a las 19:21, paciente con reporte de paraclínicos: Troponina I negativa, paraclínicos negativos para síndrome coronario agudo.

Se reportó también un Hemograma normal, Creatinina normal, BUN normal, Glucosa normal, Radiografía de tórax normal, **PT normal, PTT normal, INR 0,95 bajo** y un Tac de cráneo simple: línea media conservada, no se aprecian lesiones hiperdensas hipodensas en que sugieran hematoma epidural o subdural.

Paciente quien presentó emesis asociado a cefalea a pesar de medicación, razón por la cual se ordenó hospitalizar y se consideró toma de paraclínicos adicionales en búsqueda de otras causas. Al paciente se le ordenó por antecedentes en valoraciones previas a este ingreso, la administración de Warfarina, debido al alto riesgo por su patología cardiaca de base.

Ahora bien, con respecto a los resultados de los paraclínicos, **los niveles de INR indicaban que el paciente no se encontraba anticoagulado**. Lo anterior es fundamental teniendo en cuenta que se registró en la historia clínica **-ingesta de alcohol (licor) por parte del paciente-**, lo cual es relevante, teniendo en cuenta que dicho dato es indicativo de una mala adherencia al tratamiento y además un dato importante debido a que la ingesta de alcohol (licor) altera los efectos de medicamentos indicados para la anticoagulación como la Warfarina.

De igual manera, en un reporte de evento realizado por Hospital Universitario Clínica San Rafael, se registró que el paciente llevaba un mes sin tomar el medicamento (Warfarina).

Como consecuencia, durante esta valoración se descartó un estado clínico de anticoagulación, teniendo en cuenta el registro de un nivel sub terapéutico que fue confirmado por el rango de INR reportado (INR= 0.9). Asimismo, durante valoración médica se descartó un síndrome coronario agudo. Sin embargo, debido a los antecedentes médicos del señor Cesar Enrique Vergara Tovar, se decidió hospitalizar al paciente en observación, con el objetivo de hacer seguimiento a su evolución y poder realizar toma de paraclínicos adicionales, valoraciones y control por especialidades.

**3. Valiéndose de la información obrante en historia clínica y kárdex de uso, describirá el perito especialista si ¿se observa que César Enrique Vergara Tovar consumiera el medicamento *Warfarina* desde el año 2012, estableciendo dosis, frecuencia, motivo y si presentaba adherencia al mismo?**

De acuerdo con la revisión de las diferentes notas médicas registradas en historia clínica se puede establecer que:

-En evolución médica del 02 de marzo del 2018 se reportaron antecedentes farmacológicos de: Warfarina 5 mg 1/1/2 lunes a jueves sábado y domingo, 2 tabletas viernes.

-En registros del 03 de marzo del 2018, se anota: “con soportes que cuenta el paciente no se documenta claramente anticoagulación”.

-En nota médica del 06 de marzo del 2018 se documenta: “no se documenta trombosis intracardiaca actual y no se encuentran otras causas claras de anticoagulación motivo por el cual se considera, de no encontrar otra causa adicional, se podría suspender”.

-En evolución del 09 de marzo del 2018, se registra por la especialidad de Neurología: “se considera dados los hallazgos en ecocardiograma, que requiere anticoagulación de por vida por alto riesgo de formación de microtrombos y embolizar”, razón por la cual se considera dejar con anticoagulación con cumarínicos.

-Asimismo, el 11 de marzo del 2018, se anota: “en plan de anticoagulación plena con cumarínico por lo cual se decide aumentar el 20% de la dosis total actual de medicamento a lunes - miércoles - viernes 7.5 mg día y el resto de los días 5 mg día.”.

-El día 13 marzo del de 2018 en evolución de medicina interna: “Paciente cursando con accidente cerebrovascular transitorio, anticoagulación con cumarínicos por aquinesia extensa de septum interventricular, en el momento **INR en ascenso pero fuera de rango terapéutico**, Holter sin evidencia de fibrilación auricular, hoy paciente refiere aparición de dolor en región glútea derecha, con evidencia de área indurada, dolorosa no cambios locales de inflamación, se considera por tanto toma de eco de tejidos blandos para evaluar presencia de colección, se inicia analgesia con AINES por no más de 72 horas. Control de INR. Resto de manejo continúa sin cambios”.

-El día 15 de marzo de 2018 en evolución medicina interna: “Paciente a quien se le reinicio cumarínico, en proceso de lograr rango terapéutico. Hace 2 días paciente refiere aparición de dolor en región glútea, al examen físico con induración y extensión a cara posterior de muslo, paciente refiere aplicación el 03 de marzo de una inyección intramuscular, se le realizo ecografía de tejidos blandos que registra una colección en región glútea, se solicitó concepto por radiología

intervencionista para definir drenaje. Se considera ajuste de analgesia, continua sin anticoagulación”.

Ahora bien, con respecto a los reportes de autorización de medicamentos, no se evidencia continuidad en la toma del medicamento Warfarina por parte del paciente. En registros médicos tampoco se evidencia continuidad en los controles ambulatorios, se observan algunos reportes de INR en controles ambulatorios en niveles sub-terapeúticos, ambas circunstancias debidas a la no adherencia al tratamiento por parte del paciente.

Es fundamental, resaltar que en reporte de evento realizado por Hospital Universitario Clínica San Rafael se anotó, que el paciente llevaba un mes sin tomar medicamento (Warfarina), además que el paciente dejó de asistir a controles médicos y llevaba aproximadamente un año sin asistir a cita por cardiología.

De acuerdo con lo anterior, es decir, los diferentes reportes, solicitudes, autorizaciones y registros de historia clínica, se pudo evidenciar que hubo una mala adherencia al tratamiento por parte del paciente y por tanto no se encontraba anticoagulado al momento de ingresar a urgencias.

**4. Señalará el perito especialista ¿cuál fue el motivo de consulta del señor César Enrique Vergara Tovar registrado en la historia clínica del Hospital Universitario Clínica San Rafael para el 2 de marzo de 2018, cuál era su estado al ingreso al servicio, qué hallazgos registró el cuerpo médico y en qué consistió el respectivo tratamiento instaurado?**

**Motivo de consulta:** “Tiene dormido el brazo y la pierna izquierda”.

**Enfermedad Actual:** Cuadro de 8 horas de evolución de dolor en miembro superior izquierdo asociado a cefalea en región occipital, niega síncope, asociado a presencia de dolor precordial tipo picada que apareció después de ingestión de licor. Refiere ser usuario de marcapaso, paciente en estado de alicoramiento.

El paciente consultó a urgencias con cuadro clínico de 8 horas de evolución de dolor en miembro superior izquierdo, asociado a cefalea occipital y dolor precordial tipo picada, posterior a la ingesta de alcohol. Paciente con antecedentes médicos de ser usuario de cardio desfibrilador Boston por bloqueo AV mobitz II por IAM hace 4 meses, tenía además antecedente de cateterismo cardiaco y refería estar en manejo farmacológico con Carvedilol 12.5 mg cada 12 horas, enalapril 5 mg cada día, Betametilo digoxina 1 tableta día, espirolactona 25 mg cada día, Clopidrogel 75 mg cada día, Atorvastina 40 mg cada día, Warfarina 5 mg 1/1/2 lunes a jueves sábado y domingo, 2 tabletas viernes.

A la revisión por sistemas paciente manifestó equimosis en extremidades inferiores.

Durante la valoración, se sospechó Síndrome coronario agudo, motivo por el cual se decidió toma de Electrocardiograma que mostró ritmo sinusal, inversión de onda T en v2 v3 v4 síndrome de Wolff Parkinson White, por síntomas clínicos se le realizó además Tac cerebral simple, Troponina y Radiografía de tórax, con los que fue revalorado posteriormente.

Se consideraron paraclínicos dentro de rangos de normalidad. Se descartó Síndrome coronario agudo y se descartaron colecciones intracraneales.

Paciente quien por orden médica previa y antecedentes de alto riesgo debía administrar anticoagulante oral tipo Warfarina para mantenerse anticoagulado, sin embargo de acuerdo con resultado registrado de INR (niveles sub - terapéuticos) el paciente no se encontraba anticoagulado, esto al parecer debido a una mala adherencia al tratamiento.

Sumado a lo anterior se registró el dato de ingesta de alcohol (licor).

Debido a la sintomatología de ingreso y a las comorbilidades del paciente, se decidió solicitar concepto por la especialidad de medicina Interna, razón por la cual se hospitalizó para vigilar evolución, realización de pruebas complementarias y valoración por otras especialidades (Cardiología y Neurología).

**5. Conceptuará el perito especialista si ¿el manejo brindado por el Hospital Universitario Clínica San Rafael el 2 de marzo de 2018 a César Enrique Vergara Tovar fue acorde a la *lex artis ad hoc*?**

Fue el indicado, teniendo en cuenta la sintomatología por la que consultó el paciente, la cual podría ser sugestiva de un síndrome coronario agudo, el cual fue descartado con la toma de paraclínicos ajustados a los protocolos de síndrome coronario agudo: Electrocardiograma, Radiografía de tórax y la toma de Enzimas Cardiacas (Troponina).

También, por antecedentes clínicos y la orden médica previa de administración de Warfarina y clopidrogel, para determinar estado de coagulación del paciente, se solicitó y realizó tiempos de coagulación e INR.

Dadoa los síntomas de cefalea y el antecedente de estar recibiendo anticoagulación con Warfarina se le realizó Tac de cráneo simple, para descartar colecciones intracraneales y eventos hemorrágicos secundarios los cuales se descartaron.

Dados los antecedentes clínicos del paciente y su motivo de consulta, al haberse descartado evento coronario agudo, con el reporte de paraclínicos obtenidos, se decidió dejar hospitalizado al paciente en observación con el fin de vigilar evolución y realizar toma de estudios adicionales.

**6. Indicará el perito experto si ¿la administración de analgésico tipo opiode - tramadol por vía intramuscular estaba contraindicado de manera absoluta para la condición de salud que presentaba del señor César Enrique Vergara Tovar para el el 2 de marzo de 2018?**

No, no se encuentra contraindicado, teniendo en cuenta que el paciente consultó por dolor agudo; era importante el manejo del dolor ante los síntomas clínicos que refirió el paciente.

Con respecto a los antecedentes médicos y farmacológicos del paciente, como se registró posteriormente a través de las evoluciones y paraclínicos, el INR se encontraba en rangos sub - terapéuticos (el reporte de INR fue bajo), lo cual reafirma que el paciente para el momento de la administración del analgésico tramadol, no se encontraba anticoagulado. Lo anterior sumado al reporte realizado por el Hospital Universitario Clínica san Rafael, donde se documentó la mala adherencia al tratamiento por parte del paciente y la no efectividad de la red de apoyo familiar del mismo.

Igualmente quedó registrada la inasistencia a los controles médicos de cardiología ordenados en el último año y la suspensión por parte del paciente del medicamento (Warfarina) “desde hace un mes.”

Referente a la contraindicación de Warfarina vs tramadol, no están documentadas en la literatura técnico - científica la interacciones farmacológicas con medicamentos tipo Opioides.

**7. Dilucidará el perito experto si la atención suministrada a César Enrique Vergara Tovar puede ser considerada como “insegura”**

No, toda vez que se siguieron los manejos indicados de acuerdo con los protocolos y guías de manejo para estas patologías (Síndrome coronario agudo y paciente anticoagulado con anticoagulantes orales en este caso Warfarina). Ante las sospechas clínicas del motivo de consulta de dichas patologías, se ordenaron y realizaron los paraclínicos necesarios, se solicitaron las valoraciones por especialistas indicados (Medicina interna, neurología, cardiología, electrofisiología entre otros), asimismo se decidió mantener al paciente en observación con el fin de vigilar evolución y solicitar paraclínicos de extensión.

**8. Aclarará el perito experto ¿cuál fue el motivo de la internación de César Enrique Vergara Tovar durante 4 días en el Hospital Universitario Clínica San Rafael?**

Al paciente al ingreso se le realizaron los paraclínicos necesarios para descartar Síndrome coronario agudo y sobre anticoagulación, sin embargo debido a las múltiples comorbilidades del señor César Enrique Vergara Tovar, se consideró dejarlo hospitalizado en observación, para vigilar evolución, solicitar paraclínicos de extensión y con el fin de que fuera valorado y controlado por otras especialidades tratantes (Medicina Interna, Cardiología y Neurología).

Durante hospitalización el paciente fue tratado por Medicina Interna, debido a antecedentes clínicos de IAM, bloqueo auriculo-ventricular, ser usuario de cardio-desfibrilador y tener el antecedente de anticoagulación con Warfarina; sin embargo de acuerdo con reporte de paraclínicos se evidenciaron tiempos de coagulación normales con INR sub terapéutico secundario a que el paciente no venía tomando al parecer la Warfarina.

Se solicitó además, valoración por Cardiología con el objetivo de establecer indicación de administración de anticoagulantes, teniendo en cuenta antecedente de trombo intracavitario en el año 2014, asimismo por el antecedente de ser usuario de cardio desfibrilador Boston bloqueo AV Mobitz II, por IAM hace 4 meses y por antecedente cateterismo cardiaco. Posteriormente, la especialidad de Cardiología indicó que no se documentaba trombosis intracavitaria durante el momento de la valoración.

Igualmente, se solicitó valoración por el servicio de Neurología, por sospecha de ACV cardioembólico dada la clínica del paciente.

**9. Esclarecerá el perito especialista ¿cuáles son los riesgos inherentes a la aplicación de analgésico tipo opioide - tramadol por vía intramuscular y si estos le fueron informados a César Enrique Vergara Tovar?**

Dentro de las contraindicaciones para la administración de Tramadol se encuentran, las mismas que tienen la población en general, que son:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia incontrolada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

Es relevante mencionar, que en el caso a estudio no existía razón para contraindicar el uso del medicamento, aún más teniendo en cuenta lo ya mencionado con respecto a la adherencia al tratamiento y lo evidenciado en los reportes de laboratorios, los cuales se encontraban dentro de los rangos de normalidad (INR).

Igualmente, para la realización de cualquier procedimiento llevado por enfermería, se diligenció formato de consentimiento informado una vez se explican los procedimientos a realizar y posibles complicaciones, por parte del personal tratante. Dicho formato fue diligenciado y firmado por el paciente, aceptando y autorizando la realización de dichos procedimientos de una manera libre y voluntaria.

**10. Explicará el perito especialista si ¿dentro de las contraindicaciones tanto absolutas como relativas de la anticoagulación oral descritas por la literatura se encuentra la aplicación de medicamentos por vía muscular?**

La literatura indica que los pacientes en tratamiento anticoagulante con Warfarina pueden recibir inyecciones intramusculares siempre que su INR más reciente sea <3 o <3,5 según el perfil el INR deberá estar entre 2-3 en caso de fibrilación auricular, tromboembolia pulmonar, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y cardiopatías valvulares, y entre 2,5-3,5 en portadores de prótesis valvulares mecánicas y en tromboembolia pulmonar en pacientes con síndrome antifosfolipídico. El riesgo de hemorragia se incrementa si el INR está por encima de 4. Cuanto más alto el valor INR, mayor riesgo de sangrado.

Para el caso del señor Vergara, el INR de ingreso se encontraba en 0.95, nivel bajo, por lo tanto no existe una contraindicación para la administración del analgésico opioide más aun teniendo en cuenta el antecedente 4 meses antes de IAM, síndrome coronario agudo, donde el manejo del dolor por sensación de muerte amerita el control del dolor, para disminuir compromiso clínico.

Dicho de otro modo y teniendo en cuenta que en el momento de la aplicación de la inyección intramuscular (03 de marzo) el paciente no se encontraba anticoagulado, es dable concluir que este no presentaba contraindicación alguna para la aplicación intramuscular del tramadol y no se encuentra relación respecto al inicio de síntomas diez días después; teniendo en cuenta que la vida media del analgésico opioide tramadol es de 6 horas, pudiendo aumentar a 9 horas; teniendo en cuenta que su metabolismo es hepático y su eliminación es por vía renal.

**11. Indicará el perito experto si de acuerdo con la revisión y análisis de la historia clínica ¿presentó el paciente César Enrique Vergara Tovar reacciones inmediatas y directas por la aplicación del analgésico tipo opioide - tramadol por vía intramuscular?**

No, de acuerdo con lo documentado en historia clínica, se puede establecer que la fecha de administración del medicamento corresponde al día 02 de marzo del 2023 y que solo hasta el 13 de marzo del 2018, el paciente presentó dolor en región glútea derecha, sin cambios locales de inflamación; es decir el paciente solo presentó síntomas 11 días después.

De igual forma, no se documentaron otros síntomas en el paciente secundarios a la administración del analgésico opioide tramadol: “paciente niega la presencia de mareos, confusión, somnolencia, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad bucal, sudoración o fatiga”.

No podemos olvidar que existen reacciones idiosincráticas en los pacientes, las cuales son difícil de predecir, un ejemplo claro es que todos los pacientes no son alérgicos a la penicilina. Sin embargo, esta razón no puede afirmarse para el caso del Señor Cesar Enrique Vergara, teniendo en cuenta que la administración de medicamento (Tramadol) Vs el (Hematoma) no se correlacionan. Es decir, los medicamentos tienen efectos secundarios impredecibles, de los cuales la literatura hace énfasis en los que se presentan principalmente, sin embargo este tipo de reacción (Hematoma) a dicho medicamento (tramadol) no se encuentra documentada en la literatura.

**12. Previa revisión de historias clínicas, haciendo acopio de su conocimiento técnico y lo descrito por la literatura, explicará el perito experto ¿si la lesión en nervio ciático poplíteo común es atribuible a una contraindicación en el medicamento tramadol, a la mala praxis en la aplicación o por el contrario corresponde a un riesgo inherente?**

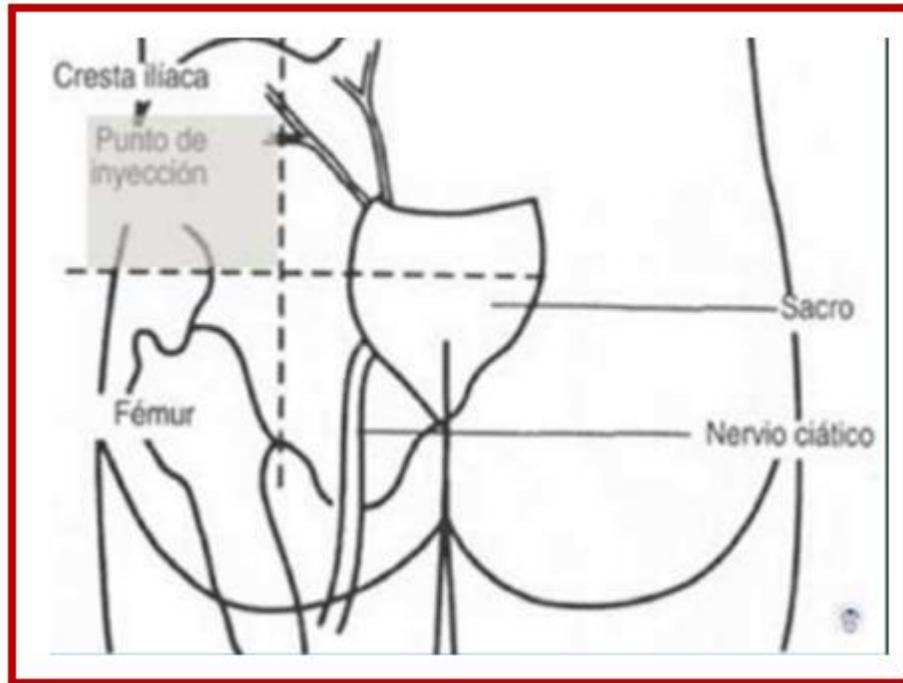
De acuerdo con la literatura el Tramadol está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia incontrolada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.
- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

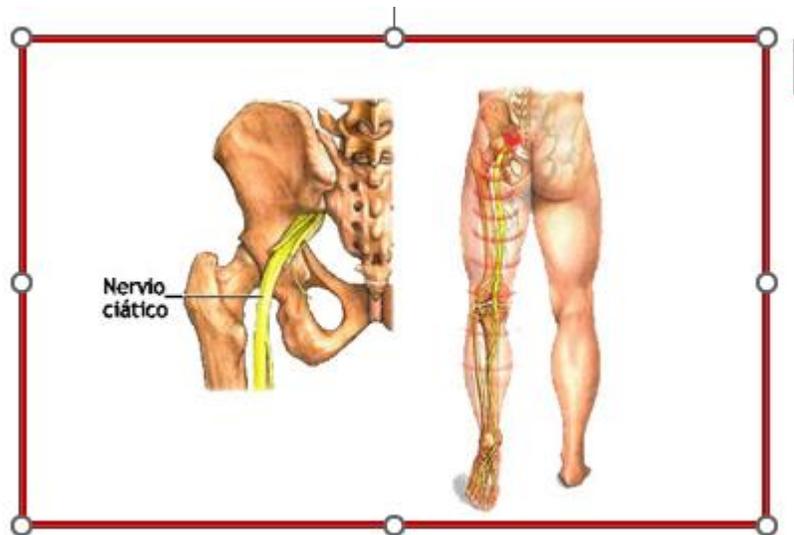
De la misma manera se debe tener precaución en su administración con el uso concomitante con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Existen además contraindicaciones relativas, el Tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes con dependencia opioide.

Condiciones que no presentaba el paciente en estudio.



Con respecto a la aplicación de medicamentos Intramusculares, es fundamental indicar que el para localizar el sitio de administración, se trazan 2 líneas perpendiculares imaginarias, las cuales dividan al glúteo en cuatro cuadrantes. El medicamento se deberá aplicar en el cuadrante superior externo.



Igualmente, es importante indicar la anatomía del nervio ciático. El nervio ciático se origina en la región lumbosacra y desciende a lo largo de la cara posterior del muslo. Antes de ingresar en la fosa poplítea, el nervio se bifurca en dos grandes ramos terminales: el nervio tibial y el nervio fibular (peroneo) común.

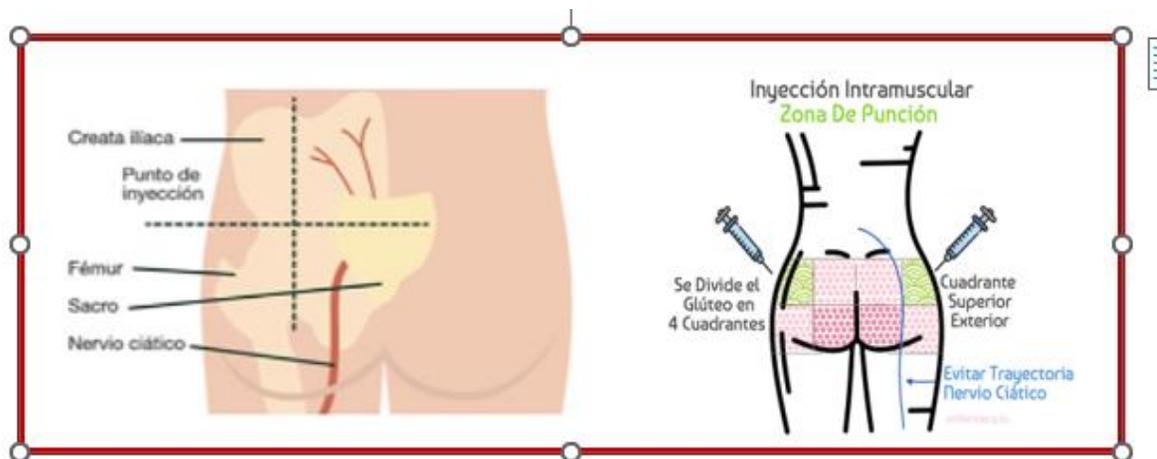
Por lo tanto, el sitio de punción para la administración de inyección intramuscular es totalmente diferente y se encuentra alejada al sitio de localización anatómica del nervio ciático.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la lesión del nervio ciático, se encuentran las siguientes: Cambios de sensibilidad, entumecimiento, disminución de la sensibilidad, hormigueo, sensación de ardor, dolor severo (espalda, caderas, muslos y pantorrillas), dificultad para caminar, incapacidad para mover el pie (en casos severos) e incapacidad para flexionar la rodilla (en casos severos), hechos que no se evidenciaron al momento de la administración de dicho medicamento.

Es decir, al haber ocurrido lesión del nervio ciático secundario a la punción, las manifestaciones clínicas anteriormente mencionadas se hubieran producido de inmediato debido a la irritación del tronco nervioso; razón por la cual se considera que los tiempos de evolución de dicha condición están lejos de los sucesos acaecidos y no son secundarios a dicho procedimiento.

**13. Aclarará el perito experto en términos de común entendimiento ¿existe relación causa efecto entre el lugar anatómico de la humanidad del paciente César Enrique Vergara Tovar en donde fue aplicado el medicamento intramuscular y la ubicación en la cual se presentó la lesión?**

**No, teniendo en cuenta que para localizar** el sitio de administración de un medicamento intramuscular, se trazan 2 líneas perpendiculares imaginarias, las cuales dividan al glúteo en cuatro cuadrantes. El medicamento se deberá aplicar en el cuadrante superior externo. Dicho de esta manera, el sitio de aplicación de medicamento intramuscular será el siguiente:



Por otra parte, el nervio ciático se origina en la región lumbosacra y desciende a lo largo de la cara posterior del muslo. Antes de ingresar en la fosa poplítea, donde el nervio se bifurca en dos grandes ramos terminales: el nervio tibial y el nervio fibular (peroneo) común.

Con lo que se puede concluir que, el sitio de punción para la administración de medicamentos por medio de inyección intramuscular es totalmente diferente al sitio de localización anatómica del nervio ciático y de haber ocurrido una lesión del nervio ciático, las manifestaciones clínicas (cambios de sensibilidad, entumecimiento, hormigueo, sensación de ardor, dolor severo en espalda, caderas, muslos y pantorrillas, dificultad para caminar, incapacidad para mover el pie e incapacidad para flexionar la rodilla) se hubieran producido de manera inmediata debido a la irritación del tronco nervioso, hecho que no se evidenció en el caso en estudio.

**14. De la revisión de la historia clínica establecerá el perito experto si el manejo brindado a César Enrique Vergara Tovar en relación con el hematoma lesión en nervio ciático poplíteo común ha sido adecuado, idóneo, continuo e interdisciplinario?**

Si, una vez se detectó la presencia de una colección organizada que comprometía el glúteo derecho y cara posterior de muslo, se solicitó valoración por radiología intervencionista para considerar drenaje. Igualmente, el paciente fue valorado por ortopedia intrahospitalariamente; posteriormente se realizó drenaje percutáneo de colección localizada en plano muscular en región posterior en muslo derecho. A nivel ambulatorio el paciente, se le ordenó e inicio manejo con terapia física, fisioterapia, clínica del dolor y ortesis; así como estudios de electromiografías, más neuro conducción y todo lo indicado de acuerdo con la literatura, guías de manejo y protocolos para esta patología.

El paciente recibió de manera oportuna y pertinente el tratamiento requerido por servicios de fisioterapia, rehabilitación, ortesis y prótesis, clínica del dolor y ortopedia, sin embargo, por historia clínica se evidencia que el paciente no fue completamente adherente al mismo.

En el pronóstico del paciente también influyo la adherencia al tratamiento de rehabilitación, puesto que como lo indica terapia física, el usuario tenía pobre adherencia al tratamiento dado en los registros de las múltiples cancelaciones de citas para la realización de la terapia.

**15. Establecerá el perito ¿si el la alteración de la salud de César Enrique Vergara Tovar es secundaria a la administración intramuscular del medicamento tramadol o si por el contrario es consecuencia de la patología de base asociado a las condiciones externas a las que se expuso, tales como consumo de licor y pobre adherencia a las recomendaciones médicas?**

Inicialmente, es importante describir que se trata de un paciente con múltiples comorbilidades: Cardiopatía isquémica, Disfunción severa con Fracción de eyección de 26%, Portador de cardio desfibrilador, Enfermedad coronaria y trombo intracavitario con anticoagulación, quien ingresa a urgencias del Hospital Universitario San Rafael “en estado de alicoramiento” (el cual está contraindicado en pacientes anticoagulados); por cuadro clínico de dolor en miembro superior izquierdo asociado a cefalea en región occipital y presencia de dolor precordial tipo picada que apareció después de ingesta de licor.

Paciente quien es evaluado por el servicio de urgencias y medicina interna, donde se toman paraclínicos, descartando Síndrome Coronario Agudo; además, se realiza control de anticoagulación donde se evidencia por el nivel de INR que el paciente se encuentra en niveles sub-terapéuticos de anticoagulación, lo anterior debido al parecer a una inadecuada adherencia al tratamiento ambulatorio indicado por cardiología y al consumo concomitante de alcohol (Contraindicación absoluta de pacientes en manejo con Warfarina), anotación que quedo registrada en historia clínica, al mismo tiempo que se documentó en un evento la falta de administración del medicamento (Warfarina) desde hacía aproximadamente 1 mes antes del motivo de consulta por parte del paciente; igualmente se documentó consumo de alcohol e inasistencia a controles por cardiología desde hacía un año.

Es por lo anterior, que se considera que no hubo contraindicación para administración intramuscular del medicamento, ya que el paciente no se encontraba anticoagulado (INR= 0.95) y no había otra contraindicación para su administración.

Con respecto a la lesión del nervio ciático, de haberse producido al momento de la administración intramuscular del medicamento; las manifestaciones clínicas de esta lesión nerviosa se hubieran presentado de manera inmediata, motivo por el cual los tiempos de presentación del evento están lejos de los hechos sucedidos. Además no existe documentación en la literatura de que este fármaco produzca estas reacciones.

De igual forma, es de anotar, que existen trastornos neuromusculares asociados a la ingesta de alcohol, los cuales pueden llevar a una neuropatía alcohólica debido a hipovitaminosis (Déficit de vitaminas).

Con relación a la neuropatía por alcohol, es de anotar que el paciente a estudio de acuerdo con historia clínica se registra: "ingesta de licor todos los fines de semana hasta la embriaguez desde los 7 años, niega consumo de psicofármacos (esposa refiere deja de tomar medicación para consumir alcohol)".

La neuropatía alcohólica es el daño a los nervios que resulta del consumo excesivo de alcohol; probablemente incluye tanto la intoxicación directa del nervio por alcohol como el efecto de una mala nutrición asociada con el alcoholismo. De todos los efectos dañinos del consumo de alcohol, la neuropatía periférica es el más común, los criterios enumerados por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), que utiliza criterios electrodiagnósticos, estiman que la neuropatía alcohólica (NA) se presentan entre 25 y 66% de los casos definidos como alcohólicos crónicos, siendo los factores más influyentes la duración y la cantidad de consumo de alcohol.

Con respecto a la patología relacionada con el nervio ciático poplíteo común derecho, se ordenó desde hospitalización el manejo multidisciplinario, con ortopedia, rehabilitación, Fisiatría y terapia física; encontrándose que el paciente ha tenido una pobre adherencia al plan de rehabilitación, sumado a que no siguió las indicaciones médicas respecto al no consumo de alcohol (licor), tampoco acató las indicaciones relacionadas con la administración estricta de medicamentos ordenados con el fin de evitar consecuencias lamentables por sus antecedentes cardiovasculares y más aún, al no asistir a los controles, no cumplió con la orden de controles periódicos que indican la vigilancia de estado de coagulación de un paciente que debe administrar un anticoagulante oral o parenteral.

En consecuencia, y para reafirmar lo anteriormente expuesto, además de las múltiples comorbilidades del paciente, se encuentran otros factores de riesgo como son el consumo excesivo de alcohol, la mala adherencia farmacológica al tratamiento y los pobres controles médicos realizados por el paciente antes y posterior a presentar esta patología atribuibles a su pobre adherencia, toda vez que se documentó que antes del evento el paciente llevaba más de un año sin asistir a controles por la especialidad de cardiología y posterior al evento también se ha documentado que esta pobre adherencia se ha mantenido frente a tratamientos y rehabilitación de su patología.

## E. Conclusiones:

Se trata de un paciente quien para el año 2018 tenía 52 años, con antecedentes médicos de ser usuario de cardio desfibrilador Boston por bloqueo Auriculo-Ventricular tipo Mobitz II, antecedente de Infarto Agudo de Miocardio 4 meses antes de consulta, con cateterismo cardiaco y trombo intracavitario en manejo farmacológico con anticoagulante (Warfarina); quien consultó el día 02 de marzo de 2018 a urgencias del Hospital Universitario San Rafael por cuadro clínico de 8 horas de evolución de dolor en miembro superior izquierdo asociado a cefalea occipital y presencia de dolor precordial tipo picada que apareció posterior a la ingesta de alcohol (licor). Paciente quien es valorado por el servicio de urgencias y medicina interna, quienes toman paraclínicos, descartando Síndrome coronario agudo, estado de sobre anticoagulación por Warfarina y colección intracraneal. Se evidenció por el reporte de INR que el paciente se encontraba en niveles sub - terapéuticos de anticoagulación, esto debido a la mala adherencia al tratamiento, puesto que el paciente de acuerdo con reporte realizado por Centro hospitalario Clínica San Rafael, llevaba aproximadamente 1 mes sin administrarlo.

Es primordial mencionar que el consumo de alcohol está contraindicado en pacientes anticoagulados, esto debido a las interacciones que tiene el alcohol con los fármacos anticoagulantes (Warfarina). Se debe evitar el consumo de alcohol mientras exista la orden medica de administración de medicamentos y más aun teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente en estudio.

Luego para dar manejo agudo del dolor, ordenaron aplicación de Tramadol intramuscular, procedimiento que cursó sin complicaciones.

Durante la hospitalización el paciente fue valorado por cardiología, medicina interna y neurología, para definir indicación de anticoagulación debido a las múltiples comorbilidades y sintomatología de ingreso del paciente. Además se ordenaron paraclínicos de extensión.

Es de anotar que durante el tiempo de estancia hospitalaria, el paciente siempre presentó niveles sub terapéuticos de INR, razón por la cual se considera que no había contraindicación alguna para administración de medicamento intramuscular.

El día 13 de marzo del 2018, el paciente refirió dolor e induración en glúteo derecho, por lo que realizaron ecografía de tejidos blandos, donde se evidenció colección en glúteo derecho, motivo por el cual fue llevado a drenaje por radiología intervencionista, procedimiento sin complicaciones.

Es relevante mencionar que el sitio de punción para una inyección intramuscular es totalmente diferente al trayecto que sigue el nervio ciático y que para el caso de haber existido una lesión, asociada a la administración del analgésico tramadol, las manifestaciones clínicas hubieran sido inmediatas presentándose en el mismo momento cambios de sensibilidad, entumecimiento, hormigueo, (parestias) sensación de ardor, dolor severo en región lumbar, caderas, muslos y pantorrillas, dificultad para caminar, incapacidad para mover el pie e incapacidad para flexionar la rodilla), sintomatología que no presentó el paciente tras la administración del medicamento, razón por la cual los tiempos de presentación del evento están lejos de los sucesos acaecidos y se considera no están en relación con la administración del medicamento.

Ahora bien, es fundamental resaltar que existen trastornos neuromusculares asociados a la ingesta de alcohol que pueden llevar a una neuropatía alcohólica debido a hipovitaminosis (déficit de vitaminas). Dicha neuropatía está dada por el daño que se ocasiona a los nervios, resultado del consumo excesivo de alcohol. Es esencial realizar esta aclaración toda vez que se cuenta en registros de historia clínica anotaciones relacionadas con el consumo de alcohol por parte del paciente (Consumo de alcohol cada 8 días hasta la embriaguez desde los 7 años). Es de anotar que de acuerdo con la literatura, de todos los efectos dañinos del consumo de alcohol, la neuropatía periférica es el más común, se estima que la neuropatía alcohólica (NA) se presentan entre 25 y 66% de los casos definidos como alcohólicos crónicos, siendo los factores más influyentes la duración y la cantidad de consumo de alcohol.

Durante seguimiento ambulatorio por consulta externa, se detectó compromiso del nervio ciático poplíteo común derecho, por lo que se indicó manejo médico integral por las especialidades de fisiatría, clínica del dolor, ortopedia, ortesis, prótesis y terapia física; con el manejo interdisciplinario el Señor Cesar Enrique Vergara logró recuperar la fuerza y la movilidad parcialmente, sin embargo dado el registro como antecedente de alcoholismo y la pobre adherencia al plan de rehabilitación, se dificultó su mejoría.

Finalmente, se considera que la lesión del nervio ciático poplíteo común derecho ha sido tratada de manera multidisciplinaria, encontrándose actualmente en una fase secuelar, lo anterior debido a una mala adherencia al plan de rehabilitación y al no seguimiento por parte del paciente de lo indicado por los médicos especialistas tratantes frente a la administración de medicamentos, aumentando los efectos secundarios, lo anterior asociado a la ingesta de alcohol (licor).

## **F. Bibliografía**

1. Clínica de anticoagulación. (2018). Terapia de anticoagulación con Warfarina. Fundación Valle de Lili. 1-12. <https://valledellili.org/multimedia/folleto-terapia-de-anticoagulacion-warfarina/>
2. Duran, C., Rodríguez, C. (2003). Anticoagulación Oral. An Med Interna Madrid. 20(7). 377-384.
3. Pallares, V., Polo, J. (2020). Vacuna COVID-19 y pacientes anticoagulados por alto riesgo cardiovascular. Recomendaciones SEMERGEN. 47(1). 1-3.
4. Pineda, J. (2009). Sobre anticoagulación con Warfarina. Archivos de Medicina. 9(2). 174-182.
5. Vera, O. (2022). Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. Revista cuadernos. 63(1). 55-63.
6. Domínguez, L., Arellano, G. Neuropatía alcohólica. Acta med grupo Ángeles. 16(2). 145-148.
7. Carrasco, M. (2010). Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio ajustes y precauciones en su utilización. Av Diabetol. 26. 17-20.
8. Telich, J., Cardenas, A. (2020). Lesiones nerviosas en extremidad pélvica y su manejo en un centro de referencia en la Ciudad de México. Cirujanos y cirugía. 89(2). 200-205.

## **G. Consideraciones**

El suscrito perito declara que el presente dictamen pericial contiene mi opinión independiente y corresponde a mi real convicción profesional y que no me encuentro incurso en ninguna de las causales contenidas en el artículo 50 del C.G.P. para rendir el dictamen pericial.

En el presente dictamen no se han utilizado métodos, experimentos o investigaciones diferentes a las usadas habitualmente en el desarrollo del ejercicio profesional o de dictámenes periciales rendidos en otras oportunidades.

No he sido designado como perito, ni he participado en la elaboración de un dictamen pericial en los últimos cuatro (4) años.

Tampoco he sido designado en procesos anteriores o en curso por la misma parte o por el mismo apoderado de la parte.

#### G. Anexos

Hoja de Vida

Diplomas y títulos académicos

Bibliografía

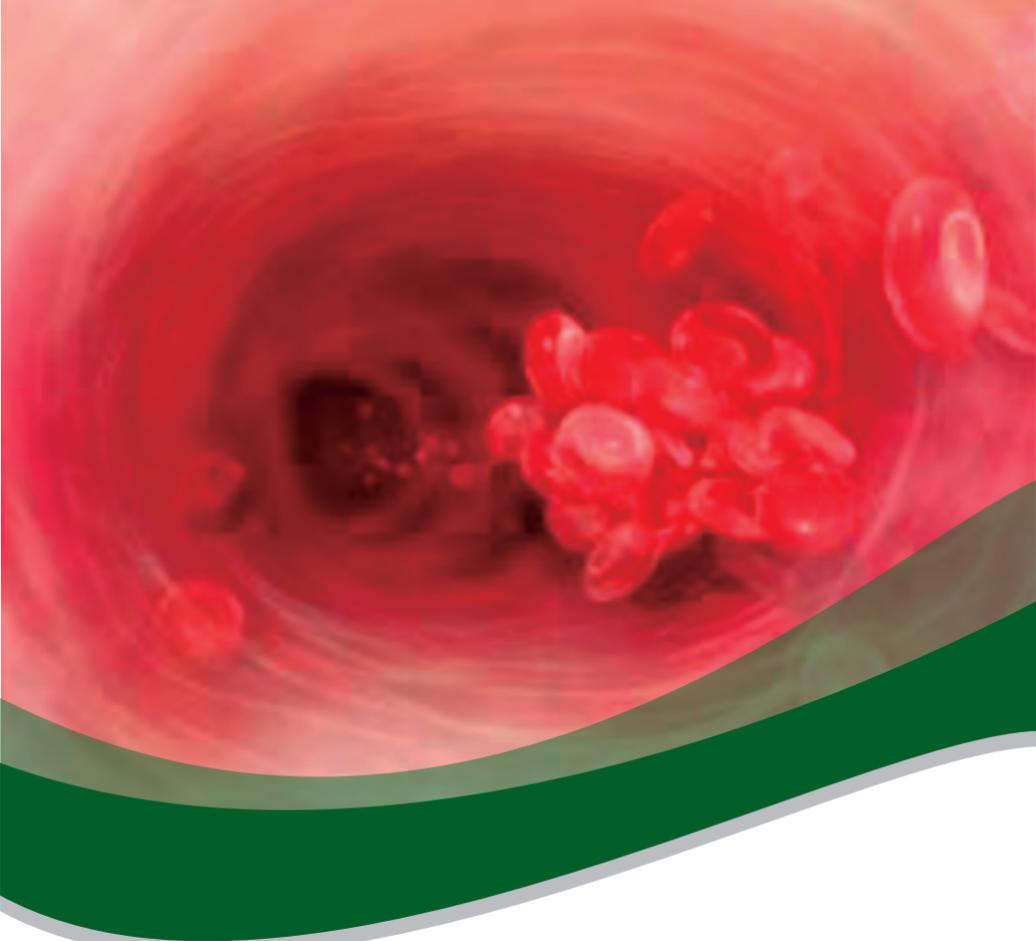
Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'F. Paramo'.

DR. FERNANDO PARAMO GUALTEROS.

Especialista en Medicina Interna-Pontificia Universidad Javeriana.

Médico y Cirujano General- Escuela de Medicina Juan N Corpas.



# **TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA**

## **CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN**



**FUNDACIÓN  
VALLE DEL LILI**

*Excelencia en Salud al servicio de la comunidad*

## TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA

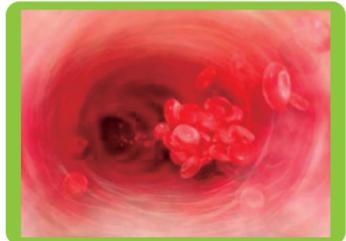
Un trombo es un coágulo de sangre que no se disuelve y permanece dentro del vaso sanguíneo en el que se ha formado (arteria o vena). Estos trombos se producen por alteraciones en los mecanismos de coagulación del organismo. El trombo o un fragmento del mismo puede desprenderse y viajar a través del vaso sanguíneo (émbolo) hacia otros sitios del organismo.

Tanto los trombos como los émbolos pueden enclavarse en diferentes sitios de los vasos sanguíneos y bloquear parcial o totalmente el flujo de sangre posterior a ellos. Este bloqueo del paso de la sangre hace que no lleguen nutrientes y oxígeno al territorio después de la obstrucción, lo que se conoce como isquemia, la cual, si persiste en el tiempo, puede llevar a destrucción (infarto) o muerte (necrosis) del tejido.

Los émbolos pueden desplazarse hacia la circulación de las extremidades (especialmente piernas y pies), el cerebro (ictus, accidente cerebrovascular o derrame cerebral), los pulmones (embolismo pulmonar) o el corazón (infarto cardíaco), entre otros.

El objetivo de la terapia anticoagulante es la prevención de la formación de trombos o émbolos o la prevención de aparición de nuevos episodios (recurrencias). Los pacientes que se benefician de este tratamiento son:

- Pacientes que ya han tenido un episodio de trombosis o embolia y tienen un riesgo elevado de que estos eventos se repitan.
- Pacientes que no han tenido episodios de trombosis o embolismo previo, pero que tienen una enfermedad o diferentes factores de riesgo que aumentan la probabilidad de presentar estos episodios.



## SU MÉDICO LE HA FORMULADO (Presentación):

---

## INDICACIÓN PARA TERAPIA ANTICOAGULANTE:

---

---

## SU INR DEBE ESTAR ENTRE:

---

## LO QUE USTED DEBE SABER Y HACER

La Warfarina es el anticoagulante oral más utilizado en nuestro medio. Por las características del medicamento, su dosificación y administración, debe controlarse y monitorizarse cuidadosamente. Existen diferentes factores relacionados con el paciente y con el medio externo que pueden afectar la Warfarina, como: el uso de medicamentos para otras condiciones, consumo de ciertos alimentos y bebidas, enfermedades asociadas, descompensaciones médicas, enfermedad hepática, enfermedad renal, etc.

El tratamiento anticoagulante no elimina completamente el riesgo de formación de trombos o embolias pero si disminuye en forma importante su incidencia.

Usted, su médico y el personal de la Clínica de Anticoagulación deben trabajar juntos para lograr una adecuada anticoagulación con este medicamento.



## ¿Cómo actúa la Warfarina?

La Warfarina actúa bloqueando la acción de la vitamina K. El cuerpo necesita la vitamina K para crear factores de coagulación. Si se bloquean algunos de estos factores de coagulación, es posible prevenir la formación de coágulos sanguíneos, pero si se bloquean demasiados, existe un riesgo mayor de presentar sangrados. Por esto es importante encontrar el equilibrio justo.

## ¿Cómo y cuándo debo tomar Warfarina?

La warfarina se administra una vez al día por vía oral. Cada persona necesita tomar diferentes dosis según sus condiciones, necesidades y enfermedades. Por lo anterior se deben seguir las instrucciones específicas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación.

## Warfarina... ¿Medicamento genérico o medicamento comercial?

Existen varias presentaciones comerciales de la Warfarina. Aunque estas pueden ser más económicas, a menudo tienen una potencia diferente a la marca comercial original, Coumadin. La diferencia en potencia puede afectar el equilibrio entre los factores de la coagulación, esto es, entre el riesgo de formación de trombos y el riesgo de sangrado. Es importante tomar siempre la misma marca de la Warfarina, pues los cambios en las marcas se asocian a variabilidad en la anticoagulación y al aumento del riesgo de formación de trombos o sangrado. Si tiene alguna duda, consulte a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación.

## GUÍA DE DOSIFICACIÓN DE LA WARFARINA

- **Qué dosis tomar:** Su médico o el personal de la Clínica de Anticoagulación le informan exactamente qué cantidad (dosis) de medicamento debe tomar cada día de la semana, de acuerdo a los resultados de laboratorio (Relación Internacional Normalizada o INR, por sus siglas en inglés). Es normal que la dosis del medicamento se deba modificar con el paso del tiempo y según los controles regulares.
- **Cuándo tomar el medicamento:** Usted debe tomar la Warfarina todos los días a la misma hora. Se prefiere que el paciente la ingiera por la noche. De este modo, si sus análisis sanguíneos indican que necesita un cambio en la dosis, esta se pueda ajustar antes de la dosis correspondiente. Se puede tomar con o sin comidas.

- **Qué hacer si se olvida una dosis:** Si olvida tomar una dosis de Warfarina, tómela tan pronto lo recuerde si aún no ha terminado el día. Si es la hora para su siguiente dosis, omita la dosis que olvidó el día anterior y sólo tome la dosis actual (no duplique la dosis). **Nunca intente compensar la dosis no tomada.** Anote en su hoja de control la dosis que olvidó. Informe a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación en su próxima visita. Si olvidó dos dosis o más, debe realizar un control de INR, ya que puede requerir ajuste de la dosis.
- **No deje acabar las pastillas.** Es recomendable mantener una caja del medicamento como reserva. Nunca deje de tomar el medicamento sin indicación médica o del personal de la Clínica de Anticoagulación.

## ¿Cómo saber si estoy tomando la dosis correcta de Warfarina?

Cuando está tomando Warfarina, debe realizarse análisis de sangre periódicos para controlar su tiempo de protrombina (INR). Una prueba de INR determina cuánto tiempo tarda su sangre en formar coágulos y ayuda a saber si usted está tomando la cantidad correcta de Warfarina. No requiere ayuno para tomar el exámen.

Un valor muy alto de INR indica que tiene unos niveles demasiado altos de anticoagulante en sangre (se recomienda disminuir la dosis), y un valor muy bajo de INR indica que tiene unos niveles demasiado bajos de anticoagulante en sangre (se recomienda aumentar la dosis).

## ¿Con cuánta frecuencia debo realizarme la prueba de INR?

Usted se debe realizar el examen de INR:

- 2-3 días después de iniciar el tratamiento con Warfarina.
- Varios días después de modificar la dosis del medicamento.
- Cada mes, si los niveles han estado dentro de los rangos esperados.
- Al inicio de la terapia pueden llegar a ser necesarios exámenes de INR semanales durante las primeras semanas, luego cada dos o tres semanas y una vez estable el valor de INR, este se debe realizar mensualmente. Una vez que sus valores de INR se estabilicen, disminuirá la frecuencia de las pruebas. Usted siempre deberá realizarse la prueba de INR al menos una vez por mes.

## ¿Cuál debe ser el valor de mi INR?

El valor normal de INR en personas que no toman anticoagulantes es menor a 1.5. Si usted toma Warfarina, su nivel de INR deberá estar por encima de 2.0. Este valor puede variar dependiendo de la enfermedad o la condición que hace necesario tomar Warfarina, debiendo estar generalmente entre 2.0 a 3.0 o incluso llegar a ser necesario valores de INR hasta 3.5. Este valor o rango de valores lo define su médico tratante y el personal de la Clínica de Anticoagulación deberá hacer los ajustes necesarios en la dosis de Warfarina para lograr llegar y mantener estas metas propuestas. Es importante tener en cuenta si hay cambios en su dieta, en su estado de salud o en el uso de otros medicamentos, ya que estas variables son importantes para los posibles ajustes que se puedan requerir.

## Sugerencias para la dosificación:

- **Use un PASTILLERO:** Esta es una buena manera de controlar su dosis diaria y de recordar tomar su dosis todos los días. Al comienzo de cada semana llene el pastillero con la dosis correcta para cada día de la semana.
- **Utilice una tabla de dosificación diaria,** para dar seguimiento a sus instrucciones de dosificación y a cualquier cambio con base en sus análisis de sangre (INR). Anote en la hoja de control cualquier dosis no tomada.
- Verifique que la pastilla a tomar sea la correcta:
  - Warfarina sódica (medicamento genérico): Tabletas de 5 mgs.
  - Warfarina (medicamento comercial): Tabletas de 2.5 y 5 mgs.
- Use un partidor de pastillas para lograr dosis más exactas.

## EJEMPLO DE TABLA DE DOSIFICACIÓN DIARIA



**Fecha:** del 17 junio hasta el 24 de junio

**Presentación de la tableta:** Warfarina tableta x 5 mgr

**Control:** 24 junio

**Hora:** 9:00 a.m.

**Hora de toma:** 8:00 p.m.

### **¿Qué más debo saber acerca de la ingesta de warfarina?**

Muchos factores afectan la acción de este medicamento anticoagulante. Es importante que los conozca y siga cuidadosamente los consejos de su médico y el personal de la Clínica de Anticoagulación.

## ALIMENTOS Y BEBIDAS

### Alimentos y Vitamina K

Sea consistente con la cantidad de alimentos ricos en vitamina K que ingiere día a día (debe consumir un alimento rico en vitamina K diario en cantidades pequeñas); de este modo, su médico y el personal de la Clínica de Anticoagulación podrán ajustar más fácilmente su dosis de Warfarina. Consumir una cantidad excesiva de alimentos ricos en vitamina K podría contrarrestar el efecto de la Warfarina (INR bajo). Por el contrario, una cantidad reducida de alimentos con vitamina K puede aumentar el efecto de la Warfarina (INR alto). Estos son algunos alimentos ricos en vitamina K y la cantidad recomendada:

| Alimento  | Cantidad diaria recomendada |
|---|-----------------------------|
| La mayoría de verduras verdes: Lechugas, repollo, coliflor, brócoli, cebolla, espinaca  | 1/2 taza pequeña            |
| Aguacate  | 1/4 (1 porción)             |
| Espárragos  | 1/2 taza pequeña            |
| Frijol verde, garbanzos, arvejas verdes   | 1/2 taza pequeña            |
| Leche de soya   | 1/2 taza pequeña            |
| Hígado de res   | 1 porción pequeña           |
| Hígado de pollo   | 1 porción pequeña           |
| Lomo de cerdo   | 1 porción pequeña           |
| Salmón, atún, trucha  | 1 porción pequeña           |
| Queso   | 1 porción pequeña           |
| Café / Té negro   | dos tazas pequeñas diarias  |
| Té verde  | 1 taza diaria               |
| <b>Se debe consumir un solo alimento de este grupo diariamente.<br/>El queso y el café no reemplazan los demás alimentos.</b> |                             |

Se debe tener precaución con las bebidas aromáticas ya que por sus propiedades también pueden modificar la acción de la Warfarina.

### Alcohol y Warfarina

Evite el consumo de alcohol. El uso/abuso de alcohol puede afectar su nivel de INR, lo que dificulta el manejo de su dosis de warfarina. Además, el estado de embriaguez aumenta el riesgo de caídas o tropezones, lo cual puede tener graves complicaciones en pacientes anticoagulados.

## OTRAS CONSIDERACIONES

### Interacciones de los medicamentos con la Warfarina

Dado que muchos medicamentos pueden alterar los efectos de la Warfarina (disminuir o aumentar su potencia), usted debe informar a su médico y al personal de la Clínica de Anticoagulación sobre **TODOS** los medicamentos que toma. Recuérdele a todos los especialistas que lo evalúan o tratan para otras condiciones, **que usted está tomando Warfarina**. Su médico necesita saberlo antes de indicarle medicamentos nuevos o procedimientos específicos.

### Medicamentos con los que hay que ser cuidadoso

Contacte a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación si empieza, suspende o cambia la dosis de cualquier medicamento, especialmente:

- Antibióticos (si le indican una serie de 3 días o más)
- Antidepresivos
- Amiodarona
- Medicamentos para el colesterol
- Hormona tiroidea
- Estrógenos - progestágenos
- Esteroides
- Multivitaminas

### Alivio del dolor / Analgésicos

Evite el uso de aspirina, ibuprofeno (Advil), diclofenaco o naproxeno a menos que se lo indique su médico. Es aceptable tomar acetaminofén (p.ej: Dolex), pero se debe limitar la dosis a menos de 4 tabletas diarias de 500 mgs cada una.

Las inyecciones intramusculares están contraindicadas. De ser necesarias, se debe presionar el sitio de la punción por lo menos 5 minutos para evitar complicaciones como la formación de hematomas.

## Suplementos herbales y multivitamínicos

Consulte a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación antes de ingerir dichos suplementos, o informe en caso de estarlos recibiendo. El uso de Dong - Quai, Ginko Biloba, Hierba de San Juan (Estar Bien) y Ginseng están contraindicados.

## Enfermedad, estrés y otros factores

Tanto las enfermedades como el estrés pueden alterar los efectos de la Warfarina. Si usted ha estado enfermo u hospitalizado puede ser necesario realizar un INR antes de la fecha programada y en algunos casos con mayor frecuencia para ajustar su dosis durante ese tiempo.

## Actividades de alto riesgo

Consulte con su médico antes de hacer cualquier actividad que lo exponga a lastimarse. Esto incluye deportes extremos o de contacto, trabajo con herramientas cortopunzantes, etc. Cuando se toma Warfarina, una herida profunda o grave podría provocar una hemorragia severa.

## Embarazo

No ingiera Warfarina si está iniciando el embarazo o planea quedar embarazada ya que este medicamento puede provocar defectos congénitos e incluso abortos. En este caso consulte con su médico tratante acerca de otras opciones de anticoagulación ya que es posible que deba suspender este medicamento en forma temporal. Si tiene posibilidad de quedar embarazada use métodos anticonceptivos y si cree estar embarazada contacte a su médico o la Clínica de Anticoagulación de inmediato.

## Procedimientos quirúrgicos y dentales

En ocasiones es necesario suspender la Warfarina antes de someterse a una cirugía; sin embargo hay muchos procedimientos menores que se pueden realizar sin suspender el medicamento. Asegúrese de contactar a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación al menos 2 semanas antes de cualquier procedimiento programado.

- Si le han recomendado que suspenda la Warfarina antes de someterse a un procedimiento quirúrgico o dental. Trate de comunicarse 2 semanas antes del procedimiento con su médico o el personal de la Clínica de Anticoagulación para las recomendaciones necesarias. Es probable que requiera suspender la Warfarina y administrarse otro medicamento antes y después del procedimiento programado.

## ¿Y las citas de seguimiento?

Cumpla con TODAS sus citas de seguimiento. Recuerde que, en la mayoría de los casos, debe realizarse una prueba de INR al menos una vez por mes y una revisión médica al menos una vez por año. Usted, su médico y la Clínica de Anticoagulación pueden lograr los mayores beneficios de su tratamiento anticoagulante con Warfarina de una manera segura.

## SIGNOS DE ALARMA

### Contacte a su médico o al personal de la Clínica de Anticoagulación:

- Si comienza, suspende o cambia la dosis de algún medicamento.
- Si ha estado muy enfermo u hospitalizado: su médico o el personal de la Clínica de Anticoagulación ajustarán la dosis de Warfarina según su situación actual.
- Si presenta caídas o golpes, especialmente si sufre lesiones en la cabeza.
- Si nota alguno de estos síntomas relacionados con posible sobreanticoagulación:
  - Hematomas inusuales.
  - Sangrado abundante en encías.
  - Sangrado nasal que no resuelve espontáneamente.
  - Aumento del flujo menstrual.
  - Vómito con sangre.
  - Deposición negra.
  - Intolerancia gástrica, náuseas, vómitos.
- Si tiene signos o síntomas que indiquen presencia de coágulos en la sangre: dolor, hinchazón o enrojecimiento de alguna extremidad, dificultad para respirar, dolor en el pecho, tos, sudoración, debilidad repentina, dificultad para hablar o caminar, confusión, visión borrosa aún en forma transitoria.

### Consulte al servicio de urgencias si nota alguno de los siguientes síntomas:

- Dolor de cabeza repentino y muy intenso.
- Deposiciones negras, alquitranadas, malolientes o con sangre roja brillante.
- Mareo, desmayo o debilidad repentinos.
- Dolor agudo e intenso en una articulación (tobillo, rodilla, muñeca, codo, hombro o cadera).
- Visión borrosa repentina.
- Dolor de pecho repentino con o sin falta de aire.
- Dificultad para hablar o para mover un lado o una parte del cuerpo.
- Sangrado intenso nasal o en cavidad oral.
- Orina de color rosado, rojizo o marrón oscuro.
- Vómito con sangre.
- Si tiene una herida que no para de sangrar con medidas locales.

**Nunca deje de tomar este medicamento sin consultar antes con su médico tratante o con el personal de la Clínica de Anticoagulación, ya que esto aumentaría el riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la formación de trombos o émbolos.**

# TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA

## ALMACENAMIENTO SEGURO DE MEDICAMENTOS

1. Almacenar siempre los medicamentos fuera del alcance de los niños.
2. Guardar los medicamentos en un lugar limpio, seco y fresco.
3. Verificar la fecha de vencimiento cada vez que se tome un medicamento y reemplazarlo por uno nuevo en caso de estar vencido.
4. Nunca usar un medicamento que haya cambiado de color o consistencia, sin importar la fecha de vencimiento.
5. Manténgase en un sitio seco a una temperatura inferior a 25°C.
6. Se recomienda botar las jeringas que se rompan o se quiebren en los puntos establecidos para ello en algunas farmacias.

## RECOMENDACIONES PARA LOS VIAJES

1. Antes de salir de casa, se debe hacer una lista de los medicamentos que recibe y sus dosis. Debe incluir también el nombre y el número de teléfono del médico tratante y de la Clínica de Anticoagulación.
2. Llevar la fórmula médica actualizada en caso de que esta llegue a ser solicitada por las autoridades.
3. Se recomienda llevar los medicamentos en un bolso de mano en lugar de llevarlos en las maletas.
4. Se aconseja llevar dosis adicionales de los medicamentos en caso de que el retorno se retrase.
5. Se recomienda no dejar nunca los medicamentos en un auto donde el calor puede destruirlos rápidamente.
6. Se deben verificar los cambios de horario durante los viajes. Se debe sincronizar un reloj adicional con la hora habitual, de tal manera que la persona pueda recordar cuándo debe tomar el medicamento.

**Contacto Clínica de Anticoagulación:**  
**En caso de tener alguna duda, consulte con su médico**  
**tratante o con la Clínica de Anticoagulación.**  
**Celular: 3137991462 / Teléfono: 3319090 ext: 7426 - 7485**  
**Citas 6805757 – ext. 7454**  
**[anticoagulacion@fcvl.org](mailto:anticoagulacion@fcvl.org)**

**CLÍNICA DE  
ANTICOAGULACIÓN**

 **FUNDACIÓN  
VALLE DEL LILI**  
*Excelencia en Salud al servicio de la comunidad*

## Anticoagulación oral

C. DURÁN PARRONDO, C. RODRÍGUEZ MORENO<sup>1</sup>, F. TATO HERRERO<sup>1</sup>, N. ALONSO VENCE<sup>2</sup>, F. L. LADO LADO<sup>3</sup>

*Servicio de Atención Primaria. Lalín. Servicios de <sup>1</sup>Farmacología Clínica, <sup>2</sup>Hematología y de <sup>3</sup>Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.*

### ORAL ANTICOAGULATION

#### RESUMEN

En los últimos años ha aumentado considerablemente la utilización de anticoagulantes orales en la prevención de procesos tromboembólicos. Además de un mayor número de pacientes en tratamiento anticoagulante, actualmente se dispone de una amplísima experiencia sobre las consecuencias médicas y sociales que implica este tratamiento lo que ha originado una visión mucho más pragmática del manejo cotidiano del paciente anticoagulado. En este artículo se realiza una revisión sobre anticoagulación oral en base a las recomendaciones actuales existentes en la literatura médica.

**PALABRAS CLAVE:** Anticoagulación oral. Tratamiento antitrombótico. Fibrilación auricular. Prótesis valvular. Warfarina.

#### ABSTRACT

*The use of oral anticoagulants in the prevention of thrombotic processes, has experienced a considerable increase. In addition, there are a growing experience on the medical and social consequences of the use of this drug. This has originated a much more pragmatic vision of the daily handling of the anticoagulated patient. In this article, we made a revision about the indications and the practical use, including some useful advices and criteria for the concomitant drug selection.*

**KEY WORDS:** Oral anticoagulant. Antithrombotic therapy. Atrial fibrillation. Valvular prostheses. Warfarin.

*Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado Lado FL. Anticoagulación oral. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 377-384.*

#### INTRODUCCIÓN

En los últimos años numerosos ensayos clínicos (1-4) han demostrado la utilidad de los anticoagulantes orales (ACO) en nuevas indicaciones lo que ha originado un elevado crecimiento en el número de pacientes anticoagulados. Habitualmente, la práctica totalidad de estas prescripciones son realizadas por médicos de atención especializada y tanto los controles periódicos como el seguimiento es llevado a cabo por hematología. No obstante, cada vez es más frecuente que los servicios de atención primaria colaboren con hematología para garantizar un mejor control del tratamiento anticoagulante oral así como facilitar al usuario la realización de las pruebas pertinentes.

En este artículo se revisan las recomendaciones actuales existentes en la literatura médica sobre indicaciones, posología y manejo de la anticoagulación oral, que han variado con el tiempo hacia una actitud mucho más pragmática.

#### DESCRIPCIÓN DE ANTICOAGULANTES ORALES (ACO)

Los ACO actúan como antagonistas de la vitamina K, inhibiendo el sistema enzimático encargado de su conversión a la forma activa, que actúa como cofactor en la gamma-carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S; la ausencia de estos residuos ocasiona que estos factores sean inactivos, por la incapacidad de ligar el calcio.

En España el anticoagulante más utilizado es el acenocumarol (Sintrom® en comprimidos de 1 y 4 mg). En los países anglosajones se utiliza la warfarina sódica (Aldocumar® en comprimidos de 1, 3, 5 y 10 mg) y es con este medicamento con el que se han realizado la mayor parte de estudios y ensayos clínicos.

Ambos medicamentos presentan buena absorción oral, elevada unión a proteínas plasmáticas y metabolismo hepático excretándose vía renal. Las diferencias fundamentales son farmacocinéticas, con una semivida y una duración de acción menor

*Trabajo aceptado: 27 de enero de 2003*

*Correspondencia:* Carmen Durán Parrondo. Servicio de Atención Primaria de Lalín. C/ C, 25. 36500 Lalín. Pontevedra

para el acenocumarol que para la warfarina (5-9 horas frente a 36-48 horas y 2-3 días frente a 2-5 días, respectivamente) (5-7).

Es importante destacar que existe una gran variabilidad individual en cuanto a la respuesta al tratamiento debido a múltiples factores, tanto farmacocinéticos (absorción, aclaramiento metabólico) como farmacodinámicos (diferente relación concentración/efecto), y a otros como incumplimiento terapéutico, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas, procesos intercurrentes, etc. También se han descrito casos de resistencia hereditaria o adquirida (5).

#### INDICACIONES

Las indicaciones de los ACO (Tabla I) que se revisan a continuación están basadas en las recomendaciones realizadas en el documento de consenso elaborado en la sexta conferencia (año 2000) de terapia antitrombótica del *American College*

TABLA I

#### INDICACIONES DE LOS ANTICOAGULANTES ORALES (31)

| Indicación   | INR                                 | Duración   |
|--|-------------------------------------|------------|
| TVP, TEP:  |                                     |            |
| Secundario a postoperatorio  | 2-3                                 | 3 meses    |
| Esencial   | 2-3                                 | 6 meses    |
| Secundario a causa persistente y recidivas   | 2-3                                 | Indefinido |
| Valvulopatía mitral si: FA crónica o paroxística, embolismo sistémico previo o aurícula izquierda mayor de 55 mm           | 2-3                                 | Indefinido |
| Prolapso válvula mitral, si TIA a pesar de tratamiento con AAS, embolismo sistémico documentado o FA crónica o paroxística | 2-3                                 | Indefinido |
| Valvulopatía aórtica, si embolismo sistémico previo o FA crónica   | 2-3                                 | Indefinido |
| FA sin valvulopatía con factores de riesgo   | 2-3                                 | Indefinido |
| Miocardopatía dilatada si fracción de eyección < 30%   | 2-3                                 | Indefinido |
| IAM anterior extenso si:   |                                     |            |
| Trombosis mural por ECO-2D   |                                     |            |
| Disfunción severa ventrículo izquierdo   | 2-3                                 | Indefinido |
| Bioprótesis valvulares:  | 2-3                                 | 3 meses    |
| Si FA crónica o paroxística, embolismo previo, trombos en aurícula izquierda o aurícula izquierda > 55 mm                  | 2-3                                 | Indefinido |
| Prótesis valvulares mecánicas  | 2,5-3,5                             | Indefinido |
| Si embolismo sistémico pese a tratamiento con ACO con INR adecuado   | Añadir AAS o aumentar INR a 2,5-3,5 | Indefinido |

TVP: Trombosis venosa profunda; TEP: Tromboembolismo pulmonar; FA: Fibrilación auricular; TIA: Accidente isquémico transitorio; AAS: Ácido acetilsalicílico; IAM: Infarto agudo de miocardio; ACO: Anticoagulantes orales; INR: Cociente normalizado internacional.

of *Chest Physicians* (ACCP) que es el documento que consideramos de adopción más universal entre los profesionales involucrados en este tema.

#### PREVENCIÓN DE TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL

##### Fibrilación auricular (FA)

La FA asociada o no a patología valvular es la primera causa de embolismo, con una incidencia media de 6 a 8 por 100 enfermos por año, según existan o no los siguientes factores de riesgo (8,9,10):

1. Edad > 65 años, especialmente mujeres > 75 años.
2. Insuficiencia cardíaca o reducción de la fracción de eyección (< 30%).
3. Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica > 160 mmHg).
4. Diabetes mellitus.
5. Trombo intraauricular.
6. Embolismo previo.
7. Cardiopatía isquémica.
8. Tirotoxicosis.

—Fibrilación auricular (FA) no reumática: Numerosos ensayos clínicos (11-17) han demostrado la eficacia de la anticoagulación oral en la prevención primaria de accidentes isquémicos en fibrilación auricular no reumática así como que el cociente normalizado internacional (INR), índice que ofrece mejor relación eficacia/seguridad, es el comprendido entre 2 y 3. En base a estos ensayos clínicos se realizan las siguientes recomendaciones:

- Menores de 65 años y sin factores de riesgo es de elección el ácido acetilsalicílico (AAS) (250-375 mg/día). Si existen factores de riesgo, anticoagular manteniendo el INR entre 2 y 3.

- Entre 65 y 75 años y sin factores de riesgo se recomienda el AAS (250-375 mg/día) o los ACO (INR entre 2 y 3). Si hay factores de riesgo, son de elección los ACO con INR entre 2 y 3.

- En pacientes > 75 años son de elección los ACO manteniendo un INR entre 2 y 3. Dado que este grupo presenta mayor riesgo hemorrágico se requieren controles más frecuentes.

Si está contraindicada la ACO se optará por AAS (250-325 mg/día) o si con valores de INR correctos se presenta un episodio tromboembólico, se añade AAS (100mg/día) manteniendo el mismo INR o se aumenta el nivel de anticoagulación (8,10).

—Fibrilación auricular reumática: Los enfermos con FA y estenosis mitral presentan un riesgo embólico 18 veces superior a los individuos en ritmo sinusal y 3 veces mayor que los que presentan FA no reumática. Dada la elevada incidencia de episodios tromboembólicos en este tipo de pacientes (10 de cada 100/año) se recomienda anticoagular hasta INR comprendido entre 2 y 3, a pesar de la inexistencia de ensayos clínicos en esta situación. Si se produce un embolismo en el curso del tratamiento anticoagulante se recomienda elevar el INR a 2,5-3,5 o añadir AAS 100 mg/día y INR= 2-3 (8,10).

—Fibrilación auricular y cardioversión electiva: La cardioversión farmacológica o eléctrica de la FA que persiste más de 48 horas se asocia a una incidencia de embolismo del 5-7%, por lo que se debe anticoagular hasta INR de 2 a 3. Se recomienda iniciar tratamiento 3 semanas antes y mantenerlo

hasta 4 semanas después de la cardioversión si es el primer episodio de FA, pero si la FA es paroxística se debe mantener el tratamiento según factores de riesgo embólico (8,10).

### *Prótesis valvulares cardíacas*

En esta situación los ACO han demostrado disminuir significativamente las complicaciones tromboembólicas en mayor cuantía que los antiagregantes por lo que son de elección (1,18-20). Diferentes ensayos clínicos en esta indicación han demostrado que no existe más eficacia pero sí mayor incidencia de hemorragias cuando el INR sobrepasa el valor de 4,5 por lo que se recomienda mantener un INR por debajo de estos valores (4,21,22).

Las prótesis valvulares mecánicas precisan tratamiento anticoagulante a largo plazo. Durante los tres primeros meses después del recambio se recomienda administrar dicumarínicos manteniendo el INR entre 2,5 y 3,5. Después de los tres meses, se puede reducir a 2-3 en los pacientes con una prótesis aórtica moderna de doble hemidisco sin factores de riesgo asociados (8,19).

La asociación de dosis bajas de AAS (100 mg) con ACO (INR entre 2 y 3) reduce aún más los eventos embólicos y mortalidad vascular con un mínimo incremento de complicaciones hemorrágicas. Esta asociación debe considerarse siempre que exista un proceso embólico bajo tratamiento anticoagulante y en presencia de enfermedad coronaria o vascular periférica (8,19).

Las prótesis valvulares biológicas presentan una menor incidencia de tromboembolismo sin anticoagulación (1-3% anual), especialmente si el recambio es aórtico (0,5-1% anual); sin embargo, la incidencia durante los 3 primeros meses es muy superior por lo que se recomienda ACO en este periodo con un INR de 2-3. Si no existen factores de riesgo se recomienda cambiar a los tres meses a AAS (80-325 mg/día) pero, si el paciente tiene historia previa de embolismo, FA crónica o paroxística, presencia de trombo en aurícula derecha, aurícula izquierda dilatada (55 mm), disfunción ventricular y trombofilia, se recomienda mantener la ACO con un INR entre 2-3 (8,19).

### *Infarto agudo de miocardio (IAM)*

Los ACO han demostrado prevenir el embolismo sistémico en pacientes de alto riesgo que presenten IAM extenso, especialmente anterior, con función ventricular deprimida, y embolismo previo, FA o trombo mural (23). En estos casos deberán administrarse durante 3 meses postinfarto o indefinidamente si el paciente presenta FA. Se mantiene el INR entre 2 y 3. En pacientes con bajo riesgo de embolismo son de elección los antiagregantes.

Aunque los ACO han demostrado disminuir el riesgo de reinfarto, muerte y accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes que ya han sufrido un infarto, el medicamento de elección para esta prevención secundaria es el AAS por su mejor relación beneficio/riesgo y no requerir controles hematológicos. La asociación de anticoagulantes a dosis bajas (INR=1,4) con AAS no ha demostrado reducir la incidencia de reinfarto, ACV o muerte cardiovascular más que el AAS sólo (8,24).

### *Prolapso de la válvula mitral*

A pesar de no haber ensayos clínicos que demuestren la eficacia de la anticoagulación oral en esta indicación, se recomienda su utilización en pacientes mayores de 65 años con FA e hipertensión arterial, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca o en aquellos con ACV previo. También en pacientes con accidente isquémico transitorio recurrente a pesar de estar tratados con AAS. En el resto se recomienda AAS. Se recomienda mantener un INR entre 2-3 (8).

### *Otros*

En la calcificación de anillo mitral se debe utilizar ACO sólo cuando hay fibrilación o embolismo previo (INR=2-3) (8,25).

En la miocardiopatía dilatada está indicado anticoagular hasta INR entre 2 y 3 si la fracción de eyección es inferior al 30% y coexiste con fibrilación auricular y tromboembolismo previo o trombo intraventricular. Si es de origen isquémico o no isquémico en ritmo sinusal y sin factores de riesgo es preferible el AAS (250-325 mg/día) (8,25).

### *PREVENCIÓN DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO*

#### *En pacientes quirúrgicos*

En pacientes que van a sufrir cirugía general y ortopédica son de elección las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). Los ACO están indicados especialmente en pacientes de muy alto riesgo, con un episodio previo de trombosis y/o los que van a sufrir inserción de prótesis de cadera o rodilla. Estos paciente reciben HBPM y además ACO inmediatamente después de la intervención o en el periodo perioperatorio manteniendo el INR entre 2 y 3. Se recomienda ACO durante 30 días (8,26).

*En enfermos encamados no quirúrgicos se utilizan las HBPM aunque no han demostrado más eficacia que las heparinas clásicas en disminuir la incidencia de TEP ni la mortalidad. Se indicarán de manera individualizada, en función del riesgo del paciente (8,26).*

### *TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP) Y EMBOLISMO PULMONAR (TEP)*

La ACO es efectiva en prevenir la trombosis venosa recurrente en pacientes con TVP o TEP. Esta profilaxis secundaria se realiza después del tratamiento trombolítico, comenzando con HBPM y administrando al día siguiente los ACO. Cuando se obtenga el INR adecuado durante dos días consecutivos, se suspende la heparina (alrededor de 4-5 días). No se han observado ventajas clínicamente significativas en prolongar la administración conjunta de heparinas y ACO excepto en el embolismo pulmonar masivo y en la trombosis ileofemoral severa donde se recomienda mantener la heparina durante 10 días (27).

Se aconseja mantener la anticoagulación oral de 6 semanas a 3 meses en pacientes con trombosis distal sintomática o

con trombosis distal o proximal posterior a cirugía o a una enfermedad médica limitada y de, como mínimo, 6 meses en pacientes con trombosis proximal idiopática. La anticoagulación indefinida estaría indicada en situaciones de trombosis recurrentes idiopática o trombofilia heredada o adquirida (déficit de antitrombina III, de proteínas C, proteína S, fibrilación ventricular de Leiden, etc.). El INR recomendado en todos los casos es entre 2 y 3 (27,28).

#### EN QUÉ PACIENTES SON PREFERIBLES LOS ANTIAGREGANTES

La prevención del tromboembolismo arterial en pacientes con arteriopatía periférica, en bypass aortocoronario, angor estable e inestable y prevención del reinfarto no está indicada mediante anticoagulación oral sino mediante antiagregantes. En caso de angor inestable debe asociarse heparina. En la prevención del accidente isquémico cerebral (ACV) no cardiogénico se recomienda utilizar AAS (29).

Los ACO tampoco son efectivos en la profilaxis secundaria del ictus isquémico cerebral cuando ha fallado la terapia antiagregante. De hecho se ha demostrado (Stroke Prevention in Reversible Ischemic Trial) (30) que, en esta indicación, los ACO inducen un elevado número de complicaciones hemorrágicas mayores, mucho más numerosas que el AAS.

#### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES

La utilización de ACO durante el embarazo se ha asociado con el síndrome warfarínico-fetal, malformaciones del sistema nervioso central (SNC), abortos espontáneos y mortinatos, prematuridad, y hemorragia. El periodo crítico de exposición es entre las 6 y 9 semanas de gestación. Si la madre requiere anticoagulación se optará por heparina o HBPM, al menos entre las semanas 6-12 y a término. También son contraindicaciones absolutas la diátesis hemorrágica, la hemorragia activa y la intolerancia a dicumarínicos.

La contraindicación es relativa en caso de imposibilidad de realizar un tratamiento correcto, hipertensión arterial mal controlada, trastornos de la marcha, hepatopatía severa, aneurisma aórtico o intracraneal, cirugía reciente en el sistema nervioso central u oftalmológica, úlcera péptica o diverticulosis activa, neoplasias urológicas, digestivas o pulmonares.

En caso de pacientes mayores de 75 años existe mayor incidencia de hemorragias por lo que se recomienda comenzar con dosis menor y realizar controles con mayor frecuencia.

También es importante valorar, antes de iniciar el tratamiento, el riesgo individual de hemorragia así como el consumo de alcohol o el incumplimiento terapéutico y tener en cuenta la influencia de factores como: complejos vitamínicos que contengan vitamina K, interacciones con medicamentos, cambios en la dieta y patología concomitante que puede alterar el INR.

#### EFFECTOS ADVERSOS

La complicación más importante de la anticoagulación oral es la hemorragia. Según distintos estudios (32) el riesgo de sangrado aumenta con el INR (el riesgo aumenta dramáticamente con INR > 4) las patologías asociadas (hipertensión,

insuficiencia renal, enfermedad cerebrovascular, etc.), la edad del paciente (mayor riesgo en pacientes mayores de 75 años) o la asociación de determinados medicamentos (AAS, antiinflamatorios no esteroideos-AINEs-).

El riesgo de complicaciones hemorrágicas mayores (p.e. hemorragia intracraneal) es mayor en ancianos, cuando existe historia de ACV o hemorragia gastrointestinal, FA, anemia o insuficiencia renal. No obstante, cuando aparece hemorragia con un INR dentro del rango terapéutico se debe buscar otra causa subyacente.

Es importante destacar que el riesgo de sangrado es mayor durante los primeros meses de tratamiento (32). Otro efecto adverso importante es la necrosis cutánea, la cual suele aparecer entre el tercer y octavo día de comenzar con el tratamiento y se asocia con déficit de proteína C o S (más raramente). Además puede aparecer: alopecia, diarrea, náuseas, prurito, urticaria (5).

#### INTERACCIONES

Clásicamente se ha dado gran importancia a las interacciones farmacológicas de los anticoagulantes orales con otros medicamentos bien por inducción e inhibición enzimática o por competición por la unión a proteínas plasmáticas o modificaciones de la flora intestinal (5). El enfoque de esta complicación ha variado con el tiempo hacia una actitud actual más sencilla y pragmática. Se pretende perder el miedo a prescribir un medicamento necesario, por la posibilidad de que interaccione con el anticoagulante (p.ej. ciprofloxacino en osteomielitis por gram negativos), siempre que se conozca esta posibilidad, se comunique a hematología y se curse un control a los 2-3 días de comenzar con el tratamiento de manera que la pauta pueda ser ajustada (no olvidar repetir el proceso cuando se retire el nuevo medicamento). Paralelamente se recomienda conocer la existencia de fármacos considerados preferidos para su asociación con ACO y, equivalentes o intercambiables dentro de cada grupo terapéutico, lo que facilita evitar las posibles interacciones; p.ej. diclofenac como AINE, dipirona y paracetamol como analgésicos menores, pantoprazol como antiulceroso, etc.

Las interacciones más frecuentes e importantes se detallan en la tabla II. Los medicamentos de elección en pacientes anticoagulados se detallan en la tabla III.

Los alimentos ricos en vitamina K como verduras (grellos, espinacas, col, etc.) pueden modificar el INR. Actualmente, lo que se recomienda al paciente es que no modifique su dieta de forma importante (es decir, que no coma durante una semana sólo carne y a la siguiente verdura) pero sin proporcionarle listados de alimentos prohibidos. En caso de que el paciente aumente su ingesta de verduras o modifique su alimentación (por ejemplo dieta para perder peso) se recomienda que se comunique a hematología.

#### DOSIFICACIÓN

A pesar de que el efecto anticoagulante se observa a los 2-3 días de iniciar la ACO, el efecto antitrombótico no se produce hasta que no haya una reducción de los factores II y X (semivida de 40 y 60 horas respectivamente). Por ello, cuando se requiere rapidez en la anticoagulación, se debe administrar simultáneamente HBPM y acenocumarol 1-2 mg/día hasta

TABLA II

## INTERACCIONES CON ANTICOAGULANTES ORALES (7)

## Potencian anticoagulación

Alcohol, amiodarona, esteroides anabólicos, cimetidina, clobibrato, cotrimoxazol, eritromicina, fluconazol, isoniazida, metronidazol, miconazol, omeprazol, fenilbutazona, piroxicam, propafenona, propranolol, sulfpirazona

Paracetamol, ciprofloxacino, dextropropoxifeno, disulfiram, itraconazol, quinidina, fenitoína, tamoxifeno, tetraciclina, vacuna de la gripe.

Cefamandol, cefazolina, gemfibrozilo, heparina, indometacina, sulfisoxazol

AAS, disopiramida, fluorouracilo, ifosfamida, ketoprofeno, lovastatina, ácido nalidixico, norfloxacin, ofloxacin, sulindaco, tolmetina, salicatos tópicos

## Inhiben anticoagulación

Barbitúricos, carbamazepina, clordiazepóxido, colestiramina, griseofulvina, nafcilina, sucralfato, alimentos con alto contenido en vitamina K/nutrición enteral,

Dicloxacilina

Azatioprina, ciclosporina, etretinato, trazodona

que disminuyan eficazmente los niveles de protrombina (factor II). Se suspende la heparina cuando se obtenga el INR deseado en dos determinaciones consecutivas continuando con el ACO a la dosis indicada por hematología. Si el tratamiento no es urgente se comienza con acenocumarol 1-2 mg/día en dosis única y a la misma hora. Dado que la rapidez con la que se alcanza el efecto antitrombótico no depende de la dosis de anticoagulante (es más, elevadas dosis del mismo pueden disminuir la proteína C aumentando el riesgo de trombosis), no está justificado dar dosis de carga de inicio.

En pacientes con insuficiencia hepática o renal severa, enfermedades concomitantes graves, déficit de vitamina K desnutrición o ancianos, se puede comenzar con 1 mg/día de acenocumarol.

Durante 1 ó 2 semanas se recomienda realizar controles al tercer y cuarto día, para después espaciar éstos según los resultados, hasta conseguir unos INR adecuados. Se recomienda realizar un control a la semana del alta hospitalaria para valorar la repercusión de los hábitos de vida (actividad física, dieta, consumo de tabaco y alcohol) en el tratamiento.

La duración del tratamiento es indefinida excepto en el infarto por trombosis mural, la bioprótesis valvulares sin otro factor añadido y el TEP y el TEV esencial o secundario a postoperatorio. Los rangos terapéuticos recomendados se cifran en el mantenimiento de un INR entre 2 y 3 excepto en prótesis valvulares mecánicas en los que se recomienda INR entre 2,5 y 3,5 (7,34).

## CONTROL Y SEGUIMIENTO

El tratamiento ACO requiere un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica y analítica. Su

monitorización se realiza utilizando el tiempo de protrombina (TP) expresando el resultado en INR o cociente normalizado internacional:

$INR = \frac{TP \text{ plasma del paciente en segundos}}{TP \text{ plasma control en segundos}} ISI$

ISI es el índice de sensibilidad internacional de las diferentes tromboplastinas utilizadas como reactivo. El ISI más sensible es de 1 y corresponde a la tromboplastina de referencia internacional. El objetivo de la estandarización del TP es que los resultados sean equivalentes entre diferentes laboratorios y no dependan del reactivo utilizado.

Actualmente existen monitores portátiles que determinan el INR en sangre capilar. Este método presenta la ventaja del control en el domicilio del paciente, disminuyendo el número de visitas al hospital.

Es conveniente realizar un control del INR a los 3-4 días de comenzar con la anticoagulación oral. Una vez conseguido un INR estable y deseado se espaciarán los controles (cada 4-5 semanas). Si el paciente requiere ajuste de dosis este se hará en función de la dosis total semanal aumentando o disminuyendo entre un 5-20%. Este cambio no se reflejará en el tiempo de protrombina hasta pasadas al menos 36 horas evaluándose el resultado de las modificaciones hacia los 8 días.

Cuando se introduce un medicamento que potencialmente puede interactuar con el ACO se debe adelantar el control (a los 2-3 días después de comenzar el nuevo tratamiento) así como si el paciente presenta alguna nueva enfermedad o se sospecha de una reacción adversa debida al anticoagulante.

Se describen a continuación dos pautas de ajuste de dosis:

—Pauta 1 (Bridgen y Hirsh) (35):

- INR entre 1,1 y 1,4: Aumentar la dosis total semanal (DTS) un 10-20% y control semanal.

- INR entre 1,5 y 1,9: Aumentar la DTS un 5-10% y control en 2 semanas.

- INR entre 3,1 y 3,9: Disminuir la dosis en un 5-10% y control en 2 semanas.

- INR entre 4 y 6: Suspender acenocumarol el primer día y reducir la DTS un 10-20% realizando control a la semana.

—Pauta 2. ACCP (34):

- Pacientes con INR > terapéutico pero menor de 5: Suspender anticoagulante y reiniciar a dosis menor cuando esté en rango terapéutico.

- INR entre 5 y 9: si no hay sangrado significativo igual que la categoría anterior. Si hay sangrado, suspender una dosis de acenocumarol y administrar vitamina K (1 a 2,5 mg vía oral). Si se requiere revertir rápidamente la anticoagulación (p.e: por una urgencia quirúrgica), administrar de 2 a 4 mg de Vitamina K vía oral hasta reducción del INR (lo que ocurrirá en 24 horas).

- Pacientes con INR mayor de 9 y menor de 20: suspender anticoagulante, administrar de 3 a 5 mg de vitamina K vía oral. Monitorizar INR y ajustar dosis (se puede administrar una dosis extra de vitamina K si es necesario).

- Pacientes con INR mayor de 20 con sangrado severo: suspender anticoagulante y administrar vitamina K, 10 mg por infusión intravenosa lenta, suplementar con plasma fresco o concentrado de complejos de protombina, en función de la urgencia. Se puede repetir administración de vitamina K cada 12 horas.

En casos no urgentes se recomienda utilizar vitamina K por vía oral ( en vez de subcutánea), pues numerosos estudios han demostrado que disminuye el INR de manera eficaz y rápida.

TABLA III

## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS VÍA ORAL (33)

|  |  |
|--|--|
| <b>Antiácidos y antiulcerosos</b>                            |  |
| Almagato, magaldrato   | No interaccionan   |
| Famotidina   | No interacciona  |
| Ranitidina   | Se acepta su uso   |
| Omeprazol  | No se considera seguro, en caso necesario utilizar dosis que no superen los 20 mg/día y monitorizar  |
| Pantoprazol  | No interacciona  |
| Lansoprazol  | Se acepta su uso   |
| <b>LAXANTES</b>  |  |
| Lactulosa, lactitol, Plantago ovata                          | No interaccionan   |
| <b>Antidiabéticos orales</b>                                 |  |
| <b>Sulfonilureas</b>   |  |
|  | Glibenclamida. La unión a proteínas plasmáticas de las sulfonilureas de segunda generación (glibenclamida, glicazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, glisentida) es de tipo no iónico y, por lo tanto, menos susceptible de interacciones que los antidiabéticos antiguos |
| Acarbosa, miglitol   | No interaccionan   |
| Rosiglitazona  | Según ficha no se han descrito interacciones, pero por tratarse de un medicamento nuevo y con poca experiencia clínica es necesario precaución.  |
| Repaglinida, nateglinida                                     | Según ficha técnica no se han descrito interacciones, pero por tratarse de medicamentos nuevos y poca experiencia clínica es necesario precaución  |
| <b>Antiadrenérgicos de acción periférica</b>                 |  |
| Doxazosina, prazosina  | No interaccionan   |
| <b>Diuréticos</b>  |  |
| Furosemida, torasemida, hidroclorotiazida, indapamida        | No interaccionan   |
| <b>Beta-bloqueantes adrenérgicos</b>                         |  |
| Propranolol  | Se acepta su uso   |
| Atenolol   | No interacciona  |
| <b>Bloqueantes de canales de calcio</b>                      |  |
| Nifedipino   | No interacciona  |
| Verapamilo   | No interacciona  |
| Diltiazem  | Se acepta su uso   |
| <b>Fármacos activos sobre el sistema renina-angiotensina</b> |  |
| Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) | Captoprilo, enalaprilo, fosinopril, lisinopril... No interaccionan   |
| Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)   | Candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan, valsartan. No interaccionan  |
| <b>Antibacterianos, uso sistémico</b>                        |  |
| Penicilinas amplio espectro                                  | Amoxicilina, ampicilina, ...se han descrito interacciones por alterar la flora intestinal pero la experiencia clínica hace que se consideren seguros a las dosis habitualmente utilizadas  |

TABLA III (CONT.)

## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS VÍA ORAL (33)

|   |   |
|---|---|
| Cefalosporinas  | Riesgo de interacción con: moxalactam, cefoperazona, cefamandol, cefminox. Cefonicid ha demostrado ser seguro   |
| Macrólidos  | Azitromicina se considera seguro. Interaccionan eritromicina, claritromicina y roxitromicina pero su significancia clínica es controvertida   |
| Clindamicina  | No se han descrito interacciones  |
| Aminoglucósidos   | Gentamicina no demostró interacción   |
| Quinolonas  | Norfloxacino es relativamente seguro. Se acepta su uso pero se recomienda monitorización<br>Moxifloxacino y levofloxacino no se han descrito interacciones, pero por tratarse de medicamentos nuevos y poca experiencia clínica es necesario precaución. El resto de quinolonas interaccionan |
| Fosfomicina   | No se han descrito interacciones  |
| <b>Antimicóticos, uso sistémico</b>   |   |
| Terbinafina   | Se considera seguro. Los derivados imidazólicos (ketoconazol,..) son potentes inhibidores enzimáticos y deben evitarse. Se han descrito interacciones con miconazol vaginal, debido a la absorción a través de mucosas  |
| <b>Mucolíticos</b>  |   |
| Acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, carbocisteína, citiolona                          | No interaccionan  |
| <b>Antitusivos</b>  |   |
| Codeína, dextrometorfano, dextrometorfano, cloperastina, levodropropizina               | No interaccionan  |
| <b>Antihistamínicos, uso sistémico</b>  |   |
| Dexclorfeniramina, cetirizina, ebastina, astemizol, ketotifeno, loratadina, mizolastina | No interaccionan  |
| <b>Otros</b>  |   |
| Vacuna antigripal   | Se han descrito casos de interacción. Se recomienda la inyección subcutánea profunda y monitorizar INR a los 4-5 días de vacunar  |
| Otros medicamentos que se pueden utilizar con seguridad                                 | Metoclopramida, loperamida, digoxina, metildopa, ergotamina, imipramina, levodopa, biperideno, insulina, tolterodina, mebendazol, benzodiazepinas, zolpidem, sumatriptan, zolmitriptan, teofilina, rivastigmina, donezepilo   |
| <b>Vitaminas</b>  |   |
| Vitaminas   | Seguras excepto dosis elevadas de vitamina E o K  |
| <b>Hipolipemiantes</b>  |   |
| Pravastatina  | Se considera seguro   |

TABLA III (CONT.)

## UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES ANTICOAGULADOS VÍA ORAL (33)

|  |  |
|--|--|
| <b>Corticoides sistémicos</b>                  |  |
| Prednisona, metilprednisolona, deflazacort     | Se acepta su uso   |
| <b>Antiinflamatorios y antirreumáticos</b>     |  |
| Diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, nabumetona | Son los AINEs que menos interaccionan. El diclofenaco vía IV presenta mayor riesgo. Celecoxib y Rofecoxib pueden elevar un 8-10% el INR. |
| <b>Antigotosos</b>                             |  |
| Colchicina                                     | No interacciona  |
| Alopurinol                                     | Se acepta su uso. Se recomienda monitorizar  |
| <b>Analgésicos</b>                             |  |
| Codeína  | No interacciona  |
| Tramadol                                       | Se acepta su uso   |
| Metamizol                                      | Bajo riesgo de interacción   |
| Paracetamol                                    | Analgésico de elección. Seguro con 2 gr/día durante una semana pero interacciona con dosis superiores                                    |
| <b>Antidepresivos</b>                          |  |
| Citalopram                                     | Se acepta su uso. Monitorizar INR  |
| Sertralina                                     | Se acepta su uso.  |
| Nefazodona                                     | Se acepta su uso   |

INR: Cociente normalizado internacional; AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos; IV: intravenoso.

—Manejo de la ACO durante procesos invasivos (Protocolos del Servicio de Hematología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela):

- Pauta para exodoncia o cirugía menor:

Dos días antes de la extracción o cirugía: a) suspender el acenocumarol que se volverá a reinstaurar de forma crónica el mismo día de la extracción o cirugía; y b) comenzar con

HBPM dosis sc/día por la mañana que se mantendrá hasta el día después de la extracción o cirugía. En caso de exodoncia se recomienda enjuagues con ácido tranexámico o aminocaproico. Las recomendaciones de la ACCP (34) utilizadas para este boletín, no contemplan suspender el anticoagulante oral en caso de exodoncia, salvo elevado riesgo de sangrado

- Pauta para cirugía programada en paciente anticoagulado:

Suspender anticoagulante 3 días antes de la intervención.

Dos días antes de la intervención administrar HBPM sc 40 mg/24 horas, procurando que la hora de la inyección coincida 12 horas antes de la prevista para cirugía. No es preciso que el paciente ingrese con mayor antelación de la habitual.

Cuando tolere vía oral y no haya riesgo de sangrado reanudar ACO a las dosis previas, comenzando por la más baja y manteniendo Enoxaparina hasta que vuelva a alcanzar anticoagulación terapéutica.

En caso de afectación valvular, realizar profilaxis antibiótica.

Remitir al paciente a hematología para control de anticoagulación dentro de los 15 días siguientes a la intervención.

- Pauta para cirugía programada en anticoagulados de alto riesgo (protésis valvular mecánica):

Suspender acenocumarol 5 días antes de la intervención, ingresando esa tarde en el Hospital.

A la mañana siguiente, iniciar a las 7 horas tratamiento con heparina sódica a dosis de 500 UI/hora, enviando a las 13 horas un tubo con EDTA y un tubo con citrato a hematología para modificar dosis. Se aumenta la dosis de heparina hasta conseguir una TTPA RATIO alrededor de 2.

El día de la intervención se suspenderá heparina 6 horas antes. Dos horas antes de la intervención se administrará calciparina subcutánea 5000 UI/12 horas hasta un total de 3 dosis.

A las 24 horas (72 horas en caso de neurocirugía) de salir de quirófano, reanudar la perfusión de heparina a dosis aproximadamente del 50% de la que había precisado en el preoperatorio.

En función de situación clínica, drenajes y controles, ir aumentando lentamente dosis de heparina. Cuando tolere la vía oral y no haya riesgo de sangrado reanudar ACO.

## Bibliografía

1. Acar J, Lung B, Boissel JP, Samama MM, Michel PL, Teppe JP, et al. AREVA: multicenter randomized comparison of low-dose versus standard-dose anticoagulation in patient with mechanical prosthetic Heart valves. *Circulation* 1996; 94: 2107-2112.
2. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators (SPAF III). Adjusted dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; 348: 633-638.
3. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *JAMA* 1999; 282: 2058-2067.
4. Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh, Nelson H, Gent M. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1: 1242-1245.
5. Verstraete M, Verhaeghe K, Peerlinck K, Boogaerts MA. Haematological Disorders. En *Avery's Drug Treatment*. 4ª ed. Nueva Zelada 1997; 1113-1163.
6. Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanisms of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978; 17: 1371-1377.
7. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, and Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *CHEST* 2001; 119: 8S-21S.
8. Heras M, Fernández Ortiz A, Gómez Guindal JA, Iriarte JA, Lidón RM, Pérez gómez F, Roldán I. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. *Revista Española de Cardiología* 1999; 52: 810-820.
9. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: análisis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1449-1457.
10. Albers GW, Dalen JE, Laupacis A, Manning WJ, Petersen P., Singer

- DE. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *CHEST* 2001; 119: 194S-206S.
11. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke: EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342: 1255-1262.
  12. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Anderson ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989; 1: 175-178.
  13. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation* 1991; 84: 527-539.
  14. Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1505-1511.
  15. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joiner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 349-355.
  16. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC y cols. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation: Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 1406-1412.
  17. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994; 343: 687-691.
  18. Bonow RO, Carabello B, De Leon AC, Edmunds LH, Fedderly BJ, Freed MD y cols. Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
  19. Stein P, Alpert JS, Bussey HI, Dalen JE, Turpie AGG. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves *Chest* 2001; 119: 220S-227S.
  20. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee Pk y cols. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective clinical trial. *Circulation* 1985; 72: 1059-1063.
  21. Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR y cols. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322: 428-432.
  22. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, Scazzioia A, Turpie AGG. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-431.
  23. Cairns JA, Thérout A, Lewis HD, Ezekowitz M, Meade TW. Antithrombotic Agents in Coronary Artery Disease. *Chest* 2001; 119: 228S-252S.
  24. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
  25. Salem DN, Daudelin DH, Levine HJ, Pauker SG, Eckman MH, Riff J. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *CHEST* 2001; 119: 207S-219S.
  26. Geertrts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *CHEST* 2001; 119: 132S-175S.
  27. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *CHEST* 2001; 119: 176S-193S.
  28. Bañas Llanos MH. Nuevas perspectivas en el tratamiento antitrombótico. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001; 25: 93-104.
  29. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke. *CHEST* 2001; 119: 300S-320S.
  30. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42:857-865.
  31. Alonso R, Barroso C, Álvarez I, Puche N, Alcaraz. Anticoagulación oral en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1997; 21: 89-96.
  32. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *CHEST* 2001; 119: 108S-121S.
  33. Guerra García MM. Seguridad de medicamentos en pacientes a tratamiento con anticoagulantes orales: acenocumarol. *BIM-FARMA* 2001; 39: 1-4.
  34. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L y cols. Managing oral anticoagulant therapy. *CHEST* 2001; 119: 22S-38S.
  35. Brigden ML. Oral anticoagulant therapy: practical aspects of management. *Postgrad Med* 1996; 99: 81-102.



# Medicina de Familia SEMERGEN

[www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)



## EDITORIAL

# Vacuna COVID-19 y pacientes anticoagulados por alto riesgo cardiovascular. Recomendaciones SEMERGEN



## COVID-19 vaccine and anticoagulation patients at high cardiovascular risk. SEMERGEN recommendations

Se calcula que más de un millón de pacientes utilizan tratamiento anticoagulante en España<sup>1</sup> y es previsible que este número se haya incrementado durante la pandemia COVID-19, por la gran cantidad de pacientes que la han presentado en su forma moderada-grave y que precisan, al menos temporalmente, de un tratamiento anticoagulante. En la actualidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen que extremar la adherencia al tratamiento médico, pues la COVID-19 presenta una evolución más desfavorable y con un mayor riesgo de complicaciones en caso de contagio<sup>2</sup>.

Actualmente, no existe un tratamiento eficaz para la COVID-19, por lo que la única vía factible para frenar esta enfermedad son las medidas de prevención y especialmente la vacunación; hasta la fecha ya hay 243 estudios registrados en ClinicalTrials.gov en marcha<sup>3</sup>.

Tras meses de titánico esfuerzo por parte de muchos grupos de investigación en todas las partes del mundo, la Agencia Europea de Medicamento (EMA) en reunión extraordinaria del 21 de diciembre del 2020, concluyó que los beneficios de la primera vacuna presentada a evaluación, Comirnaty® y desarrollada por Pfizer/BioNTech (BioNTech Manufacturing GmbH) son mayores que sus riesgos por lo que puede ser autorizada para su uso en la Unión Europea, aunque recomienda una autorización de comercialización condicional, solicitando más evidencia sobre esta que el laboratorio se compromete a suministrar. La EMA revisará cualquier nueva información disponible para actualizar su evaluación si fuera necesario<sup>4</sup>. Ese mismo día, y a las pocas horas, la aprobación era ratificada por la Comisión Europea. Además, la EMA está colaborando estrechamente con los desarrolladores de otras posibles vacunas contra la COVID-19, movilizándolo sus propios recursos y cooperando con socios reguladores para garantizar que las vacunas, seguras y eficaces, lleguen a los pacientes lo antes posible<sup>5</sup>.

El 27 de diciembre del 2020, se inició la campaña de vacunación contra la COVID-19 en España<sup>6</sup>. El estudio principal muestra que la vacuna Pfizer/BioNTech tiene un 95% de eficacia y que la mayoría de los efectos adversos son leves o moderados, desapareciendo a los pocos días<sup>7</sup>.

Pese a lo anterior, han sido muchas las noticias publicadas en los días previos al inicio de la vacunación, tanto en prensa como a través de las redes sociales, manifestando que la vacuna contra el SARS-CoV-2 no podría ser empleada en personas con alteraciones de la coagulación debido a su modo de administración, vía intramuscular.

Dado el impacto que esto puede suponer en un colectivo tan importante y susceptible como es el de los pacientes anticoagulados, sociedades científicas como la Sociedad Española de Cardiología<sup>8</sup> o la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia<sup>9</sup> han emitido sendos comunicados en aras a clarificar estas noticias y evitar decisiones que pudieran ser perjudiciales en estos pacientes.

Ante la inminencia de la vacunación masiva para luchar contra esta pandemia, el Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) considera necesario presentar su posicionamiento sobre la vacuna de la COVID-19 y el tratamiento anticoagulante, incluyendo recomendaciones específicas para los profesionales sanitarios, especialmente los de Atención Primaria. Estos se enfrentarán en los próximos días ante una campaña de vacunación sin precedentes en el mundo y al riesgo de complicaciones hemorrágicas debiendo de tomar decisiones eficaces y rápidas en un contexto de atención urgente.

### Advertencias y precauciones

La ficha técnica de la vacuna específica que se debe administrar con precaución en personas que estén recibiendo

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.12.005>

1138-3593/© 2021 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

tratamiento anticoagulante o en aquellas que presenten trombocitopenia o presenten un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular<sup>10</sup>.

Antes de vacunar a los pacientes anticoagulados en tratamiento con fármacos antagonistas de la vitamina K (acenocumarol, warfarina), es recomendable confirmar que se encuentran en rango de INR (entre 2 y 3). En el caso de pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán), se sugiere evitar el pico máximo del fármaco en sangre, administrando la vacuna antes de la toma de la dosis correspondiente<sup>11</sup>.

Si existe alguna duda sobre el nivel de control de la anticoagulación, se aconseja consultar con el médico de familia como responsable de la prescripción y monitorización del tratamiento anticoagulante del paciente.

## La inyección intramuscular: la opción de la técnica en Z

Ante la clara indicación de la administración intramuscular de la vacuna contra la COVID-19, en aquellos pacientes que presenten fragilidad capilar y en los anticoagulados con INR en rango terapéutico, se podría valorar el uso de la técnica en Z (*Z-track method*) para la administración de la vacuna<sup>12</sup>. Esta técnica consiste en estirar la piel desplazando los tejidos, de forma que las diferentes capas del tejido se desalinean. Tras el estiramiento, se pincha y se inyecta el líquido. Los tejidos se realinean al soltar la piel, pero la incisión que deja la aguja no coincide entre los tejidos, por lo que el líquido inyectado no puede refluir. La técnica se llama en Z por la forma de zigzag en que se disponen los tejidos. Es utilizada para inyecciones intramusculares cuyo compuesto puede dejar «tatuaje» como, por ejemplo, el hierro, o cuando se fija una vena para realizar una extracción sanguínea. En este caso la piel se retrae para que no se mueva la vena, pero también se consigue que al soltar la piel la sangre no refluya con facilidad por el sitio de punción<sup>12</sup>. Se debe utilizar una aguja fina, calibre 23 o mejor 25, y tras su finalización, se debe aplicar una presión firme, sin masaje, al menos de 2 a 5 min. Es importante informar al paciente del posible riesgo de hematoma en el lugar de la inyección.

## ¿Es necesario suspender la anticoagulación? Recomendaciones desde la SEMERGEN

Los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante por cualquier condición médica son pacientes de alto riesgo y, por tanto, se considera una población vulnerable para la infección por SARS-CoV-2. Además, es muy frecuente que la población que presente la COVID-19 en su forma más grave también tenga otros factores de riesgo cardiovasculares, como edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes mellitus, o presente una enfermedad cardiovascular arteriosclerótica previa. Por todo ello, la recomendación general de vacunación en los pacientes que reciben anticoagulantes es aún mayor que en la población general de su misma edad, no solo para intentar evitar la infección, sino también para

intentar prevenir las complicaciones y las formas graves de la COVID-19.

Los pacientes con trastornos hemorrágicos o que estén en tratamiento anticoagulante o antiagregante requieren una consideración especial, ya que existe un riesgo ligeramente mayor de hemorragia debido a que la administración de la vacuna contra la COVID-19 es intramuscular.

Los pacientes en tratamiento anticoagulante con acenocumarol o warfarina pueden recibir inyecciones intramusculares siempre que su INR más reciente sea  $< 3$  o  $< 3,5$  según el perfil de paciente. El INR deberá estar entre 2-3 en caso de fibrilación auricular, tromboembolia pulmonar, accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y cardiopatías valvulares, y entre 2,5-3,5 en portadores de prótesis valvulares mecánicas y en tromboembolia pulmonar en pacientes con síndrome antifosfolipídico.

La periodicidad del control es personalizada a cada paciente y para la vacunación será necesario verificar el INR si la fecha del último control fuese superior a 6-8 semanas.

El riesgo de hemorragia se incrementa si el INR está por encima de 4. Cuanto más alto el valor INR, mayor riesgo de sangrado.

Debe evitarse la zona glútea como lugar de inyección, siendo preferible utilizar el músculo deltoides, dado la menor vascularización existente en esta zona<sup>13</sup> y preferiblemente utilizar la técnica en Z.

Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con anticoagulantes orales directos (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán) pueden retrasar la dosis el día de la vacunación hasta después de la inyección intramuscular, pero no es necesario que omitan ninguna dosis.

Los pacientes en tratamiento antiplaquetario (Aspirina® [Bayer Hispania S.L., Barcelona] o clopidogrel) pueden continuar su tratamiento sin ningún ajuste.

Los pacientes con tratamiento antitrombótico de mayor intensidad con un INR objetivo  $> 4$ , o con terapia antitrombótica dual, deben tratarse de forma individual. El riesgo de hemorragia se puede reducir aplicando una presión firme en el lugar de la inyección durante al menos 2-5 min.

Los pacientes que reciben una dosis completa de heparina o inyecciones de fondaparinux también deben recibir la vacuna. La dosis diaria se puede retrasar hasta después de la inyección, pero no es necesario omitir ninguna dosis.

Si una persona tiene antecedentes de reacción alérgica a alguno de los componentes de la vacuna, debe informar a su médico/enfermera antes de vacunarse.

Se desaconseja la suspensión de la medicación anticoagulante o antiagregante para recibir la vacuna contra la COVID-19 Comirnaty®.

## Bibliografía

1. Federación española de asociaciones de anticoagulados [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://anticoagulados.info>.
2. Sivaloganathan H, Ladikou EE, Chevassut T. COVID-19 mortality in patients on anticoagulants and antiplatelet agents. *Br J Haematol.* 2020;190:e192-5, <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16968>.
3. ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://www>

- clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=ab&cond=Covid19&term=vaccines&cntry=&state=&city=&dist=.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%91preguntas-y-respuestas-sobrecmirnaty/>.
  5. European Medicines Agency [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatoroverview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-vaccines-key-facts>.
  6. Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España. Grupo de Trabajo Técnico de Vacunación COVID-19, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Consejo Interterritorial, 2 diciembre 2020 [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19.EstrategiaVacunacion.pdf>.
  7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al., C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603-15, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
  8. Sociedad Española de Cardiología. La SEC desmiente la contraindicación de la vacuna contra la COVID-19 en pacientes anticoagulados [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/12081-la-sec-desmiente-la-contraindicacion-de-la-vacuna-contra-la-covid-19-en-pacientes-anticoagulados>.
  9. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Vacunas frente a COVID-19 en pacientes con tratamiento anticoagulante o trastornos hemorrágicos [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: <https://seth.es/images/noticias/NOTA.SETH.21-12-2020.pdf>.
  10. Ficha técnica Comirnaty (concentrado para dispersión inyectable) [Internet] [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528001/FT\\_1201528001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201528001/FT_1201528001.html).
  11. Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, Marín F, Roldán V, Tello Montoliu A, et al. Manejo perioperatorio y periprocedimiento del tratamiento antitrombótico: documento de consenso de SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI SECOT y AEU. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:553-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recresp.2018.01.001>.
  12. Pullen RL. Administering medication by the Z-track method. *Nursing.* 2005;35:24, <http://dx.doi.org/10.1097/00152193-200507000-00018>.
  13. Nota informativa farmacoterapéutica: Uso racional de medicamentos, vía intramuscular. *Infarma.* 2017;9:1-2 [Internet], [consultado 27 Dic 2020]. Disponible en: [http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3177ef84-c080-11e7-b97c-85a2cbf90b08/Vol9\\_n2\\_INFARMA\\_intramusc\\_SEPT.2017.pdf](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/3177ef84-c080-11e7-b97c-85a2cbf90b08/Vol9_n2_INFARMA_intramusc_SEPT.2017.pdf).
- V. Pallarés-Carratalá<sup>a,b,\*</sup>, J. Polo García<sup>c</sup>,  
E. Martín Rioboo<sup>d</sup>, A. Ruíz García<sup>e</sup>, A. Serrano-Cumplido<sup>f</sup>  
y V. Barrios<sup>g</sup>, en nombre del Grupo de trabajo de  
Hipertensión y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN  
<sup>a</sup> Médico de Familia, Unidad de Vigilancia de la Salud,  
Unión de Mutuas, Castellón, España  
<sup>b</sup> Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la  
Salud, Universitat Jaume I, Castellón, España  
<sup>c</sup> Médico de Familia, Centro de Salud Casar, Cáceres,  
España  
<sup>d</sup> Médico de Familia, UGC Poniente, Distrito Sanitario  
Córdoba-Guadalquivir, España  
<sup>e</sup> Médico de Familia, Centro de Salud Universitario Pinto.  
Pinto, Madrid, España  
<sup>f</sup> Médico de Familia jubilado, Grupo COVID-19 de  
SEMERGEN, España  
<sup>g</sup> Cardiólogo, Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España
- \* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [pallares.vic@gmail.com](mailto:pallares.vic@gmail.com)  
(V. Pallarés-Carratalá).



Archivos de Medicina (Col)

ISSN: 1657-320X

medicina@umanizales.edu.co

Universidad de Manizales

Colombia

Pineda Ruiz, Juan Carlos  
SOBREANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA  
Archivos de Medicina (Col), vol. 9, núm. 2, diciembre, 2009, pp. 174-182  
Universidad de Manizales  
Caldas, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273820455009>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## SOBREANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA

JUAN CARLOS PINEDA RUIZ MD.\*

### Resumen

*El uso de la warfarina está asociado con la aparición de Reacciones Adversas Medicamentosas como la sobreanticoagulación, esto genera más morbilidad, hospitalizaciones y mayor riesgo de sangrado en los ancianos a través de asociaciones con otras enfermedades e interacciones con medicamentos y alimentos. Este anticoagulante es un cumarínico que actúa a través de la inhibición de los factores de la vía extrínseca de la coagulación, por medio de su efecto en ciclo de la Vitamina K, y se vigila con el International Normalized Ratio (INR) hallándose más probabilidad de hemorragia con valores por encima de 4. El enfoque y manejo de los INR elevados debe estar basado en las características del paciente y la categoría de sangrado para decidir la necesidad del uso de Vitamina K, Plasma Fresco Congelado o Concentrado de Complejos de Protrombina permitiendo así un retorno seguro a niveles terapéuticos de anticoagulación.*

**Palabras clave:** Anticoagulantes, hemorragia, relación normalizada internacional, vitamina K, warfarina.

### Warfarin Overanticoagulation Summary

*Warfarin use is associated with appearance of Adverse Drug Reactions like overanticoagulation, this generates in the elderly more morbidity, hospitalized management and increased bleeding risk through associations with another illnesses and drug and food interactions. This anticoagulant is a coumarin which acts through inhibition of extrinsic coagulation pathway factors, because of it's effect on Vitamin K cycle, and it's follow with the International Normalized Ratio (INR) finding more hemorrhage probability in values above 4. The approach and management of elevated INR must be founded in patient characteristics and bleeding category in order to decide necessity of Vitamin K, Fresh Frozen Plasma or Prothrombin Complex Concentrate and thus allowing safe return to therapeutic anticoagulation levels.*

**Key words:** Anticoagulants, hemorrhage, international normalized ratio, vitamin K, warfarin.

*Arch. Med. (Manizales) 2009; 9(2): 174-182*

\* Médico Cirujano, Universidad de Caldas. Servicio de Hospitalización, Clínica Versalles.  
Dirección: Calle 51 No. 24 – 50, Teléfono: 8879100, Manizales  
Correo electrónico: jpinedaruiz@gmail.com

Remitido para publicación: 06-06-2009. Aprobado para publicación: 07-10-2009

## Introducción

Según la OMS una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) es cualquier respuesta nociva a un fármaco que ocurre con dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para la modificación de una función orgánica<sup>1</sup>. Esta situación clínica ha venido ganando interés en el sector salud por las implicaciones que tiene en el aumento de las estancias hospitalarias y los costos relacionados, además de la morbilidad que genera en los pacientes, especialmente en los mayores de 65 años<sup>2</sup>.

La sobreanticoagulación con warfarina, definida como la presencia de un International Normalized Ratio (INR) por encima de 4, es un tipo de RAM que debe tener presente el personal de salud ya que el número de pacientes que reciben anticoagulantes orales ha ido en aumento<sup>3-5</sup> y las interacciones medicamentosas asociadas con la polifarmacia influyen en la calidad de vida, la adherencia a fármacos y los resultados terapéuticos de una población que cada día tiene más pacientes ancianos<sup>6</sup>. El presente artículo pretende dar una visión del problema y ajustar las recomendaciones actuales con los elementos disponibles en nuestro medio para un abordaje integral de una condición que puede ser potencialmente prevenible.

## Aspectos Epidemiológicos

Los medicamentos que se asocian con más de la mitad de consultas a los servicios de urgencias por RAM son los hipoglicemiantes (insulina), agentes de ventana terapéutica estrecha (digoxina, fenitoina) y anticoagulantes orales (cumarínicos o antagonistas de la Vitamina K)<sup>5,7</sup>, el perfil de los pacientes consultantes muestra que en su mayoría son mayores de 65 años, de sexo femenino y con polifarmacia<sup>2,7-11</sup>.

Los antagonistas de la Vitamina K, siendo la warfarina el más usado, dan cuenta de un 17,3% de las consultas por RAM en Estados Unidos<sup>7</sup> mientras que en nuestro medio esta proporción oscila entre menos del 1% y 6,3%<sup>2,10</sup>; de los pacientes con RAM por este anticoagulante se evidenció una mayor relación con manejo hospitalario y presencia de hemorragias<sup>5,7,11,12</sup> (Tabla 1). Estos sangrados producen unas 29.000 visitas a los servicios de urgencias de las cuales un 10% tiene consecuencias significativas mientras que con otros fármacos estos desenlaces tienen una proporción de 7%<sup>5</sup>.

Por otro lado, si se analiza a los pacientes por sus valores de INR, independientemente de sus síntomas de consulta, se encuentra que en los servicios de consulta externa entre 11 y 58% tienen niveles inadecuados mientras que en urgencias el 72% están en esta condición, de estos últimos un 29% corresponde a INR mayores de 3 y un 11% por encima de 5, aunque de todos aquellos con valores suprate-rapéuticos sólo 7% tenían sangrados mayores y necesitaron manejos agresivos<sup>13</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para la sobreanticoagulación las comorbilidades juegan un papel importante puesto que pueden aumentar la acción de cumarínicos incrementando así los niveles de INR<sup>4</sup>, es así como la diarrea y la fiebre como síndromes agudos y

**Tabla 1. Manifestaciones de RAM por Warfarina en mayores de 65 años que consultan a Urgencias. Adaptado de Budnitz DS, et al<sup>7</sup>**

| Manifestación de la RAM           | Proporción |
|-----------------------------------|------------|
| Hemorragia                        | 73%        |
| • Hemorragia Cutánea o de Heridas | 18.5%      |
| • Hemorragia Gastrointestinal     | 18.1%      |
| • Epistaxis                       | 18.1%      |
| • Hemorragia Genitourinaria       | 7.1%       |
| • Otros tipos de Hemorragia       | 6.4%       |
| • Hemorragia Intracraneal         | 2.9%       |
| • Hemoptisis                      | 1.9%       |
| Elevación asintomática del INR    | 17.9%      |
| Otros efectos Inespecificados     | 9%         |

la insuficiencia cardíaca junto con la disfunción hepática como síndromes crónicos son las entidades que más se asocian con la presencia de sobreanticoagulación<sup>14</sup>.

## Aspectos farmacológicos y de laboratorio

La warfarina es un derivado de la 4 – Hidroxicumarina que está conformado por 2 isómeros ópticos conocidos como R y S, este último es 5 veces más potente que el otro y es metabolizado en el hígado a través de la isoenzima 2C9 del citocromo P450 (CYP2C9); y por eso los polimorfismos de esta proteína se han relacionado con mayor riesgo de sangrado. La vida media del medicamento es de 36 a 42 horas y tiene su pico de acción a los 90 minutos, circula en el plasma unida a la albúmina, posee una alta biodisponibilidad y se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal<sup>15-17</sup>.

La acción de la warfarina se produce a través del bloqueo de las enzimas Vitamina K Reductasa y Vitamina K Epóxido Reductasa (VKOR) que participan en el proceso de oxidoreducción del ciclo de la Vitamina K, el cual es necesario para lograr la  $\gamma$  – carboxilación de los residuos de glutamato de las porciones N – terminales de los factores de la coagulación II (Protrombina), VII, IX y X; es a través de esta transformación estructural que dichos factores se unen con el Calcio para luego adherirse a la superficies celulares durante la activación de los eventos procoagulantes<sup>16, 17</sup>.

El efecto antitrombótico de la warfarina se explica principalmente por la reducción de la actividad de los factores II y X<sup>15, 17</sup>, resultado que se evidencia a través del Tiempo de Protrombina (TP) que evalúa la vía extrínseca de la coagulación (factores II, VII, X)<sup>18</sup>, sin embargo, dada la gran variabilidad entre cada laboratorio se decidió usar un método que permitiera estandarizar la medición en forma

más precisa, por eso la OMS instituyó al INR como un instrumento para evaluar la actividad anticoagulante, este valor se calcula con base en el Índice de Sensibilidad Internacional (ISI) mediante la siguiente fórmula:

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

Entre más baja sea la diferencia con el ISI mas preciso será el INR por eso se recomienda manejar valores menores a 1.7, el problema del resultado es que no es tan confiable para vigilar el inicio de la anticoagulación pues las muestras de control se tomaron en pacientes que llevaban más de 6 semanas anticoagulados y por tanto tenían valores de INR más estables<sup>15, 17</sup>. De todas formas este parámetro es el único que se tiene disponible en el momento para vigilar una correcta anticoagulación y por ello es importante reconocer que las fluctuaciones del resultado son causadas principalmente por:

- Errores en la medición
- Cambios en la ingesta de Vitamina K
- Cambios en la absorción de la Vitamina K o la warfarina
- Cambios en el metabolismo de la warfarina o de los factores de la coagulación dependientes de Vitamina K<sup>15</sup>.

Así podemos encontrar las situaciones clínicas que expliquen los cambios del INR como la disfunción hepática donde se disminuye la síntesis de factores de la coagulación, los estados hipermetabólicos en los que se aumenta la eliminación de los mismos, la diarrea y malabsorción de grasas que disminuyen la absorción de la Vitamina K y el síndrome de insuficiencia cardíaca en el que se altera la distribución de los cumarínicos<sup>4, 14</sup>.

Por otro lado es importante reconocer que un aspecto que influye en los niveles de INR son las interacciones de la warfarina con los medicamentos y los alimentos a través de los mecanismos arriba mencionados, además de la alteración de la fracción libre del medicamento; por lo que el monitoreo estrecho del INR<sup>19, 20</sup> y la restricción

de las sustancias que alteran el metabolismo del fármaco son aconsejables con miras a prevenir la sobreanticoagulación (Tabla 2).

## Niveles de INR y riesgo de sangrado

El problema inherente a la anticoagulación es el sangrado, por eso para los pacientes que toman warfarina están establecidas unas metas que logren la prevención de los eventos tromboticos reduciendo al mismo tiempo el riesgo de hemorragia y se ha establecido que los niveles de INR entre 2 y 3 son los que más se adecuan para este propósito<sup>21-23</sup>, excepto en cierto tipo de pacientes con válvulas mecánicas en quienes los valores se espera que sean mayores (entre 2.5 y 3.5 para los que tienen dispositivos de última generación)<sup>24</sup>.

Cuando los valores del INR están por encima de 4 se ha encontrado mayor probabilidad de sangrado, aumentado al doble por cada punto de INR por encima de 3, sin embargo, la incidencia total de hemorragias relacionadas con el uso de

warfarina es de apenas 1.3%, con un incremento progresivo del 0.3 a 0.5 % por año<sup>4, 21, 25, 26</sup> y una incidencia para sangrados mayores de 2.3/100 pacientes/año<sup>27</sup>. Los factores involucrados con este riesgo son la edad (por encima de los de 65 años pero especialmente en los mayores de 80 años)<sup>4, 26, 28</sup>, el género masculino, la historia de sangrados previos, la pobre educación en el manejo del medicamento, la polifarmacia, la duración de la terapia anticoagulante y el comienzo de la misma<sup>4, 21, 26, 27</sup>. Este último aspecto tiene especial relevancia pues en los 30 a 90 días del inicio de la anticoagulación existe 3 veces más riesgo de complicaciones hemorrágicas mientras se logra la estabilidad del INR<sup>28</sup> además se ha encontrado que el nivel de éste examen de laboratorio en el primer mes es predictivo para encontrar valores similares en los controles posteriores<sup>29</sup>.

De esta forma la vigilancia de los niveles de INR es un aspecto fundamental en el control de los pacientes anticoagulados mientras no se disponga de herramientas más precisas; esto se explica porque las tomas seriadas de INR son pobres predictoras de eventos hemorrágicos pues apenas 2 días antes de la aparición de los sangrados es que se aprecia una elevación

**Tabla 2. Interacciones de la warfarina con medicamentos y alimentos. Adaptado de Holbrook AM, et al<sup>20</sup>**

| Nivel de Causación   | Potenciación  | Inhibición  | Sin Efecto   |
|----------------------|---|---|--|
| Altamente Probable   | Acetaminofen, Mango, Sertralina, Amiodarona, Ciprofloxacina, Eritromicina, Fluconazol, Metronidazol, Omeprazol, Propranolol | Trazodone, Carbamazepina, Rifampicina, Sucralfate, Aguacate, Alimentos con Alto contenido de Vitamina K | Clopidogrel, Fluoxetina, Losartán, Metoprolol, Naproxeno, Ranitidina |
| Probable             | Amoxicilina/Clavulanato, Jugo de Toronja, Azitromicina, Claritromicina, Tramadol, ASA, Fenitoína                            | Ginseng, Azatioprina, Dicloxacilina, Ritonavir, Vacuna para la Influenza, Leche de Soya                 | Atorvastatina, Ginkgo Biloba, Ibuprofeno, Ketoconazol                |
| Posible              | Amoxicilina, Indometacina, Gemfibrozilo, Lovastatina, Leflunomida, Jugo de Arándano   | Sulfasalazina, Sushi, Ciclosporina  |  |
| Altamente Improbable | Fluoxetina/Diazepam, Metilprednisolona, Quetiapina, Cefazolina, Heparina  | Propofol, Furosemida, Té Verde, Dicloxacilina   | Tabaco, Vancomicina  |

Nota: las sustancias mencionadas son colocadas en orden de importancia desde las que tienen interacciones importantes hasta las que no interactúan en forma clínicamente significativa.

del INR<sup>25</sup>, además los niveles de esta prueba de laboratorio son variables aún con seguimientos estrictos<sup>29</sup>, sin olvidar que pueden existir falsas elevaciones en los pacientes que van a hemodiálisis (debidas a exceso de heparina en las muestras o a la recolección en tubos pediátricos)<sup>30</sup>; teniendo todo esto en mente se recomienda que los controles sean estrictos y no se demoren más de 4 semanas<sup>15</sup>.

Por eso a la hora de manejar pacientes anticoagulados se debe hacer un análisis no sólo basado en los exámenes de laboratorio sino también en los antecedentes, comorbilidades (hipertensión, cáncer, enfermedad cerebrovascular, diabetes, hepatopatía), factores de riesgo y medicaciones adicionales, para lo cual se ha diseñado y validado una herramienta que permite valorar el riesgo de sangrado dando la probabilidad de eventos adversos en los pacientes que usan warfarina<sup>4, 21</sup> (Tabla 3).

## Aproximación y manejo

A la hora de abordar a los pacientes con sobreanticoagulación por warfarina deben evaluarse los niveles de INR, el riesgo y el tipo de sangrado para ajustar los regímenes terapéuticos a

**Tabla 3. Índice de Riesgo de Sangrado.  
Adaptado de Jacobs LG4**

| Características del paciente  | Puntos |
|---|--------|
| Edad mayor de 65 años   | 1      |
| Historia de Sangrado Digestivo  | 1      |
| Historia de Enfermedad Cerebrovascular  | 1      |
| Presencia de 1 o más Comorbilidades:  |        |
| • Infarto Agudo del Miocardio reciente  |        |
| • Hematocrito menor a 30%   | 1      |
| • Falla Renal con Creatinina por encima de 1.5  |        |
| • Diabetes Mellitus   |        |
| Riesgo Bajo: 0 Puntos (Riesgo de sangrado de 2% en 3 meses y 3% en 12 meses)            |        |
| Riesgo Intermedio: 1 – 2 Puntos (Riesgo de sangrado de 5% en 3 meses y 12% en 12 meses) |        |
| Riesgo Alto: 3 – 4 Puntos (Riesgo de sangrado de 23% en 3 meses y 48% en 12 meses)      |        |

las necesidades de los pacientes (ej. cirugía) y a sus características (ej. edad, peso)<sup>31, 32</sup>.

Para establecer el tipo de sangrado existe dificultad en cuanto a las definiciones, por la diferencia de criterios de inclusión en los estudios, por esta razón se toman los conceptos del último consenso en manejo de Antagonistas de la Vitamina K para establecer los siguientes términos:

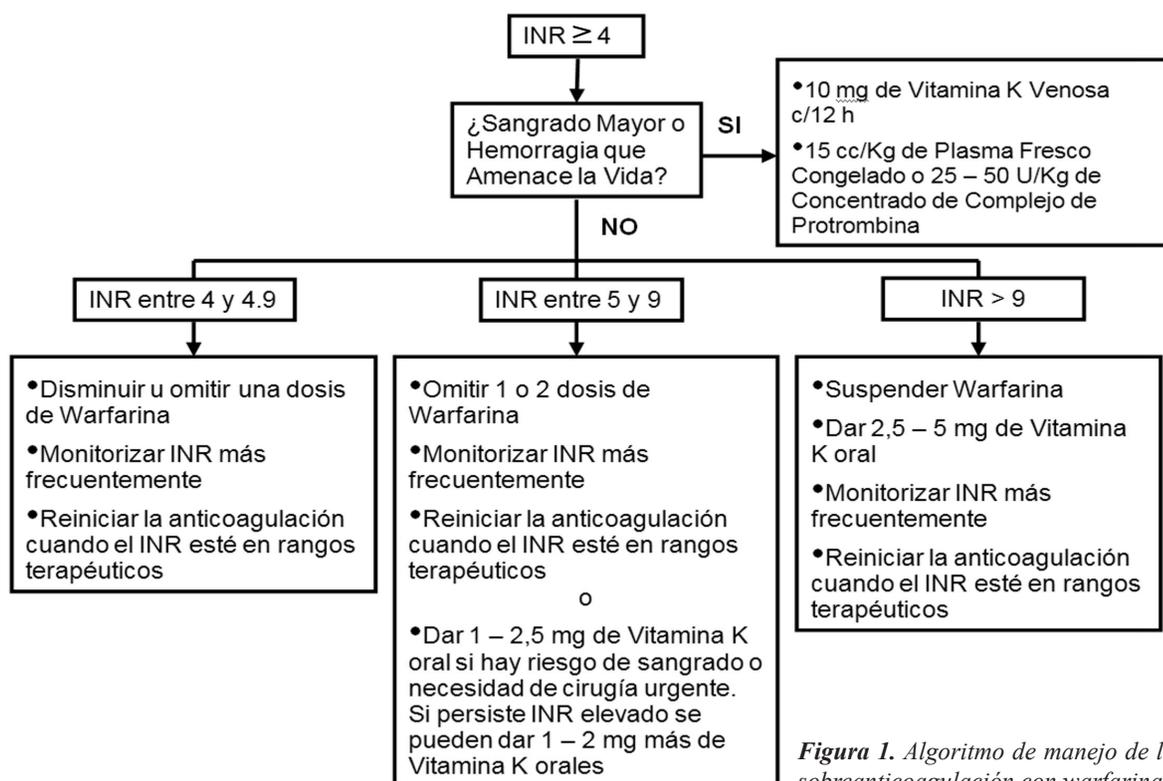
- Sangrado menor: hemorragia evidenciada en un sitio de fácil acceso (cutáneo, nasal) que no requiere pruebas adicionales, remisiones o consultas.
- Sangrado mayor: hemorragia en un sitio de difícil acceso (intracraneal, retroperitoneal) que necesita tratamiento urgente, evaluación médica o transfusión de 2 unidades de concentrado globular.
- Sangrado amenazante para la vida: hemorragia que lleva al paciente a paro cardiorrespiratorio, necesidad de intervención quirúrgica inmediata o que produce secuelas irreversibles.

Con base en el tipo de sangrado es posible escoger la terapia que el paciente necesita, bien sea el empleo de Vitamina K o su uso conjunto con Plasma Fresco Congelado (PFC) o Concentrado de Complejo de Protrombina (CCP)<sup>15, 31, 33</sup> (Figura 1).

## Vitamina K

Este compuesto es parte fundamental en el tratamiento de la sobreanticoagulación porque las conductas expectantes en donde únicamente se suspende la warfarina pueden dar una demora en la corrección del INR de hasta más de 2 días<sup>26, 34</sup>; aunque no hay que desconocer que falta demostrar en forma más precisa el efecto de la Vitamina K en la disminución de las hemorragias asociadas con los cumarínicos<sup>35</sup>.

De todos modos su eficacia para la corrección de INR prolongados ha sido documentada y aunque la dosis exacta para cada situación no está estandarizada se ha encontrado que con valores por encima de 9 es requerida una



**Figura 1.** Algoritmo de manejo de la sobreanticoagulación con warfarina.

mayor cantidad<sup>36</sup>. A pesar de esto es evidente que la prescripción de este medicamento es irregular y muchas veces temida por miedo a trombosis y a sobrecorrección del INR<sup>26, 32</sup>. En cuanto a la vía de administración se ha dejado de un lado la subcutánea puesto que su absorción es errática, inefectiva y con efectos similares al placebo<sup>35, 37</sup>, por lo que las vías oral (VO) e intravenosa (IV) son las de elección en el tratamiento de la RAM de la warfarina<sup>35</sup>.

Dada la escasa disponibilidad de la presentación oral en muchos países, en los estudios clínicos se ha administrado la presentación en ampolla por VO, con una cantidad pequeña de jugo de naranja para disminuir su sabor desagradable, documentándose reducción eficaz y segura del INR en un plazo de 24 horas<sup>38, 39</sup>; al comparar la VO contra la IV hay investigaciones que muestran resultados en los que la vía parenteral actúa en forma más

rápida<sup>33, 36, 38</sup> mientras que otras encuentran que ambas rutas de administración tienen eficacias similares<sup>40</sup> y al final se concluye que la forma enteral, aunque actúa más lentamente, es la preferida para evitar el riesgo inherente de anafilaxia<sup>35</sup> y la vía IV se reserva en casos de sangrado mayor<sup>15</sup>, malabsorción intestinal y previa a procedimientos quirúrgicos<sup>41</sup>; la mejor forma de administrarla es la forma parenteral para evitar sus efectos colaterales y diluida en 50 cc de cristaloides y durante 30 minutos<sup>15, 31</sup>.

### Plasma fresco congelado

Este hemoderivado se extrae por centrifugación o de la sangre total y gana el calificativo de fresco si es recogido en las primeras 8 horas de la obtención de la muestra para luego ser almacenado a  $-30^{\circ}\text{C}$ ; en su composición se encuentran varias proteínas del plasma incluyendo los factores del sistema de la coagulación.

Su uso en la sobreanticoagulación con warfarina está restringido a la presencia de sangrados mayores con dosis que oscilan entre 10 y 20 cc/kg (en promedio 15 cc/kg lo que equivale en un adulto promedio a 3 – 4 U). En lo posible el donante y el receptor deben tener la misma hemoclasificación por riesgo de reacciones de incompatibilidad del sistema ABO, aunque este requerimiento no es indispensable. Tiene como inconvenientes los altos volúmenes que se requieren (pudiendo generar sobrecarga hídrica), la lentitud de su infusión (problemática en las situaciones de urgencia), las reacciones alérgicas, las lesiones pulmonares relacionadas con la transfusión y las infecciones; por estos motivos su prescripción debe ser precisa y adecuada para las condiciones del paciente<sup>31, 42, 43</sup>.

### **Concentrado de complejo de protrombina y factor recombinante VIIa**

El CCP y el Factor Recombinante VIIa (rFVIIa) son 2 alternativas al uso del PFC en los pacientes sobreanticoagulados con sangrados mayores y pretenden obviar los inconvenientes que trae consigo el uso del hemoderivado.

El CCP ha demostrado que corrige el INR en forma más efectiva que el PFC dado que es un método más rápido y específico para reemplazar los factores de la coagulación dependientes de la Vitamina K porque tiene más concentración de ellos, además de necesitar menos volumen de infusión y dar un mejor perfil de bioseguridad. Los problemas asociados con su administración son los eventos trombóticos (especialmente cuando hay hepatopatías), la falta de disponibilidad y el desconocimiento en cuanto a su uso<sup>15, 31, 44, 45</sup>.

Por su lado el rFVIIa aunque no está aprobado en el manejo de la sobreanticoagulación por la falta de estudios metodológicamente válidos, se perfila como una opción en el tratamiento de los sangrados mayores al corregir el INR y disminuir o detener los sangrados en los pacientes con RAM por warfarina<sup>15, 31, 46, 47</sup>.

## **Perspectivas**

Como medidas específicas para mantener un adecuado control en el uso de los anticoagulantes orales y prevenir sus RAM se ha estudiado el automonitoreo de los pacientes a través de coagulómetros portátiles encontrando que cuando se usan junto con esquemas estandarizados de dosificación de warfarina se mejoran sus niveles de INR manteniéndolos la mayor parte del tiempo dentro de rangos terapéuticos evitando los problemas trombóticos y disminuyendo la mortalidad<sup>48</sup>, sin embargo aún falta demostrar su utilidad en reducir los sangrados<sup>49</sup>.

Otro punto a resaltar en la prevención de las RAM de los cumarínicos es que durante el inicio de la anticoagulación oral hay que reconocer factores que como la hipoalbuminemia, la disminución en la ingesta y absorción de Vitamina K junto con la polifarmacia hacen a los ancianos más susceptibles a la acción de la warfarina, y en últimas a la sobreanticoagulación, por lo que se recomienda que en estos pacientes se usen dosis de inicio menores a 5 mg<sup>15, 50</sup>.

Asimismo se ha encontrado que en los pacientes anticoagulados hay una ingesta irregular de Vitamina K lo que produce depleciones de sus sitios de almacenamiento; estos efectos tienen una repercusión significativa en la respuesta a la warfarina por lo que en pacientes con INR fluctuantes se recomiendan pequeñas dosis diarias de Vitamina K oral (100 – 200 µg) logrando así más estabilidad en los valores, sin embargo, cuando hay polifarmacia el efecto benéfico es menor<sup>15, 51, 52</sup>.

Finalmente y mientras se necesite el uso de los Antagonistas de la Vitamina K, los pacientes estarán en riesgo de sufrir las RAM inherentes al empleo de los mismos; por este motivo la prevención hecha en el cuidado ambulatorio y la farmacovigilancia del ámbito hospitalario son elementos importantes para lograr un control más adecuado, disminuir los riesgos de sangrado y, en últimas, mejorar la calidad de vida de los pacientes anticoagulados.

## Literatura citada

- Calis KA, Sidawy EN, Young LR. Clinical Analysis of Adverse Drug Reaction. En: Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniel CE, Dedrick RL, Markey SP (eds). Principles of Clinical Pharmacology. 2nd ed. San Diego - California: Academic Press, 2007. p 389 – 402.
- Tribiño G, Maldonado C, Segura O, Díaz J. Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. *Biomédica* 2006; 26: 31–41.
- Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 675-683.
- Jacobs LG. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. *Cardiol Clin.* 2008; 26: 157 – 167.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz I. Bleeding Complications With Warfarin Use. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1414 – 1419.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007; 370: 185 – 191.
- Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication Use Leading to Emergency Department Visits for Adverse Drug Events in Older Adults. *Ann Intern Med.* 2007; 147: 755 – 765.
- Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse Drug Events in Emergency Department Patients. *Ann Emerg Med.* 2002; 39: 258 – 267.
- Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo A. Polypharmacy, Adverse Drug – Related Events, and Potential Adverse Drug Interactions in Elderly Patients Presenting to an Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2001; 38: 666 – 671.
- Ocampo JM, Chacón JA, Gómez JF, Curcio CL, Tamayo FJ. Reacciones y eventos adversos por medicamentos en ancianos que consultan un servicio de urgencias. *Colomb Med.* 2008; 39: 135 – 146.
- Machado JE, Moncada JC. Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. *Rev salud pública (Bogotá).* 2006; 8: 200 – 208.
- Budnitz DS, Pollock DA, Mendelsohn AB, Weidenbach KN, McDonald AK, Annest JL. Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events: Demonstration for a National Surveillance System. *Ann Emerg Med.* 2005; 45: 197 – 206.
- Newman DH, Zhitomirsky I. The Prevalence of Nontherapeutic and Dangerous International Normalized Ratios Among Patients Receiving Warfarin in the Emergency Department. *Ann Emerg Med.* 2006; 48: 182 – 189.
- Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 569 – 574.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 160 – 198.
- Pineo GF, Hull RD. Vitamin K Antagonists and Direct Thrombin Inhibitors: Present and Future. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2005; 19: 69 – 85.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003; 107: 1692 – 1711.
- Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2007; 21: 1 – 11.
- Du Breuil AL, Umland EM. Outpatient Management of Anticoagulation Therapy. *Am Fam Physician.* 2007; 75: 1031 – 1042.
- Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1095 – 1106.
- Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment: American College of Chest Physicians Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 257 – 298.
- Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta – analysis. *CMAJ.* 2008; 179: 235 – 244.
- Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional – Intensity Warfarin Therapy for Long – Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631 – 639.
- Bayliss A, Faber P, Dunning J, Ronald A. What is the optimal level of anticoagulation in adult patients receiving warfarin following implantation of a mechanical prosthetic mitral valve?. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2007; 6: 390 – 396.
- Kucher N, Connolly S, Beckman JA, Cheng LH, Tsilimingras KV, Fanikos J, et al. International normalized ratio increase before warfarin – associated hemorrhage: brief and subtle. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 2176 – 2179.
- Garcia DA, Regan S, Crowther M, Hylek EM. The Risk of Hemorrhage Among Patients With Warfarin – Associated Coagulopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 804 – 808.

27. Lindh JD, Holm L, Dahl M, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis*. 2008; 25: 151 – 159.
28. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation* 2007; 115: 2689 – 2696.
29. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H, Husted S. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 239 – 245.
30. Delate T, Witt DM, Jones JR, Bhardwaja B, Senser M. Falsely Elevated International Normalized Ratio Values in Patients Undergoing Anticoagulation Therapy: A Descriptive Evaluation. *Chest* 2007; 131: 816 – 822.
31. Dentali F, Ageno W, Crowther M. Treatment of coumarin – associated coagulopathy: a systematic review and proposed treatment algorithms. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 1853 – 1863.
32. Sconce EA, Kamali F. Appraisal of current vitamin K dosing algorithms for the reversal of overanticoagulation with warfarin: the need for a more tailored dosing regimen. *Eur J Haematol*. 2006; 77: 457 – 462.
33. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *Br J Haematol*. 2006; 132: 277 – 285.
34. Hylek EM, Regan S, Go AS, Hughes RA, Singer DE, Skates SJ. Clinical Predictors of Prolonged Delay in Return of the International Normalized Ratio to within the Therapeutic Range after Excessive Anticoagulation with Warfarin. *Ann Intern Med*. 2001; 135: 393 – 400.
35. DeZee KJ, Shimeall WT, Douglas KM, Shumway NM, O'Malley PG. Treatment of Excessive Anticoagulation With Phytonadione (Vitamin K). A Meta – analysis. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 391 – 397.
36. Wilson SE, Watson HG, Crowther MA. Low-dose oral vitamin K therapy for the management of asymptomatic patients with elevated international normalized ratios: a brief review. *CMAJ*. 2004; 170: 821 – 824.
37. Crowther MA, Douketis JD, Schnurr T, Steidl L, Mera V, Ulteri C, et al. Oral vitamin K lowers the international normalized ratio more rapidly than subcutaneous vitamin K in the treatment of warfarin – associated coagulopathy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 251 – 254.
38. Watson HG, Baglin T, Laidlaw SL, Makris M, Preston E. A comparison of the efficacy and rate of response to oral and intravenous vitamin K in reversal of over – anticoagulation with warfarin. *Br J Haematol*. 2001; 115: 145 – 149.
39. Baker P, Gleghorn A, Tripp T, Paddon K, Eagleton H, Keeling D. Reversal of asymptomatic over – anticoagulation by orally administered vitamin K. *Br J Haematol*. 2006; 133: 331 – 336.
40. Lubetsky A, Yonath H, Olchovsky D, Loebstein R, Halkin H, Ezra D. Comparison of oral versus intravenous phytonadione (Vitamin K1) in patients with excessive anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 2469 – 2473.
41. Shields RC, McBane RD, Kuiper JD, Li H, Heit JA. Efficacy and Safety of Intravenous Phytonadione (Vitamin K1) in Patients on Long – term Oral Anticoagulant Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 260 – 266.
42. Stanworth SJ. The Evidence-Based Use of FFP and Cryoprecipitate for Abnormalities of Coagulation Tests and Clinical Coagulopathy. *Hematology, Am Soc Hematol Educ Program*. 2007; 179 – 186.
43. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. BCSH Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*. 2004; 126: 11 – 28.
44. Leissing CA, Blatt PM, Hoots WK, Ewenstein B. Role of prothrombin complex concentrates in reversing warfarin anticoagulation: A review of the literature. *Am J Hematol*. 2008; 83: 137 – 143.
45. Pabinger I, Brenner B, Kalina U, Knaub S, Nagy A, Ostermann H. Prothrombin complex concentrate (Beriplex® P/N) for emergency anticoagulation reversal: a prospective multinational clinical trial. *J Thromb Haemost*. 2008; 6: 622 – 631.
46. Deveras RA, Kessler CM. Reversal of Warfarin – Induced Excessive Anticoagulation with Recombinant Human Factor VIIa Concentrate. *Ann Intern Med*. 2002; 137: 884 – 888.
47. Goodnough LT, Shander AS. Recombinant factor VIIa: safety and efficacy. *Curr Opin Hematol*. 2007; 14: 504 – 509.
48. Franke CA, Dickerson LM, Carek PJ. Improving Anticoagulation Therapy Using Point – of – Care Testing and a Standardized Protocol. *Ann Fam Med*. 2008; 6: s28 – s32.
49. Heneghan C, Alonso – Coello P, Garcia – Alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self – monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta – analysis. *Lancet* 2006; 367: 404 – 411.
50. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice – Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005; 127: 2049 – 2056.
51. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419 – 2423.
52. Rombouts EK, Rosendaal FR, van der Meer FJM. Daily vitamin K supplementation improves anticoagulant stability. *J Thromb Haemost*. 2007; 5: 2043 – 2048.

## FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA DE LOS ANTICOAGULANTES

### BASIC AND CLINICAL PHARMACOLOGY OF ANTICOAGULANTS

Vera-Carrasco Oscar\*

\*Especialista en Medicina Crítica y Terapia intensiva, Profesor emérito de Pre y Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés

Correspondencia: oscar4762@yahoo.es

### INTRODUCCIÓN

La anticoagulación se define como una medida farmacológica encaminada a evitar el crecimiento de un trombo previamente formado, en enfermedades como la trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), accidentes cerebrovasculares (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM).

Los fármacos anticoagulantes inhiben la acción de los factores de la coagulación (los inhibidores de la trombina, como la heparina y los fármacos relacionados con ella) o interfieren en la síntesis de dichos factores (los antagonistas de la vitamina K, como la Warfarina).

Son un grupo de sustancias de distinta naturaleza relacionados por su efecto biológico (impedir o retrasar la formación de coágulos en la sangre); se pueden dividir en: *anticoagulantes de acción directa*: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación

y *anticoagulantes de acción indirecta*: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación.

### CLASIFICACIÓN DE LOS ANTICOAGULANTES

Se clasifican en los siguientes grupos:

#### 1. Inhibidores Indirectos de Trombina

Heparinas: heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

#### 2. Inhibidores Directos de Trombina

Hirudina

#### 3. Anticoagulantes Orales

Warfarina

Acenocumarol

Entre los grupos mas utilizados son los siguientes.  
Cuadro 1:

Cuadro N° 1. Heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y derivados sintéticos

| Heparina no fraccionadas (HNF)  | Heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular  | Derivados sintéticos  |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heparina cálcica</li> <li>- Heparina sódica</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dalteparina</li> <li>- Enoxaparina</li> <li>- Nadroparina</li> <li>- Bemiparina</li> <li>- Tedelparina</li> <li>- Logiparina</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fondaparinux</li> <li>- Indaparinux</li> </ul> |

**Las heparinas** se caracterizan por las siguientes propiedades farmacológicas: son mucopolisacárido sulfatados heterogéneos, con un peso Molecular: 16.000 Da, de origen bovino o porcino; la unidad mínima es un Penta sacárido.

La heparina se encuentra en la mayoría de los tejidos humanos; fue aislada en 1916 a partir de las células hepáticas, de donde deriva su nombre.

La heparina es una sustancia que se encuentra en la mayoría de los tejidos. El nombre de

heparina deriva de hígado, órgano donde por primera vez se la encontró en alta cantidad. Es un anticoagulante inyectable de acción rápida, que a menudo se utiliza como tratamiento agudo para interferir en la formación de trombos. Para su uso comercial se extrae del intestino porcino. La *heparina no fraccionada* es una mezcla heterogénea de mucopolisacáridos ácidos sulfatados. Se extrae de la mucosa intestinal del cerdo o del pulmón bovino. Las *heparinas de bajo peso molecular* se preparan a partir de heparina no fraccionada por medio de separación física de cadenas de peso molecular bajo. Con compuestos heterogéneos (un tercio del tamaño de la heparina no fraccionada) producidos por despolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada.

### Mecanismo de acción de las heparinas

La **HEPARINA no fraccionada** inhibe la coagulación (in vivo e in vitro) al unirse a la antitrombina III, cambiando su conformación y aumentando 1.000 veces la velocidad con que

inactiva varios enzimas de la cascada; tiene una actividad inhibitoria equivalente frente a la trombina y factor X. Las dosis altas interfieren la agregación plaquetaria. Tiene más efecto anticoagulante que antitrombótico. En síntesis, acelera 1000 veces la reacción entre ATII y el factor IIa. Además, esta heparina acelera la velocidad de reacción de la ATIII con la trombina y otros factores de la coagulación.

Las **HBPM** aumentan los efectos de ATIII sobre el factor X pero no su acción sobre la trombina; no se fijan a las plaquetas y no inhiben agregación plaquetaria. Tal como la heparina no fraccionada, acelera la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forma un complejo. Sin embargo, se diferencia en que las HBPM inhibe más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2: 1). Son una variante de las heparinas y se caracterizan por tener menor cantidad de enlaces glucosídicos en su molécula. Tiene mayor afinidad por el factor Xa, inhibiéndolo.

#### DIFERENCIA EN LOS MECANISMOS DE ACCIÓN

Las Heparinas de cualquier tamaño pueden inhibir la acción del factor Xa al unirse a la AT- III. Para inactivar a la Trombina (IIa) las molécula de Heparina debe ser lo suficientemente larga para unir Trombina y Antitrombina; las cadenas de HBPM son cortas.

| Heparina Estándar  | HBPM   |
|--|--|
| Masa molecular promedio de 15 kD                                       | Masa molecular Promedio 5 kD   |
| Escasa Biodisponibilidad   | Elevada Biodisponibilidad  |
| Marcada interacción con endotelio, macrófagos y proteínas, plasmáticas | Escasa interacción con endotelio, macrófagos y proteínas plasmáticas |
| Cinética de eliminación compleja                                       | De primer orden  |
| Vida media dependiente de la dosis                                     | Vida media prolongada  |
| Acción anti Xa/IIa 1:1   | Acción Xa/IIa 3-4:1  |
| interacción con plaquetas  | Escasa Interacción con plaquetas                                     |

### Farmacocinética

La **Heparina no fraccionada** es administrada por vía parenteral (IV o SC), impide la formación del coágulo. Por vía IV tiene un inicio rápido y un efecto corto (t ½ 30 minutos a 2 hrs.). No actúa sobre coágulos ya formados, inhibe la formación de Trombina y Fibrina, activando la Antitrombina III. La Antitrombina III inactiva a los factores IXa, Xa, XIa y XIIa de las vías Intrínseca y Común. A dosis Bajas, actúa sobre el factor Xa y sobre la Trombina (dosis profilácticas). Se necesitan dosis más altas para actuar sobre la fibrina. La HNF tiene efecto más anticoagulante que antitrombótico.

No se absorbe por la mucosa gastrointestinal, su Unión a proteínas plasmáticas alta. No atraviesa la barrera placentaria. Metabolizada por Sistema Reticulo Endotelial y el hígado. Su Cinética de eliminación es dosis-dependiente. Tiene una vida media (t ½) de 1-5 horas. Cuando la heparina no fraccionada se usa a dosis terapéuticas, se recomienda la vía endovenosa continua con una bomba de infusión. En este caso la posología debe ser ajustada según el peso del paciente iniciando con un bolo de 80 UI/kg peso/hora.

Inicio de acción IV: Inmediata SC: 1-2 Horas. Pico plasma: 2 a 4 h administración SC. Después de

1-100 UI heparina 80-90% en 40m minutos se ha removido mayoría hígado, bazo, pulmón y riñón. La actividad biológica se pierde. Un tercio de la heparina actúa con la antitrombina los otros 2/3 mínima actividad, pueden actuar con al CFH II.

Las **heparinas de bajo peso molecular** se unen con la Antitrombina y Factor Xa, tienen una escasa unión al endotelio y una mejor biodisponibilidad por vía S.C., una mayor vida media. La Enoxaparina: tiene eficacia similar a heparina. Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a células, depurándose más lento. Se absorbe mejor por vía subcutánea y presenta un alto índice de

biodisponibilidad cuando se administra por esta vía. Su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor.

Las HBPM son moléculas tienen mejor biodisponibilidad (Bd) que es del 87 al 90% por vía subcutánea que las HNF (solo por vía IV estas últimas). El tiempo de vida media plasmática es mayor para las HBPM (12-24 horas). El metabolismo es hepático y la excreción por vía renal. Ninguna heparina atraviesa la barrera placentaria.

**Efectos adversos de las HNF y HBPM:**

Las reacciones adversas de las heparinas se resumen en el siguiente cuadro 2.

**Cuadro 2. Efectos adversos de las HNF y HBPM**

| Efectos Adversos HNF, HBPM   |   |
|--|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragias (10-30%), mayor riesgo en ancianos, alcohólicos crónicos.</li> <li>- Trombocitopenia (25%) reversible, transitoria y menor con las HBPM.</li> <li>- Osteoporosis, relación con dosis y tiempo</li> <li>- Reacciones alérgicas cutáneas</li> <li>- Resistencia a la heparina</li> </ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>· Tener en cuenta que..</li> <li>1. Estos Efectos Adversos son más comunes con las HNF.</li> <li>2. En IRC no están indicadas las HBPM, pero si las HNF.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>· Endocarditis séptica.</li> <li>· Traumatismos y cirugía del sistema nervioso central, ojos y oídos.</li> <li>· Trombocitopenia en pacientes con un resultado positivo en la prueba de agregación in vitro en presencia de dalteparina sódica.</li> <li>· Anestesia regional durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda.</li> <li>· Osteoporosis (DALTEPARINA)</li> <li>· Hematomas en el sitio de inyección</li> <li>· Elevación de transaminasas transitoria (NADROPARINA)</li> </ul> |

Las **reacciones adversas de las HBPM** son las siguientes:

- Hemorragia, sobre todo si se administran dosis altas.
- La trombocitopenia.
- Necrosis cutánea.
- Reacciones alérgicas.
- Hipersensibilidad.
- Úlcera gastroduodenal aguda.
- hemorragia cerebral.
- Alteraciones graves de la coagulación.

## Contraindicaciones

Las **contraindicaciones de las heparinas** son las que se señalan a continuación:

- Hemorragias. Complicación más frecuente de las HNF debido a su acción antitrombina. Tratada con sulfato de protamina que se une a la heparina con gran afinidad
- Trombocitopenia.
- Osteoporosis
- Necrosis dérmica
- Insuficiencia hepática y renal
- Lesiones ulcerativas gastrointestinales
- Neurocirugías
- Pericarditis
- Endocarditis subaguda
- Hipertensión arterial maligna
- Infarto cerebral hemorrágico
- Retinopatía diabética, trombocitopenia grave, deficiencia de factores de la coagulación.
- Inhibición de la producción de aldosterona
- Si no se dispone de laboratorio de control
- El Antídoto de la heparina es la Protamina

### Las HBPM están contraindicadas en:

- Reacciones Hipersensibilidad previa
- Úlcera gastroduodenal aguda
- hemorragia cerebral.
- Alteraciones graves de la coagulación.
- Endocarditis séptica.
- Traumatismos y cirugía del sistema nervioso central, ojos y oídos.
- Trombocitopenia en pacientes con un

resultado positivo en la prueba de agregación in vitro en presencia de dalteparina sódica.

- Anestesia regional durante el tratamiento de la trombosis venosa profunda.

## Interacciones de la Heparina no fraccionada

Con los siguientes fármacos:

- Aumento del riesgo de sangrado con: ASA, Ibuprofeno, indometacina, dipyridamol, hidroxiclороquina, fenilbutazona, (Interfiere con las reacciones de agregación plaquetaria, principal defensa contra la heparina de los pacientes heparinizados)
- Digital, tetraciclina, nicotina, antihistamínico puede contrarrestar parcialmente la acción anticoagulante.
- Nitroglicerina intravenosa administrada en pacientes con heparina puede disminuir el PTT - posterior efecto rebote al suspender la nitroglicerina, recomendación seguimiento del PTT y ajustar dosis.
- Riesgo de vasoespasmo cuando se administra en conjunto con dihidroergotamina.

## Usos o aplicaciones terapéuticas de las heparinas

- Profilaxis de la trombosis venosa profunda en pacientes con cirugías ortopédicas, hospitalizados e inmovilizados.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar.
- Profilaxis de tromboembolismo en pacientes con fibrilación auricular, angina inestable, en angioplastias coronarias.
- Para anticoagulación en embarazadas.
- En circuitos extracorpóreos: hemodiálisis, máquinas de derivación cardiopulmonar.

## Diferencias entre las HNF y HBPM

| La diferencia entre estas dos es que la HBPM inhibe más el factor Xa que a la trobina |              |              |
|---|--------------|--------------|
|   | HNF          | HBPM         |
| Peso molecular  | 4.000-40.000 | 3.500-6.000  |
| Biodisponibilidad   | 30%          | 92%          |
| Eliminación   | Endotelio    | Ritón        |
| Vida Media IV   | 1-1,5 h      | 4 h (2, 5-6) |

| La diferencia entre estas dos es que la HBPM inhibe más el factor Xa que a la trobina |                                     |                             |
|---|-------------------------------------|-----------------------------|
|   | HNF                                 | HBPM                        |
| Electo  | Menos predecible                    | Más predecible              |
| Efecto anticoagulante tras la administración  | Hasta 4 h                           | Hasta 10 h                  |
| Modo de administración  | Infusión continua o dosis múltiples | Preferentemente dosis única |
| Antídoto con protamina  | 100%                                | 40-70%                      |
| Reacciones adversas   | Mayores                             | Menores                     |
| Precio  | Menor                               | Mayor                       |

#### DOSIS DE LA HNF Y HBPM

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>TVP<br/>TEP<br/>Tras terapia<br/>trombolítica</b> | Heparina sódica IV durante 5-7 días (TEP Masivo trombosis iliofemoral 10 días) seguida de anticoagulantes orales (fase de superposición de 3-5 días).<br>BOLO: 5000 UI IV<br>INFUSION: 1000 UI/h, | Ajustar la dosis de acuerdo al TTPA (Entre 2-2,5 veces el control)<br>En el tromboembolismo pulmonar, angina inestable o IAMSES también pueden emplearse HBPM. |
| <b>IAM</b>   | BOLO: 60 UI/kg (max. 4000 UI<br>INFUSION: 12(10) UI/ kg/h (máx. 1000 UI/h)  | TTPA: 1,5-2 veces el control; mantener 48 Horas  |
| <b>En angina inestable</b>                           | Bolo de 75 UI/kg<br>Infusion: 1250 UI/h,  | APTT: 1,5-2 el control; mantener al menos 48 horas   |
| <b>Circulación extracorpórea</b>                     | 350-450 UI/kg, mantener un tiempo de coagulación activado de 400-480 segundos   |  |
| <b>Trombosis venosa profunda no Complicada</b>       | HBPM en dosis única o doble diaria. Comenzar la anticoagulación oral al día siguiente y mantener simultáneamente más de 4-5 días hasta obtener un INR adecuado                                    |  |

#### Ventajas del uso de las heparinas de bajo peso molecular

- Facilidad de uso (se administra por vía subcutánea)
- Efecto predecible (no requiere de monitoreo laboratorial)
- Administración en dosis fija según peso corporal
- Posibilidad de uso ambulatorio (acorta o evita las hospitalizaciones)
- Reduce los costos totales de la terapia anticoagulante
- Vía media de eliminación prolongada (se usa 1 a 2 veces al día)
- Menor riesgo de trombocitopenia asociada a heparina
- Menor riesgo de osteoporosis
- Mayor disponibilidad (menor unión a proteínas y a células endoteliales, macrófagos, osteoblastos y plaquetas)

#### Pruebas laboratoriales para medir el tiempo de coagulación

#### TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL (TTP):

- Evalúa la eficiencia de la vía INTRINSECA.
- Las causas comunes de TTP Prolongado:
- CID, Enfermedad Hepática, Transfusión masiva con sangre almacenada, administración de heparina, presencia de anticoagulantes circulante, deficiencia de un factor de la vía intrínseca.
- Rango normal: 30 – 40 segundos

#### TIEMPO DE PROTROMBINA (TP):

- Evalúa la eficiencia de la vía EXTRINSECA.
- TP Prolongado con TTP normal= déficit del factor VIII
- Las causas comunes de TP Prolongado: Administración de anticoagulantes orales, enfermedad hepática obstructiva, deficiencia de vit K, CID
- Rango normal: 11-16 seg.

#### TIEMPO DE TROMBINA (TT):

- Evalúa la vía FINAL COMUN del sistema de la cascada de la coagulación.

- Las causas de TT prolongado: hipofibrinogenemia, aumento de la concentración del producto de la degradación de la fibrina, presencia de heparina, elevación del fibrinógeno plasmático. Rango normal: 10- 16 segundos.

**FIBRINOGENO:**

Puede ser medido por varios métodos como: precipitación de calor, precipitación de sales, utilizando trombina o métodos inmunológicos.

Rango normal: 170. 500 mg/dl

**TIEMPO DE SANGRADO:**

- Evalúa la respuesta plaquetaria y vascular a la habilidad para formar el tapón plaquetario efectivo.
- Causas de T.S. prolongado: trastornos coagulativos de las plaquetas, trombocitopenia, drogas, uremia, Enf. vonWillebrand, rango normal: 3.5- 9.5 minutos
- TEST DE TORNIQUETE
- EXAMEN DE FROTIS E SANGRE PERIFÉRICA
- RECUENTO PLAQUETARIO

**ANTICOAGULANTES ORALES**

**Warfarina y Dicumarinas:**

Los dos fármacos que pertenecen a los dicumarinicos son la Warfarina y el Dicumarol. Ambos se administran por vía oral y pueden tener un periodo de latencia de hasta 48 horas, debido a que su mecanismo de acción depende de su efecto sobre la vitamina K en cuanto a su capacidad de sintetizar los diferentes factores de la coagulación dependiente de la vitamina K.

Se sintetizan a partir de la dicumarina o dicumarol. Actúan sobre los factores II (protrombina), VII, IX y X. produciendo la reducción de los mismos. Tienen una buena Absorción y biodisponibilidad Oral y elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. El tiempo de latencia hasta el efecto pleno oscila entre 12 y 48 horas. Sus reacciones adversas son las siguientes: sangrado, hemorragias. Interactúan con otros fármacos que actúan sobre la coagulación por desplazamiento de la Unión a Proteínas, con Inhibidores o inductores enzimáticos y con antibióticos (déficit de Vit K).

Las características de las cumarinas se muestran en el siguiente cuadro

| Anticoagulantes orales:cumarinas   |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Prototipo principal Warfarina</li> <li>Descubierto en veneno para ratas.</li> <li>Utilizado principalmente para la anticoagulación crónica (post evento trombotico venoso o arterial).</li> <li>Tiene efectos solo "in vivo"</li> <li>Necesita Monitoreo constante con INR (TP) entre 2 y 3.</li> </ul> |  |
| <p>Descritos desde la observación de muertes por trastornos hemorrágicos en ganado. Dado por el consumo de cierta clase de tréboles que generan un déficit de trombina.</p>  |  |

**WARFARINA**

Mecanismo de acción: inhibe el ciclo de Inter conversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida. La vitamina K (Vit K) reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas proteínas vitamina K dependientes:

- Factores de la coagulación:**
  - Protrombina

- VII
- IX
- X

• **Proteínas anticoagulantes**

- Proteína C
- Proteína S
- ATIII

Es un inhibidor competitivo de la vitamina K, se une a la enzima vitamina K epóxido reductasa. Inhibe la activación (carboxilación) de los factores II, VII, IX y X de la coagulación y de las proteínas C y S. El efecto dicumarínico consiste en la disminución de los factores Vitamina K dependientes II, VII, IX y X.

### Farmacocinética

Tiene bajo peso molecular, muy liposoluble. Su absorción por vía gastrointestinal es completa. Tiene alta unión a la albumina plasmática. T  $\frac{1}{2}$ : 30 horas (24-36 horas); UPP 99%. Metabolismo:

catalizado por el sistema citocromo P450 y conjugación con el ácido glucorónico. Excreción: por vía renal y con las heces, el 2% en estado libre, El efecto anticoagulante de la Warfarina demora entre 3 a 7 días en manifestarse. Existe numerosas interacciones farmacológicas que afectan la biodisponibilidad y el tiempo de la vida media.

No se utiliza en eventos trombóticos agudos. En presencia de otros fármacos, se comporta como inductor e inhibidor enzimático, interfiriendo con el metabolismo. Entre algunas interacciones tenemos las siguientes: ASA, cefalosporinas, amiodarona, fluconazol.

### Farmacocinética de otros anticoagulantes orales:

| ANTICUAGULANTES ORALES |           |                 |               |                 |                        |
|------------------------|-----------|-----------------|---------------|-----------------|------------------------|
| Farmacocinética        |           |                 |               |                 |                        |
| Fármaco                | t max (h) | Unión a prot. % | Semi vida (h) | Efecto máx. (h) | Duración efecto (días) |
| Acenocumarol           | 1-3       | 97              | 5-9           | 36-48           | 1,5 - 2                |
| Fenprocumón            |           | 99              | 96 - 216      | 48 - 72         | 7 - 14                 |
| Warfarina              | 3-9       | 97              | 30-40         | 36-72           | 4-5                    |

### Reacciones adversas de los anticoagulantes orales

- Hemorragias Digestivas o Urinarias
- Necrosis hemorrágica en la piel y tejido subcutáneo
- Insuficiencia Suprarrenal Aguda por Hemorragia suprarrenal
- Leucopenia o Agranulocitosis
- Diarrea
- Dermatitis Alérgica
- Síndrome de cianosis del dedo gordo del pie (por émbolos de colesterol procedentes de las placas)
- Malformaciones congénitas (malformaciones nasales, condrodysplasia punctata)
- Teratogenicidad (Warfarina): malformaciones Oseas y síndrome del dedo purpura.

**La Warfarina** es capaz de producir las siguientes reacciones adversas: Hemorragias, Necrosis, Osteoporosis. Poco frecuentes son reacciones de hipersensibilidad, síndrome de los dedos azules, hepatitis, vasculitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas, dermatitis, fiebre, urticaria,

dolor abdominal, astenia, náusea, vómitos, prurito y parestesias.

### Contraindicaciones de los anticoagulantes orales

- Embarazo (teratógeno)
- Alteraciones en la formación ósea
- Disección de la aorta
- Aneurisma cerebral
- Sangrado activo
- Hemorragia cerebrovascular
- Hemofilia
- Neurocirugía
- Cirugía oftálmica
- Cirugía mayor
- Discrasias sanguíneas
- Hipertensión severa no controlada
- Derrame pericárdico o pericarditis

### Contraindicaciones absolutas y relativas:

#### Absolutas

- Hemorragia gastrointestinal actual

- Hemorragia cerebral o intraocular reciente
- Pericarditis
- Embarazo (para anticoagulantes orales, no para heparina)
- Hipertensión arterial grave no controlada

### Relativas

- Alteraciones hemostáticas (congénitas o adquiridas, por ej. enfermedad hepática)
- Edad avanzada
- Hipertensión arterial
- Historia de hemorragia gastrointestinal
- Trombocitopenia
- Interacciones

### Interacciones

#### Farmacocinéticas

Inducción o inhibición del metabolismo hepático

Disminución de la unión a proteínas

#### Farmacodinámicas

Sinergismo

Antagonismo competitivo con vitamina K

Control fisiológico alterado

**La Warfarina** tiene interacciones con aproximadamente 722 medicamentos, con 193 de estos se presentan interacciones de tipo mayor. Warfarina-Alimentos: Se recomienda precaución en el consumo de alimentos ricos en vitamina K espárragos, las hojas de lechuga, el brócoli, repollo, hígado entre otros. Antibióticos: Los antimicrobianos de alto espectro eliminan la flora intestinal inhibiendo la producción de la vitamina K.

### Indicaciones o aplicaciones terapéuticas

Están indicados principalmente en la:

- Trombosis venosa profunda (TVP)
- Tromboembolismo pulmonar (TEP)
- Fibrilación auricular crónica
- Miocardiopatía dilatada
- Diámetro de aurícula izq. Mayor a 55 milímetros

- Prótesis valvular cardíaca
- Trombo intracavitario
- Recurrencia de tromboembolismo cerebral

| Anticoagulantes orales<br>Interacciones  |  |
|--|--|
| <b>Incremento en el TP:</b><br><b>Farmacocinética:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amiodarona</li> <li>- Disulfiram</li> <li>- Metronidazol</li> <li>- Fluconazol</li> <li>- TMP-SMX</li> </ul> <b>Farmacodinámica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antiagregantes plaquetarios</li> <li>- Cefalosporinas 2a/3a gen.</li> <li>- Heparina</li> <li>- Hepatopatías</li> <li>- Hipertiroidismo</li> </ul> | <b>Disminución del TP:</b><br><b>Farmacocinética:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Barbitúricos</li> <li>- Colestiramina</li> <li>- Rifampicina</li> <li>- Carbamazepina</li> <li>- Estrógenos</li> <li>- Glucocorticoides</li> <li>- Sucralfato</li> </ul> <b>Farmacodinámica:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diuréticos</li> <li>- Vitamina K</li> <li>- Hipotiroidismo</li> </ul> |

Es de destacar que la utilización de estos fármacos requiere un estricto control de laboratorio a partir del índice internacional normalizado (INR), principalmente debido a que existen multiplex factores dependientes del paciente y factores externos, como la dieta u otros fármacos, que pueden interferir con ellos desde el punto de vista farmacodinámico o farmacocinéticos. Estas interacciones pueden determinar un control terapéutico subóptimo del paciente y el consiguiente desarrollo de trombosis o, por el contrario, de hemorragia o sangrado (principal efecto adverso de los anticoagulantes orales).

La Warfarina se utiliza para la anticoagulación crónica en pacientes de alto riesgo como en: la fibrilación auricular, con angioplastia coronaria, angina inestable, válvulas cardíacas mecánicas, posterior a IAM. Recordar que se debe monitorizar con INR. Est también útil en patologías autoinmunes que cursan con trastornos trombóticos: síndrome antifosfolípido.

Se administran por vía oral. El efecto pleno se observa luego de varios días de administración. El tiempo de protrombina es el parámetro de laboratorio que indica la intensidad del efecto anticoagulante. La dosificación debe ajustarse para mantener el Tiempo de Protrombina entre 2 a 3 de INR (International Normalized Ratio).

### Dosis de la Warfarina

La dosis habitual de inducción de la Warfarina

para adultos es de 10 mg/día durante 2 días, con una dosis posterior de mantenimiento diaria de 3 a 9 mg.

En pacientes adultos se recomienda de 0,04 a 0,08 mg/kg de Warfarina. Pero existe algún estudio en la subpoblación geriátrica en el que se observa una correlación negativa entre la edad y la dosis del tratamiento anticoagulante oral (TAO). Por este motivo, es aconsejable, en pacientes mayores de 70 años, iniciar el TAO a dosis más bajas, entre 14 y 16 mg semanales de o 35 mg semanales de Warfarina, y realizar el primer INR al tercer y quinto día de tratamiento, respectivamente. Con respecto a la población infantil-adolescente, se recomienda iniciar la Warfarina a dosis de 0,2 mg/kg. Asimismo, en un estudio prospectivo realizado por Andrew, se observó que a menor edad se precisaba mayor dosis de Warfarina.

Al incrementar la edad existen cambios en el metabolismo, eliminación renal, etc., éstos son más importantes cuando se prescriben fármacos con un estrecho intervalo terapéutico, como

es el caso de la Warfarina. No obstante, existe poca información del efecto farmacológico de la Warfarina en subpoblaciones como las geriátricas y las infantiles.

Existen diferentes estudios en los cuales se plantea el riesgo-beneficio del TAO en pacientes mayores. Esta subpoblación se caracteriza por su labilidad, que viene determinada por: la fragilidad vascular, la mayor prevalencia de factores de riesgo, como la hipertensión o la diabetes mellitus, y la asociación con otros fármacos. Asimismo, la presencia de otras enfermedades que pueden predisponer a la hemorragia, como procesos tumorales o angiodisplasias de colon, y la mayor asociación con otros fármacos, pueden modificar la biodisponibilidad de los fármacos usados en TAO.

Con respecto a los niveles de INR en esta población, se ha observado que en los pacientes mayores de 70 años el riesgo de hemorragia se incrementa cinco veces cuando el INR es superior a 4, por esta razón se aconseja mantener el INR entre 2 y 3,57.

## REFERENCIAS

- Harvey R A, Champe P C, Finkel R, Clark M A, Cubeddu L X. *Farmacología*, 4a. edición. Barcelona (España). Lippincott Williams & Wilkins, 2009
- Jang IK, Hursting MJ. *When heparins promote thrombosis: Review of heparin induced thrombocytopenia. Circulation* 2005; 111: 2671–83.
- Selleng K, Schütt A, Selleng S, et al. *Studies of the anti-platelet factor 4/heparin immune response: adapting the enzyme-linked immunosorbent spot assay for detection of memory B cells against complex antigens. Transfusion* 2010; 50: 32–9
- Martinuzzo ME, Cerrato GS, Iglesias Varela ML, et al. *Levels of antiplatelet factor 4-heparin antibodies and 4T score for heparin induced thrombocytopenia. Medicina* 2012; 72: 19-22.
- Warkentin TH, Greinacher A (Editors). *Fundamental and Clinical Cardiology Series: Heparin-Induced Thrombocytopenia. Fifth Edition, Boca Raton, FL: CRC Press, 2012*
- Bahena-Vargas A, Baños de Mac Carthy G, De la Peña Diaz A, Velázquez MA. *Fármacos que modifican la actividad hemostática. En: Mendoza-Patiño N. Farmacología médica. Buenos Aires. Editorial Medica. Buenos Aires. Editorial Medica Panamericana 2008*
- Sedano MC, Flórez J. *Farmacología de la hemostasia, la coagulación y la fibrinólisis, En: Jesús Flórez, Farmacología Humana. 6ª. Edición. Barcelona (España). Masson 2014*
- Rosenfeld GC, Loose DS. *Fármacos utilizados en los trastornos de la hemostasia. En: Farmacología, 4ª. Edición. España. Lippincott Williams & Wilkins 2007*
- Vera-Carrasco O. *Farmacología Hematológica. En: Compendio de Farmacología Humana. La Paz-Bolivia Elite impresiones 20019*
- Santos Martínez MJ, Ramdomski M, Medina-Martin C. *Farmacología de la trombosis y la hemostasia. En: Velásquez. Farmacología Básica y Clínica, 49ª. Edición. Argentina. Editorial Medica Panamericana 2018*



## Neuropatía alcohólica

Luis Gerardo Domínguez Carrillo,<sup>1</sup> Gregorio Arellano Aguilar<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** De todos los efectos deletéreos del consumo de alcohol, la neuropatía periférica es el más común; se estima que la neuropatía alcohólica se presenta entre 25 y 66% de los casos definidos como alcohólicos crónicos. **Caso clínico:** Masculino de 49 años, quien durante cinco años ha mostrado distintos cuadros de neuropatía periférica en las cuatro extremidades; con exámenes de laboratorio normales excepto disminución en los niveles de tiamina. En la última ocasión se presentó con hipoestesia en guante y calcetín de las cuatro extremidades respectivamente, así como disminución de latencias y amplitud de velocidades de conducción sensitiva. **Conclusión:** La neuropatía alcohólica es subdiagnosticada por ser insidiosa en la mayoría de los casos y porque el paciente niega abuso de alcohol.

**Palabras clave:** Neuropatía alcohólica, neuropatía, daño nervioso por alcohol.

### Summary

**Introduction:** Of all the deleterious effects of alcohol consumption, peripheral neuropathy is the most common; it is estimated that alcoholic neuropathy is present in 25 to 66% of cases defined as chronic alcoholics. **Clinical case:** A 49-year-old male, who for five years presented different clinical manifestations of peripheral neuropathy in all four limbs; with normal laboratory studies except for a decrease in the thiamine levels. The last time the patient showed hypoesthesia in a glove and sock distribution, as well as decrease in latencies and amplitude of sensory nerve conduction velocities. **Conclusion:** Alcoholic neuropathy is under-diagnosed for being insidious in most cases and the patient denial of alcohol abuse.

**Key words:** Alcoholic neuropathy, neuropathy, nerve damage due alcoholism.

### INTRODUCCIÓN

De todos los efectos dañinos del consumo de alcohol, la neuropatía periférica es el más común, su incidencia en la población general es desconocida. Se estima que la neuropatía alcohólica se presenta entre 25 y 66% de los casos definidos como alcohólicos crónicos, siendo los factores más influyentes la duración y la cantidad de consumo de alcohol. El acetaldehído, principal metabolito del etanol, tiene efecto neurotóxico directo, altera el transporte axonal

así como las propiedades citoesqueléticas de los axones y provoca la llamada neuropatía alcohólica. El principal problema al que el médico se enfrenta en los pacientes con alcoholismo es la negación del abuso de alcohol.

### CASO CLÍNICO

Masculino de 49 años, profesionista, con antecedentes de tabaquismo positivo desde los 14 años, 10 cigarrillos/día; alcoholismo (lo relata de fin de semana 500 mL); resto negados. Ha acudido a rehabilitación en múltiples ocasiones durante los últimos cinco años, en diferentes tiempos se han efectuado diagnósticos de lesiones de nervios periféricos en el orden siguiente: tibial anterior izquierdo (febrero 2011); cubital anterior izquierdo (agosto 2011); mediano derecho (marzo 2012); tibial anterior derecho (septiembre 2012); ambos nervios cubitales (enero 2013); tibial anterior y peroneos bilateral (diciembre 2013); mediano izquierdo y cubital derecho (marzo 2014); ambos nervios cubitales (septiembre 2015); tibial y peroneo derecho y cubital derecho (julio 2016). En todas las ocasiones las lesiones de nervios periféricos mencionadas fueron originadas por traumatismo directo (ya sea golpes o caídas) considerado

<sup>1</sup> Especialista en Medicina de Rehabilitación. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. México.

<sup>2</sup> Especialista en Medicina Interna. Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

#### Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo  
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 29-03-2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

de magnitud poco importante (por equimosis discreta). Las manifestaciones motoras se asociaron a hipoestesia en cada región mencionada, excepto en julio 2016, cuando la exploración de sensibilidad mostró hipoestesia en guante y calcetín bilateral en las cuatro extremidades además de disminución de la sensación de vibración, alteración de sensibilidad térmica y presencia de ampulla en dedo índice izquierdo (por quemadura de cigarrillo) (*Figura 1*). Los laboratoriales mostraron citometría hemática, glucosa, urea, creatinina y pruebas de funcionamiento hepático normales, tiamina en sangre de 4 µg/L (normal 5 y 15 µg/L). Los estudios de velocidad de conducción nerviosa sensitiva mostraron: disminución de latencia y amplitud del potencial de acción, con promedio de 30 m/seg (normal  $50 \pm 5$  m/seg) en los nervios cubital, tibial y peroneos izquierdos, estando ausentes en cubital, tibial y peroneos derechos (área más dañada en dicho momento). El estudio electromiográfico demostró neuropatía periférica por presencia de fibrilaciones y ondas positivas exclusivamente en los músculos tibial anterior, ambos músculos peroneos y extensor largo de los dedos de miembro pélvico derecho y músculos cubital, aductor del meñique, oponente del meñique y flexor corto del meñique derechos (*Figura 2*). En todas las ocasiones la recuperación de las manifestaciones clínicas tardó entre tres y cinco meses con programa a base de estimulaciones eléctricas por punto motor, reeducación muscular y fortalecimiento muscular, los fármacos utilizados en todas las ocasiones fueron tiamina a dosis de 100 mg/tres veces/día y prednisona con dosis inicial de 60 mg con decremento diario, suspendiéndola a los 10 días. Por las características manifestadas por el paciente, pese a haber reportado que ha disminuido la ingesta de alcohol, con el diagnóstico de neuropatía alcohólica y alcoholismo se

canalizó a psiquiatría y a grupos de apoyo de Alcohólicos Anónimos.

## DISCUSIÓN

El consumo de alcohol está implicado en daño a múltiples órganos y sistemas que incluyen estructuras cerebrales (encefalopatía de Wernicke, psicosis de Korsakoff y ataxia cerebelosa); cardíacas (miopatía y neuropatía autonómica); el páncreas, intestinos e hígado (cirrosis) al igual que el daño a nervios periféricos.<sup>1</sup> Los pacientes con daño multisistémico originado por el alcohol tienen alto riesgo de muerte de origen cardíaco y/o insuficiencia hepática.

De todos los efectos dañinos del consumo de alcohol, la neuropatía periférica es el más común, su incidencia en la población general se desconoce; sin embargo, los criterios enumerados por el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*, que utiliza criterios electrodiagnósticos, estiman que la neuropatía alcohólica (NA) se presenta entre 25 y 66% de los casos definidos como alcohólicos crónicos, siendo los factores más influyentes la duración y la cantidad de consumo de alcohol.<sup>2</sup>

La NA se diagnostica con más frecuencia entre los 40 y 60 años, teniendo mayor repercusión en ancianos por la disminución de la velocidad de los reflejos posturales y aumento de la degeneración neuronal, incrementando a su vez el riesgo de problemas clínicos asociados a neuropatía periférica como pérdida del equilibrio y mayor riesgo de

Imagen en color en: [www.medigraphic.com/actamedica](http://www.medigraphic.com/actamedica)



**Figura 1.** Ampulla por quemadura de cigarrillo en dedo índice de paciente con anestesia originada por neuropatía alcohólica.



**Figura 2.** Imagen típica de mano derecha en "predicador" por neuropatía del nervio cubital en paciente con neuropatía alcohólica.

caídas. Con respecto al género, el estudio de Ammendola<sup>3</sup> reporta que las mujeres tienen mayor susceptibilidad al efecto tóxico del alcohol en nervios periféricos, confirmando la observación por disminución más significativa de los potenciales sensoriales del nervio sural que en varones alcohólicos.

Con relación a la fisiopatogenia, la NA es una neuropatía axonal primaria, caracterizada por degeneración walleriana de los axones, con reducción de mielinización de las fibras nerviosas. El papel patogénico del alcohol en el desarrollo de esta neuropatía es controvertido; los estudios en modelos murinos indican que el alcohol tiene efecto neurotóxico en los organelos neuronales tanto en los nervios periféricos como en la médula espinal y en la microglía.<sup>4</sup> El acetaldehído, principal metabolito del etanol, tiene efecto neurotóxico directo, altera el transporte axonal y las propiedades citoesqueléticas de los axones que incluyen neuropatía periférica, neuropatía autonómica cardíaca y varias neuropatías craneales como neuropatías ópticas y vagales. La mayoría de las revisiones implican la asociación del abuso de alcohol a deficiencias nutricionales, principalmente la deficiencia de tiamina, ya sea por poco consumo o por absorción intestinal deteriorada como consecuencia directa del alcohol. La tiamina es una vitamina esencial en el metabolismo del piruvato y tiene un papel en la salud y funcionamiento del sistema nervioso periférico.<sup>5</sup> Por otra parte, las proteínas cinasas<sup>6</sup> A y C también han sido implicadas en la aparición de los síntomas dolorosos asociados a neuropatía alcohólica, que a su vez han sido asociados a receptores del glutamato.<sup>5</sup> Se ha propuesto la hipótesis de que la NA es resultado del incremento de estrés oxidativo, pues el etanol lo promueve por disminución de la concentración de antioxidantes endógenos y por generación reactiva de radicales de oxígeno que incrementan la peroxidación lipídica, lo que ha llevado a la investigación del uso de antioxidantes como terapéutica.

Desde el punto de vista clínico, en la NA los pacientes típicamente tienen historia de consumo crónico de alcohol y presencia de manera insidiosa de parestesias, disestesias o debilidad muscular de extremidades inferiores, lo más común son las parestesias en pies y dedos que progresan de manera simétrica proximalmente, con menos frecuencia los pacientes muestran síntomas de inicio repentino; otros síntomas pueden ser ataxia de la marcha, dificultad para caminar y caídas frecuentes por alteración en la propiocepción, en casos más severos existe reporte de síntomas en extremidades superiores, también de manera simétrica en raros casos el nervio laríngeo y/o el nervio vago se involucran, manifestándose por ronquera o debilidad de la voz. A la exploración, los hallazgos de NA pueden incluir disminución de la sensación de vibración e hipoestesia en distribución en guante y/o calcetín, anormalidades de

la sensación térmica y de la propiocepción, disminución del reflejo de estiramiento, especialmente del tríceps sural, debilidad de tobillo para efectuar la dorsiflexión y/o la flexión plantar, al igual que disminución de fuerza en la flexión y extensión de dedos de los pies. En etapas avanzadas existe atrofia de músculos intrínsecos del pie, marcha atáxica con amplitud en la base de sustentación y pie caído bilateral, los reflejos aquileo y patelar casi siempre se encuentran disminuidos o ausentes.<sup>7</sup> Dado que el uso de alcohol puede afectar otros órganos, debe explorarse al paciente intencionadamente buscando signo de cabeza de medusa, ascitis, contractura de Dupuytren, eritema palmar, ginecomastia e ictericia.

El diagnóstico diferencial de la NA es muy amplio, debe incluir esclerosis lateral amiotrófica, Beriberi, plexopatía lumbosacra de origen diabético, neuropatía diabética, polineuropatía inducida por disulfiram, deficiencia de folatos, mononeuritis múltiple, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, síndrome postpolio y deficiencia de vitamina B12.

Los exámenes de laboratorio de apoyo incluyen citometría hemática (descartar deficiencias de ácido fólico y/o vitamina B12); glucosa (descartar diabetes mellitus); creatinina (descartar origen renal de la neuropatía), tiamina (descartar o confirmar su deficiencia) plomo y otros metales pesados (toxicidad); velocidad de sedimentación globular (condición inflamatoria y síndrome paraneoplásico); prueba de inmunodeficiencia humana (virus VIH); VDRL (descartar sífilis).

Las radiografías son útiles en etapas tardías, valoran principalmente daño articular como resultado de déficit sensorial de larga evolución; en cadera (necrosis avascular de cabeza de fémur); tobillos y pies (artropatía de Charcot).

Los estudios electrofisiológicos<sup>8,9</sup> como las velocidades de conducción sensitivas y motoras, aunque no sean específicos, auxilian tanto en el diagnóstico como en la cuantificación de la severidad de la neuropatía periférica. En la NA pueden ser normales o levemente alteradas, esto es debido a que algunos axones de conducción rápida pueden ampliarse, preservando la velocidad de conducción hasta que la pérdida axonal sea severa. En comparación, las neuropatías desmielinizantes muestran mayor pérdida de la velocidad de conducción. Desde el punto de vista sensorial la velocidad de conducción del nervio sural es de gran utilidad, muestra ausencia o amplitud significativamente reducida; el potencial de acción motor del componente peroneo-tibial y la velocidad de conducción motora de músculos intrínsecos del pie confirman la NA al existir reducción significativa de la amplitud del potencial de acción. Es aconsejable realizar medición de velocidades de conducción, tanto sensitivas como motoras, de nervios cubitales cuando se encuentran anomalías en las mediciones de miembros pélvicos en pacientes con NA. La prueba más

sensitiva para confirmar neuropatía (de cualquier origen) es la búsqueda del reflejo H, que puede mostrar ausencia o presentar asimetría en la amplitud y/o incremento en su latencia; en algunos estudios se reporta anormal hasta en 50% de los casos, mientras que en el NA la prueba más sensible es el estudio de la onda T.

La electromiografía auxilia en el diagnóstico, pues confirma la neuropatía periférica tanto proximal como distal de las cuatro extremidades, al igual que descarta la posibilidad de radiculopatía. Las anomalías significativas encontradas en NA incluyen potenciales de fibrilación, ondas positivas y descargas repetitivas de complejos (confirmando denervación), aclarando que si las velocidades de conducción motora son normales, su presencia no necesariamente indica patología neuropática.

Con relación al tratamiento de la NA se ha utilizado la curcumina<sup>10</sup> (alcaloide aislado de *Curcuma longa*), la cual muestra protección significativa contra la NA en modelos murinos, existiendo mejoría de la velocidad de conducción motora y reducción en la nocicepción nerviosa, posiblemente por inhibición de estrés oxidativo, inhibición de citocinas y disminución de la fragmentación del ADN; las isoformas de la vitamina E11 como el tocotrienol tienen efecto neuroprotector en el desarrollo de neuropatía alcohólica por sus propiedades antioxidantes.<sup>11</sup> Por último, la tiamina es una vitamina esencial en el metabolismo del piruvato y desempeña un papel en la salud y funcionamiento del sistema nervioso periférico, su deficiencia es común en pacientes alcohólicos debido a absorción disminuida y a depleción hepática, por lo que es un factor importante del tratamiento de la NA. Otros fármacos como el ácido alfa lipoico, la acetil-carnitina, la metilcianocobalamina y el inositol se han utilizado como protectores de la NA, mientras los fármacos antidepresivos y los anticonvulsivantes se utilizan para mejorar la sintomatología dolorosa.

El principal problema de las personas alcohólicas estriba no en su sintomatología, sino en la negación a aceptar que

son alcohólicas, lo que retrasa su rehabilitación. El manejo mediante psiquiatría y grupos de apoyo como Alcohólicos Anónimos resulta imprescindible, pues a lo largo del tiempo ha mostrado ser de gran utilidad.

## REFERENCIAS

1. Yerdelen D, Koc F, Uysal H. Strength-duration properties of sensory and motor axons in alcoholic polyneuropathy. *Neurol Res.* 2008; 30 (7): 746-750.
2. Monforte R, Estruch R, Valls-Solé J, Nicolás J, Villalta J, Urbano-Marquez A. Autonomic and peripheral neuropathies in patients with chronic alcoholism. A dose-related toxic effect of alcohol. *Arch Neurol.* 1995; 52 (1): 45-51.
3. Ammendola A, Gemini D, Iannaccone S, Argenzio F, Ciccone G, Ammendola E et al. Gender and peripheral neuropathy in chronic alcoholism: a clinical-electroneurographic study. *Alcohol Alcohol.* 2000; 35 (4): 368-371.
4. Narita M, Miyoshi K, Narita M, Suzuki T. Involvement of microglia in the ethanol-induced neuropathic pain-like state in the rat. *Neurosci Lett.* 2007; 414 (1): 21-25.
5. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W, Kozubski W, Kuznetsov V, Vanderbist F et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomised controlled trial. *Alcohol Alcohol.* 2006; 41 (6): 636-642.
6. Miyoshi K, Narita M, Takatsu M, Suzuki T. mGlu5 receptor and protein kinase C implicated in the development and induction of neuropathic pain following chronic ethanol consumption. *Eur J Pharmacol.* 2007; 562 (3): 208-211.
7. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol.* 2012; 73 (3): 348-362.
8. Behse F, Buchthal F. Alcohol neuropathy: clinical, electrophysiological and biopsy findings. *Ann Neurol.* 1977; 2: 95-110.
9. Schott K, Schafer G, Günthner A, Bartels M, Mann K. T-wave response: a sensitive test for latent alcoholic polyneuropathy. *Addict Biol.* 2002; 7: 315-319.
10. Kandhare AD, Raygude KS, Ghosh P, Ghule AE, Bodhankar SL. Therapeutic role of curcumin in prevention of biochemical and behavioral aberration induced by alcoholic neuropathy in laboratory animals. *Neurosci Lett.* 2012; 511 (1): 18-22.
11. Tiwari V, Kuhad A, Chopra K. Neuroprotective effect of vitamin E isoforms against chronic alcohol-induced peripheral neurotoxicity: possible involvement of oxidative-nitroductive stress. *Phytother Res.* 2012; 26 (11): 1738-1745.

**Seminarios de diabetes**

# Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización

## *Oral anticoagulant treatment: initiation, adjustment and use precautions*

M. Carrasco Expósito

Unidad de Trombosis y Hemostasia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

### Resumen

Los fármacos con actividad anticoagulante oral aprobados hasta el día de hoy precisan de un especial manejo por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Corresponden al grupo de los dicumarínicos, cuyo mecanismo de acción resulta de la interferencia en el metabolismo de los factores vitamina K-dependientes. Existen guías de grupos de expertos con el objetivo de facilitar unas normas para mejorar la seguridad de este tratamiento, dadas las dificultades inherentes a sus características. El futuro se espera prometedor con nuevos antitrombóticos, algunos de ellos ya aprobados para otras indicaciones, con un mejor perfil farmacológico que los diferencia de los dicumarínicos, especialmente porque no precisan controles analíticos y por la práctica ausencia de interacciones farmacológicas.

**Palabras clave:** anticoagulantes orales, dicumarínicos, acenocumarol, warfarina.

### Abstract

The drugs with oral anticoagulant activity which up to today are approved are drugs that require special handling due to their characteristics pharmacokinetics and pharmacodynamics. They correspond to the dicoumarin group, whose mechanism of action is interfering with the metabolism of vitamin K-dependent factors. There are experts groups' guidelines with the objective of providing standards to improve safety of this treatment given the difficulties inherent in its characteristics. The future expects to be promising waiting for new anti-thrombotic, some of them already approved for other indications, with a better pharmacological profile different to dicoumarin drugs, especially because they don't require follow-up analytical controls and the practical absence of drug interactions.

**Keywords:** oral anticoagulant, dicoumarin, acenocoumarol, warfarin.

### Introducción

En España existen, hasta el momento, dos tipos de anticoagulantes orales comercializados con indicación para tratamiento anticoagulante que son, concretamente, fármacos antivitaminas K (AVK): acenocumarol (Sintrom®) y warfarina (Aldocumar®). Su descubrimiento se remonta al año 1922, a raíz de la observación, en Canadá, de una nueva enfermedad que afectaba al ganado vacuno y que causaba su muerte por hemorragias. Pero no fue hasta el año 1941 cuando estos fármacos se introdujeron en la práctica clínica como prevención del infarto agudo de miocardio<sup>1</sup>.

Su mecanismo de acción se basa en interferir en el metabolismo de la vitamina K, con el resultado de una disminución plasmática de los factores de la coagulación vitamina K-dependientes (factores II, VII, IX y X) y de dos inhibidores naturales de la

coagulación, las proteínas S y C<sup>2</sup>. Su metabolización es a través de la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450.

Tanto el acenocumarol como la warfarina son fármacos derivados de la 4-hidroxycumarina, y las diferencias entre ambos son básicamente farmacocinéticas y farmacodinámicas, siendo la semivida de la warfarina más larga que la del acenocumarol (29-45 horas frente a 0,5-9 horas)<sup>3</sup>. La warfarina es el fármaco más utilizado en los países anglosajones, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en el resto. Esto hace que la bibliografía médica haga referencia, en su mayor parte, a la warfarina.

Existen múltiples estudios que comparan ambos fármacos, con resultados dispares. En general, se considera a la warfarina un fármaco más estable, precisando menos controles, especialmente en tratamientos de larga duración<sup>4</sup>, aunque existen estudios que no consiguen demostrarlo<sup>5</sup>.

### Inicio y ajustes

Ya en los inicios del uso de los anticoagulantes se observó que eran fármacos que precisan de un control exhaustivo por presentar mucha variabilidad entre individuos y en diferentes circunstancias que afectan al paciente, que son las que determinan el estrecho margen terapéutico que ofrecen. En los últimos años se ha postulado la existencia de factores genéticos que pueden expli-

Fecha de recepción: 23 de noviembre de 2009  
Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2009

#### Correspondencia:

M. Carrasco Expósito. Unidad de Trombosis y Hemostasia.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Quintí, 89. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: mcarrascoe@santpau.cat

#### Lista de acrónimos citados en el texto:

AVK: fármacos antivitaminas K; INR: ratio internacional normalizada;  
ISI: índice de sensibilidad internacional.

car, en parte, las variabilidades en requerimientos de dosis. Concretamente se trata de dos variantes alélicas de la enzima CYP2C9 (2C9\*2 y 2C9\*3) y de la isoenzima VKOR 1 (vitamina K oxidoreductasa). Incluso se han llegado a postular algoritmos terapéuticos basándose en farmacogenómica y en la información clínica de los datos antropométricos de cada paciente (peso, talla, edad, etnia). Según estos estudios, aplicando estos algoritmos se benefician, sobre todo, aquellos pacientes que van a precisar dosis en valores extremos (inferiores a 21 mg/sem o superiores a 49 mg/sem de warfarina)<sup>6</sup>.

Entre las causas no genéticas relacionadas con la variabilidad intraindividual destacan: a) faltas de cumplimiento o error de dosificación<sup>7</sup>; b) modificaciones de tratamientos farmacológicos, o productos de herboristería u homeoterapia; c) cambios de alimentación; y d) enfermedades médicas intercurrentes, u otras comorbilidades<sup>8</sup>.

La forma de monitorizar el tratamiento con AVK es a través de la ratio internacional normalizada (INR), que no es más que una forma de estandarización del tiempo de protrombina a través de una fórmula matemática que tiene en cuenta el índice de sensibilidad internacional (ISI) de la tromboplastina utilizada como reactivo para realizar el tiempo de protrombina, así como el tiempo de protrombina del paciente y de un plasma control<sup>9</sup>.

Los rangos terapéuticos de INR óptimos para cada paciente dependen de la patología por la que se indica el tratamiento con AVK. Estos rangos pueden también modificarse de forma individual y a criterio médico, dependiendo de complicaciones hemorrágicas o trombóticas (tabla 1). Hay que tener en cuenta que un uso terapéutico efectivo y seguro es aquel que tiene una intensidad de anticoagulación adecuada y el que mantiene durante la mayor parte del tiempo una INR dentro del margen terapéutico. Este último aspecto ha sido demostrado en los estudios realizados en pacientes sometidos a autocontrol domiciliario y que realizan controles semanales, con lo que se consigue estar más tiempo en rango terapéutico, disminuyendo las complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas<sup>10</sup>. Hay que tener en cuenta que existen contraindicaciones absolutas y relativas para la anticoagulación (tabla 2) atendiendo, en su mayoría, a un potencial riesgo hemorrágico, y que es preciso confirmar objetivamente el diagnóstico por el cual se inicia la anticoagulación.

Tras la administración de AVK, el efecto empieza a aparecer a partir de 2-3 días, dependiendo de la dosis administrada, ya que puede ser que esta dosis sea infraterapéutica y no se consiga la modificación de la INR. La dosis oscila entre 2-4 mg/día de acenocumarol o 5-10 mg/día de warfarina<sup>11</sup>. Varios estudios concluyen que, con la edad, aumenta la sensibilidad a la warfarina, reduciéndose así la dosis necesaria<sup>12</sup>. De igual manera, precisan dosis menores: a) los pacientes con alteración hepática por incapacidad para sintetizar proteínas; b) los pacientes con insuficiencia cardíaca por congestión hepática; c) si existe malnutrición o déficit de absorción de vitamina K, y d) los pacientes con riesgo hemorrágico añadido. Si tuviéramos en cuenta el rol de la farmacogenética, los pacientes con las variantes alélicas CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 serían los que precisa-

**Tabla 1. Márgenes terapéuticos (INR óptimas de AVK para cada paciente en función de la patología)**

|   | INR     |
|---|---------|
| <b>Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar</b> |         |
| Tratamiento y prevención secundaria                         | 2-3     |
| <b>Prótesis valvulares mecánicas</b>                        |         |
| Aórtica sin factores de riesgo                              | 2-3     |
| Aórtica con factores de riesgo                              | 2,5-3,5 |
| Mitral  | 2,5-3,5 |
| <b>Prótesis valvulares biológicas</b>                       |         |
| Mitral y aórtica sin factores de riesgo (3 meses)           | 2-3     |
| Mitral y aórtica con factores de riesgo                     | 2-3     |
| <b>Fibrilación auricular</b>                                | 2-3     |
| <b>Trombosis mural</b>                                      | 2-3     |

AVK: fármacos antivitaminas K; INR: ratio internacional normalizada.

**Tabla 2. Contraindicaciones absolutas y relativas para la anticoagulación**

| Contraindicaciones absolutas  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diátesis hemorrágica grave</li> <li>• Procesos hemorrágicos activos: úlcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada</li> <li>• Hipertensión arterial grave no controlada</li> <li>• Hemorragia intracraneal reciente</li> <li>• Aneurisma intracerebral</li> <li>• Gestación: primer y tercer trimestre</li> </ul> |
| Contraindicaciones relativas  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinopatía hemorrágica</li> <li>• Úlcus gastroduodenal activo</li> <li>• Mala absorción intestinal</li> <li>• Alcoholismo activo</li> <li>• Imposibilidad de seguir el tratamiento correctamente</li> <li>• Epilepsia</li> <li>• Pericarditis con derrame</li> </ul>  |

rían menos dosis, y los pacientes con la variante VKORC1 (isoenzima 1) presentarían resistencia a la terapia con AVK y precisarían mayores dosis<sup>6</sup>.

De ninguna manera está justificada una dosis de carga excesiva, ya que esto provocaría un «desequilibrio» a favor de los factores trombóticos y en detrimento de los antitrombóticos. Es decir, causaría una disminución de la proteína C (factor protector de trombosis), con una semivida corta (6 horas) respecto a otros factores de la coagulación con semividas más largas (factor II, 60 horas; factor X, 72 horas; factor IX, 24 horas). Este aspecto ha sido demostrado en estudios con animales, donde se observa que la reducción del factor VII, que influye en el valor de la INR, no representa una adecuada anticoagulación<sup>13</sup>. En caso de precisar anticoagular de manera urgente al paciente, lo que se hará es añadir heparina, ya sea heparina no fraccionada o heparina de bajo

peso molecular, por lo menos los 3 primeros días o hasta conseguir una INR terapéutica<sup>14</sup>.

El primer control se realizará al tercer-cuarto día del inicio del tratamiento. A partir de ahí, los controles sucesivos se irán prolongando en el tiempo, siempre y cuando el resultado de la INR esté en el margen terapéutico. Como norma general se realizará un control INR cada 4-6 semanas, modificando las dosis de tratamiento basándose en los resultados del mismo<sup>15-17</sup>.

Respecto al manejo de la anticoagulación en el periodo periintervención quirúrgica, no existen estudios aleatorizados respecto a la seguridad o eficacia de las «terapias puente». Como recomendación se acepta la no necesidad de suspender el tratamiento anticoagulante en caso de extracciones dentales, e incluso en cirugía dermatológica menor<sup>18,19</sup>. En caso de necesidad de discontinuar el tratamiento con AVK, y sobre todo en pacientes de alto riesgo tromboembólico, se recomienda considerar la administración de heparina en dosis profilácticas<sup>15-17,20</sup>.

Otro punto a tener en cuenta en el manejo de los fármacos AVK es qué hacer en caso de sangrado o de anticoagulación excesiva. La forma más rápida de revertir el efecto anticoagulante, en el caso de un paciente con un problema hemorrágico vital, es administrar concentrados de complejos protrombóticos, preferiblemente (antes que plasma fresco congelado), junto con vitamina K. Siempre teniendo en cuenta el posible potencial protrombótico de estos fármacos debido a que se administran factores activados de la coagulación sanguínea. En caso de que el sangrado no sea vital, se valorará administrar vitamina K oral o intravenosa, en dosis de entre 5 y 10 mg<sup>21</sup>.

## Nuevos anticoagulantes orales

La industria farmacéutica ha concentrado en los últimos años parte de sus esfuerzos en encontrar fármacos con efecto anticoagulante que puedan sustituir a los AVK. Existen varios fármacos en fase de investigación con distintas dianas respecto a la cascada de la coagulación. Pero la realidad es que actualmente existen, aprobados por la Agencia Española del Medicamento y comercializados en España, tan sólo dos fármacos con actividad anticoagulante oral, cuya única indicación aprobada en este momento es para la profilaxis tromboembólica en cirugía mayor traumática, concretamente en prótesis total de cadera y prótesis de rodilla. Se trata del dabigatrán etexilato (Pradaxa<sup>®</sup>) y el rivaroxabán (Xarelto<sup>®</sup>).

El dabigatrán etexilato es un inhibidor directo, muy específico y reversible de la trombina, que se presenta en forma de profármaco y que, a través de diferentes esterasas, se transforma a nivel gastrointestinal en su forma activa. Su metabolismo es a nivel hepático, no interviniendo el sistema del citocromo P450. Por ello presenta pocas interacciones farmacológicas. La interacción farmacológica más significativa es con la amiodarona, debido a que este antiarrítmico inhibe a la glicoproteína P, transportadora del dabigatrán. Su eliminación es renal en su mayor parte (80%), y el resto por vía biliar. Por este motivo está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 mL/min). Actualmente este fármaco está indicado para la profi-

laxis tromboembólica en cirugía traumatológica mayor, basándose en los resultados de no inferioridad de tres estudios fase III multicéntricos y doble ciego que comparaban dabigatrán y enoxaparina. El primero es el estudio RE-MODEL, que incluyó a 2.101 pacientes candidatos a prótesis total de rodilla, obteniéndose un resultado de eficacia del 37,7% respecto al criterio principal (enfermedad tromboembólica venosa o mortalidad de cualquier causa) con enoxaparina frente a un 36,4% en el grupo de dabigatrán 220 mg/día. El segundo estudio es el estudio RE-NOVATE, realizado en 3.494 pacientes sometidos a prótesis de cadera con unos resultados similares. El tercer estudio es el REMOBILIZE, realizado en centros de Estados Unidos. Otros estudios todavía abiertos abarcan ámbitos como el tratamiento de la trombosis venosa, el tromboembolismo pulmonar y su prevención secundaria, y el síndrome coronario agudo. El último ensayo clínico publicado ha sido el estudio RE-LY, donde se compara el tratamiento a largo plazo para la profilaxis tromboembólica con warfarina frente a dabigatrán, con resultados prometedores, mayor eficacia y menos episodios hemorrágicos<sup>22-25</sup>.

Respecto al rivaroxabán, se trata de un inhibidor directo y muy selectivo del factor Xa. Su eliminación es en un 66% a nivel renal, y el resto por vía intestinal, a través de las heces. La eliminación intestinal se ve influida por la glicoproteína P. Su metabolismo hepático es a través de mecanismos independientes del citocromo P450. Por todo ello, muestra escasa interacción con fármacos, excepto aquellos que inhiben a la glicoproteína P. La dosis seleccionada de rivaroxabán para los ensayos clínicos fase III fue de 10 mg/día. La eficacia y seguridad del fármaco se demostró en los estudios del programa RECORD, donde se comparó rivaroxabán con enoxaparina en pacientes sometidos a prótesis total de cadera (RECORD 1 y 2) y rodilla (RECORD 3), demostrándose que era superior a la enoxaparina en la prevención de tromboembolismos venosos, con las mismas complicaciones hemorrágicas<sup>26,27</sup>.

No disponemos de datos que demuestren cuál de estos fármacos es mejor, ya que no hay un estudio que los compare. De momento, y sobre todo en indicaciones de tratamiento anticoagulante, el gran problema es la ausencia de un antídoto eficaz. Y aunque *a priori* no hacen falta controles biológicos, tampoco existe ningún método de laboratorio estandarizado para el control de estos fármacos.

Existen otros fármacos en fase de estudio, con diferentes dianas terapéuticas: a) inhibidores indirectos del factor Xa, como el idraparinux (un fármaco derivado del fondaparinux, con una larga semivida y de administración subcutánea semanal) y el idraparinux biotinado; b) inhibidores directos del factor Xa, como el apixabán, activo por vía oral y con una eliminación mayoritaria intestinal; c) inhibidores indirectos de la trombina, como el odiparcil, fármaco de administración oral constituido por glicosaminoglicanos del tipo sulfato de dermatán, y d) inhibidores directos de la trombina, como el flovagatrán (que como ventaja presenta la eliminación no renal) y el pegmusirudín (una hirudina recombinante y unida a dos moléculas de polietilenglicol, de administración subcutánea) (figura 1).

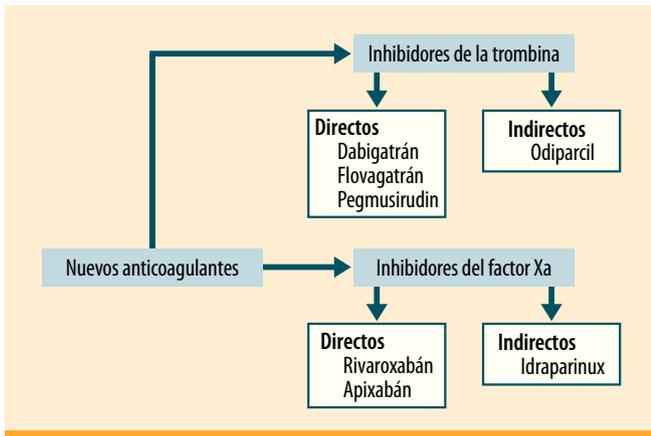


Figura 1. Nuevos anticoagulantes

### Conclusiones

El descubrimiento de los AVK fue un gran avance en la medicina, y durante muchas décadas han evitado muertes y comorbilidades. No obstante, es verdad que se trata de un grupo de fármacos con un perfil farmacocinético y farmacodinámico poco adecuado, por lo que es necesario un control riguroso en su dosificación y con múltiples factores que les afectan y que deben ser tenidos siempre en cuenta. No hay que olvidar tampoco el riesgo hemorrágico añadido que tienen estos pacientes, aunque por otro lado es ampliamente superado por las ventajas que manifiestan en la prevención de episodios tromboembólicos. Actualmente existe la esperanza de que, del amplio número de fármacos que están siendo ensayados con actividad anticoagulante, alguno de ellos tenga las características necesarias para poder sustituir a los actuales fármacos anticoagulantes. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

La doctora Marina Carrasco Expósito manifiesta no tener conflicto de intereses alguno en el desarrollo del presente escrito.

### Consideraciones prácticas

- Los medicamentos con acción anticoagulante (los fármacos antivitaminas K acenocumarol [Sintrom®] y warfarina [Aldocumar®]) precisan de un control exhaustivo por la gran variabilidad interindividual e intraindividual que presentan. Su efecto empieza a partir del segundo-tercer día, dependiendo de la dosis administrada.
- Si se precisa anticoagular a un paciente de manera urgente hay que añadir heparina los 3 primeros días, y el primer control analítico se realizará al tercer-cuarto día del inicio del tratamiento.
- Fármacos como dabigatrán y rivaroxabán parecen presentar mayor eficacia y menos episodios hemorrágicos. Sin embargo, actualmente dabigatrán tiene aprobado su uso solamente en la profilaxis tromboembólica en cirugía mayor traumatológica (prótesis de cadera y rodilla).

### Bibliografía

1. Link KP. The discovery of dicumarol and its sequels. *Circulation*. 1959;19:97-107.
2. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res*. 1987;45:783-90.
3. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1227-46.
4. Pattacini C, Manotti C, Pini M, Quintavalla R, Dettori AG. A comparative study of oral anticoagulant therapy (warfarin versus acenocumarol). *Thromb Haemost*. 1994;71:188-91.
5. Barcellona D, Vannini ML, Fenu L, Balestrieri C, Marongiu F. Warfarin or acenocumarol: which is better in the management of oral anticoagulants? *Thromb Haemost*. 1998;80:899-902.
6. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. 2009;360:753-64.
7. Bates DW, Cullen DJ, Laird NM, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274:29-34.
8. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy –Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
9. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. *Arch Intern Med*. 1994;154:282-8.
10. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:1-10.
11. Harrison L, Johnston M, Massocotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5 mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. 1997;126:133-5.
12. James AH, Britt RP, Raskino CL, Thompson SG. Factors affecting the maintenance dose of warfarin. *J Clin Pathol*. 1992;45:704-6.
13. Zevelin A, Roa LVM, Rapaport SI. Mechanism of the anticoagulant effect of warfarin as evaluated in rabbits by selective depression of individual procoagulant vitamin K-dependent clotting factors. *J Clin Invest*. 1993;92:2131-40.
14. Gisbert J. Drug therapy: management of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 1996;335:1816-28.
15. *Protocolos per al control del tractament anticoagulant oral*. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. 1998. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/protao.pdf>
16. Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition-2005 update. *Br J Haematol*. 2006;132:277-85.
17. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on oral anticoagulation: third edition. *Br J Haematol*. 1998;101(2):374-87.
18. Ward BB, Smith MH. Dentoalveolar procedures for the anticoagulated patient: literature recommendations versus current practice. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:1454-60.
19. Otley CC, Fewkes JL, Frank W, Olbricht SM. Complications of cutaneous surgery in patients who are taking warfarin, aspirin, or nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arch Dermatol*. 1996;132:161-6.
20. Dunn A, Turpie A. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants. *Arch Intern Med*. 2003;163:901-8.
21. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H. Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res*. 2002;108:25-30.
22. Sanford M, Plosker GL. Dabigatran etexilate. *Drugs*. 2008;68:1699-709.
23. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. RE-NOVATE study group. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomized, double blind, non inferiority trial. *Lancet*. 2007;370:949-56.
24. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N, Kurth AA, Van Dijk CN, Frostick SP, et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. RE-LY Steering Committee and Investigator. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
26. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. RECORD-1 study group. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
27. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, Lieberman JR, Rosencher N, Bandel TJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.

# Lesiones nerviosas en extremidad pélvica y su manejo en un centro de referencia en la Ciudad de México

## Lower extremity nerve injuries and their management at a referral center in Mexico City

José E. Telich-Tarriba<sup>1,2\*</sup>, Lilia C. de la Maza-Krzeptowsky<sup>3</sup> y Alexander Cárdenas-Mejía<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>División de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Hospital General Dr. Manuel Gea González; <sup>2</sup>División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>3</sup>Departamento de Neurofisiología, Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Describir el manejo de las lesiones nerviosas de extremidad inferior atendidas en un centro de referencia en cirugía plástica y reconstructiva en la Ciudad de México. **Método:** Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en el que se evaluaron los expedientes clínicos de pacientes atendidos por lesiones nerviosas de extremidad inferior entre 2010 y 2018. **Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes, 14 hombres (66.6%) y 7 mujeres (33.3%), con una edad promedio de  $30.00 \pm 8.89$  años. Las lesiones en la extremidad derecha fueron más prevalentes (52.3%). El mecanismo de lesión más común fue por herida por proyectil de arma de fuego (28.5%) o por accidente automovilístico (13.6%). Los nervios más afectados fueron el ciático (38.0%) y el peroneo (38.0%), seguidos por el tibial (9.5%), el peroneo y el tibial simultáneamente (9.5%) y el femoral (4.7%). Las medidas de tratamiento más empleadas fueron las transferencias nerviosas (7 casos, 33.3%) y la aplicación de injertos nerviosos para el manejo de brechas (7 casos, 33.3%). **Conclusiones:** La reparación de las estructuras nerviosas de la extremidad inferior ha recibido poca atención. Sin embargo, nuestro estudio muestra que es posible aplicar diversas estrategias reconstructivas microquirúrgicas, buscando mejorar los desenlaces funcionales de los pacientes.

**Palabras clave:** Extremidad inferior. Lesiones de nervio periférico. Lesiones en pierna. Nervio femoral. Nervio peroneo. Transferencia nerviosa.

### Abstract

**Objective:** To describe the management of lower extremity nerve injuries at a plastic and reconstructive surgery referral center in Mexico City. **Method:** A descriptive, transversal and retrospective study was performed, evaluating clinical records of patients with lower extremity nerve injuries managed in our center between 2010 and 2018. **Results:** Twenty-one patients were included, 14 males (66.6%) and 7 females (33.3%); mean age was  $30.00 \pm 8.89$  years. Right-sided injuries were more prevalent (52.3%). The most common etiologies were gunshot injuries (28.5%) and motor vehicle accidents (13.6%). The most frequently affected nerves were the sciatic (38.0%) and the peroneal nerves (38.0%), followed by the tibial (9.5%), simultaneous tibial and peroneal nerve injury (9.5%) and the femoral nerve (4.7%). Nerve transfers (7 cases, 33.3%) and autologous nerve grafts (7 cases, 33.3%) were the preferred surgical techniques for injury management. **Conclusions:** Repair of lower

### Correspondencia:

\*José E. Telich-Tarriba

Avda. Calzada de Tlalpan, 4800

Col. Belisario Domínguez, Sec. 16, Del. Tlalpan

C.P. 14080, Ciudad de México, México

E-mail: josetelich@gmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2020

Fecha de aceptación: 28-09-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000211

Cir Cir. 2020;89(2):200-205

Contents available at PubMed

www.cirurgiaycirujanos.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*extremity nerve injuries has not been popularized, however our study shows that several microsurgical reconstructive strategies are available in order to improve functional outcomes.*

**Key words:** Lower extremity. Peripheral nerve injuries. Leg injuries. Femoral nerve. Peroneal nerve. Nerve transfer.

## Introducción

El trauma de extremidades inferiores es muy común y potencialmente incapacitante. En los Estados Unidos de Norteamérica, el National Trauma Data Bank reportó 278,100 casos en 2012, lo que representa el 14% del total de las consultas en los servicios de urgencias<sup>1,2</sup>. De forma similar, el Instituto Nacional de Salud Pública de México reporta que los traumatismos en las extremidades inferiores representaron el 13% de las consultas por lesiones en los sistemas hospitalarios públicos, superadas únicamente por los traumatismos en las extremidades superiores<sup>3</sup>.

El tratamiento de estos pacientes requiere un manejo multidisciplinario coordinado que incluye la colaboración de cirujanos plásticos. Actualmente existen protocolos de tratamiento bien establecidos para la reconstrucción de la cubierta cutánea y las estructuras óseas de la extremidad inferior, pero este no es el caso en el manejo de las lesiones asociadas con daño a nervios periféricos<sup>4</sup>.

Las lesiones nerviosas en la extremidad inferior ocasionan alteraciones en la sensibilidad y la movilidad, limitando la capacidad de las personas para deambular, ejercitarse o trabajar, lo que afecta profundamente su calidad de vida y las interacciones sociales o laborales. En Europa se ha reportado que el 2% de los pacientes que sufren un trauma de extremidad inferior pueden presentar una lesión nerviosa concomitante<sup>5</sup>. Es posible que la incidencia sea mayor debido a que, en este grupo de pacientes, la prioridad de atención suele enfocarse en el manejo del politrauma, por lo que las lesiones pasan desapercibidas o se diagnostican de forma tardía. En nuestro país se desconoce la incidencia de este tipo de lesiones; sin embargo, un informe del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en Monterrey, reportó que las lesiones de nervio periférico constituyeron el 1.12% del total de las consultas atendidas en su servicio de urgencias, de las cuales el 15% se presentaron en las extremidades inferiores (0.16% del total)<sup>6</sup>.

En el entorno urbano, las principales causas de lesiones en las extremidades inferiores son los traumatismos cerrados asociados a accidentes en vehículos de motor, seguidos por caídas, laceraciones y heridas

por proyectil de arma de fuego. Estas lesiones afectan principalmente a hombres (80%) y en edades productivas (16 a 59 años, 86%)<sup>5</sup>.

La evaluación clínica debe enfocarse inicialmente en los principios de estabilización del paciente de trauma, y luego, una vez que el paciente se encuentre alerta y sea capaz de cooperar, deberá llevarse a cabo una exploración clínica neurológica exhaustiva para identificar alteraciones motoras y sensitivas en la extremidad, centrándose en especial en los nervios femoral, ciático, peroneo y tibial:

- Nervio femoral: las lesiones del nervio femoral causan hipoestesia en la cara anterior del muslo y debilidad para la flexión de la cadera y la extensión de la rodilla.
- Nervio ciático: el daño al nervio ciático reduce la sensibilidad en la porción lateral de la pierna, así como en el dorso, la planta y la región lateral del pie; se acompaña también de debilidad en la flexión de la rodilla y de incapacidad para mover el pie.
- Nervio peroneo: su lesión reduce la sensibilidad en el primer espacio interdigital e impide la flexión dorsal del pie.
- Nervio tibial: su lesión ocasiona pérdida de sensibilidad en el talón e incapacidad para realizar flexión plantar del pie<sup>7</sup>.

El interés por realizar reconstrucciones nerviosas de extremidad inferior no se ha extendido, en primer lugar porque tradicionalmente no se considera que la sensibilidad y la movilidad de esta sean tan críticas y necesarias como en la extremidad superior, y en segundo lugar debido a que la mayor longitud de la extremidad retarda la reinervación de los órganos diana, lo que puede ocasionar resultados poco favorables. El manejo tradicional de estas lesiones ha recaído principalmente en el área de la ortopedia, enfocándose en el uso de ortesis o en la realización de procedimientos estáticos, como artrodesis de tobillo y transferencias tendinosas o musculares<sup>8</sup>.

Los cirujanos de nervio periférico actualmente cuentan con un vasto arsenal terapéutico para el manejo de las lesiones nerviosas, los cuales van desde neurorrafias simples hasta la construcción de transferencias nerviosas complejas:

- Neurorrafia: la aproximación de los muñones del nervio lesionado y su coaptación con suturas de nailon de 8 a 10-0 es el método de referencia para la reconstrucción nerviosa. Actualmente se emplean dos técnicas, las suturas epineurales y la reparación por grupos fasciculares, y ambas han demostrado ser igualmente efectivas siempre y cuando los muñones contengan fascículos viables y la reparación se lleve a cabo sin tensión<sup>9,10</sup>.
- Injerto nervioso: está indicado cuando no es posible realizar una reparación primaria sin tensión, en especial en brechas mayores de 3 cm. Los nervios donadores deben ser fácilmente accesibles y causar poca morbilidad; los más utilizados son los nervios sural (30-40 cm), safeno interno (40 cm), cutáneo femoral lateral (30 cm) y cutáneos antebraquiales mediales (20 cm). Los resultados posoperatorios son poco satisfactorios en caso de brechas nerviosas mayores de 6 cm y en lesiones muy proximales<sup>11</sup>.
- Injerto nervioso vascularizado: ampliamente descrito por la Dra. Julia Terzis<sup>12</sup>. Está indicado cuando se cuenta con un lecho receptor mal vascularizado o se requiere un injerto nervioso demasiado largo (> 6 cm). El más utilizado es el nervio cubital, aunque también se han empleado otros, como el sural y el safeno. Cuenta con la ventaja de acelerar el ritmo de crecimiento axonal a 3 mm por día<sup>13</sup>.
- Transferencia nerviosa: sacrifica nervios con función motora o sensitiva redundante para convertir una lesión proximal en el nervio receptor en una lesión distal del nervio donador. Sus principales indicaciones son lesiones muy proximales, reparaciones tardías, avulsión de raíces nerviosas o presencia de brechas nerviosas muy amplias. El nervio donador ideal debe ser cercano al órgano diana, tener una función sinérgica con la musculatura que se va a reinervar y contar con una carga axonal similar a la del nervio receptor<sup>14</sup>.

En forma análoga a la reconstrucción del plexo braquial, existen prioridades funcionales al realizar una reconstrucción nerviosa en la extremidad inferior. La estabilidad y la extensión de la rodilla son la primera meta (reinervación del vasto medial), seguidas por la flexión plantar del pie, lograda por el nervio tibial, al igual que la recuperación de la sensibilidad plantar. Finalmente, la recuperación de la dorsiflexión del pie por parte del nervio peroneo profundo permitirá mejorar la deambulación, evitando la caída del pie<sup>15</sup>.

Es importante señalar que la literatura internacional sobre este tema está compuesta principalmente por reportes de casos, series de casos pequeñas, disecciones cadavéricas y revisiones del tema basadas en la experiencia de autores de renombre<sup>11</sup>.

El Hospital General Dr. Manuel Gea González es un centro de referencia nacional e internacional para cirugía plástica, especialmente dentro de los campos de la cirugía craneofacial, microcirugía y reconstrucción de nervio periférico<sup>16</sup>. El objetivo del presente trabajo es describir las lesiones nerviosas de extremidad inferior atendidas en nuestro servicio.

## Método

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en el que se evaluaron expedientes clínicos de pacientes atendidos por lesiones nerviosas de extremidad inferior en la división de cirugía plástica y reconstructiva del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en el periodo entre enero de 2010 y diciembre de 2018.

La información fue recolectada en una base de datos en Microsoft Excel incluyendo la edad, el sexo, el nervio lesionado, el mecanismo de la lesión y el tipo de tratamiento otorgado.

Se utilizó estadística descriptiva para evaluar las características demográficas y clínicas de los pacientes. Las variables continuas se presentan como medidas de tendencia central, y las categóricas como totales y porcentajes.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se atendieron 21 pacientes con lesiones nerviosas de extremidad inferior, lo que representa el 0.002% del total de los pacientes operados y el 13% de las lesiones de extremidad inferior atendidas en nuestro servicio en dicho periodo. Catorce (66.6%) pacientes fueron hombres y 7 (33.3%) fueron mujeres, resultando en una relación hombre:mujer de 2:1.

La edad promedio de presentación fue de 30.00 ± 8.89. años y la distribución de edades fue la siguiente: 3 (14.2%) pacientes eran menores de 15 años, 10 (47.6%) tenían entre 16 y 30 años, 4 (19.0%) tenían entre 31 y 45 años, y 4 (19.0%) tenían entre 46 y 60 años.

Las lesiones en la extremidad derecha fueron ligeramente más prevalentes que en la extremidad derecha (52,3 vs. 47.6%). El mecanismo de lesión más

común fueron las heridas por proyectil de arma de fuego, con 6 (28.5%) casos, seguidas de los accidentes automovilísticos en 3 (13.6%), la resección de tumores nerviosos en 3 (13.6), y iatrogénicas en 2 (9.5%); el resto (33.3%) de los mecanismos del trauma fueron desconocidos.

Los nervios afectados, en orden decreciente, fueron el ciático en 8 (38.0%) casos, el peroneo en 8 (38.0%), el tibial en 2 (9.5%), el peroneo y el tibial simultáneamente en 2 (9.5%), y el femoral en 1 (4.7%) (Tabla 1).

Todos los pacientes fueron operados empleando monitoreo neurofisiológico transoperatorio<sup>17</sup>. Las medidas de tratamiento más empleadas fueron las transferencias nerviosas (7 casos, 33.3%) y la aplicación de injertos nerviosos para el manejo de brechas (7 casos, 33.3%). En 4 (19.0%) pacientes se realizó exploración nerviosa y neurólisis, y 2 (9.5%) fueron manejados únicamente con rehabilitación. Dos (9.5%) pacientes optaron por no recibir tratamiento en la institución.

Al seguimiento se observó que el 71.4% de los pacientes con transferencias nerviosas lograron una recuperación M4 y el 28.5% alcanzaron M3, mientras que en el grupo de autoinjertos el 42.8% alcanzaron M3 y solo el 28.5% llegaron a M4.

## Discusión

Las lesiones de nervio periférico son un problema frecuente que condiciona una disfunción de las extremidades, resultando en un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, así como una importante carga social y económica. La reparación de las lesiones nerviosas es un proceso fisiopatológico complejo en el que se involucran la degeneración Walleriana, la regeneración axonal y factores neurotróficos y neurotrópicos, todo con el fin de evitar la atrofia de la placa neuromotora y muscular. La meta de toda reconstrucción nerviosa es conseguir la reinervación de los órganos diana mediante una técnica quirúrgica cuidadosa, libre de tensión y con la menor pérdida de fibras nerviosas en las líneas de sutura<sup>18</sup>.

A pesar del auge que la cirugía de nervio periférico ha experimentado en las últimas décadas en los campos de reconstrucción del plexo braquial y del nervio facial, logrando resultados confiables y predecibles<sup>15</sup>, la reconstrucción nerviosa de las extremidades inferiores ha sido poco estudiada, por lo que los pacientes con frecuencia son manejados con ortesis, transferencias tendinosas, artrodesis e incluso amputaciones<sup>19,20</sup>.

Los primeros casos de reconstrucción nerviosa en las extremidades inferiores fueron reportados durante la Segunda Guerra Mundial, con resultados poco alentadores<sup>21</sup>. Fue a finales de la década de 1980 cuando surgió de nuevo el interés por la reparación de lesiones nerviosas de miembros inferiores, ampliando las aplicaciones de los autoinjertos y posteriormente desarrollando técnicas novedosas, como el uso de injertos nerviosos vascularizados y de transferencias nerviosas<sup>11</sup>.

La principal limitante para la recuperación en este tipo de lesiones es la distancia que las fibras nerviosas deben recorrer para alcanzar los músculos diana, resultando en tiempos de reinervación prolongados, en especial si se trata de lesiones de localización proximal<sup>14</sup>. Otras causas importantes son el tiempo de evolución y la presencia de brechas nerviosas; los pacientes con más de 1 año de evolución o con brechas mayores de 6 cm suelen tener peores resultados<sup>11</sup>.

Los estudios epidemiológicos sobre la prevalencia de las lesiones nerviosas en las extremidades inferiores reportan que varía entre el 0.8% y el 1.8%, que afectan de manera predominante a los hombres (80 a 83%) y con mayor frecuencia al nervio peroneo (aproximadamente 50%). Los mecanismos del trauma varían dependiendo del origen de los reportes, pero los más comunes son los accidentes automovilísticos y las heridas cortantes<sup>5,22</sup>. En nuestro país, la epidemiología de este tipo de lesiones de nervio periférico es limitada. El único reporte existente es el publicado por Castillo-Galván, et al.<sup>6</sup>, quienes comunican 21 lesiones, siendo la mayoría secundarias a heridas punzocortantes y con mayor frecuencia en el nervio plantar.

En comparación con las series anteriores, en nuestros pacientes encontramos una mayor proporción de mujeres y de lesiones derivadas de heridas por proyectil de arma de fuego, y que los nervios más lesionados son el ciático y el peroneo. Estos resultados pueden diferir debido a que nuestra institución es un centro de referencia para cirugía reconstructiva, por lo que nuestra estadística puede no coincidir con la de centros especializados en trauma.

Hasta el momento no existe una técnica única de elección para la reparación nerviosa. Se han comparado los resultados entre distintas técnicas, pero los reportes existentes suelen limitarse a series relativamente pequeñas. Cada caso deberá individualizarse con el fin de realizar una reconstrucción anatómica, considerando factores como el nervio afectado, el tiempo de evolución y la presencia de brechas. Todo

**Tabla 1. Características demográficas de la población**

|                  | n  | %    |
|------------------|----|------|
| Sexo             |    |      |
| Masculino        | 14 | 66.6 |
| Femenino         | 7  | 33.3 |
| Grupos de edad   |    |      |
| < 15 años        | 3  | 14.2 |
| 16-30 años       | 10 | 47.6 |
| 3-45 años        | 4  | 19.0 |
| 45-60 años       | 4  | 19.0 |
| Lado afectado    |    |      |
| Derecho          | 11 | 52.3 |
| Izquierdo        | 10 | 47.6 |
| Nervio afectado  |    |      |
| Femoral          | 1  | 4.7  |
| Ciático          | 8  | 38.0 |
| Tibial           | 2  | 9.5  |
| Peroneo          | 8  | 38.0 |
| Tibial y peroneo | 2  | 9.5  |

paciente deberá ser evaluado en forma integral con una exploración clínica sensitiva y motora, tomando en cuenta los hallazgos de los estudios electrofisiológicos y de imagen<sup>20</sup>.

La evaluación neurofisiológica transoperatoria es actualmente parte integral de la evaluación y la reconstrucción de nervios periféricos. Su objetivo principal es localizar y caracterizar los sitios de lesión, verificar la viabilidad de los muñones nerviosos e identificar nervios donadores para la reconstrucción, permitiendo al cirujano familiarizado con la técnica objetivar la toma de decisiones reconstructivas<sup>23</sup>.

Las modalidades de tratamiento más empleadas en nuestro centro fueron la aplicación de injertos no vascularizados y las transferencias nerviosas. En nuestra serie observamos un cambio en las estrategias de tratamiento: antes de 2014, los pacientes solían ser manejados con puentes nerviosos, pero en la actualidad se prefiere el uso de transferencias debido a la proximidad anatómica de los nervios donadores y a la posibilidad de obtener mejores resultados en lesiones proximales o con tiempos de evolución largos. No se realizaron neurorrafias directas debido a que con frecuencia los pacientes son referidos en forma tardía.

Las principales limitantes de este trabajo son su naturaleza retrospectiva y la muestra pequeña. Sin embargo, se trata del primer reporte enfocado en el manejo de lesiones nerviosas de extremidad inferior en nuestro país, y sienta un precedente para el

desarrollo de guías de manejo de este tipo de pacientes. Nuestras líneas de investigación futuras se centrarán en estudiar los desenlaces clínicos de los pacientes a largo plazo y comparar los resultados de cada modalidad de tratamiento, en especial del uso de injertos contra transferencias.

## Conclusiones

La reparación de las estructuras nerviosas de la extremidad inferior ha recibido poca atención. Nuestro estudio ha mostrado que es posible aplicar diversas estrategias reconstructivas microquirúrgicas, buscando mejorar los desenlaces funcionales de los pacientes.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Nance ML. National Trauma Data Bank Annual Report. 2012. (Consultado el 22 de octubre de 2013.) Disponible en: <http://www.facs.org/trauma/ntdb/pdf/ntdb-annual-report-2012.pdf>.
2. Lambers K, Ootes D, Ring D. Incidence of patients with lower extremity injuries presenting to US emergency departments by anatomic region, disease category, and age. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470:284-90.
3. Ávila-Burgos L, Ventura-Alfaro C, Barroso-Quiab A, Aracena-Genao B, Cahuana-Hurtado L, Serván-Mori E, et al. Las lesiones por causa externa en México. Lecciones aprendidas y desafíos para el Sistema Nacional de Salud Mexicano. México 2010. Ciudad de México/Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2010.
4. Ong YS, Levin LS. Lower limb salvage in trauma. *Plast Reconstr Surg.* 2009;125:582-7.
5. Huckhagel T, Nüchtern J, Regelsberger J, Gelderblom M, Lefering R; TraumaRegister DGU®. Nerve trauma of the lower extremity: evaluation of 60,422 leg injured patients from the TraumaRegister DGU® between 2002 and 2015. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018;26:40.
6. Castillo-Galván ML, Martínez-Ruiz FM, de la Garza-Castro O, Elizondo-Omaña RE, Guzmán-López S. [Study of peripheral nerve injury in trauma patients]. *Gac Med Mex.* 2014;150:527-32.
7. Cannon JW, Rasmussen TE. Severe extremity injury in the adult patient. *UpToDate*; 2019. (Consultado el 14 de abril de 2019.) Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/severe-extremity-injury-in-the-adult-patient#H151204860>.
8. O'Malley MP, Pareek A, Reardon P, Krych A, Stuart MJ, Levy BA. Treatment of peroneal nerve injuries in the multiligament injured/dislocated knee. *J Knee Surg.* 2016;29:287-92.

9. Ghavami A, Benhaim P, Kallina CF. Nerve injuries. En: Janis J, editor. *Essentials of plastic surgery*. 2nd ed. Saint Louis, MO: Quality Medical Publishing Inc; 2014. p. 951-63.
10. Gürbüz Y, Sügün TS, Özaksar K, Kayalar M, Toros T, Ademoğlu Y. Peroneal nerve injury surgical treatment results. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2012;46:438-42.
11. Ray WZ, Mackinnon SE. Management of nerve gaps: autografts, allografts, nerve transfers, and end-to-side neurorrhaphy. *Exp Neurol*. 2010;223:77-85.
12. Breidenbach W, Terzis JK. The anatomy of free vascularized nerve grafts. *Clin Plast Surg*. 1984;11(1):65-71
13. Habre SB, Bond G, Jing XL, Kostopoulos E, Wallace RD, Konofaos P. The surgical management of nerve gaps: present and future. *Ann Plast Surg*. 2018;80:252-61.
14. Farnebo S, Thorfinn J, Dahlin LB. Peripheral nerve injuries of the upper extremity. En: Neligan PC, editor. *Plastic surgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 714-39.
15. Aldea PA, Shaw WW. Management of acute lower extremity nerve injuries. *Foot & Ankle*. 1986;7:82-94.
16. Telich-Tarriba JE, Velázquez E, Theurel-Cuevas A, Shinji-Pérez K, Anaya-Ayala JE, Jiménez-Murat Y, et al. Upper extremity patterns of injury and management at a plastic and reconstructive surgery referral center in Mexico City. *Ann Plast Surg*. 2018;80:23-6.
17. Maza-Krzepkowski LC, Romero-Esquiliano G, Ramírez-Segura EH, Obieta-Cruz E, Vega-Sosa A, Cárdenas-Mejía A, e. [Implementation of intraoperative neurophysiologic monitoring in children and adults in secondary and tertiary health care facilities]. *Cir Cir*. 2018;86:132-9.
18. Jiang BG, Han N, Rao F, Wang YL, Kou YH, Zhang PX. Advance of peripheral nerve injury repair and reconstruction. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130:2996-8.
19. Nath RK, Lyons AB, Paizi M. Successful management of foot drop by nerve transfers to the deep peroneal nerve. *J Reconstr Microsurg*. 2008;24:419-27.
20. Iñigo-Arroyo F, Cárdenas-Mejía A. Reconstrucción nerviosa de extremidad inferior bajo monitoreo transoperatorio utilizando transferencias nerviosas e injertos nerviosos. Reporte de 3 casos. [Tesis]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2018.
21. Kline DG. Operative management of major nerve lesions of the lower extremity. *Surg Clin North Am*. 1972;52:1247-65.
22. Murovic JA. Lower-extremity peripheral nerve injuries: a Louisiana State University Health Sciences Center literature review with comparison of the operative outcomes of 806 Louisiana State University Health Sciences Center sciatic, common peroneal, and tibial nerve lesions. *Neurosurgery*. 2009;65(4 Suppl):A18-A23.
23. García-García F, Cárdenas-Mejía A. Utilidad de la monitorización electrofisiológica transoperatoria en el abordaje de las lesiones de plexo braquial. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2017;43:305-12.

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tramadol ASTA Medica 100 mg solución inyectable EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada ampolla de 2 ml contiene 100 mg de hidroclicloruro de tramadol.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Una ampolla de 2 ml contiene 1,4 mg de sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable. Para uso en inyección intramuscular, intravenosa, subcutánea o para perfusión intravenosa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis en adultos y niños mayores de 12 años debe ajustarse a la intensidad del dolor y a la sensibilidad individual de cada paciente. Se debe utilizar la dosis efectiva más baja para la analgesia. No deben superarse dosis diarias de 400 mg de hidroclicloruro de tramadol, a no ser que se trate de circunstancias clínicas especiales.

A menos que se prescriba de otro modo, este medicamento se debe administrar según se especifica a continuación:

#### *Adultos y adolescentes mayores de 12 años:*

En dolores intensos normalmente la dosis inicial es de 100 mg. Durante la primera hora después de esta dosis pueden administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total de 250 mg (contando la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 o 100 mg cada 4-6 horas (ver sección 5.1).

#### *Población pediátrica*

Los adolescentes mayores de 12 años pueden seguir recomendaciones de adultos.

Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocloreto de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). Tramadol está contraindicado en niños menores de 3 años (ver sección 4.3).

Se debe usar la dosis efectiva más baja que proporcione alivio del dolor. No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocloreto de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocloreto de tramadol (la opción que sea menor) (ver sección 5.1).

No se recomienda el uso de tramadol en aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos o con problemas respiratorios (incluida apnea obstructiva del sueño) sometidos a adenoidectomía/amigdalectomía, debido al posible riesgo de depresión respiratoria que puede ser mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se han notificado casos de sobredosis accidental y casos de metabolizadores ultrarrápidos en niños (ver secciones 4.4 "Niños y metabolizadores rápidos CYP2D6" y 4.9 "Sobredosis").

#### *Pacientes de edad avanzada:*

En general no es necesario adaptar la dosis en pacientes de edad avanzada (hasta 75 años) sin insuficiencia renal o hepática sintomática. En pacientes de edad más avanzada (mayores de 75 años) puede producirse una prolongación de la eliminación. Por lo tanto, si es necesario, deben alargarse los intervalos de dosificación según las necesidades individuales del paciente.

#### *Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática:*

En pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, la eliminación de tramadol es lenta. En estos pacientes la prolongación de los intervalos de dosificación se debe considerar cuidadosamente, según las necesidades del paciente.

#### Forma de administración

El medicamento debe inyectarse por vía parenteral: intramuscular, subcutánea, intravenosa (inyección lenta, 2-3 minutos) o bien puede administrarse diluido por perfusión o mediante un dispositivo de analgesia controlado por el paciente, bajo vigilancia médica, en una sala de reanimación convenientemente equipada. Para ver las instrucciones de la dilución de este medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

#### Duración de la administración

Este medicamento no debe ser administrado durante más tiempo que el estrictamente necesario. Si debido a la naturaleza y a la gravedad de la enfermedad es aconsejable un tratamiento prolongado con tramadol, deberá llevarse a cabo un control cuidadoso y periódico (con pausas en el tratamiento si es necesario) para establecer si es necesario proseguir con el tratamiento y durante cuánto tiempo.

### **4.3. Contraindicaciones**

Tramadol está contraindicado en caso de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Epilepsia incontrolada.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.
- Intoxicación aguda con hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, psicofármacos o alcohol.

- Pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoamino-oxidasa o antes de las dos semanas de su supresión.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Riesgo derivado del uso concomitante con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas:

El uso concomitante de tramadol con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas, puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante con estos medicamentos sedantes se debe reservar para pacientes en los que otras alternativas no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir de forma concomitante tramadol con medicamentos sedantes, se debe utilizar la dosis más baja efectiva, y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

Los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados por si aparecen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Debido a esto, es muy importante informar a los pacientes y sus cuidadores de que deben estar alerta por si aparecen estos síntomas (ver sección 4.5).

Contraindicaciones relativas:

Tramadol no es un sustituto adecuado en pacientes con dependencia opioide. El producto no suprime los síntomas de abstinencia de la morfina.

No debe utilizarse bajo anestesia ligera (con enflurane y óxido nitroso) ya que se ha informado de potenciación del recuerdo intra-operatorio.

Advertencias:

Puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física, en especial después del uso a largo plazo. Debe utilizarse con precaución en pacientes con lesión en la cabeza o presión intracraneal aumentada, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, secreción bronquial excesiva y en pacientes propensos a alteraciones convulsivas o en estado de shock.

Debe administrarse con precaución en pacientes con depresión respiratoria, si se están administrando concomitantemente medicamentos depresores del SNC o si la dosis recomendada de tramadol es elevada. En estas situaciones no puede excluirse la depresión respiratoria. Se han

observado crisis convulsivas en pacientes predispuestos o que reciban una combinación de fármacos que reduzcan el umbral convulsivo, principalmente antipsicóticos, antidepresivos, analgésicos de acción central o anestésicos. Se debe tener precaución en estos pacientes. Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (<30 ml/min) o trastornos hepáticos y se deberá aumentar los intervalos entre dosis a 12 horas.

#### Síndrome serotoninérgico

Se ha notificado síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal, en pacientes tratados con tramadol en combinación con otros agentes serotoninérgicos o con tramadol en monoterapia (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

Si el tratamiento concomitante con otros agentes serotoninérgicos está clínicamente justificado, se aconseja observar atentamente al paciente, especialmente en el momento de iniciar el tratamiento y de aumentar las dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autónoma, alteraciones neuromusculares y/o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha la presencia de síndrome serotoninérgico, se considerará una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en función de la gravedad de los síntomas. La retirada de los medicamentos serotoninérgicos aporta por lo general una rápida mejoría.

#### Metabolismo del CYP2D6:

Tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. Los cálculos indican que hasta el 7% de la población de raza blanca puede presentar esta deficiencia. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

Los síntomas generales de la toxicidad por opioides son confusión, somnolencia, respiración superficial, pupilas contraídas, náuseas, vómitos, estreñimiento y falta de apetito. En los casos graves, esto puede incluir síntomas de depresión circulatoria y respiratoria, que puede ser potencialmente mortal y, muy rara vez mortal. Las estimaciones de prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos en diferentes poblaciones se resumen a continuación:

| Población         | Prevalencia (%) |
|-------------------|-----------------|
| Africana/Etíope   | 29%             |
| Afroamericana     | 3,4% a 6,5%     |
| Asiática          | 1,2% a 2%       |
| Caucásica         | 3,6% a 6,5%     |
| Griega            | 6,0%            |
| Húngara           | 1,9%            |
| Europea del norte | 1% a 2%         |

#### Uso postoperatorio en niños:

En la bibliografía publicada hay informes de que tramadol administrado en el postoperatorio a niños después de una amigdalectomía y/o adenoidectomía por apnea obstructiva del sueño, provoca acontecimientos adversos raros, pero potencialmente mortales. Se deben extremar las precauciones cuando se administre tramadol a niños para el alivio del dolor postoperatorio y debe acompañarse de una estrecha vigilancia de los síntomas de toxicidad por opioides, incluida depresión respiratoria.

#### Niños con deterioro de la función respiratoria:

No se recomienda el uso de tramadol en niños que puedan tener un deterioro de la función respiratoria, incluidos trastornos neuromusculares, enfermedades cardiacas o respiratorias graves, infecciones pulmonares o de las vías respiratorias altas, traumatismos múltiples o que estén sometidos a procedimientos quirúrgicos extensos. Estos factores pueden empeorar los síntomas de toxicidad por opioides.

#### Precauciones:

Se recomienda, siempre que sea posible en casos de tratamientos crónicos, ajustar la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis final recomendada con el fin de evitar la aparición de reacciones adversas tales como: náuseas, vómitos, somnolencia y sedación.

Los efectos analgésicos de tramadol pueden ser menos intensos en pacientes metabolizadores lentos del citocromo P-450 2D6.

Se debe evitar el uso de tramadol en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores del citocromo P-450, tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina e isoniacida (ver sección 4.5). Tramadol debe ser usado con precaución en pacientes con porfiria aguda debido a que en las pruebas in vitro han mostrado un riesgo de acumulación de porfirina hepática lo cual puede desencadenar una crisis porfírica.

Cuando un paciente ya no necesite tratamiento con tramadol, puede ser aconsejable reducir de forma gradual la dosis para prevenir los síntomas de abstinencia.

#### Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

Los opioides pueden causar trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como la apnea central del sueño (ACS) y la hipoxemia relacionada con el sueño. El uso de opioides aumenta el riesgo de ACS en función de la dosis. En pacientes que presenten ACS, se debe considerar disminuir la dosis total de opioides.

#### Insuficiencia suprarrenal

Los analgésicos opioides ocasionalmente pueden causar insuficiencia suprarrenal reversible que requiere vigilancia y terapia de reemplazo de glucocorticoides. Los síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda o crónica pueden incluir p.ej. dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

#### Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 2 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas:

El uso concomitante de opioides con medicamentos sedantes, tales como benzodiazepinas o sustancias relacionadas aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte, debido a la acción aditiva de ambos como depresores del SNC. La dosis y duración del tratamiento concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central de medicamentos anestésicos y de acción central (incluido el alcohol) cuando se administran concomitantemente.

La administración de tramadol junto con carbamazepina da como resultado un notable descenso de la concentración sérica de tramadol que puede reducir la eficacia analgésica y acortar la duración de acción.

La administración simultánea de cimetidina prolonga la eliminación del tramadol, lo cual puede llevar excepcionalmente a la aparición del síndrome serotoninérgico.

Se debe evitar el uso de tramadol en pacientes que están bajo tratamiento con inhibidores del citocromo P-450, tales como ritonavir, quinidina, paroxetina, fluoxetina, sertralina e isoniacida, ya que pueden aumentar las concentraciones séricas de tramadol y llevar a un aumento de la toxicidad del mismo. Se recomienda no utilizar tramadol concomitantemente con estos fármacos ya que la asociación puede provocar síndrome serotoninérgico.

En pacientes que reciben neurolépticos u otros medicamentos que se conoce que inducen convulsiones, existe un aumento de la incidencia de las convulsiones epilépticas. La administración simultánea con agonistas-antagonistas opiáceos (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) puede reducir el efecto analgésico mediante un bloqueo competitivo de los receptores.

Tramadol puede provocar convulsiones e incrementar el potencial de originar convulsiones de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, anti-psicóticos y otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión (tales como bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

El uso concomitante de tramadol y medicamentos serotoninérgicos tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN), inhibidores de la MAO (ver sección 4.3), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden provocar un síndrome serotoninérgico potencialmente mortal (ver secciones 4.4 y 4.8).

Debe tenerse precaución durante el tratamiento concomitante de tramadol y derivados cumarínicos ya que se han comunicado casos de aumento del INR (International Normalized Ratio) y equimosis.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos.

##### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Dichos estudios revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos.

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de tramadol en mujeres embarazadas. No utilizar en el embarazo puesto que no se dispone de estudios adecuados para valorar la seguridad del tramadol en mujeres gestantes.

##### Lactancia

No se debe administrar durante la lactancia, ya que se han detectado tramadol y sus metabolitos en la leche materna.

Aproximadamente, el 0,1% de la dosis materna de tramadol se excreta en la leche materna. En el periodo inmediatamente posterior al parto, para dosis diarias orales maternas de hasta 400 mg, esto se corresponde a una cantidad media de tramadol ingerida por lactantes del 3% de la dosis materna ajustada al peso. Por

este motivo, no debe utilizarse tramadol durante la lactancia, o como alternativa, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con tramadol. Por lo general, no es necesario interrumpir la lactancia después de una dosis única de tramadol.

### Fertilidad

Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto de tramadol sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej. conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman tramadol, o hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y mareo, ambas ocurren en más del 10% de los pacientes.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma:

Muy frecuentes  $\geq 1/10$   
Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $<1/10$   
Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$   
Raras  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$   
Muy raras  $<1/10.000$   
Frecuencia no conocida ( no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### *Trastornos cardiacos*

Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (palpitaciones, taquicardia). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

Raras: bradicardia.

#### *Exploraciones complementarias*

Raras: presión arterial aumentada.

#### *Trastornos vasculares*

Poco frecuentes: relativas a la regulación cardiovascular (hipotensión postural o colapso cardiovascular). Estas reacciones adversas pueden presentarse especialmente tras la administración intravenosa y en pacientes sometidos a esfuerzo físico.

#### *Trastornos del metabolismo y de la nutrición*

Raras: alteraciones del apetito.

No conocida: hipoglucemia, hiponatremia.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Raras: depresión respiratoria, disnea.

Tras la administración de dosis que sobrepasan considerablemente las dosis recomendadas y la administración concomitante con otros medicamentos con acción depresora central (ver sección 4.5), puede presentarse una depresión respiratoria.

Se han comunicado casos de empeoramiento del asma, aunque no se ha podido establecer una relación causal.

Frecuencia no conocida: hipo.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Muy frecuentes: mareos.

Frecuentes: cefaleas, somnolencia.

Raras: parestesia, temblor, convulsiones, contracciones involuntarias de los músculos, alteraciones de la coordinación, síncope, trastornos del habla.

Frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles): Síndrome Serotoninérgico.

Se han comunicado convulsiones tras la administración de dosis altas de tramadol o tras el tratamiento concomitante con otros medicamentos que puedan reducir el umbral convulsivo (ver secciones 4.4. y 4.5).

#### *Trastornos psiquiátricos*

Raras: alucinaciones, estado de confusión, alteraciones del sueño, delirio, ansiedad y pesadillas. Pueden presentarse reacciones adversas psíquicas tras la administración de tramadol, cuya intensidad y naturaleza varían independientemente (dependiendo de la personalidad del paciente y de la duración del tratamiento). Estas incluyen alteraciones del estado de ánimo (generalmente euforia, ocasionalmente disforia), cambios en la actividad (generalmente disminuida, ocasionalmente aumentada), y alteraciones de la capacidad cognitiva y sensorial (por ejemplo, alteraciones en la percepción de la toma de decisiones). Pueden originarse síntomas del síndrome de abstinencia al medicamento, similares a los que aparecen tras la retirada de opioides: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblor y síntomas gastrointestinales. Otros síntomas que han aparecido en muy raras ocasiones al interrumpir el tratamiento con tramadol son: ataques de pánico, ansiedad intensa, alucinaciones, parestesia, tinnitus y síntomas inusuales del sistema nervioso central (es decir, estado de confusión, delirios, despersonalización, desrealización y paranoia).

#### *Trastornos oculares*

Raras: miosis, midriasis, visión borrosa.

#### *Trastornos gastrointestinales*

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: estreñimiento, sequedad de boca, vómitos.

Poco frecuentes: arcadas, malestar gastrointestinal (sensación de presión en el estómago, hinchazón), diarrea.

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Frecuentes: hiperhidrosis.

Poco frecuentes: reacciones dérmicas (por ejemplo, prurito, erupción cutánea, urticaria).

#### *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo*

Raras: debilidad motora.

#### *Trastornos hepatobiliares*

En algunos casos aislados, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas coincidiendo con el uso terapéutico de tramadol.

#### *Trastornos renales y urinarios*

Raras: trastornos de la micción (disuria y retención urinaria).

#### *Trastornos del sistema inmune*

Raras: reacciones alérgicas (por ejemplo, disnea, broncoespasmo, sibilancias, edema angioneurótico) y anafilaxia.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Frecuentes: fatiga.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9. Sobredosis**

### *Síntomas*

En principio, en la intoxicación con tramadol, los síntomas son similares a los esperados en los analgésicos de acción central (opioides). Estos incluyen en particular miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteración del nivel de consciencia hasta coma, convulsiones y depresión respiratoria e incluso parada respiratoria.

Se ha notificado también síndrome serotoninérgico.

### *Tratamiento*

Se deben tomar las medidas generales para casos de emergencia consistentes en mantener despejadas las vías respiratorias (¡aspiración!), mantener la respiración y circulación según el cuadro sintomatológico. En caso de depresión respiratoria se debe utilizar como antídoto naloxona. Estudios en animales han demostrado que naloxona no tiene efecto sobre las convulsiones, por lo que en estos casos debería administrarse diazepam por vía intravenosa.

En caso de intoxicación con formulaciones orales, solo se recomienda dentro de las 2 horas siguientes a la ingesta de tramadol, la descontaminación gastrointestinal con carbón activado o lavado gástrico. La descontaminación gastrointestinal más tardía podría ser útil en caso de intoxicación por cantidades excepcionalmente altas o por formulaciones de liberación prolongada.

Mediante hemodiálisis o hemofiltración se eliminan cantidades mínimas de tramadol sérico. Por lo tanto, la hemodiálisis o la hemofiltración no pueden ser el único tratamiento de la intoxicación aguda causada por tramadol.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros opioides; código ATC: N02AX02.

Tramadol es un analgésico de acción central. Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , con mayor afinidad por los receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la intensificación de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusígeno. En contraposición con morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no tienen ningún efecto depresor respiratorio. Además, se producen menos alteraciones de la motilidad gastrointestinal. Sus efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se ha comunicado que la potencia de tramadol es 1/10 (un décimo) a 1/6 (un sexto) de la de morfina.

## Población pediátrica

Los efectos de la administración enteral y parenteral con tramadol han sido investigados en ensayos clínicos en los que han participado más de 2000 pacientes pediátricos desde neonatos hasta 17 años. Las indicaciones estudiadas en esos ensayos clínicos para el tratamiento del dolor incluían el dolor después de cirugía (principalmente abdominal), tras cirugía de extracciones dentales, debido a fracturas, quemaduras y traumatismos, así como otros procesos que cursan con dolor y que requieran un tratamiento analgésico durante al menos 7 días.

Se ha comprobado que la eficacia de tramadol es superior al placebo, y superior o igual al paracetamol, nalbuphina, petidina o dosis bajas de morfina, en dosis únicas de hasta 2 mg/kg o en dosis múltiples de hasta 8 mg/kg por día (un máximo de 400 mg por día). Los ensayos clínicos realizados confirman la eficacia de tramadol. El perfil de seguridad de tramadol fue similar en pacientes adultos y en pacientes pediátricos mayores de 1 año (ver sección 4.2).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

Después de la administración intramuscular en humanos, tramadol se absorbe rápidamente y completamente: se alcanza el pico de concentración sérica ( $C_{max}$ ) después de 45 min, y la biodisponibilidad es de casi el 100%.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/ml. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg.

Tramadol posee una elevada afinidad tisular ( $V_{d,b}=203 \pm 40$  l). La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10  $\mu$ g/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica..

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

### Metabolismo o Biotransformación

La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación, así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media  $t_{1/2,b}$  (6 voluntarios sanos) es 7,9 h (intervalo 5,4-9,6 h) y es aproximadamente la de tramadol.

La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

## Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es  $13,3 \pm 4,9$  h (tramadol) y  $18,5 \pm 9,4$  h (O-desmetiltramadol), en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<5$  ml/min) los valores fueron  $11 \pm 3,2$  h y  $16,9 \pm 3$  h, en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente.

Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación  $t_{1/2\beta}$  es de aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces.

El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del rango posológico terapéutico. La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo, puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

### Población pediátrica

La farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol después de la administración oral de una dosis única y de dosis múltiples en pacientes de edades comprendidas entre 1 y 16 años se ha encontrado que generalmente es similar a la de los adultos cuando se ajusta la dosis en relación al peso corporal, pero con una mayor variabilidad interindividual en niños de 8 años y menores de esa edad.

En niños menores de 1 año, se ha estudiado la farmacocinética de tramadol y O-desmetiltramadol pero no se ha descrito completamente. La información de los estudios, que incluyen este grupo de edad, indica que la tasa de formación de O-desmetiltramadol vía CYP2D6 se incrementa de manera continuada en neonatos, y se asume que los niveles de actividad del CYP2D6 en adultos se alcanzan alrededor de un año de edad. Además, los sistemas de glucuronidación inmaduros y la función renal inmadura pueden dar lugar a una eliminación lenta y a la acumulación de O-desmetiltramadol en niños menores de 1 año.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales en humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico.

#### Toxicidad reproductiva y durante el desarrollo

No se han observado con tramadol efectos sobre la fertilidad masculina o femenina en ratas. En un estudio del desarrollo en la rata se observaron malformaciones fetales en presencia de toxicidad y mortalidad maternas. No se observaron efectos en el desarrollo en la rata a 20 mg/kg/día cuando las concentraciones plasmáticas de tramadol y O-desmetiltramadol fueron de 2,3 y 2,2 veces la  $C_{max}$  media estimada a nivel clínico y 1,1 y 1,5 veces el AUCt media estimada a nivel clínico a la dosis máxima recomendada de tramadol 200 mg dos veces al día. Cuando las ratas hembras fueron tratadas durante el periodo de gestación y lactancia se produjo un aumento de la mortalidad de las crías y una disminución de su peso durante la lactancia a dosis tóxicas para la madre de 60 mg/kg/día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Acetato sódico, agua para inyectables.

## **6.2. Incompatibilidades**

Este medicamento es incompatible (inmiscible) con soluciones inyectables que contengan diclofenaco, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam y glicerol trinitrato.

## **6.3. Periodo de validez**

3 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ampolla de cristal transparente con 2 ml de solución inyectable. Las ampollas se colocan sobre un soporte prefabricado de 5 alveolos (5 ampollas por soporte). Cada soporte se acondiciona en una caja de cartón.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Meda Pharma SL  
C/ General Aranz, 86  
28027 Madrid  
España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

63465

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

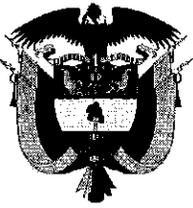
Fecha de la primera autorización: 20/noviembre/2000

Fecha de la última renovación: 01/agosto/2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

08/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).



# FORMATO ÚNICO HOJA DE VIDA

Persona Natural

(Leyes 190 de 1995, 489 y 443 de 1998)

ENTIDAD RECEPTORA

Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E.



Última Actualización: 11-may-2020

## 1 DATOS PERSONALES

|  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| PRIMER APELLIDO<br>PARAMO  | SEGUNDO APELLIDO (O DE CASADA)<br>GUALTEROS                        | NOMBRES<br>FERNANDO   |  |
| DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input checked="" type="radio"/> C.E. <input type="radio"/> PAS <input type="radio"/> No. 11310355 | SEXO<br>F <input type="radio"/> M <input checked="" type="radio"/> | NACIONALIDAD<br>COL <input checked="" type="radio"/> EXTRANJERO <input type="radio"/>   |  |
| LIBRETA MILITAR<br>PRIMERA CLASE <input type="radio"/> SEGUNDA CLASE <input checked="" type="radio"/> NUMERO 94550 D.M. 4              |  |   |  |
| FECHA Y LUGAR DE NACIMIENTO<br>FECHA DIA 25 MES JUL AÑO 1964<br>PAÍS Colombia<br>DEPTO Cundinamarca<br>CIUDAD Girardot                 |  | DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA<br>CALLE 182 # 45-11 TORRE 4 NORTE INT 1 APTO 406<br>PAÍS Colombia DEPTO Bogotá D.C.<br>CIUDAD Bogotá D.C. TELEFONO 3883224<br>EMAIL fernanpagua@gmail.com |  |

## 2 FORMACIÓN ACADÉMICA

### EDUCACIÓN BÁSICA Y MEDIA

MARQUE CON UNA X EL ÚLTIMO GRADO APROBADO (LOS GRADOS DE 1o A 6o DE BACHILLERATO EQUIVALEN A LOS GRADOS 6o A 11o DE EDUCACIÓN BÁSICA SECUNDARIA Y MEDIA)

|                  |    |    |            |    |    |       |    |    |     |                                     |                          |           |     |      |
|------------------|----|----|------------|----|----|-------|----|----|-----|-------------------------------------|--------------------------|-----------|-----|------|
| EDUCACIÓN BÁSICA |    |    |            |    |    |       |    |    |     |                                     | TÍTULO BACHILLER CLÁSICO |           |     |      |
| PRIMARIA         |    |    | SECUNDARIA |    |    | MEDIA |    |    |     |                                     | FECHA DE GRADO           |           |     |      |
| 1°               | 2° | 3° | 4°         | 5° | 6° | 7°    | 8° | 9° | 10° | <input checked="" type="checkbox"/> | MES                      | DICIEMBRE | AÑO | 1960 |

### EDUCACIÓN SUPERIOR (PREGRADO Y POSGRADO)

DILIGENCIE ESTE PUNTO EN ESTRICTO ORDEN CRONOLÓGICO, EN MODALIDAD ACADEMIA ESCRIBA:

TC (TECNICA), TL (TECNOLÓGICA), TE (TECNOLÓGICA ESPECIALIZADA), UN (UNIVERSITARIA).

ES (ESPECIALIZACIÓN), MG (MAESTRIA O MAGISTER), DC (DOCTORADO O PHD).

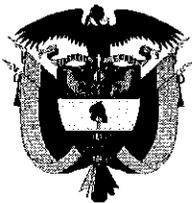
RELACIONE AL FRENTE EL NÚMERO DE LA TARJETA PROFESIONAL (SI ESTA HA SIDO PREVISTA EN UNA LEY)

| MODALIDAD ACADÉMICA | No. SEMESTRES APROBADOS | GRADUADO |    | NOMBRE DE LOS ESTUDIOS O TÍTULO OBTENIDO | TERMINACIÓN |      | No. DE TARJETA PROFESIONAL |
|---------------------|-------------------------|----------|----|--|-------------|------|----------------------------|
|                     |                         | SI       | NO |  | MES         | AÑO  |                            |
| Universitaria       | 6                       | X        |    | MEDICINA                                 | 8           | 2002 | 11310355                   |
| Universitaria       | 12                      | X        |    | MEDICINA                                 | 4           | 1988 | 11310355                   |

### OTROS ESTUDIOS

DILIGENCIE ESTE PUNTO EN ESTRICTO ORDEN CRONOLÓGICO:

| NOMBRE DEL CURSO               | INSTITUCIÓN DE FORMACIÓN         | AÑO TERMINACIÓN | HORAS |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------|-------|
| ATENCION PRIMARIA EN SALUD     | UNIVERSIDAD LA SABANA PLM EXPORT | 2012            | 48    |
| CONGRESO ACMI MEDICINA INTERNA | SALON CONVENCIONES -CARTAGENA    | 2012            | 36    |
| MEDICINA TRANSFUSIONAL         | SECRETARIA DISTRITAL DE SALUD    | 2012            | 48    |



# FORMATO ÚNICO HOJA DE VIDA

Persona Natural  
(Leyes 190 de 1995, 489 y 443 de 1998)

ENTIDAD RECEPTORA

Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E.



Última Actualización: 11-may-2020

### OTROS ESTUDIOS

DILIGENCIE ESTE PUNTO EN ESTRICTO ORDEN CRONOLÓGICO:

| NOMBRE DEL CURSO                 | INSTITUCIÓN DE FORMACIÓN   | AÑO TERMINACIÓN | HORAS |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------|-------|
| CURSO TNT NUTRICION CLINICA      | UNIVERSIDAD EL BOSQUE      | 2012            | 16    |
| CONGRESO ACMI ACP                | HOTEL CHICAMOCHA           | 2011            | 28    |
| CONGRESO NACIONAL ACMI           | CALI CONVENCIONES PACIFICO | 2010            | 24    |
| CONGRESO ANDINO ANEMIA           | BOGOTA                     | 2009            | 16    |
| CONGRESO ACMI ACP BARRANQUILLA   | HOTEL PRADO                | 2009            | 24    |
| CONGRESO NACIONAL ENDOCRINOLOGIA | CEMFER- BUCARAMANGA        | 2009            | 28    |
| CONGRESO NACIONAL REUMATOLOGIA   | MEDELLIN HOTEL INTER       | 2007            | 24    |
| CONGRESO NACIONAL ACMI           | CONVENCIONES CARTAGENA     | 2006            | 36    |

### DOMINIO DE IDIOMAS

ESPECIFIQUE LOS IDIOMAS DIFERENTES AL ESPAÑOL QUE HABLA, LEE, ESCRIBE DE FORMA , REGULAR (R) BIEN (B) O MUY BIEN (MB)

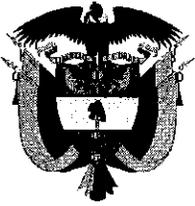
| IDIOMA  | LO HABLA |   |    | LO LEE |   |    | LO ESCRIBE |   |    |
|---------|----------|---|----|--------|---|----|------------|---|----|
|         | R        | B | MB | R      | B | MB | R          | B | MB |
| francés |          | X |    |        | X |    |            | X |    |

3

### EXPERIENCIA LABORAL

RELACIONE SU EXPERIENCIA LABORAL O DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS EN ESTRICTO ORDEN CRONOLÓGICO COMENZANDO POR EL ACTUAL

| EMPLEO O CONTRATO  |  |   |  |
|--|--|---|--|
| EMPRESA O ENTIDAD<br>Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E. | PÚBLICA<br>X                             | PRIVADA   | PAÍS<br>Colombia                           |
| DEPARTAMENTO<br>Bogotá D.C.  | MUNICIPIO<br>Bogotá D.C.                 | CORREO ELECTRÓNICO ENTIDAD<br>lideratencionalusuario@subrednorte.gov.co |  |
| TELÉFONOS<br>4431790   | FECHA DE INGRESO<br>DIA 2 MES 6 AÑO 2006 |   | FECHA DE RETIRO<br>DIA [ ] MES [ ] AÑO [ ] |
| CARGO O CONTRATO<br>profesional especializado                            | DEPENDENCIA<br>Medicina Interna          | DIRECCIÓN<br>calle 165 7-06   |  |



FORMATO ÚNICO  
**HOJA DE VIDA**

Persona Natural  
(Leyes 190 de 1995, 489 y 443 de 1998)

ENTIDAD RECEPTORA

Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E.



Última Actualización: 11-may-2020

4

**TIEMPO TOTAL DE EXPERIENCIA**

INDIQUE EL TIEMPO TOTAL DE SU EXPERIENCIA LABORAL EN NUMERO DE AÑOS Y MESES

| OCUPACIÓN | TIEMPO DE EXPERIENCIA |       |
|-----------|-----------------------|-------|
|           | AÑOS                  | MESES |
| Privada   | 0                     | 0     |
| Pública   | 13                    | 11    |
| Total     | 13                    | 11    |

5

**FIRMA DEL SERVIDOR PÚBLICO O CONTRATISTA**

MANIFIESTO BAJO LA GRAVEDAD DE JURAMENTO QUE SI \_\_\_ NO \_\_\_ ME ENCUENTRO DENTRO DE LAS CAUSALES DE INHABILIDAD E INCOMPATIBILIDAD DEL ORDEN CONSTITUCIONAL O LEGAL, PARA EJERCER CARGOS, EMPLEOS PÚBLICOS O PARA CELEBRAR CONTRATOS DE PRESTACIÓN DE SERVICIOS CON LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA

PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES, CERTIFICO QUE LOS DATOS POR MI ANOTADOS EN EL PRESENTE CONTRATO ÚNICO DE HOJA DE VIDA, SON VERACES, (ARTÍCULO 5o. DE LA LEY 190/95).

Ciudad y fecha del diligenciamiento

FIRMA DEL SERVIDOR PÚBLICO O CONTRATISTA

6

**OBSERVACIONES DEL JEFE DE RECURSOS HUMANOS Y/O CONTRATOS**

CERTIFICO QUE LA INFORMACIÓN AQUÍ SUMINISTRADA HA SIDO CONSTATADA FRENTE A LOS DOCUMENTOS QUE HAN SIDO PRESENTADOS COMO SOPORTE.

Ciudad y fecha

NOMBRE Y FIRMA DEL JEFE DE PERSONAL O DE CONTRATOS



República de Colombia

Alcaldía Mayor de Bogotá, D. C.

El Colegio

# Santo Tomás de Aquino, Bogotá D. C.

Aprobado por Resolución No. 1740 de Octubre 6 de 1949  
Emanada del Ministerio de Educación Nacional

Teniendo en cuenta que

## Fernando Páramo Gualteros

terminó satisfactoriamente los estudios correspondientes al Bachillerato Clásico y fue aprobado en todas las pruebas reglamentarias le confiere el título de

### Bachiller

El Rector,

*Maria Mercedes*

El Secretario

*F. Páramo Gualteros*



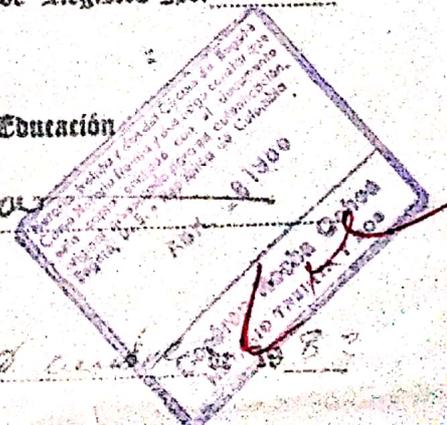
Bogotá, D. C. 11 de Diciembre de 1980

Alcaldía Mayor de Bogotá, D. C.

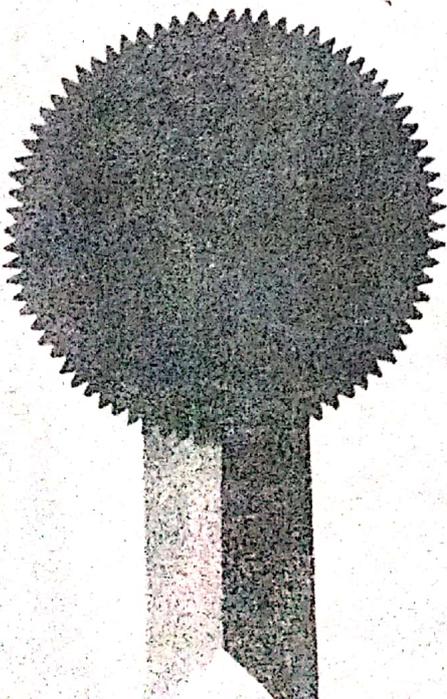
Anotado al folio 69-P del Libro de Registro No. 82-1

El Secretario de Educación

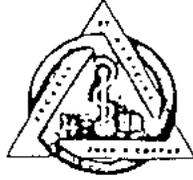
*Mafsaup*



Dado en Bogotá, D. C. a 9 de ...



# ESCUELA DE MEDICINA JUAN N. CORPAS



En nombre de la República de Colombia  
y por autorización del Ministerio de Educación Nacional

La Escuela de Medicina Juan N. Corpas, para el efecto

teniendo en cuenta que  
**Fernando Paramo Cuatrecasas**  
C.C. N° 11.310.353 de Sisatol

culminó satisfactoriamente los programas académicos  
de la Escuela, correspondientes a tres años de estudios  
básicos y tres años de entrenamiento médico quirúrgico  
y aprobó los exámenes de revisión de ciencias básicas

le confiere el título de:

## Médico y Cirujano General

y le otorga el presente Diploma que lo acredita como tal, refrendándolo con las firmas y sellos respectivos.

Bogotá 30 de abril de 1986  
N° 1065

*Jorge Luis Corras*  
EL DIRECTOR GENERAL

*Coahuilista*  
EL DIRECTOR GENERAL

MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL  
BOGOTÁ 1986  
26-011-89  
*J. Corras*  
MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL

*Elly Muroy*  
EL SECRETARIO GENERAL  
Ene. 23 1987  
NOTARIA  
BOGOTÁ - Colombia  
*Elly Muroy*

EL NOTARIO CUARENTA Y TRES DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, DA FE QUE ESTA REPRODUCCION FOTOSTATICA COINCIDE CON UN ORIGINAL IDENTICO QUE TUVO A LA VISTA.  
BOGOTÁ - Colombia

22-0000 d  
1987  
Costas  
26 - Julio  
36 - P1  
Foto 39

FUNDACION ESCUELA DE MEDICINA  
JUAN N. CORPAS

SUBA, D. E. Avenida a Flores de los Andes Km. 3  
Teléfonos: 681 56 12 - 681 35 58



ACTA DE GRADO N° 109

En la ciudad de Bogotá, D.E., Municipio anexado de Suba el día 30 del mes de Abril de 1.9 88 se llevó a cabo el acto de graduación, presidido por los Honorables Miembros del Consejo Decanaticio Señores Doctores JORGE PIÑEROS CORPAS Rector, ALVARO VARGAS PULIDO Decano, MAX LLORENTE CUEVAS Vice-decano Ad Hoc, VICTOR CANAL RIOS Decano Asociado, LUIS DAVID MONTAÑA Decano de Estudiantes y MANUEL FORERO JIMENEZ Secretario General.

en el cual la Escuela de Medicina Juan N. Corpas, autorizada para el efecto según Resolución N° 2716 del día 30 del mes de Diciembre/86 emanada del IC FES, y previo el juramento reglamentario, confirió el título de

MEDICO Y CIRUJANO GENERAL

a FERNANDO PARAMO GUALTEROS

identificado (a) con C.C. N° 11.310.355 de Girardot quien cumplió con los requisitos académicos, disciplinarios y de cumplimiento exigidos por la misma, con las exigencias establecidas en los Reglamentos de la Escuela y con las normas legales; y le otorgó el Diploma N° 1.065 que lo (a) acredita como tal.

En fe de lo anterior se firma la presente acta de grado, en la ciudad de Bogotá a los treinta (30) días del mes de Abril de 1.9 88.

Es fiel copia tomada del original, en lo pertinente.

  
Dr. MANUEL FORERO JIMENEZ  
Secretario General

Manuel Forero Jimenez



# LA PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

PERSONERIA JURIDICA: 1054 74-72 DE DICIEMBRE 1993 - MINCOHERENO

EN ATENCION A QUE

**FERNANDO PARAMO GUALTEROS**  
C.C. 11310355

HA CURSADO TODOS LOS ESTUDIOS Y CUMPLIDO LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA  
UNIVERSIDAD Y LAS DISPOSICIONES LEGALES PARA UN GRADO UNIVERSITARIO

EN LA FACULTAD DE **MEDICINA**

LE OTORGA

EN NOMBRE DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA  
Y POR AUTORIZACION DEL MINISTERIO DE EDUCACION NACIONAL

EL TITULO DE **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

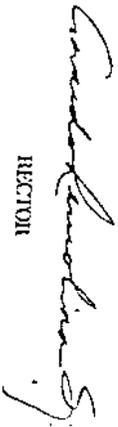
EN FE DE LO CUAL FIRMAMOS Y SELLAMOS ESTE DIPLOMA

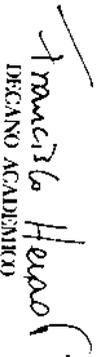
NOSOTROS EL RECTOR LOS DECANOS Y EL SECRETARIO GENERAL DE LA UNIVERSIDAD

EXPEDIDO EN BOGOTA A LOS 19 DIAS DEL MES DE SEPTIEMBRE DEL AÑO 2002



Nº 2591

  
RECTOR

  
DECANO ACADÉMICO

  
SECRETARIO GENERAL

  
DECANO DEL MEDIO UNIVERSITARIO

  
DIRECTOR DE PROGRAMA

  
ASOFAME

# PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE MEDICINA

ACTA DE GRADO N° SG— 4027

En la ciudad de Bogotá el día 19 del mes de septiembre de 2002  
se llevó a cabo el acto de graduación, presidido por el Doctor Jairo H. Cifuentes Madrid  
Vicerrector Académico en el cual la Pontificia Universidad Javeriana, previo el  
juramento reglamentario, confirió el título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

a FERNANDO PARAMO GUALTEROS

identificado (a) con c.c. N° 11'310.355 de ----- quien cumplió con los  
requisitos académicos, las exigencias establecidas en los Reglamentos y las normas legales;  
y le otorgó el Diploma N° 2591 que lo (la) acredita como tal.

La Universidad está autorizada para conferir este título por las normas legales vigentes en Colombia.

En fe de lo anterior se firma la presente Acta de Grado, en Bogotá el 19  
de septiembre de 2002

Firmada por

GERARDO REMOLINA V., S.J.

Rector

JAIME BERNAL E., S.J.

Secretario General

FRANCISCO HENAO P.

Decano

Es fiel copia tomada del original, en lo pertinente.

Santa Fe de Bogotá, D.C. 19 de septiembre de 2002



Jaime Bernal E.  
Secretario General

**La Fundación INSIMED**  
**CERTIFICA QUE:**  
**FERNANDO PARAMO GUALTEROS**

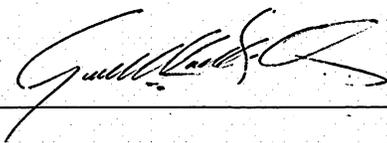
C.C. No. 11310355

Ha participado en el curso de:

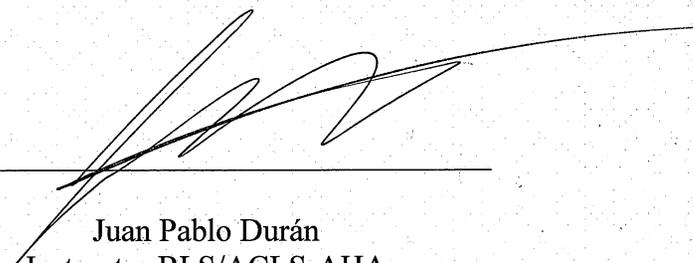
**ADVANCED CARDIAC LIFE SUPPORT (ACLS)**

Realizado en la Fundación INSIMED el día 16 de Septiembre de 2018, con una intensidad de 36 horas Teórico Prácticas.

Bogotá, D.C.



Guillermo Ortiz M.D.  
Director Ejecutivo Fundación INSIMED  
Fellow en Simulación Clínica –  
Center For Medical Simulation



Juan Pablo Durán  
Instructor BLS/ACLS-AHA  
Faculty INSIMED

**LA DIRECCIÓN DE GESTIÓN DEL TALENTO HUMANO  
PROCESO DE CAPACITACIÓN  
SUBRED INTEGRADA DE SERVICIOS DE SALUD NORTE E.S.E.**

Informa que:

**FERNANDO PARAMO GUALTEROS  
CC. 11310355**

Realizó el Curso de Atención Integral a Víctimas de Violencia Sexual  
Bogotá D.C. julio de 2018



**BOGOTÁ  
MEJOR  
PARA TODOS**

Dirección Gestión del Talento Humano



Secretaría de Salud  
Subred Integrada de Servicios de Salud  
**Norte E.S.E.**