

**XXVIII**

Congreso Nacional  
de la Sociedad Española  
de Medicina Interna

XII Congreso Catalano-Balear  
de Medicina Interna



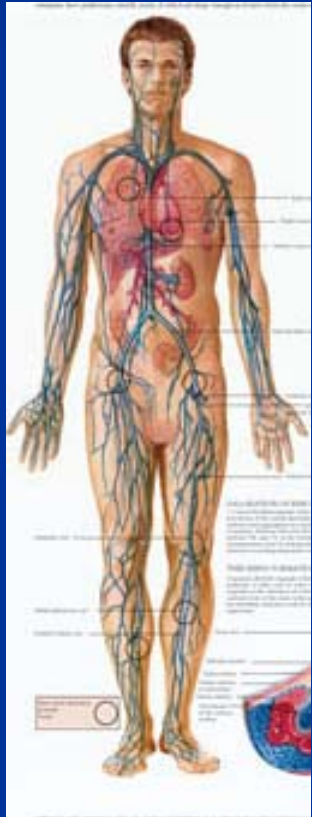
ETV:  
PREDICCIÓN DE  
RIESGO DE  
SANGRADO MAYOR  
DURANTE EL  
TRATAMIENTO  
ANTICOAGULANTE

21-24 de noviembre de 2007

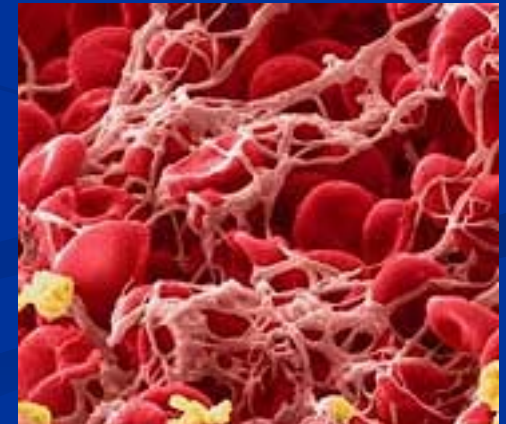
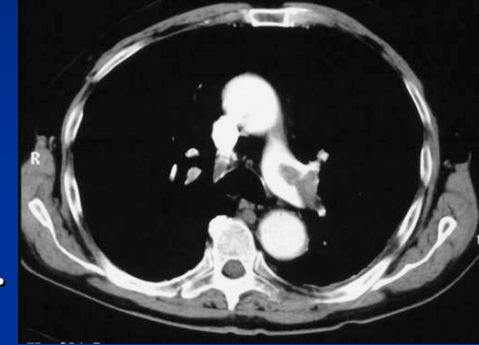
Dra. Nuria Ruiz-Giménez Arrieta. Sº de Medicina Interna. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

# Introducción

- España : 600.000 pacientes con terapia anticoagulante (TAC) por diferentes enfermedades cardiovasculares (1,5% de población general).



- La Enfermedad tromboembólica (ETV)
  - 75.000 personas con TAC por ETEV (2001).
  - 3ª indicación de TAC.
  - Es segura y eficaz prevención de ETEV recurrente pero no está exenta de riesgos.
- Principal complicación: la hemorragia.

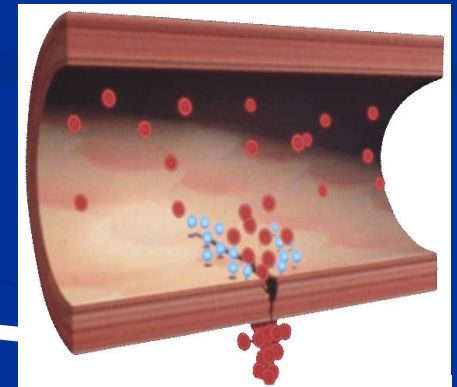


# Valoración de Riesgos/Beneficios

Balanza entre el riesgo de ETEV recurrente sin TAC y el riesgos de hemorragia grave con TAC.



**ETE V recurrente**



**Hemorragia grave**

# Magnitud del problema

- Incidencia de hemorragia mayor en ETEV:

- 2-3% durante los 3<sup>o</sup>s meses de terapia.

- A largo plazo (AVKs con INR 2-3):

- 10-17% pacientes/año para hemorragias en total

- 2-5% pacientes/año para hemorragia mayor

- Comparación de evolución de ETEV recurrente vs Hemorragia mayor.

- Evolución fatal (% casos-fatales):

- 10% de las hemorragias mayores frente

- 2-15% en ETEV recurrente.



● Las consecuencias de un sangrado mayor pueden llegar a ser más graves que las consecuencias de un episodio de ETEV recurrente

Clinical Impact of Bleeding in Patients Taking Oral Anticoagulant Therapy for Venous Thromboembolism

A Meta-Analysis

Lori-Ann Linkins, MD, FRCP(C); Peter T. Choi, MD, MSc, FRCP(C); and James D. Douketis, MD, FRCP(C)

*Ann Intern Med.* 2003;139:893-900.

*Clive Kearon. Circulation. 2004;110:1-10-1-18*

*Linkins LA. a meta-analysis. Ann Intern Med 2003 ;139(11):893-900*

# Nuestra experiencia: datos del RIETE

JUNIO 2007



19.274 pacientes  
RIETE

1.133 hemorragias  
**6.4%**

469 H. mayores  
**2.5%**

115 mueren por  
la hemorragia  
**0.6%**

Seguimiento:  
3<sup>o</sup>s meses de terapia

El 24% (14-29) de los pacientes con ETEV que sufrieron una hemorragia mayor por la anticoagulación fallecieron a causa de la misma.

# Localizaciones de Hemorragias Mayor

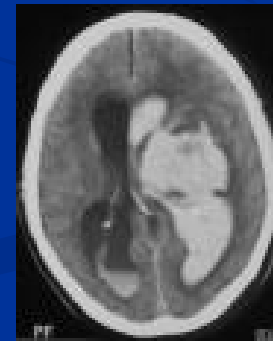
## ■ Localizaciones más frecuentes:

- H. Gastrointestinal: 30%
- H. Tracto genitourinario: 20% (lesión oculta 80% casos )
- H. Musculares: 12%



## ■ Localizaciones con mayor compromiso vital:

- H. Intracraneal: 6-10%. Fallecen el 30-60%.
- H. Retroperitoneal: 2-3%. Fallecen el 15-28%.
- H. Gastrointestinal. Fallecen 15%



**La hemorragia no es  
infrecuente y puede  
comprometer la vida**

# ¿Cómo podemos reducir la incidencia de hemorragia asociada a la TAC?

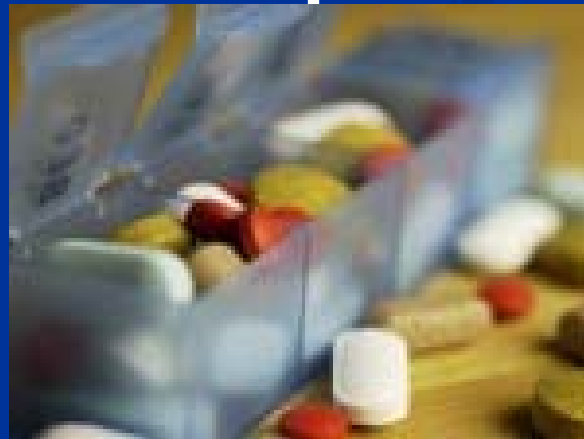
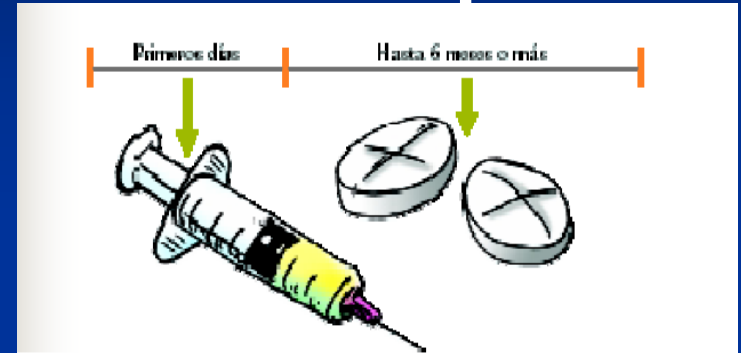
- Identificación de factores de riesgo de sangrado
- Escalas de predicción de sangrado.
- Medidas de prevención adicionales.



# ¿Cómo podemos reducir la incidencia de hemorragia asociada a la TAC?

- **Identificación de factores de riesgo de sangrado**
  - Escalas de predicción de sangrado.
  - Medidas de prevención adicionales.

# Factores de riesgo de sangrado



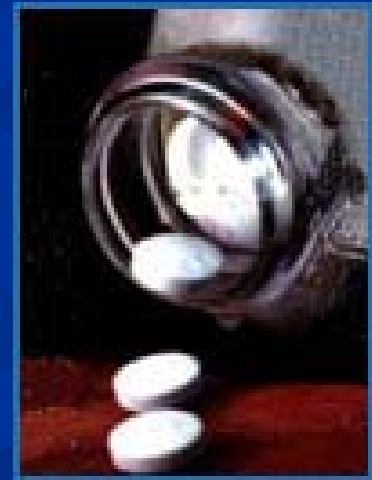
# Características clínicas que inducen sangrado en paciente con heparinas:

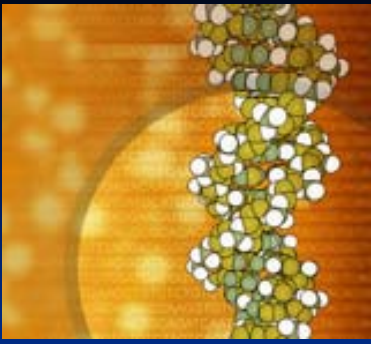
- Cirugía reciente (<2 meses)
- Traumatismos reciente.
- Anormalidades hemostásicas.
- Lesiones patológicas ocultas (úlceras pépticas, neoplasia....)
- Edad avanzada
- Insuficiencia renal.
- Sexo femenino.
- Anemia



# Características clínicas que inducen sangrado en paciente con anticoagulantes orales (AVKs):

- Edad avanzada
- Insuficiencia renal crónica
- Neoplasia
- Historia de hemorragia previa
- Enfermedad cerebrovascular
- Anemia severa
- Hipertensión arterial severa (PAS >180 o PAD >100 mmHg)
- Alcoholismo crónico, insuficiencia hepática.
- Sexo femenino
- Raza asiática....





# FR sangrado dependientes del paciente: Factores hereditarios

- **Pacientes con mayor sensibilidad a los antagonistas de Vit K:**
  - **Portadores de variante genética de la isoenzima CYP2C9(Citocromo P450)**
    - **tienen más inestabilidad del INR, tardan en alcanzar dosis estable**
    - **6 veces más riesgo de INR >4 y**
    - **4 veces más de sufrir una hemorragia mayor.**
  - **Variaciones genéticas en la Vitamina K etopoxido reductasa (VKORC1)-  
asociado a mayor variabilidad en dosis del AVKs. Asiáticos.**

*Higashi MK, et al. JAMA 2002;287,1690-1698*

*Aithal GP. Lancet 99:353:717-9.*

*D`Andrea et. Al. Blood 2005; 105:645*

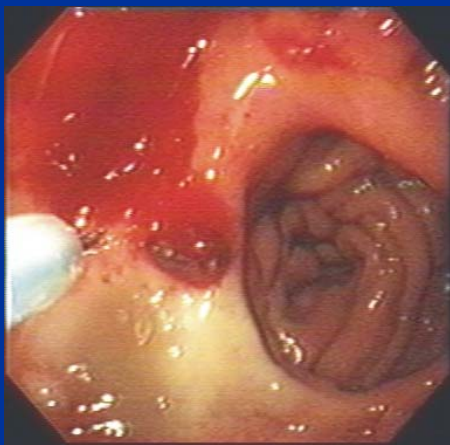
# Uso concomitante de medicamentos

- Antinflamatorios no esteroides y aspirina:

- Alargan el INR, erosiones gástricas, interfieren función plaquetaria.
- Estudio Kniff Dutmer 2003- Aumentan el riesgo de hemorragia GI

especialmente:

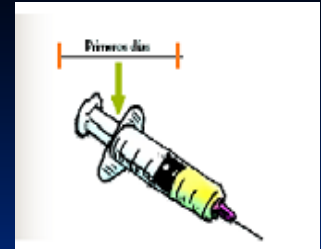
- Edad avanzada (hemorragia GI)
- ACO con INR >4
- AINES no selectivos (COX-2 no interfieren plaquetas)
- Uso de AINEs más de 1 mes.



- Uso de trombolíticos y antagonistas glicoproteínas IIb/IIIa- Hemorragia inducida por Heparina (estudios de angioplastia coronaria)

# FR dependientes de la TAC

## Heparinas



Riesgo de hemorragia relacionado con:

- Dosis de HNF:



- Escasa evidencia. No estudios para comparan dosis HNF.
- Más relación con presencia de FR clínicos que con excesiva prolongación de APTT (>2.5 control).

- Método de administración HNF:



- Mayor con HNF IV intermitente vs perfusión IV continua o la sbc.
- Duración de la terapia con Heparinas:
  - similar riesgo de sangrado entre regímenes de 5 días vs 10 días

Quinlan DL. Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2004; 140(3): 175-83

Levine MN. the Seventh ACCP Conference. *Chest*. 2004 Sep;126(3 Suppl):287S-310S

# FR dependientes de la Terapia Heparinas II

- Riesgo de hemorragias según el tipo de TAC:

o **Terapia inicial: HNF vs HBPM:**

En general HBPM se asocian a menos hemorragias que HNF (1), si bien en otros estudios no fue significativa (2).

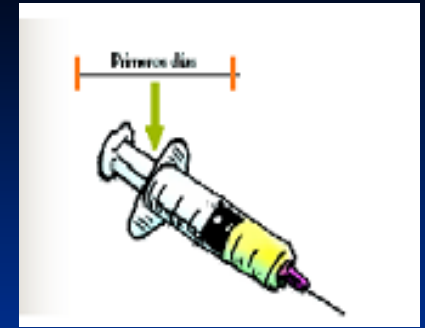
o **Terapia de mantenimiento HBPM vs AVKs:**

Tendencia NS a menos hemorragias con HBPM a largo plazo.

- Efecto HBPM (nivel antiFXa):

-escasa correlación con sangrado o de trombosis

- Diferentes HBPM (3): escasa evidencia. Diferencias no significativas.



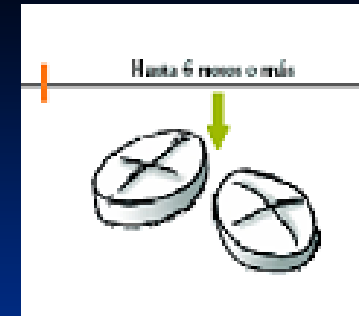
1. Van Dongen. Cochrane review. <http://www.uptodate-software.com> 2004

2. Quinlan et al. Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2004

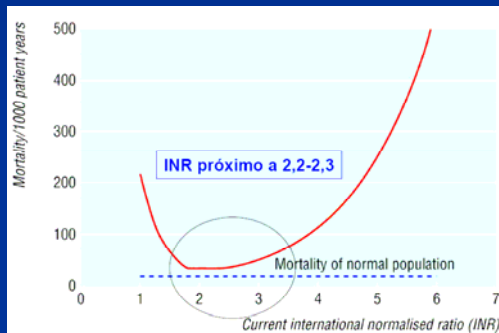
3. Wells. *Arch Intern Med* 2005



# FR dependientes de la Terapia AVKs

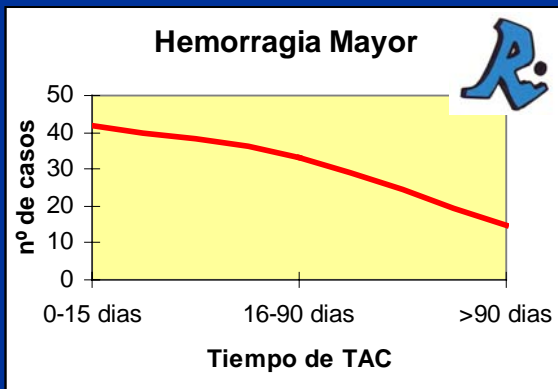


## ■ Intensidad del efecto anticoagulante (efecto $INR > 3$ ).



- Factor más importante para hemorragia intracraneal y mortal (con dramático crecimiento con  $INR > 4$ )

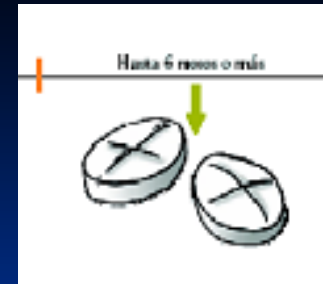
## ■ Duración de la terapia



- Mayor sangrado al inicio de terapia (X 10 en el 1º mes)
- No DS en regímenes de 3,6, 12 meses
- Aumento considerable si se prolonga durante 2-4 años.

# FR dependientes de la Terapia

## AVKs II



- Fluctuación del efecto anticoagulante (inestabilidad del INR).

- Independiente de la media de INR
- está relacionado con factores como:

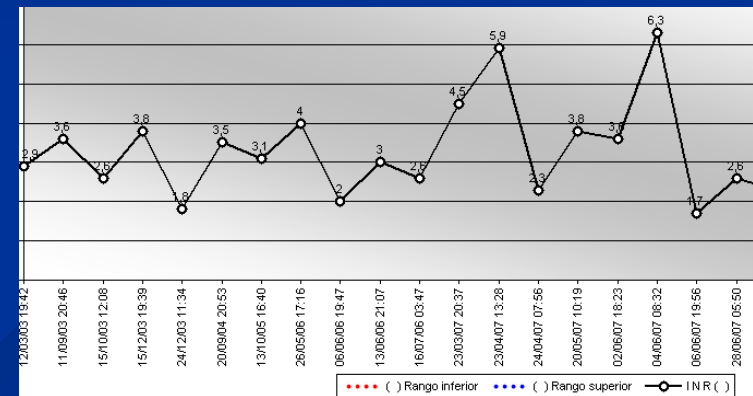
- Pobre control,

- Educación al paciente,

- Interacción con medicamentos, dietas, modificaciones estilo vida

- Aparición de enfermedades intercurrentes.

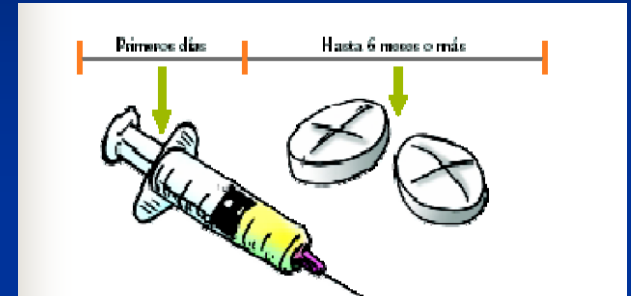
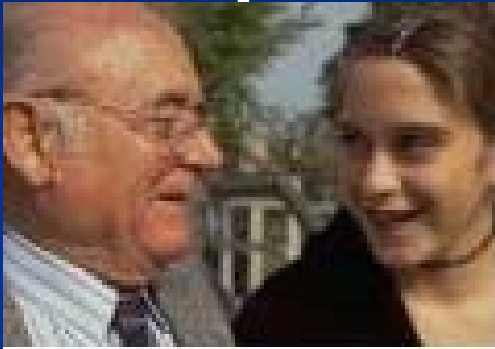
- No diferencias entre los diferentes tipos AVKs



# ¿Cómo podemos reducir la incidencia de hemorragia asociada a la TAC?

- Identificación de factores de riesgo de sangrado
- **Escalas de predicción de sangrado.**
- Medidas de prevención adicionales.

# Factores de riesgo de sangrado



Escalas de riesgo de sangrado  
ERS

Paciente de alto riesgo de sangrar

# ERS clásicas

Varias descritas en literatura:

- **”Outpatient bleeding risk index” ( Landerfeld 1989, Beyth 1998).**

- ERC derivado de muestra de 562 de pacientes ambulatorios con TAO.
- Incluye diferentes indicaciones para TAO.
- 4 Factores predictores de sangrado

Criteria (Beyth et al. <sup>44</sup> )	Points awarded
Age $\geq$ 65	1
Stroke	1
Gastrointestinal bleed	1
One or more of: Myocardial infarction Haematocrit < 30% Creatinine > 1.5 Diabetes	1
Low risk	0
Medium risk	1-2
High risk	3-4

- **Modelo Kuijer (1999): En población con ETEV (n= 780)**

- Propone una ecuación matemática que computa el riesgo individual.

$$\text{Riesgo} = (1.6 \times \text{edad} > 60 \text{ años}) + (1.3 \times \text{sexo femenino}) + (2.2 \times \text{neoplasia})$$

# Limitaciones de las ERS clásicas

- Derivadas de estudios de pequeño tamaño muestral.
- No incluyen otros factores predictores de sangrado.
- Validarlo en otras poblaciones con diferentes resultados (Wells 2003, Aspinall 2005, Shireman 2006): fracasan en la reproductividad de la predicción de variables y la escala en sí misma.

• La pérdida de discriminación en los diferentes estudios apoya la necesidad de desarrollar ERS en las diferentes poblaciones anticoaguladas.

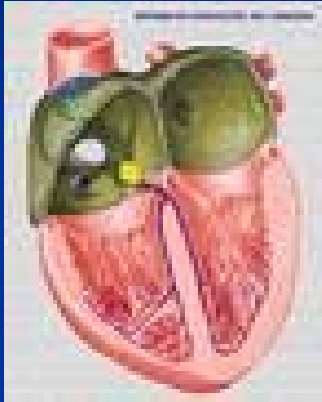
The risk of bleeding with warfarin: A systematic review and performance analysis of clinical prediction rules

Karen Dahri, Peter Loewen

Vancouver: Coastal Health/Providence Health Care Pharmacy Services, Vancouver, British Columbia, Canada; Faculty of Pharmaceutical

# ERS contemporáneas

- En población anciana con TAC por Fibrilación Auricular:

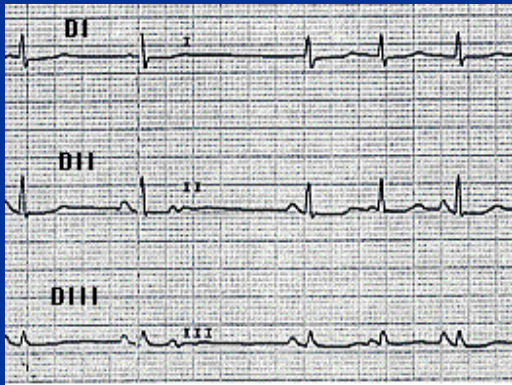


From [American Heart Journal](#)

## Clinical Classification Schemes for Predicting Hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)

Posted 03/16/2006

Brian F. Gage, MD, MSc; Yan Yan, MD, PhD; Paul E. Milligan, RPh; Amy D. Waterman, PhD; Robert Culverhouse, PhD; Michael W. Rich, MD; Martha J. Radford, MD  
[Author Information](#)



## Development of a Contemporary Bleeding Risk Model for Elderly Warfarin Recipients\*

Theresa I Shireman; Jonathan D Mahnken; Patricia A Howard; Timothy F Kresowik...  
*Chest*; Nov 2006; 130, 5; Health & Medical Complete  
pg. 1390

- Son necesarios estudios prospectivos para validarlas.

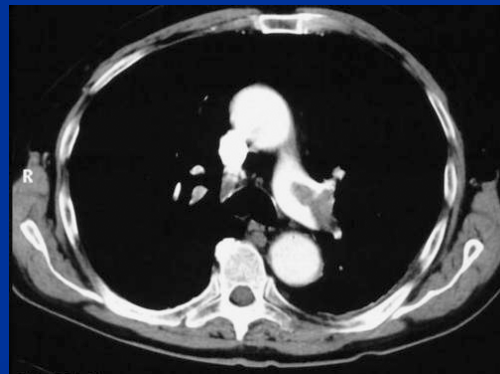
*Kakar P. Chest 2006;130:1296.*

*Shireman Chest 2006; 130: 1390-1396*

*Gage Am J Heart 2006;151(3):713-9*



Elaboración de una escala de predicción  
de riesgo de hemorragia mayor en  
población con ETEV







# ERS del grupo RIETE

- Situación ideal:
  - Gran tamaño muestral (n= 14.529)
  - Población ETEV confirmada
  - Manejo de práctica diaria con seguimiento prospectivo de 3 meses.
  
- Diseño del estudio:
  - Elaboración de ERS para hemorragia mayor a partir de variables clínico analíticas fácilmente obtenibles antes de iniciar la TAC en muestra aleatoria de 9756 pacientes.
  - Validación de ERS en muestra de otros 4773 pacientes.
  - Comparación con la ERS clásica de Kuijer.



# ERS del grupo RIETE

## Análisis multivariante de regresión logística

### Factores de riesgo de hemorragia mayor independientes

	b	Odds ratio (95% CI)	Valor p	Punto
Insuficiencia renal	0.860	2.4 (1.8-3.1)	<0.001	2
Sangrado previo reciente	0.797	2.2 (1.3-3.8)	0.003	2
Cancer	0.722	2.1 (1.6-2.7)	<0.001	2
Anemia	0.702	2.0 (1.5-2.6)	<0.001	2
Edad > 75 años	0.501	1.6 (1.3-2.1)	<0.001	1
TEP sintomático	0.345	1.4 (1.1-1.8)	0.009	1

Cohorte de derivación= 9756 pacientes

# ERS del grupo RIETE



## ESCALA DE PREDICCIÓN DE SANGRADO E TEV

¿PRESENTA ALGUN  
FACTOR DE SANGRADO?



I. RENAL

2

SANGRADO PREVIO

2

CÁNCER

2

ANEMIA

2

EDAD > 75

1

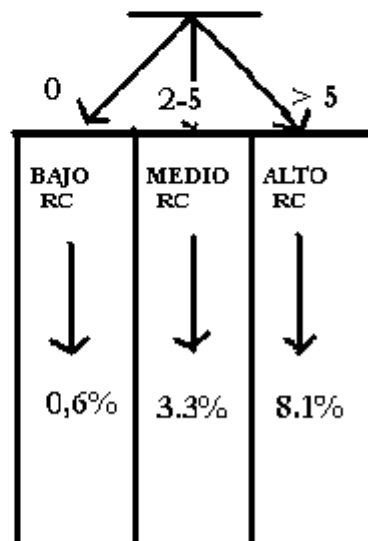
TEP SINTOMÁTICO

1

SUMALOS PUNTOS  
DE LOS FR:

CLASIFICA A TU  
PACIENTE:

RIESGO ESTIMADO DE  
SANGRADO MAYOR CON  
TERAPIA  
ANTICOAGULANTE:



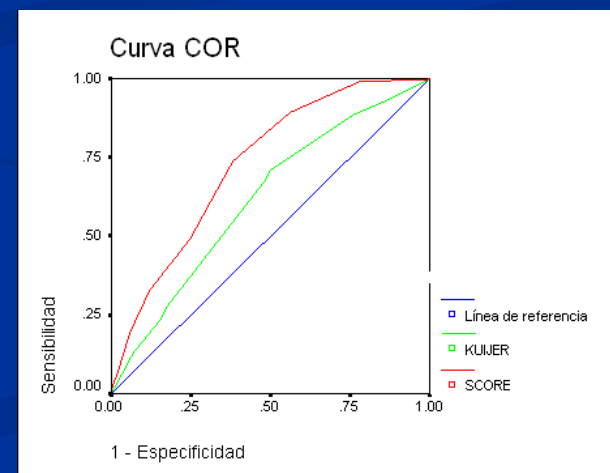


# Aplicación del ERS- Fase de validación

	(%)	<u>Hemorragia mayor*</u>	<u>Hemorragia fatal*</u>
Riesgo bajo	45%	0.8%	3.8 %
Riesgo moderado	46%	3.3%	21%
Riesgo alto	7.3%	7.7%	40%

*\*Diferencias estadísticamente significativa y con tendencia lineal (  $p < 0.0001$  ).*

- Compararlo con los clásicos: mayor poder discriminativo.



Curva ROC modelo RIETE: 0,73 ( 0,68-0,76)

Curva ROC modelo Kuijer: 0,61 ( 0,56-0,66)

Cohorte de validación= 4773 pacientes

# Riesgo de padecer un sangrado mayor



Paciente con los 6 factores de riesgo (10p):



**12 %**

Paciente con ningún factor de riesgo:

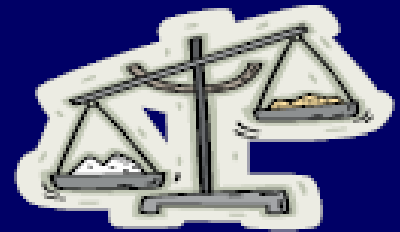


**0.1 %**



# Utilidad clínica de nuestra ERS

- Nuestra ERS estratifica a los pacientes en grupos de riesgo de sangrado de forma sencilla con la combinación de 6 variables clínico-analíticas obtenidas antes de iniciar la terapia.
- Limitaciones:
  - El riesgo de sangrado puede verse modificado durante el curso de la TAC donde aparecen otros factores de riesgo (nivel INR, fluctuaciones, ...).
- Identifica pacientes de alto riesgo de sangrado al inicio de TAC.
- Útil en la toma de decisiones:
  - sopesar el riesgo-beneficio de la terapia y su duración.
  - añadir medidas preventivas adicionales.



# ¿Cómo podemos reducir la incidencia de hemorragia?

- Identificación de factores de riesgo de sangrado
- Escalas de estratificación de riesgo
- **Medidas de prevención adicionales.**

# En los pacientes de alto riesgo de sangrado: Control estrecho de TAC

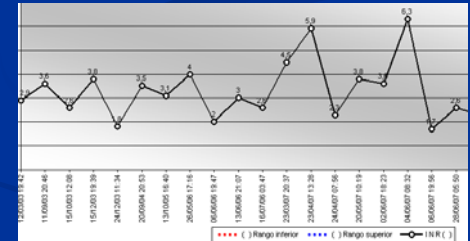
- Una mejora en el control de la TAC reduce eventos hemorrágicos y trombóticos.

- Para mejorar la seguridad y efectividad de la TAO deben:

- Conseguir correcta intensidad (INR 2-3).
- Minimizar las fluctuaciones del INR.



- En la actualidad pacientes anticoagulados a largo plazo tienen INR fuera del rango terapéutico en más de 1/3 del tiempo.



- Diferentes estrategias de control (monitorización y ajuste)



- No consenso sobre cual es la más idónea.
- Nueva modalidad autocontrol y autoajuste en pacientes entrenados seleccionados mejora el riesgo de hemorragia tras 6 meses de TAC.

*Beyth. Ann Intern Med. 2000;133:687-695*

*Natalie Oake, CMAJ • May 22, 2007; 176*

*Meta-analysis. Heneghan C. Lancet 2006;367:404-411.*



En los pacientes de alto riesgo de sangrado:  
**Extremar precaución sobre F. modificables:**

- ✓ **Paciente con heparinas:**
  - Evitar exploraciones o procedimientos invasivos. Suprimirla horas previas y posteriores.
- ✓ **Pacientes con AVKs:**

**¿Puede alguno de los fármacos del paciente interferir en el control de TAC?**

- Evitar la polifarmacia: un tercio de pacientes tienen co-prescrito algún fármaco que potencialmente interacciona con AVKs.
- Evitar uso concomitante de AAS-AINES
- Precaución con enfermedades intercurrentes
- Uso de sistemas de alertas electrónicas.



## En los pacientes de alto riesgo de sangrado: Conocimiento y Revisión periódica

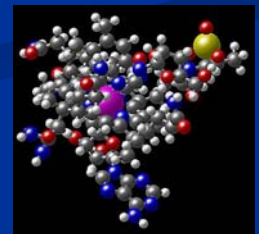
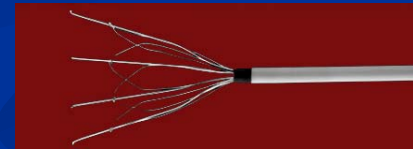
- ✓ Un rápido reconocimiento y manejo del sangrado puede reducir la morbi-mortalidad asociada a la misma.
- ✓ Educación más exhaustiva al paciente:
  - Un mejor conocimiento y comprensión de TAC mejora el control de TAC.
  - Proporcionarle instrucciones orales y escritas sobre complicaciones e interacciones con medicamentos, dietas u otras sustancias.
- ✓ Revisar periódicamente la indicación crónica de TAC.



En los pacientes de alto riesgo de sangrado:

## Otras posibles intervenciones...

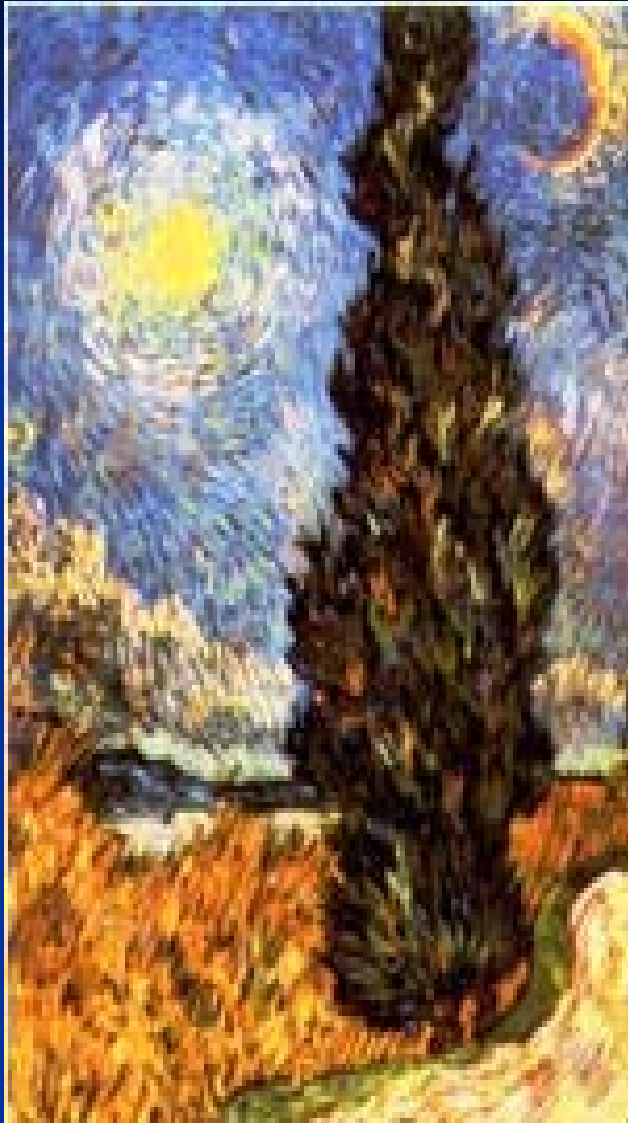
- ¿ Podemos acortar la duración de la TAC sin riesgo de ETEV?
- ¿ Disminuimos la dosis de TAC (INR 1.5-2)?
- ¿ Les podemos ofrecer otras alternativas (pej. filtro de cava)?
- ¿ Son candidatos a los nuevos anticoagulantes?
- ¿ Sería útil pruebas farmacogenéticas que determinen el metabolismo hepático de AVKs como genotipar el CYP2C9 al inicio de la TAC para reducir sangrados ?



...pendientes de evaluación y discusión.

# Conclusiones

- La hemorragia no es infrecuente y puede comprometer la vida.
- Podemos reducir la incidencia y gravedad de las hemorragias inducida por anticoagulantes.
- Las ERS podrían ser utilizadas en la toma de decisiones en conjunto con otras valoraciones como el riesgo de trombosis, estado funcional o cognitivo del sujeto, la probabilidad del acuerdo con la terapia y la preferencia personal.
- A los pacientes de alto riesgo de sangrado podemos ofrecerles diversas medidas de prevención adicionales: monitorización más exhaustiva y revisión periódica de riesgos/beneficios de la indicación crónica de TAC.
- En próximos años la farmacogenética, la disponibilidad de nuevos fármacos y nuevos estudios con este subgrupo podrían ayudar al mejor manejo del problema.



Muchas gracias  
por su  
atención