



Efecto de los nuevos anticoagulantes orales en la epistaxis. Asistencia otorrinolaringológica no hospitalaria

Effect of new oral anticoagulants on epistaxis. Non-hospitalary otorrhinolaryngologic attendance.

Francisco Javier García-Callejo, Isabel López-Sánchez, Natsuki Oishi, Rosa María Reboll-Ferrer, Álvaro Sánchez-Jiménez, Mar Arribas-Graullera

Resumen

OBJETIVO: Evaluar las tendencias en la actuación en individuos anticoagulados que consultan en atención especializada extrahospitalaria por epistaxis, con insistencia en los nuevos anticoagulantes no dependientes de vitamina K.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal, efectuado entre julio de 2010 y junio de 2018, en el que se revisó la información retrospectiva epidemiológica, clínica, de laboratorio y de actitud terapéutica, de individuos que acudieron a visita del otorrinolaringólogo sin requerimientos hospitalarios. Se calculó el volumen de visitas/paciente y la cuantificación de epistaxis en anticoagulados con acenocumarol o con los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, apixabán y rivaroxabán).

RESULTADOS: En el periodo estudiado 513 pacientes (93 con acenocumarol y 56 con nuevos anticoagulantes) efectuaron 715 visitas. Las efectuadas con acenocumarol disminuyeron significativamente según la recta de regresión $y = -9048x + 22,071$, con indicador visita/paciente estabilizado entre 1.53 y 1.55. Entre los anticoagulados con anticoagulantes no dependientes de vitamina K este indicador ascendió de 1 a 2.63, con volumen de visitas que progresó de forma estadísticamente significativa. La intensidad clínica de la epistaxis en la visita del anticoagulado con anticoagulantes no dependientes de vitamina K fue significativamente superior al acenocumarol en todas las escalas estudiadas.

CONCLUSIONES: La introducción de anticoagulantes no dependientes de vitamina K ha reducido el volumen de sujetos con epistaxis, pero sus visitas han aumentado, precisando mayor número de actuaciones en ellos.

PALABRAS CLAVE: Epistaxis; anticoagulantes orales; dabigatrán; apixabán; rivaroxabán.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate trends about management on anticoagulated outpatients consulting for epistaxis at non-hospitalary otorhinolaryngological attendance, specially on the new non-antivitamin K anticoagulants (NAVK).

PATIENT AND METHOD: A retrospective, observational, descriptive, transversal study was done from July 2010 and June 2018 in which retrospective data about epidemiologic, clinical and laboratory findings were studied on individuals presenting epistaxis derived from Primary Health needing ENT aid but querying no hospital assistance. We measured the visits/patient ratio and the number of acute crisis of epistaxis on anticoagulated subjects with acenocumarol or new anticoagulants (dabigatran, apixaban and rivaroxaban).

RESULTS: In the study period 513 patients (93 with acenocumarol and 56 with new NAVK anticoagulants) were encountered to be visited 715 times. People under acenocumarol effect decreased significantly following a regression equation $y = -9048x + 22,071$, with a ratio visit/patient ratio continuously in 1.53-1.55. Among individuals submitted to NAVK anticoagulants, this ratio expressed an increase from 1 to 2.63, and the volume of visits also grew up in a statistically significant link. The clinical severity of epistaxis

Servicio de Otorrinolaringología, Centro de Salud Integrado de Torrente y Consorcio-Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Recibido: 25 de septiembre 2018

Aceptado: 9 de noviembre 2018

Correspondencia

Francisco Javier García Callejo
jgarciacall@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

García-Callejo FJ, López-Sánchez I, Oishi N, Reboll-Ferrer RM y col. Efecto de los nuevos anticoagulantes orales en la epistaxis. Asistencia otorrinolaringológica no hospitalaria. An Orl Mex. 2018 octubre-diciembre;63(4):136-149.



in the visits of patients with NAVK anticoagulants was significantly higher than in the acenocumarol group as well, for every studied score.

CONCLUSION: The introduction of NAVK anticoagulants has reduced the amount of patients suffering epistaxis comparing to acenocumarol, but their dates number have raised, needing more procedures to develop on them.

KEYWORDS: Epistaxis; Oral anticoagulants; Dabigatran; Apixaban; Rivaroxaban.

ANTECEDENTES

La obtención de un estado de hipocoagulabilidad óptimo para prevención primaria y secundaria en la enfermedad tromboembólica ha cobrado una nueva dimensión en España con la introducción en 2011 de nuevos agentes, sin efecto farmacodinámico en la vitamina K. Hasta entonces y durante décadas este papel ha dependido casi exclusivamente del acenocumarol. Éste inicia su efecto a las 48-72 horas de su administración por antagonismo sobre la vitamina K, su margen terapéutico es estrecho. Requiere vigilancia periódica para mantener niveles razonables de seguridad y eficacia,¹ y muestra elevada tasa de interacciones con otros fármacos, alimentos, alcohol, trastornos metabólicos o enfermedades intercurrentes.²

El mejorado conocimiento de la actividad de la vía extrínseca ha permitido diseñar pruebas de coagulación más específicas, expresadas en forma de ratio normalizado internacional o INR. En la práctica habitual el acenocumarol sigue estando implicado en gran número de ingresos hospitalarios, complicaciones hemorrágicas urgentes y consultas en atención primaria y especializada ambulatoria, donde la epistaxis cobra un papel predominante.³

Las indicaciones con las que los nuevos anticoagulantes orales no antivitamina K (NAVK)

han sido aceptados para su administración por la Agencia Española del Medicamento se limitan actualmente a la prevención del accidente cerebrovascular de origen cardiogénico –fibrilación auricular no valvular– y de la enfermedad tromboembólica venosa posoperatoria. Rivaroxabán y apixabán son inhibidores directos del factor Xa, mientras que dabigatrán etexilato, cuyo metabolito activo se activa por esterasas, lo es de la trombina. Cada uno de estos fármacos se prescriben a dosis fijas, pero tienen propiedades farmacológicas diferentes, que permiten su manejo eficaz en la práctica clínica sin necesidad de vigilar los niveles terapéuticos. Aún se plantean retos y cuestiones no clarificadas, como su manejo pre y perioperatorio, los procedimientos invasivos, la anestesia neuroaxial, la reversión urgente y, sobre todo, el evento hemorrágico no deseado.^{4,6}

Algunas publicaciones advierten de las características de las epistaxis en pacientes anticoagulados con anticoagulantes orales no antivitamina K, concluyendo en su control más costoso, en función de la ausencia de pruebas de laboratorio que vigilen su actividad y la imposibilidad de acelerar su inactivación. Ello genera la necesidad de más procedimientos y más agresivos, para asistir epistaxis bajo estas terapias a nivel hospitalario. Musgrave identificó 29 artículos de 3815 revisados en PubMed y la plataforma Cochrane, en relación con epistaxis

y agentes antitrombóticos. La tendencia es la reducción en la incidencia de estos episodios hemorrágicos, pero los regímenes posológicos ofertados resultan empíricos e inciertos.⁷

El objetivo de este estudio es verificar si la aparición de los nuevos anticoagulantes ha generado modificaciones en las tendencias y características asistenciales ambulatorias al especialista en Otorrinolaringología.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal, en el que se registraron los pacientes consultados por epistaxis en el Centro de Especialidades de Torreón (la atención ambulatoria especializada ofreció un volumen de 148,796 individuos empadronados en nueve núcleos poblacionales) por especialistas en Otorrinolaringología, entre julio de 2010 y junio de 2018. La actitud de los facultativos participantes fue intervencionista y sujeta a protocolos de actuación en la materia.

Esta revisión incluyó las asistencias con insistencia de las mismas a la actitud terapéutica en las visitas efectuadas, la eventual asociación de tratamiento anticoagulante o antiagregante, el volumen de visitas en un mismo paciente, las necesidades específicas para los casos que debieron acudir a urgencias hospitalarias, e intensidad del evento según escalas documentadas por la Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia (ISTH) y el Comité Científico y de Estandarización (SCC), de intensidad de la epistaxis de Katsanis⁸ y de riesgo hemorrágico y trombótico en anticoagulantes orales HAS-BLED (**Cuadro 1**).

Se anotó igualmente la posología del tratamiento anticoagulante oral cuando ésta existió, enfocando este dato a la determinación del INR sobre el tiempo de protrombina o Trombotest en sus

centros médicos de vigilancia o extracciones de sangre en nuestro centro o jerarquizados. Dabigatrán se administró a dosis de 220-300 mg cada 12 horas, rivaroxabán a dosis de 10-20 mg/día y apixabán a dosis de 2.5 mg cada 12 horas. Las indicaciones de los mismos fue la prevención primaria o secundaria de ictus ante fibrilación auricular no valvular, el tromboembolismo pulmonar o la profilaxis antitrombótica tras cirugía ortopédica. Se consideró si hubo toma de agentes antiagregantes.

No existieron criterios de exclusión en el seguimiento, al tratarse de un estudio observacional e intervencionista en las visitas, de manera que cualquier consulta ya pertenecía intrínsecamente al volumen muestral al emitirse el diagnóstico desde la base de datos de la hoja de historia clínica que proporciona el programa Abucasis (epistaxis, hemorragia nasal).

Se buscaron tendencias mediante la elaboración de ecuaciones de rectas de regresión lineal, elaboradas con los datos de cada año revisados respecto a severidad de las hemorragias, con obtención del coeficiente de correlación R^2 y cálculo de la pendiente de las mismas como indicador de incrementos o descensos entre visitas por epistaxis. La hipótesis nula de la relación entre dos variables cuantitativas supone que la recta de regresión en la población es horizontal, es decir, su pendiente tiende a 0, por tanto, la prueba de independencia se basó en estudiar la fluctuación de la pendiente. Cuando la desviación fue demasiado grande para poder ser explicada por el error aleatorio del muestreo, se contempló que las variables cuantitativas que se pretendían asociar mostraban relación lineal. El valor de la pendiente de la recta de regresión depende de las unidades de medida, por lo que no es posible establecer un límite a partir del que las desviaciones puedan considerarse estadísticamente significativas. Por ello esta prueba de independencia no se realiza en función de la



Cuadro 1. Escalas de puntuación de las epistaxis (continúa en la siguiente columna)

A. Clasificación de la gravedad de los tipos de hemorragia según la ISTH y puntuación de severidad de cada episodio de epistaxis según la tabla de la ISTH/SCC de trastornos hemorrágicos

0	Ausencia de episodios o episodios triviales
1	Episodios aislados en número < 5/año o que han durado < 10 minutos
2	Episodios que han requerido consulta médica
3	Episodios que han precisado taponamiento o cauterización o prescripción de agentes antifibrinolíticos
4	Episodios que han precisado terapia de transfusión de hemoderivados (concentrado de hemáties, plasma o factor VIIa) o desmopresina o han precisado modificación de agentes anticoagulantes

B. Intensidad de la epistaxis según la puntuación de Katsanis

Características	Puntuación
Frecuencia	
5-15/año	0
16-25/año	1
>25/año	2
Duración del episodio	
<5 minutos	0
5-10 minutos	1
>10 minutos	2
Volumen de sangre (episodio)	
<15 cc	0
15-30 cc	1
>30 cc	2
Relación episodio/edad	
<33% de su vida	0
33-66% de su vida	1
>66% de su vida	2
Lateralidad	
Unilateral	0
Bilateral	2

Cuadro 1. Escalas de puntuación de las epistaxis (continuación)

C. Escala HAS-BLED de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico

	Descripción	Puntos
H: <i>Hypertension</i>	Hipertensión no controlada con presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg	1
A: <i>Abnormal kidney and/or liver function</i>	Insuficiencia renal (diálisis crónica, trasplante renal o creatinina plasmática ≥ 2.3 mg/dL) o insuficiencia hepática (cirrosis o datos bioquímicos indicativos de deterioro hepático, bilirrubina total > 2 veces el límite normal, AST-ALT > 3 veces el límite superior normal, etc.)	1-2
S: <i>Stroke</i>	Antecedente de ictus	1
B: <i>Bleeding</i>	Antecedente de sangrado, anemia o predisposición a cualquier manifestación hemorrágica	1
L: <i>Labile INR</i>	INR inestable por excesivo o bajo (< 60% del tiempo dentro del rango terapéutico)	1
E: <i>Elderly</i>	Edad ≥ 65 años	1
D: <i>Drugs and/or alcohol</i>	Medicamentos que afectan la hemostasia (antiagregantes, heparinas, trombolíticos), ingesta de 8 o más bebidas alcohólicas a la semana o ambas situaciones	1-2
Puntuación máxima		9

ISTH: Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia; SCC: Comité Científico y de Estandarización.

pendiente, sino a partir de un índice R, carente de unidades de medida.

Las verificaciones de diferencias estadísticamente significativas se efectuaron con el cálculo de la prueba t de Student para variables cuantitativas entre dos poblaciones de distribución normal mediante el cálculo de media y desviación estándar. Para comparar medias de más de dos

grupos se efectuó la prueba ANOVA. Cuando la variable a estudio se expresó en forma de razón o porcentaje se usó χ^2 para comparación de proporciones. Se consideraron correlaciones con significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.001. Se usó el paquete estadístico SPSS en la verificación de correlaciones y las funciones matemáticas y los gráficos de resolución se desplegaron de la aplicación de datos en Excel para Windows XP.

RESULTADOS

En los ocho años revisados desde la comercialización de los nuevos anticoagulantes orales, el Servicio de Otorrinolaringología del Centro de Especialidades realizó 62,240 visitas en 51,703 pacientes; el crecimiento asistencial medio en este tiempo fue de 17.1% en las visitas y de 11.9% en los pacientes. Se efectuaron 715 visitas por epistaxis de 533 pacientes, con crecimiento asistencial absoluto de 22.9% en visitas y de 33% en pacientes.

Con estos datos se apreció que en los ocho años revisados 10.3% de los pacientes que consultaron al especialista y 11.4% de todas las visitas efectuadas lo fueron por epistaxis. Los pacientes que consultaron anticoagulados con acenocumarol (Sintrom®) supusieron 16.8% de todas las epistaxis y con otros anticoagulantes orales no antivitamina K (NAVK) –dabigatrán (Pradaxa®), apixabán (Eliquis®) o rivaroxabán (Xarelto®)–, 10.5%. En visitas, el volumen por epistaxis debido a acenocumarol fue de 20.1% y el de NAVK de 18%. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas cuando se equipararon como poblaciones muestrales independientes (epistaxis por acenocumarol vs epistaxis por otros anticoagulantes).

La variación asistencial en el grupo de anticoagulados con otros agentes NAVK mostró

incremento en su volumen en pacientes y en visitas, con coeficientes de correlación R de 0.9506 y de 0.9546, respectivamente, valores que mostraron significación estadística con $p < 0.001$. En esta variación interanual se detectó descenso asistencial en epistaxis por acenocumarol, estabilidad con antiagregantes plaquetarios e incremento de pacientes y visitas en el grupo sin terapias hemostáticas (**Cuadro 2**).

Las visitas realizadas por paciente tuvieron variaciones significativas reflejadas en la **Figura 1**. Se observó una relación visita/paciente de 1.20 en todo el volumen muestral asistido, que ascendió a 1.34 cuando sólo se consideraron los sujetos atendidos por epistaxis. Entre los sujetos anticoagulados, la relación visita/paciente por epistaxis con acenocumarol se mantuvo en los años revisados, con valores medios en 1.54 ± 0.33 frente a 2.30 ± 1.61 entre tratados con NAVK, diferencia que resultó estadísticamente significativa. El **Cuadro 2** refleja, además, las relaciones visita/paciente en todos los subgrupos con epistaxis. La tendencia al incremento en las visitas/paciente entre anticoagulados con NAVK fue la más llamativa de los cuatro grupos de sujetos con epistaxis estudiados.

Con la introducción de los medicamentos anti-factor Xa y antifactor IIa en 2011 se observaron dos tendencias peculiares en la intensidad de la hemorragia nasal en los casos asistidos según se hubieran sometido a anticoagulación con acenocumarol u otros agentes NAVK, de acuerdo con las tres escalas de puntuación usadas y cuyos resultados se muestran en el **Cuadro 3**.

Respecto a la severidad de la hemorragia medida con la tabla de la ISTH/SCC se apreció un incremento estadísticamente significativo en pacientes y visitas de sujetos anticoagulados con agentes NAVK frente a tratados con acenocumarol, con $p < 0.001$.

**Cuadro 2.** Volumen muestral interanual de pacientes y visitas en todo el grupo de sujetos que consultaron por epistaxis

Pacientes	Anticoagulados con acenocumarol	Anticoagulados con NAVK	Antiagregados	Sin terapias
2010-2011	13	1	5	38
2011-2012	12	4	7	44
2012-2013	15	6	5	32
2013-2014	12	8	8	36
2014-2015	9	8	7	46
2015-2016	13	8	8	44
2016-2017	10	10	5	49
2017-2018	9	11	5	45
Total (n = 533)	93	56	50	334
Tendencia	$y = -0.5595x + 14.143$ R = 0.6422	$y = 1.2619x + 1.3214$ R = 0.9506*	$y = -0.0238x + 6.3571$ R = 0.0424	$y = 1.4286x + 35.321$ R = 0.6058
Visitas	Anticoagulados con acenocumarol	Anticoagulados con NAVK	Antiagregados	Sin terapias
2010-2011	20	1	6	42
2011-2012	19	9	10	49
2012-2013	23	13	5	39
2013-2014	18	16	10	41
2014-2015	16	17	10	48
2015-2016	19	19	11	51
2016-2017	15	25	6	54
2017-2018	14	29	9	51
Total (n=715)	144	129	67	375
Tendencia	$y = -0.9048x + 22.071$ R = 0.7569	$y = 2.8333x + 2.25$ R = 0.9546*	$y = 0.2262x + 7.3571$ R = 0.2381	$y = 1.5595x + 39.857$ R = 0.6959
Relación visita/paciente	Anticoagulados con acenocumarol	Anticoagulados con NAVK	Antiagregados	Sin terapias
Media ± DE	1.54 ± 0.33	2.30 ± 1.61*	1.34 ± 0.32	1.12 ± 0.28
Tendencia	$y = -0.0028x + 1.5688$ R = 0.0707	$y = 0.1602x + 1.4108$ R = 0.7817	$y = 0.0519x + 1.1017$ R = 0.5378	$y = -0.0016x + 1.1341$ R = 0.0781

Se incluyen tendencias al alza o decrecimiento mediante las ecuaciones de rectas de regresión lineal y su coeficiente R de correlación, así como la relación visitas/paciente en cada subgrupo y su tendencia. El subgrupo de anticoagulados con NAVK mostró crecimiento significativo en los ocho años de estudio en pacientes, visitas y relación entre ellos.

* $p < 0.001$.

NAVK: anticoagulantes orales no antivitaminas K.

En la escala de Katsanis se detectó mayor valor en el indicador de este parámetro en pacientes y visitas tratados con NAVK, en su puntuación acumulada anual y en el valor medio de las puntuaciones anuales, cuando se comparó frente al grupo anticoagulado con acenocumarol. Estas

diferencias siempre resultaron estadísticamente significativas con $p < 0.001$. Sólo la puntuación media por año entre pacientes tratados con NAVK mostró un coeficiente de correlación que señaló su elevación interanual con significación estadística, con $p < 0.001$.

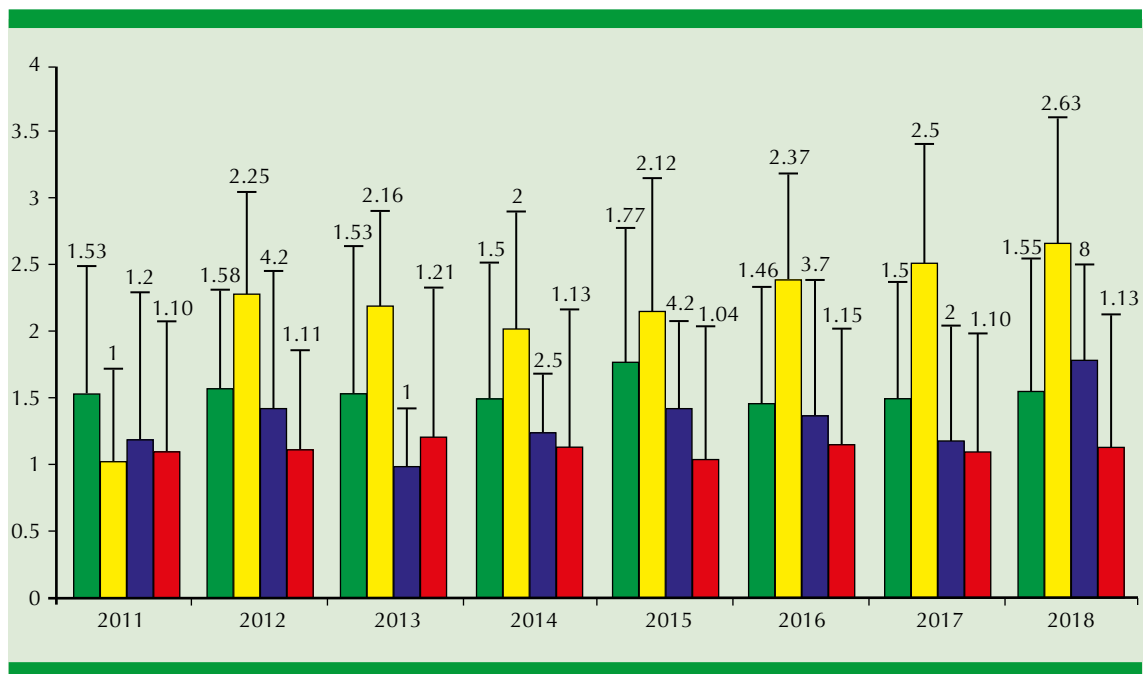


Figura 1. Representación gráfica de la relación visitas/paciente para cada subgrupo de epistaxis –anticoagulados con acenocumarol ■, NAVK ■, antiagregados ■ y sin terapias ■– durante cada año de estudio.

* $p < 0.001$.

NAVK: anticoagulantes orales no antivitamina K.

La puntuación HAS-BLED de anomalías registradas en los casos de hemorragias experimentó un incremento no significativo en su media interanual por paciente anticoagulado comparado con los agentes NAVK, si bien cuando se evaluó la consideración de sólo visitas por epistaxis, el grupo de NAVK evidenció mayor valor en la puntuación comparado con las visitas en anticoagulados con acenocumarol, diferencia que mostró significación estadística con $p < 0.001$.

Además, la puntuación media de este indicador resultó significativamente mayor en pacientes y en visitas en sujetos tratados con NAVK, comparados con el acenocumarol, con $p < 0.001$. Los pacientes anticoagulados con acenocumarol evidenciaron un descenso en su indicador en los ocho años revisados, que resultó estadísticamente significativo con $p < 0.01$, mientras que

entre las visitas de anticoagulados con NAVK se comprobó una elevación prolongada también con significación estadística con $p < 0.001$.

Por definición, esta escala de medición muestra un rango de puntuación de 0 a 9 entre anticoagulados con acenocumarol y sólo podría variar de 0 a 8 entre agentes NAVK al no existir la eventualidad de variación alguna en las pruebas medidoras de INR. Esta tabla de puntuación no se descartó aun a riesgo de introducir un sesgo de aminorar la puntuación entre los segundos. Y es que en 38 de los 56 pacientes atendidos con NAVK (67.8%) y en 93 de 129 de sus visitas (72.1%) se detectaron alteraciones hepáticas y renales de consideración.

Cuando se representan los valores medios con intervalo de confianza de 95% por visita y año



Cuadro 3. Puntuación acumulada interanual y puntuación media anual en los subgrupos de epistaxis con acenocumarol y agentes no antivitamina K (NAVK) para pacientes y visitas efectuadas (continúa en la siguiente página)

Índice ISTH/SCC	Puntuación acumulada por año						Puntuación media por año			
	Acenocumarol (n = 93 pacientes)	NAVK (n = 56 pacientes)	Acenocumarol (n = 144 visitas)	NAVK (n = 129 visitas)	Acenocumarol (n = 93 pacientes)	NAVK (n = 56 pacientes)	Acenocumarol (n = 144 visitas)	NAVK (n = 129 visitas)	Acenocumarol (n = 144 visitas)	NAVK (n = 129 visitas)
2010-11	27	3	41	3	2.07 ± 0.16	3	2.05 ± 0.14	3		
2011-12	25	13	40	28	2.08 ± 0.08	3.25 ± 0.17	2.10 ± 0.18	3.11 ± 0.28		
2012-13	28	19	47	43	1.86 ± 0.10	3.16 ± 0.14	2.04 ± 0.11	3.30 ± 0.33		
2013-14	24	26	38	52	2 ± 0.09	3.25 ± 0.18	2.11 ± 0.12	3.25 ± 0.27		
2014-15	19	28	37	52	2.11 ± 0.11	3.5 ± 0.20	2.31 ± 0.17	3.05 ± 0.34		
2015-16	28	27	37	60	2.15 ± 0.08	3.37 ± 0.11	1.94 ± 0.16	3.15 ± 0.29		
2016-17	21	34	31	67	2.1 ± 0.09	3.4 ± 0.17	2.06 ± 0.18	2.68 ± 0.34		
2017-18	17	36	26	70	1.88 ± 0.11	3.27 ± 0.18	1.85 ± 0.10	2.41 ± 0.27		
Media ± DE	23.62 ± 4.20	23.25 ± 11.05**	37.12 ± 6.35	46.87 ± 22.23*	2.03 ± 0.10	3.27 ± 0.15*	2.06 ± 0.13	2.99 ± 0.30*		
Tendencia					$y = -0.0031x + 2.049$ R = 0.0714	$y = 0.0421x + 3.0875$ R = 0.6715	$y = -0.0194x + 2.149$ R = 0.3590	$y = -0.0079x + 3.1574$ R = 0.1777		
Índice de Katsanis	Puntuación acumulada por año (n = 93 pacientes)	Puntuación acumulada por año (n = 56 pacientes)	Puntuación acumulada por año (n = 144 visitas)	Puntuación acumulada por año (n = 129 visitas)	Puntuación media por año (n = 93 pacientes)	Puntuación media por año (n = 56 pacientes)	Puntuación media por año (n = 144 visitas)	Puntuación media por año (n = 129 visitas)		
2010-11	15	2	24	2	1.15 ± 0.14	2	1.20 ± 0.07	2		
2011-12	13	11	22	14	1.08 ± 0.25	2.75 ± 0.48	1.15 ± 0.11	1.55 ± 0.14		
2012-13	16	16	27	23	1.06 ± 0.23	2.66 ± 0.53	1.17 ± 0.08	1.76 ± 0.18		
2013-14	18	20	20	28	1.5 ± 0.17	2.5 ± 0.57	1.11 ± 1.12	1.75 ± 0.17		
2014-15	14	24	21	30	1.55 ± 0.18	3 ± 0.62	1.31 ± 0.08	1.76 ± 0.13		
2015-16	15	26	23	34	1.15 ± 0.14	3.25 ± 0.57	1.21 ± 1.13	1.78 ± 0.19		
2016-17	12	36	17	39	1.20 ± 0.21	3.6 ± 0.51	1.13 ± 0.06	1.56 ± 0.12		
2017-18	13	39	19	43	1.44 ± 0.22	3.54 ± 0.49	1.35 ± 0.09	1.48 ± 0.19		
Media ± DE	14.5 ± 1.92	21.75 ± 12.33*	21.62 ± 3.11	26.62 ± 13.45*	1.26 ± 0.19	2.91 ± 0.54*	1.20 ± 0.08	1.70 ± 0.16*		
Tendencia					$y = 0.0349x + 1.1125$ R = 0.4333	$y = 0.2062x + 1.9863$ R = 0.9254*	$y = 0.0153x + 1.138$ R = 0.4384	$y = 0.003x + 1.7706$ R2 = 0.0583		

Cuadro 3. Puntuación acumulada interanual y puntuación media anual en los subgrupos de epistaxis con acenocumarol y agentes no antivitaminas K (NAVK) para pacientes y visitas efectuadas (continuación)

Índice HAS-BLED	Puntuación acumulada por año (n = 93 pacientes)	Puntuación acumulada por año (n = 56 pacientes)	Puntuación acumulada por año (n = 144 visitas)	Puntuación acumulada por año (n = 129 visitas)	Puntuación media por año (n = 93 pacientes)	Puntuación media por año (n = 56 pacientes)	Puntuación media por año (n = 144 visitas)	Puntuación media por año (n = 129 visitas)
2010-11	44	4	63	4	3.38 ± 0.14	4	3.15 ± 0.16	4
2011-12	40	18	63	37	3.33 ± 0.18	4.5 ± 0.22	3.31 ± 0.19	4.11 ± 0.31
2012-13	48	28	69	57	3.2 ± 0.12	4.66 ± 0.28	3 ± 0.15	4.38 ± 0.27
2013-14	39	36	59	73	3.25 ± 0.13	4.5 ± 0.23	3.27 ± 0.18	4.56 ± 0.30
2014-15	30	35	57	78	3.33 ± 0.18	4.37 ± 0.26	3.56 ± 0.19	4.58 ± 0.32
2015-16	42	39	57	88	3.23 ± 0.11	4.87 ± 0.20	3 ± 0.14	4.63 ± 0.35
2016-17	31	45	48	104	3.1 ± 0.20	4.5 ± 0.19	3.2 ± 0.16	4.16 ± 0.21
2017-18	26	49	45	114	2.88 ± 0.14	4.45 ± 0.29	3.21 ± 0.23	3.93 ± 0.23
Media ± DE	37.5 ± 7.67	31.75 ± 14.77	57.62 ± 7.94	69.37 ± 36.05*	3.21 ± 0.15	4.48 ± 0.24*	3.21 ± 0.18	4.29 ± 0.28*
Tendencia					$y = -0.0531x + 3.4541$ R = 0.8156**	$y = 0.0438x + 4.2867$ R = 0.4311	$y = 0.0019x + 3.2067$ R = 0.0244	$y = 0.1255x + 3.9304$ R = 0.9698*

Se incluyen medias y desviaciones estándar de cada subgrupo y tendencias al alza o decrecimiento mediante las ecuaciones de rectas de regresión lineal y su coeficiente R de correlación. El subgrupo de NAVK evidenció en pacientes y visitas mayor puntuación estadísticamente significativa. El subgrupo de pacientes con acenocumarol marcó, además, tendencia significativa al descenso interanual.

** p < 0.01; * p < 0.001.

ISTH: Sociedad Internacional en Trombosis y Hemostasia; SCC: Comité Científico y de Estandarización.



del grado de severidad hemorrágica en las tres tablas de puntuación escogidas puede observarse que desde la introducción de los nuevos anticoagulantes NAVK la importancia clínica de las epistaxis que generan es sistemáticamente mayor que las del acenocumarol. Estas diferencias muestran significación estadística al tratarse de muestras poblacionales con grados de libertad superiores a 30.

DISCUSIÓN

Entre las ventajas atribuidas a los nuevos anticoagulantes orales no antivitaminas K, figuran fundamentalmente lo innecesario de la vigilancia reiterada de su función hipocoagulante mediante extracciones periódicas, eficacia al menos similar al acenocumarol en la prevención de la enfermedad tromboembólica en las indicaciones propuestas y la menor incidencia de hemorragias de efecto clínico, todo ello con posologías estables. La duda razonable de su administración sistemática es el hecho de carecer de eficaces actuaciones que disipen rápidamente un hipotético efecto exagerado o no deseado de su función anticoagulante.⁹

La llegada de los nuevos anticoagulantes orales, avalada mediante ensayos clínicos en más de 50,000 pacientes, ha supuesto una revolución en la terapéutica cardiovascular, que está cambiando las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica para el tratamiento de la fibrilación auricular. Los estudios comparativos de dabigatrán, apixabán y rivaroxabán frente a cumarínicos no dejan lugar a la duda en la fiabilidad y limitado volumen de secundarismos graves respecto a los segundos. Sin embargo, el riesgo hemorrágico no ha desaparecido e, incluso, parece haber incrementado su potencial peligrosidad.¹⁰ Por ello, la terapia anticoagulante supone un reto en la actitud terapéutica de los especialistas que atienden a pacientes bajo su efecto y que muestran clínica

relacionada con su especialidad, debiendo con ello familiarizarse con las peculiaridades de eventuales cambios en el seguimiento de estos sujetos.

La asistencia urgente de la epistaxis en el paciente anticoagulado con estos nuevos agentes ha sido bien evaluada previamente. De ellos se concluye la necesidad de conocer el perfil hepático, controlar la función renal, optimizar la presión arterial y prever la administración de antifibrinolíticos, hemoderivados y factores de coagulación, porque sólo hay antídoto para dabigatrán y, a menudo, no existe disponibilidad. Asimismo, en el particular caso de las epistaxis, las maniobras de cauterización y de taponamiento suponen un tratamiento específico, que puede anular el evento hemorrágico y que, a la vez, incrementan la puntuación en la escala de severidad de un evento hemorrágico (**Cuadro 1**).¹¹⁻¹³

Sin embargo, el perfil del paciente que consulta al especialista de zona, remitido desde atención primaria por epistaxis frecuentes en este contexto, ha variado. Desde su comercialización en España el volumen de pacientes así anticoagulados es inferior, aunque los pacientes que consultan lo hacen con más frecuencia, lo que obliga a más actuaciones ambulatorias.^{10,13-15}

Los pacientes atendidos en el Centro de Especialidades, afortunadamente, no acostumbran acudir sangrando, sino que se trata de episodios diferidos, que permiten efectuar un pequeño interrogatorio relativo al número, duración y lateralidad de sus epistaxis, a sus cifras tensionales y enfermedad concomitante –en especial hepática y renal– y a su antecedente de hemorragias, edad, ingesta de alcohol o medicamentos. El solo hecho de haber padecido epistaxis o de efectuar consulta médica ya supone incrementos en las escalas que cuantifican la importancia de esta afección.

Los estudios comparativos entre acenocumarol o warfarina y anticoagulantes orales no anti-vitamina K (NAVK) son numerosos y amplios en volumen muestral. Gökdoğan encontró incidencia de epistaxis similar independientemente del anticoagulante, pero reconoce mejor control de las mismas con cauterizaciones y taponamientos en sujetos con efecto cumarínico.¹⁶

En general, la administración de dabigatrán produce como complicación hemorrágica afección gastrointestinal de mayor severidad, más frecuente e incluso mortal, con incidencia de 37 a 62% según autores, seguida de la intracraneal. Existe cierta discrepancia entre autores de la epistaxis con dabigatrán. Mientras Milling detectó sólo 10% de estas hemorragias entre pacientes anticoagulados por fibrilación auricular y ninguno de ellos con más necesidad que cauterización o taponamiento,¹⁷ una revisión propia en relación con asistencia urgente de epistaxis comprobó un porcentaje muy similar de ingresos por epistaxis entre anticoagulados con dabigatrán y acenocumarol, sobre 26%, concluyendo que la antitrombina genera menos complicaciones nasales, pero éstas resultan más graves.¹⁸ En general, son más habituales las hemorragias gastrointestinales e intracraneales con este agente NAVK.^{16,17,19}

Estudios más amplios que comparan cumarinas con dabigatrán coinciden con nuestros resultados en la necesidad de ser activos ante las epistaxis por la antitrombina. Pahs aboga en su estudio multicéntrico de 444 pacientes por la retirada del anticoagulante, aun cuando sólo se declaren 12% de epistaxis en su trabajo y sus manifestaciones hemorrágicas nasales se consideren menores.²⁰ De igual forma, los estudios RE-LY con 18,113 sujetos y RELY-ABLE con 5897 individuos que recibieron dabigatrán a dosis de 110 y 150 mg cada 12 horas, confirman el perfil de seguridad de la antivitamina, la reducción en la incidencia de las epistaxis, pero mayor efecto

clínico, que condiciona más visitas en atención primaria y especializada y actitud intervencionista de diverso grado, desde taponamientos hasta la retirada del agente, con control del estudio hospitalario de la función renal.

Aún más, el metanálisis presentado por Romaneli en 2015, que comparó la eficacia de warfarina y dabigatrán en 232 citas revisadas y un volumen muestral de 348,750 pacientes anticoagulados por fibrilación auricular, riesgo de ictus o ambos, seguidos durante una media de 2.2 años, advierte menor incidencia de epistaxis estadísticamente no significativa frente al cumarínico (10 vs 18%), aunque reconoce que se trata de cuadros de más difícil control, visitas más habituales en atención primaria (5.3 visitas/paciente con dabigatrán vs 1.1 con warfarina, con $p < 0.001$) y mayor riesgo vital con el primero, obligando a su continua cauterización, asociación de antifibrinolíticos e incluso hospitalización para la vigilancia de la epistaxis.²¹

Existen ensayos comparativos y con distribución al azar de fase 3 con recolección multicéntrica, multinacional y aleatorizada de datos, que compararon cada uno de los anticoagulantes NAVK con la warfarina, el dicumarínico más prescrito en la cultura anglosajona. Todos ellos están enfocados a la fiabilidad en la prevención del accidente cerebrovascular ante fibrilación auricular no valvular, con enfoque en el efecto secundario más importante, el riesgo de hemorragia. Estos ensayos son conocidos como RE-LY para equiparación frente a dabigatrán (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulant therapy trial with dabigatrán), ROCKET-AF frente a rivaroxabán (Rivaroxabán Once daily oral direct Factor Xa inhibition Compared with Vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) y ARISTOTLE frente a apixabán (Apixabán for Reduction of Stroke and Other Thromboembolism Events in Atrial Fibrillation) –el estudio AVERROES comparó



eficacia de apixabán frente a ácido acetil salicílico en la prevención del ictus—. Estos estudios no sólo proporcionan ingente información de la eficacia en la prevención primaria y secundaria del accidente vascular cerebral, sino también señalan de forma pormenorizada las características de las hemorragias debidas a su manejo y la actitud específica usada en su control.^{4,5} Los tres ensayos concluyen con reducción significativa de la mortalidad total, mortalidad cardiovascular e ictus y embolismo sistémico, comprobando igualmente menor número de hemorragias mayores y reducción significativa de la hemorragia intracraneal, si bien los eventos hemorrágicos acontecidos de características menores clínicamente relevantes generaban una actividad más intensa y prolongada en el tiempo para su control.

ARISTOTLE (Apixabán for Reduction in Stroke and other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) es el ensayo doble ciego y con doble simulación con 18,201 pacientes, con apixabán a 5 mg/día para la reducción de la incidencia de accidente vascular y otros eventos tromboembólicos en la fibrilación auricular. En este ensayo Bahit verificó que las hemorragias no mayores (que incluyen los primeros eventos hemorrágicos considerados menores o no mayores pero clínicamente relevantes) ocurrieron en 12.1% de los anticoagulados con apixabán, frente a 3.8% de las hemorragias mayores, sobre un volumen muestral de 18,140 sujetos. Apixabán generó 6.4 eventos hemorrágicos no mayores por paciente y año, mientras que la warfarina produjo 9.4 eventos. La epistaxis, con incidencia de 14.8%, resultó ser el evento hemorrágico no mayor más frecuente tras la hematuria, que se detectó en 16.4%. Además, la necesidad de cambiar el régimen de dosificación antitrombótico ocurrió en 58% de los anticoagulados con warfarina y 50% con apixabán cuando evidenciaron estas hemorragias, por lo que fue preciso retirar la primera en 5% de los cumarínicos y en 3.6%

de los casos con apixabán.²² Hylek concluyó en este ensayo ARISTOTLE que apixabán genera menos hemorragias mayores que la terapia con cumarínicos (2.1 vs 3%), así como hemorragias intracraneales y disminuye en 50% las consecuencias fatales a 30 días del evento en casos de hemorragia mayor.²³ Advierte igualmente que se asocian con riesgo elevado de hemorragia, de forma independiente, la edad mayor de 70 años, hemorragias previas, disminución en la aclaramiento de creatinina, hematocrito disminuido, antecedente de accidente cerebrovascular o la toma concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroides, o ambos.²³ Las características de la severidad y gravedad de las hemorragias fueron muy similares a las valoraciones que puntuaron las escalas de la ISTH/SCC y HAS-BLED, usadas en nuestro estudio. Ello se atribuye a que la falta de métodos para medir adecuadamente la magnitud de la anticoagulación con los nuevos anticoagulantes añade complejidad al uso en pacientes con insuficiencia renal, particularmente en los que el grado de alteración puede variar dependiendo de situaciones intercurrentes –deshidratación, nefrotoxicidad por otros fármacos, pacientes muy ancianos—. También existe preocupación de la eliminación en situaciones en las que se precise retirar los fármacos por hemorragia o por procedimientos invasivos o cirugía.¹

Al excluir la anticoagulación con cumarínicos, Mantha comprobó que efectuando tres cohortes de sujetos anticoagulados con cada agente NAVK, la eficacia de apixabán y dabigatrán es similar en la prevención del accidente vascular y la enfermedad tromboembólica sistémica, pero el primero produce un índice de hemorragias significativamente inferior (21 vs 41%, $p < 0.001$), mayormente gastrointestinales, de forma idéntica que los estudios de Gökdogan y Milling.²⁴ En la misma línea un metanálisis que comparó los tres anticoagulantes NAVK efectuado por Harenberg puso de manifiesto

que apixabán resultaba más seguro al generar menos hemorragias mayores que los otros dos, la diferencia con rivaroxabán fue estadísticamente significativa. La epistaxis afectaba entre 9 y 11% de los tratados. Las causas de mortalidad no muestran intensidad distinta con cada uno de los anticoagulantes ni regímenes de dosificación administrados.²⁵

La selección específica de anticoagulantes orales no antivitaminas K en nuestro estudio sólo contribuye a minimizar volúmenes muestrales y con ello significación estadística, motivo por el que el agente anti-Xa y los anti-IIa debieron incluirse en un mismo grupo para poder hacer grupos de selección con cuerpo estadístico en la elaboración de rectas de regresión lineal. Con esta estrategia conseguimos homogeneizar el grupo de sujetos anticoagulados sin acenocumarol frente a los que lo han sido con la intención de comprobar si la administración de los nuevos tres agentes es tan potencialmente improbable causa iatrógena de epistaxis.

En este trabajo de revisión y seguimiento se comprobó que la incidencia de eventos hemorrágicos nasales resulta inferior con los nuevos anticoagulantes, pero los protocolos de actuación varían y la asistencia médica se incrementa por factores independientes, entre los que se incluyen la edad, las cifras tensionales, la función renal y el antecedente hemorrágico y de ictus.

CONCLUSIONES

La administración de los nuevos anticoagulantes en las indicaciones todavía limitadas tiene ostensibles ventajas contra el ya clásico acenocumarol manejado en España durante décadas. Con ello se ha conseguido estabilizar posologías sin necesidad de vigilar periódicamente los tiempos de coagulación, obviando, además, las eventuales modificaciones en sus dosis. Parece ser que la eficacia en las indicaciones propues-

tas es innegable, pero el potencial generador de secundarismos hemorrágicos aún no se ha minimizado todo lo deseable. Si bien en complicaciones hemorrágicas mayores los episodios parecen reducir su volumen, un trastorno tan habitual como hasta ahora poco significativo cobra interés clínico por cuanto está obligando a elevar las actuaciones en la epistaxis secundarias a anticoagulantes orales no antivitaminas K, con el consiguiente incremento en el índice visitas/paciente y su habitual manejo en la asistencia especializada, a menudo no urgente ni hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Mateo J. Nuevos anticoagulantes orales y su papel en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol Supl* 2013;13(C):33-41.
2. Heneghan C, Ward A, Perera R, Bankhead C, Fuller A, Stevens R, et al. Self-monitoring trialist collaboration, self-monitoring of oral anticoagulation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2012;379:322-34.
3. Navarro JL, César JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:1226-32.
4. Diener HC, Easton JD, Hankey GJ, Hart RG. Novel oral anticoagulants in secondary prevention of stroke. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:131-9.
5. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, Stojanovic RM, Prostran MS, Lip GY. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixabán. *Adv Ther* 2012;29:491-507.
6. Pengo V, Crippa L, Falanga A, Finazzi G, Marongiu F, Palareti G, et al. Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA). *Thromb Haemost* 2011;106:868-76.
7. Musgrave KM, Powell J. A systematic review of anti-thrombotic therapy in epistaxis. *Rhinol* 2016;54:292-391.
8. Katsanis E, Luke KH, Hsu E, Li M, Lillicrap D. Prevalence and significance of mild bleeding disorders in children with recurrent epistaxis. *J Pediatr* 1988;113:73-6.
9. González-Fernández-Tresguerres F, Álvarez-Sirvent A, Torres-García-Denche J, Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I. Nuevos anticoagulantes orales: repercusión odontológica. *Cient Dent* 2016;13(2):139-48.
10. Stiefelhagen P. Nasenbluten unter NOAK - was tun? *MMW Fortschr Med* 2015;157:25.



11. Pinilla Urraca M. Tratamiento de la epistaxis en Atención Primaria. *Form Act Pediatr Aten Prim* 2014;7:93-100.
12. Escabasse V, Bequignon E, Vérillaud B, Robard L, Michel J, Malard O, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). Managing epistaxis under coagulation disorder due to antithrombotic therapy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134:195-9.
13. Bequignon E, Vérillaud B, Robard L, Michel J, Prulière Escabasse VS, Crampette L, et al. Guidelines of the French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). First-line treatment of epistaxis in adults. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2017;134:195-9.
14. Clinkard D, Barbic D. Tranexamic acid for epistaxis –A promising treatment that deserves further study. *CJEM* 2016;18:72-3.
15. Traboulsi H, Alam E, Hadi U. Changing trends in the management of epistaxis. *Int J Otolaryngol* 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/263987>
16. Gökdogan O, Akyldiz I, Sayin BY, Okutucu S, Tanato AC, Arslan N. The rate of epistaxis incidence in new-generation anticoagulants and perioperative approach in otorhinolaryngological practices. *J Craniofac Surg* 2017;28:178-82.
17. Milling TJ, Fromm C, Ganetsky M, Pallin DJ, Cong J, Singer AJ. Management of major bleeding events in patients treated with dabigatrán for nonvalvular atrial fibrillation: a retrospective, multicenter review. *Ann Emerg Med* 2017;69:531-40.
18. García Callejo FJ, Bécares Martínez C, Calvo González J, Martínez Beneyto MP, Marco Sanz Músculo, Marco Algarra J. Epistaxis y dabigatrán, nuevo anticoagulante oral no antagonista de la vitamina K. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2014;65:346-54.
19. Chen BC, Viny AD, Garlich FM, Basciano P, Howñand MA, Smith SW, et al. Hemorrhagic complications associated with dabigatrán use. *Clin Toxicol* 2012;50: 854-7.
20. Pahs L, Beavers C, Schuler P. The real-world treatment of hemorrhages associated with dabigatrán and rivaroxabán: a multicenter evaluation. *Crit Pathw Cardiol* 2015;14:53-61.
21. Romanelli RJ, Nolting L, Dolginsky M, Kym E, Orrico KB. Dabigatrán versus warfarin for atrial fibrillation in real-world clinical practice: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9:126-34.
22. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Held C, Hanna M, Vinereanu D, et al. Non-major bleeding with apixabán versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2017;103:623-8.
23. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixabán or warfarin: The ARISTOTLE trial (apixabán for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation): Predictors, Characteristics, and clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2141-7.
24. Mantha S, Ansell J. Ain indirect comparison of dabigatrán, rivaroxabán and apixabán for atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;108:476-84.
25. Harenberg J, Marx S, Diener HC, Lip GY, Marder VJ, Wehling M, et al. Comparison of efficacy and safety of dabigatrán, rivaroxabán and apixabán in patients with atrial fibrillation using network meta-analysis. *Int Angiol* 2012;31:330-9.