

## Estudio de incidencia y seguimiento del hematoma de glotis en pacientes tratados con acenocumarol

*Study of incidence and follow-up of glottic haematoma in patients under acenocoumarol therapy*

F. J. García\*, P. Mallea\*\*, F. Ferrer\*, E. N. Fernández\*, M. M. Velert \*\*\*, J. Marco\*

\* Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Clínico Universitario. \*\* Unidad de Foniatria. Dpto. de Rehabilitación. Hospital Clínico Universitario. \*\*\* Centro de Investigación. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Palabras clave: *acenocumarol, anticoagulantes orales, hematoma de glotis.*  
Key words: *acenocoumarol, oral anticoagulants, glottis haematoma.*

### RESUMEN

Con el objeto de valorar la incidencia y repercusión clínica de complicaciones hemorrágicas que la terapia anticoagulante con acenocumarol genera en la laringe de los pacientes, se desarrolló un estudio prospectivo longitudinal observacional sobre una población ambulatoria así tratada, a la que al menos en una ocasión se le practicó una exploración endoscópica de laringe, independientemente de que presentaran o no sintomatología laríngea. En dos años fueron incluidos un total de 775 pacientes, alcanzando un seguimiento absoluto de 1.238,54 pacientes-año.

Fueron detectados 176 desórdenes hemorrágicos en 132 pacientes —el 17,0% del total—, con una incidencia de 14,2/100 pacientes-año. Las manifestaciones hemorrágicas más frecuentes fueron las epistaxis y las de los tractos génito-urinario y digestivo, quedando en sexto lugar por orden de frecuencia los hematomas laríngeos, con 14 casos —el 7,9% de todas las hemorragias—, con una incidencia de 1,13/100 pacientes-año. Este tipo de complicación por acenocumarol afectó típicamente a pacientes con defectuoso grado de cumplimentación del tratamiento (66,4%), historial previo de otras complicaciones hemorrágicas (100%), más allá del primer año de tratamiento (78,6%) y con un grado intermedio de desencadenante traumático (58,2%). La exploración laríngea reveló que el 35,7% de los hematomas de glotis no presentaban sintomatología alguna, y cuando lo hacían siempre empe-

zaban con disnea. El 85,7% de los casos evidenció un INR excesivamente prolongado, y hasta el 71,4% de los pacientes mostraba hallazgos objetivos de laringitis crónica. En todos los casos se modificó la dosis de acenocumarol, llegando a suspenderse en nueve, y en cinco se procedió al ingreso hospitalario para tratamiento con hemoderivados. Existió un caso en que el hematoma ocluyó por completo la glotis y evolucionó a un desenlace fatal pese a practicar una traqueostomía urgente.

El hematoma de glotis no es una complicación inusual del empleo de dicumarínicos. El mismo debe sospecharse en pacientes con malos controles de su terapéutica anticoagulante, con hábito fumador, y descartarse cuando el paciente consulta por disfonía o disnea.

### SUMMARY

To study the incidence and clinical influence of anticoagulant therapy with acenocoumarol on the larynx of patients, an observational prospective assay was developed on treated outpatients by mean of an endoscopic laryngeal exploration to everyone at least once, with or without laryngeal symptoms. In two years, 775 patients were included up to reach an absolute follow-up of 1,238.54 patients-year.

In the study, 176 haemorrhagic disorders were detected in 132 patients —the 17.0%— and the incidence was 14.2/100 patients-year. The more frequent ones were epistaxis, genitourinary and digestive systems haemorrhages, and in a sixth place three glottic haematomas with fourteen cases —the 7.9% of all bleedings— and an incidence of 1.13/100 patients-year. Patients bearing this complication due to acenocoumarol showed typically a

Recibido: 8-XI-1999.

Aceptado: por el editor M. T. Santos el 29-2-2000.

Correspondencia: Fco. Javier García Callejo. Avda. Archiduque Carlos, número 111 - 14. 46014 Valencia.

worse achievement of the desired anticoagulation (66.4%), a previous story of bleeding (100%), more than one year treatment (78.6%), as well as an intermediate level traumatic factor (58.2%). Laryngeal exploration revealed that 35.7% of glottic haematoma did not any symptoms, but when they did the onset was always dysphonia. The 85.7% of cases showed an excessive INR, and in 71.4% of patients chronic laryngitis findings were detected. In the whole group acenocoumarol dose was readjusted, in nine cases it was withdrawn and five were admitted to Hospital for plasma transfusion. There was a patient with a totally occlusive glottic haematoma which derived to a tragic ending in spite of practicing an emergency tracheostomy.

Glottic haematoma is not an unusual complication of dicumarin management. This must be suspected in patients with a defective anticoagulation follow-up and smoker habit, and it must be discarded if patient is bearing of dysphonia or dyspnoea.

## INTRODUCCIÓN

La complicación hemorrágica secundaria al empleo de anticoagulantes orales disminuye el beneficio neto de su administración en indicaciones tan evidentes como la embolización cardiogénica o la enfermedad tromboembólica. El estudio de las manifestaciones hemorrágicas es bien conocido en cada una de las disciplinas donde éstas pueden generarse, y en general la literatura nacional y mundial documentan periódicamente revisiones, ensayos y casos clínicos de carácter descriptivo que en la práctica contribuyen a la progresiva mejoría del seguimiento del paciente anticoagulado y a la prevención de los efectos indeseables del anticoagulante. El resultado en la actualidad es una prevalencia de la hemorragia entre el 5 y el 35% y una incidencia entre los 2 y 40 casos/100 pacientes-año<sup>1-4</sup>.

Mientras que por frecuencia de aparición las complicaciones más habituales afectan a los aparatos gastrointestinal y génito-urinario, cuando se trata de destacar su gravedad debe hacerse mención inequívocamente a los conflictos hemorrágicos del sistema nervioso central<sup>5-7</sup>. Comúnmente se acepta como hemorragia grave aquella que implica importante deterioro hemodinámico y requiere transfusión de hemoderivados o maniobras quirúrgicas de control<sup>8-9</sup>. Hasta la fecha el efecto compresivo de un hematoma parece haberse reservado a las ya mencionadas complicaciones cerebrales<sup>10</sup>, pero la observación en algunos pacientes tratados con acenocumarol de una sintomatología de vías respiratorias altas a menudo considerada insignificante abrió la puerta al conocimiento de una manifestación hemorrágica sobre la que la escasa información la convertía en poco frecuente. La facilidad de su detección, pero sobre todo el conocimiento de su potencial existencia, deben hacer que el hematoma de glotis deje de ser un proceso desconocido en las Unidades de Terapéutica Anticoagulante y en los Servicios de Otorrinolaringología. Presentamos los resultados de un seguimiento clínico y endoscópico que ofreció un estudio des-

criptivo observacional sobre una cohorte de pacientes anticoagulados con acenocumarol.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron prospectivamente 775 pacientes atendidos para la monitorización ambulatoria del tratamiento anticoagulante con acenocumarol (Sintrom® y Sintrom Uno®, Novartis Farmacéutica), cuya selección fue aleatoria entre aquellos que tenían previsto un seguimiento no inferior a los tres meses y que no recibieran de forma protocolizada antiagregantes plaquetarios. El estudio se desarrolló desde septiembre de 1997 a agosto de 1999. La dosis se ajustó mediante la razón normalizada internacional (INR) derivada del tiempo de protrombina, sobre sangre venosa anticoagulada con citrato sódico en proporción 1:9 volúmenes, en un analizador Electra MLA 900 con tromboplastina de cerebro de conejo con un índice de sensibilidad internacional de 1,1 (tromboplastina IS, DADE Baxter SA). El ajuste de dosis siguió las recomendaciones generales de las sociedades internacionales<sup>11</sup>.

En general, el INR terapéutico se intentó mantener entre 3,0 y 4,5 en los pacientes con prótesis valvular mecánica, embolia sistémica cardiogénica recidivante o prevención secundaria del infarto agudo de miocardio, y entre 2,0 y 3,0 en tromboembolismo pulmonar, de los vasos cerebrales o trombosis venosa profunda. Los controles se efectuaron cada 35-45 días en ausencia de complicaciones. La dosis de acenocumarol establecida en función del control se comunicaba por el médico a los pacientes el mismo día del análisis. Éstos informaban de las eventuales complicaciones hemorrágicas derivadas del tratamiento en el Servicio de Urgencias, si acudían a él, y siempre en el control de terapéutica anticoagulante y en el Servicio de ORL, donde a todos se les efectuó una revisión endoscópica laríngea mediante telarinoscopia, independientemente de que presentaran o no sintomatología derivada de afectación laríngea —disfonía, disnea, sensación de cuerpo extraño en glotis, estridor inspiratorio....

Se recogieron edad, sexo, indicación del tratamiento, tiempo de anticoagulación que cada paciente aportó al estudio, cumplimiento de la hipocoagulabilidad pretendida, localización de las hemorragias e INR detectado en ese momento. Se anotó igualmente si existió supresión o administración concomitante de otros fármacos, si la hemorragia fue espontánea, si existieron factores locales favorecedores, si se trataba del primer episodio hemorrágico del paciente, y si aconteció recién iniciada la pauta hipocoagulante o bien ésta ya llevaba instaurada más de un año. Se calculó la incidencia de los conflictos hemorrágicos y se identificaron aquellos episodios que resultaron fatales.

Los datos se expresaron con media y desviación estándar o frecuencias relativa y absoluta, y la incidencia en forma de episodios/100 pacientes-año (equivalente al seguimiento de 100 pacientes durante un año de tratamiento con acenocumarol). El cumplimiento global de la pauta de hipocoagulabilidad terapéutica se calculó por el método de análisis transversal del archivo (*Cross section of the*

files), por el que en una fecha escogida al azar se recoge el cumplimiento de la hipocoagulabilidad en cada paciente en el control inmediatamente anterior a la misma<sup>12</sup>. Este procedimiento se repitió tres veces. Para la comparación de grupos se empleó el análisis de la varianza, la comparación de proporciones o el test de  $\chi^2$  mediante el Sistema *Crosstab* del paquete estadístico SPSS. Cualquier correlación se consideró estadísticamente significativa si  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 775 pacientes incluidos en el estudio 480 (61,9%) eran hombres y 295 mujeres (38,1%). La edad media fue de  $58,2 \pm 18,3$  años, con extremos en 18 y 91. De estos pacientes, 360 (46,4%) iniciaron el tratamiento con acenocumarol durante el estudio y 415 (53,6%) lo recibían ya antes de su inclusión, con extremos de 4 a 23 meses. La indicación de la terapia anticoagulante fue la prevención del embolismo por recambio valvular cardíaco por prótesis mecánica en 311 pacientes, el tratamiento de la trombosis venosa profunda o del embolismo pulmonar en 202, la prevención del embolismo cardiogénico por fibrilación auricular, valvulopatía mitral o miocardiopatía en 198, y la prevención del embolismo sistémico en el infarto agudo de miocardio o prevención secundaria del mismo en 64. El seguimiento total ascendió a 1.238,54 pacientes-año, con un promedio de 1,59 años por paciente. El INR deseado se alcanzó en un 75,3% de los controles realizados, presentando una hipocoagulabilidad excesiva el 9,9% e insuficiente el 14,8%. El cumplimiento del nivel de hipocoagulabilidad osciló entre el 72,3 y el 77,8% en las distintas indicaciones terapéuticas.

Un total de 176 eventos hemorrágicos fueron detectados en 132 pacientes (17,0%), con una incidencia de 14,2/100 pacientes-año. Treinta y dos pacientes presentaron dos o más hemorragias. La tabla I recoge la proporción e incidencia de los episodios recogidos en función de su localización en el organismo. Sin entrar a identificar cuadros mayores y menores, sí se anotaron aquellos que pudieron relacionarse directamente con el fallecimiento del pacien-

te. Éstos supusieron el 4,5% de los accidentes hemorrágicos bajo anticoagulación, con una incidencia de 0,64/100 pacientes-año. Las hemorragias más habitualmente detectadas fueron las epistaxis y las del tracto génito-urinario y digestivo.

En el 89,6% de los casos de epistaxis o gingivorragia y en el 100% de los hematomas de glotis se pudo obtener el INR de forma inmediata. Éste estuvo por encima del terapéuticamente deseado en el 65,9% (25/94) de las epistaxis y el 56,2% (9/16) de las gingivorragias, frente al 85,7% (12/14) de los hematomas de glotis con INR excesivo. En los otros eventos hemorrágicos pudo conocerse de forma rápida el INR en el 65,3%, siendo éste superior al objetivo clínico en el 40,3% (25/62) de los casos ( $p < 0,001$ ). El grado de cumplimentación de la anticoagulación pretendida en quince controles elegidos al azar fue del 72,5% en pacientes con hemorragias no otorrinolaringológicas, en el 71,9% de los casos con epistaxis o gingivorragias, y en el 66,4% de los hematomas de glotis ( $p < 0,001$ ).

Equiparando manifestaciones en el entorno exclusivamente otorrinolaringológico (tabla II), las epistaxis y gingivorragias fueron las hemorragias más frecuentes de todas en el primer mes de tratamiento con acenocumarol, siendo además el primer efecto adverso en aparecer —el 62,47% de las registradas supusieron la primera hemorragia del paciente—. De ellas, fueron definidas como espontáneas el 70,1% y sólo se evidenció afectación focal desencadenante —variz sangrante, traumatismo, tumor, gingivitis o rinitis— en el 17,9% de los casos.

Frente a ellas, los hematomas de glotis ( $n = 14$ ) fueron detectados casi siempre en pacientes controlados durante más de un año, nunca como primera manifestación indeseable de la anticoagulación. Sólo un 42,8% fueron etiquetados como espontáneos —aquellos sin antecedentes de grandes esfuerzos fonatorios, tusígenos o gargarismos—, y en un 71,4% pudo detectarse un cuadro de laringitis crónica como factor local desencadenante asociado. El 35,8% de los mismos no presentaba ninguna sintomatología en el momento de su diagnóstico, y cuando ésta existió fue la disfonía el hallazgo más frecuente. Se constató en tres pacientes la admi-

Tabla I

*Incidencia de eventos hemorrágicos bajo anticoagulación con acenocumarol*

	<i>n</i>	<i>Proporción</i>	<i>Incidencia</i>	<i>Eventos mortales</i>
Epistaxis	48	27,3%	3,87/100 pacientes-año	
Génito-urinario	30	17,1%	2,42/100 pacientes-año	
Tracto digestivo	23	13,1%	1,85/100 pacientes-año	3
Gingivorragia	19	10,8%	1,53/100 pacientes-año	
Piel y músculos	16	9,2%	1,29/100 pacientes-año	
Hematoma de glotis	14	7,9%	1,13/100 pacientes-año	1
Sistema nervioso central	7	3,9%	0,56/100 pacientes-año	4
Pulmonar	6	3,4%	0,48/100 pacientes-año	
Otras	13	7,3%	1,04/100 pacientes-año	
Total	176	100%	14,2/100 pacientes-año	8 (0,64/100 pacientes-año)

Tabla II

Descripción cronobiológica del evento hemorrágico epistaxis/gingivorragia frente al hematoma glótico bajo anticoagulación con acenocumarol

	Epistaxis-gingivorragias	Hematomas de glotis	$\chi^2$
Incidencia de aparición	67 (5,41 episodios/ 100 pacientes-año)	14 (1,13 episodios/ 100 pacientes-año)	
Primera manifestación hemorrágica del ACO	42/67 (62,7%)	0/14 (0%)	< 0,001
Episodios ocurridos en < 1 mes de tto.	37/67 (55,2%)	0/14 (0%)	< 0,001
Episodios ocurridos en > 1 año de tto.	14/67 (20,9%)	11/14 (78,6%)	< 0,001
Frecuencia con INR > terapéutico	38/60 (63,3%)	12/14 (85,7%)	< 0,01
Episodios espontáneos	47/67 (70,1%)	6/14 (42,8%)	< 0,05
Episodios con patología focal	12/67 (17,9%)	10/14 (71,4%)	< 0,001
Grado de cumplimiento de hipocoagulabilidad	656/912 (71,9%)	99/149 (66,4%)	NS

nistración previa de drogas potenciadoras del acenocumarol (sulfametoxazol-trimetoprim, clorpromacina, amiodarona); en otros dos, importantes transgresiones dietéticas y enólicas anteriores; en cuatro, el hematoma se desarrolló en el contexto de una infección de vías aero-digestivas superiores, y en tres existió relación con esfuerzos fonatorios exagerados o empleo de colutorios

o gargarismos. La tabla III define el entorno de cada paciente en que se diagnosticó un hematoma glótico, así como el grado de afectación laríngeo del mismo. En los catorce casos la dosis de acenocumarol se modificó, llegando a suspenderse en nueve, y en cinco se optó por el ingreso para administración de plasma fresco congelado y observación. En un caso (paciente n.º 14) la obs-

Tabla III

Características del compromiso hemorrágico laríngeo detectado en cada paciente (Post-IMA: prevención postinfarto agudo de miocardio; FA: fibrilación auricular; Prót-M: válvula mitral protésica; EM: estenosis mitral; EA: estenosis aórtica; TVP: trombosis venosa profunda; TEP: tromboembolismo pulmonar; MCPD: miocardiopatía dilatada; CV: cuerda vocal)

Sexo	edad	Mg/semana sintrom <sup>a</sup>	Indicación TAO	INR	Meses TAO	Historial hemorragias	Cumplimentac. tto.	Laringitis crónica	Circunstancias previas	Tipo de lesión en glotis	Sintomatología
1	V 43	11	Post-IMA	Indetect.	7 m	+	3/6 (50%)	+	Gargarismos (agua y miel) por laringitis aguda	Hematoma CVD	Disfonía, disfagia
2	H 35	6	FA	4,8	11 m	+	7/10 (70%)	—	—	Hematoma 1/3 anterior CVD y CVI	—
3	V 61	14	TEP	Indetect.	8 m	+	4/7 (57,1%)	+	Transgresión dietética	Hematoma CVI	Disfonía, sensación de cuerpo extraño
4	V 49	13	EM	Indetect.	28 m	+	22/30 (73,3%)	+	Inicia amiodarona	Sufusión 1/3 anterior CVI	—
5	V 57	22	EM-FA	4,4	11 m	+	4/6 (66,6%)	+	—	Hematoma CVD	—
6	V 75	27	EM-EA	Indetect.	10 m	+	4/7 (57,01%)	+	Inicia clorpromacina. Laringotraqueítis	Hematoma CVI, banda y aritenoides izqdo.	Disfonía, afonía, tos seca
7	H 52	16	Prót-M	5,5	33 m	+	14/20 (70%)	—	—	Hematoma CVD	—
8	V 46	20	Prót-M	3,8	9 m	+	3/6 (50%)	+	—	Hematoma CVD y aritenoides deho.	Disfonía, afonía
9	H 48	22	TVP	5,5	5 m	+	4/5 (80%)	+	Enjuagues (bicarbonato) por faringitis vírica	Sufusión 1/3 anterior CVI	Disfonía, faringodinia
10	V 59	16	EM-FA	8,2	9 m	+	5/6 (83,3%)	+	—	Hematoma CVI	Disfonía
11	H 66	16	MCPD	4,8	12 m	+	3/7 (42,8%)	+	—	Sufusión comisura anterior	—
12	V 51	9	TVP	6,6	4 m	+	2/4 (50%)	—	Intensos enjuagues con clorhexidina	Hematoma CVD y 1/3 anterior CVI	Disfonía, afonía, tos seca, estridor inspiratorio
13	H 65	12	TVP	6,2	9 m	+	5/6 (83,3%)	—	Inicia sulfametoxazol por amigdalitis aguda	Hematoma CVD	Disfonía, disfagia, faringodinia
14	V 50	25	Prót-M	Indetect.	41 m	+	19/29 (65,5%)	+	Transgresión dietética y enólica	Hematoma ambas CV, epiglotis y aritenoides	Disfonía, afonía, disfagia, disnea, estridor completo, cianosis, asfixia

trucción de la vía respiratoria fue total y determinó un desenlace fatal, pese a la realización urgente de una traqueostomía, la cual, por otro lado, resultó especialmente sangrante.

## DISCUSIÓN

Las complicaciones hemorrágicas que genera la terapéutica con anticoagulantes orales son aún hoy habituales y sus manifestaciones clínicas muy diversas en función de su ubicuidad. En general, se les reconoce una prevalencia entre el 5 y el 35% y una incidencia entre 2 a 40/100 pacientes-año<sup>3,4</sup>. Cada vez más se insiste en su prevención mediante controles periódicos y hábitos conductuales mantenidos, y en la identificación precoz de aquellas hemorragias que puedan suponer una seria amenaza para la vida del paciente. Estas últimas, clásicamente denominadas mayores, han tenido en general una ambigua definición —y por tanto un ambiguo diagnóstico— hasta que, en 1989, Landefeld publicó los índices de severidad de las complicaciones hemorrágicas<sup>13</sup>. Según el autor, eran hemorragias con compromiso vital aquellas con deterioro cardiopulmonar o necesidad de una actitud quirúrgica o angiográfica para su control, o bien las generadoras de secuelas irreversibles —infarto agudo de miocardio, hemorragia cerebral, ceguera...—, o bien aquellas en las que se verificaran dos o más criterios de los siguientes: necesidad de tres o más unidades de hemoderivados, hipotensión sistólica < 90 mm Hg, hematocrito < 20% y aparición de la complicación en las últimas 72 horas. El conocimiento de estas especificaciones unificó criterios y aportó fiabilidad en las revisiones que de ellas hicieron uso<sup>6,10,14</sup>.

A nuestro juicio, el encasillamiento de estos episodios en función del entorno clínico en que se desarrollan nos sigue pareciendo insuficiente. Por un lado, algunos autores argumentan que el carácter retrospectivo que implica la cuantificación de la intensidad de la hemorragia no solventa el problema al facultativo, especialmente cuando se trata de una atención urgente del anticoagulado<sup>15</sup>. Por otro, la gravedad de la complicación puede no tanto relacionarse con el deterioro hemodinámico como con la localización de la misma. Así, las epistaxis a menudo vienen referenciadas como uno de los efectos indeseables más habituales de la anticoagulación oral<sup>8,9,16,17</sup>, si bien su mortalidad por compromiso hipovolémico resulta extremadamente inusual<sup>18</sup>. Sin embargo, la hemorragia nasal en pacientes añosos con mala coordinación motora, respiratoria y deglutoria facilita las aspiraciones y atragantamientos y predispone a la insuficiencia respiratoria aguda<sup>19,20</sup>.

Esta disparidad en el concepto de gravedad se acentúa en los casos en que el estado de hipocoagulabilidad terapéutica interesa las vías aero-digestivas superiores, en particular, hipofaringe y laringe. La superficie del espacio retro-base lingual oscila entre 3,5 y 5 cm<sup>2</sup> y el de la glotis entre 1 y 2,5 cm<sup>2</sup>, amén de que este último es un órgano muscular dinámico que ocluye la vía respiratoria durante la fonación. Así pues, acúmulos hemáticos submucosos

de 5 ó 10 cc a este nivel son susceptibles de reducir en más de la mitad la luz aérea y condicionar clínica de mayor o menor urgencia con distress respiratorio y alteración de la voz y la deglución. Existen precedentes en la literatura revisada que interesan pilares del istmo de las fauces y base de lengua<sup>21</sup>, retrofaringe<sup>22,23</sup>, boca de esófago<sup>24</sup>, cuerdas vocales<sup>25,26</sup>, epiglotis y subglotis<sup>26</sup>, pero son especialmente aislados y se descubren por una sintomatología aparatosa. Todos ellos con el nexo común de un desencadenante claro que prolongó los tiempos de coagulación.

En general, las hemorragias en pacientes anticoagulados con acenocumarol en el entorno otorrinolaringológico no revisten gravedad, por cuanto su detección se realiza precozmente y las maniobras de control son a menudo inmediatas, incluso por el individuo que las padece. En la revisión publicada al efecto por nosotros en 1997 sobre cuatro años de seguimiento fueron recogidos hasta 273 episodios hemorrágicos de estas características, un 15,9% de todos los atendidos en el Servicio de Urgencias en ese tiempo<sup>27</sup>. Tres de estos casos fueron hematomas de glotis —el 1,09% del total— frente al 29,3% de epistaxis o el 18,7% de gingivorragias acontecidas bajo terapia con acenocumarol. El discreto volumen de hematomas de glotis no permitió emitir conclusiones al respecto, pero fue evidente una presencia de “mecanismos traumáticos” desencadenantes y un INR prolongado en ellos.

Tanto este estudio como todos aquellos casos publicados de hematomas laríngeos ofrecieron sus resultados en función de lo detectado en pacientes que consultaban por sintomatología previa. El presente artículo obvia este sesgo al desarrollar la exploración laringoscópica a pacientes anticoagulados con y sin clínica. Como hallazgos de interés destacan el aumento en la incidencia registrado en el trastorno glótico, así como la confirmación de que el mismo requiere de factores predisponentes, pero no necesarios, cuya asociación incrementa la posibilidad de generarlo, a saber: un mal control del grado de hipocoagulabilidad, la detección de un INR excesivamente elevado, un mecanismo traumático y la existencia de una lesión focal previa.

Sin querer entrar en grandes disquisiciones sobre la histología y el comportamiento mecánico de las cuerdas vocales, es preciso una somera explicación que justifique la aparición de colecciones hemáticas en esta localización. Una sección transversal de la cuerda vocal permite distinguir las siguientes capas de superficie a profundidad: 1. Epitelio plano poliestratificado no queratinizado y aglandular; 2. Membrana basal de anclaje; 3. Corion de fibras colágenas, elásticas, fibroblastos y sustancia fundamental, y 4. Músculo vocal. El estrato del corion diferencia a su vez tres niveles perfectamente en función de su composición en colágeno tipo III. Así la subcapa más superficial de este estrato —llamada espacio de Reinke— es rica en fibras de colágeno y sustancia fundamental y pobre en elastina y fibroblastos (Fig. 1), lo cual confiere a la microrregión una llamativa capacidad de distensibilidad, engrosamiento y desplazamiento sobre el músculo vocal. Ni siquiera son precisas, pues, fuerzas especiales de compresión o tracción sobre la glotis para generar ci-

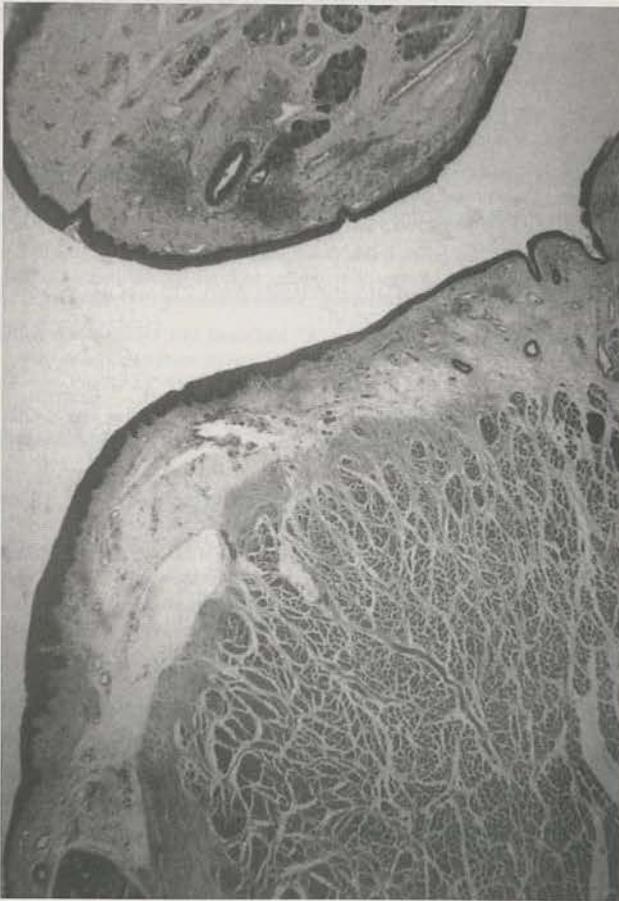


Fig. 1. Sección transversal histológica de una cuerda vocal. La celularidad epitelial y la riqueza celular de las fibras musculares identifican bien las capas superficial y profunda por su aptencia tintorial. En medio, el corion, más laxo, cuyo estrato adyacente al epitelio o espacio de Reinke es más eosinofílico que el resto por su contenido en colágena III (HE, x20).

zallamientos submucosos. En la fonación, la aproximación progresiva de las cuerdas vocales culmina en la oclusión completa de la glotis, lo que combinado con el inicio de la espiración genera un aumento rapidísimo de la presión subglótica hasta que vence la resistencia del cierre glótico produciéndose la salida del aire con la ondulación de la mucosa de las cuerdas, emitiendo finalmente el sonido fundamental que generará la voz. La tos irritativa crónica, los gargarismos de repetición o los ejercicios fonatorios intensos o mantenidos en el tiempo —el conocido “hábito chillón”— intensifican la actividad ondulatoria de la mucosa vocal y el cizallamiento secundario generado en el corion. Asimismo, la degeneración del espacio de Reinke hacia un magma edematoso glicoproteico aumenta el tamaño de éste sin desestructurar el epitelio ni el músculo vocal, limitando la distensibilidad de las cuerdas. Esta circunstancia, conocida como edema de Reinke, supone una forma de laringitis crónica característica del individuo hablador y fumador, y su presencia incrementa la presión ejercida sobre la cuerda vocal cada vez que el músculo de ésta es solicitado, lo que aumenta la resistencia a la ondulación mucosa durante la fonación y hace de esta función tan vital para el ser humano una fuente de microtraumatismos locales de repetición.

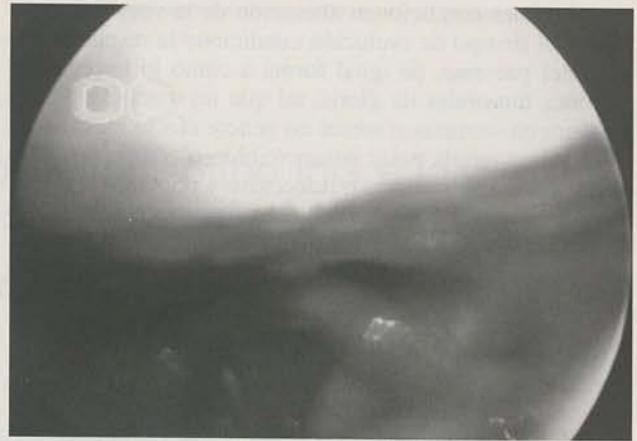


Fig. 2. Telaringoscopia de un hematoma de cuerda vocal izquierda sin compromiso de luz.

Al respecto del mecanismo generador, el caso publicado por Fernández en 1990 documentaba un varón que previamente a la sintomatología laríngea había efectuado intensos enjuagues con un gel bucal de miconazol<sup>25</sup>. Más que estos ejercicios en sí, e incluso por encima de cualquier suposición de que la aplicación local de un agente potenciador del efecto anticoagulante pudiera originar en vecindad un hematoma, figura el hecho de tratarse de un paciente con antecedentes de cirugía laríngea por antigua neoplasia, lo cual orienta a su antecedente fumador y eventualmente a patología focal preestablecida. La asociación de un último factor desencadenante como es la prolongación del INR por empleo de un gel de miconazol —conocida forma de interacción con el acenocumarol<sup>28-32</sup>— debió suponer el mismo peso específico que la administración en cualquier formato de otro agente prohemorrágico.

La intensidad de la hemorragia no se correlacionó bien con la clínica observada, ya que episodios que afectan a la totalidad de una cuerda pudieron pasar desapercibidos (Fig. 2), y sin embargo pequeñas sufusiones hemorrági-



Fig. 3. Telaringoscopia de un hematoma de epiglotis y glotis con bloqueo casi total de la luz (paciente n.º 14).

cas parciales condicionan alteración de la voz. Probablemente el tiempo de evolución condicione la respuesta clínica del paciente, de igual forma a como lo hacen otras lesiones tumorales de glotis, tal que un trastorno que se instaure en semanas o meses no genere efecto masa sobre la cuerda y pueda pasar desapercibido o confundirse con un episodio inflamatorio o infeccioso y por tanto ser erróneamente tratado. Sólo aquellos hematomas con suficiente ocupación de espacio asociarán disfonía, disnea, estridor, tos y por extensión regional disfagia y sensación de cuerpo extraño (Fig. 3).

Concluimos, pues, que el hematoma de glotis por acenocumarol no es una lesión infrecuente ni insignificante, que no queda bien encasillada en los criterios de severidad clínica comúnmente aceptados, y que el paciente con tendencia a presentarlo muestra un perfil si no característico sí identificable en el entorno de una consulta de terapéutica anticoagulante. Es recomendable por ello la exploración laringoscópica de todo paciente con antecedentes tabáquicos o hábito especialmente hablador—incluidos profesionales de la voz: cantantes, radiofonistas, maestros, comerciantes...— que inicia tratamiento anticoagulante de cara a detectar factores favorecedores locales. También deberán revisarse aquellos que, además de ser o haber sido fumadores, no muestran un adecuado control de sus niveles de hipocoagulabilidad o presentan sintomatología achacable a vías respiratorias altas, por inespecífica que sea. La prevención de complicaciones especialmente peligrosas está en juego.

## BIBLIOGRAFÍA

- American College of Chest Physicians and the National Heart, Lung and Blood Institute National Conference on Antithrombotic Therapy. Arch Intern Med 1986;146:462-72.
- Levine MN, Hirsh J. Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy. Semin Thromb Haemost 1986;12:39.
- Levine MN, Raskob G, Hirsh J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. Chest 1989;95supl:26-36.
- Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 1992;102supl:352-62.
- Amián A, Rodríguez JN, Diéguez JC, Cañavate M, Fernández A, Martino ML, et al. Complicaciones hemorrágicas en pacientes en tratamiento anticoagulante oral. Sangre 1993;38:349-53.
- Pérez Martín A, Serrano Lira F, Madruga Galán F, de Diego E, Castellote FJ, Salazar MV. Incidencia de complicaciones mayores en viejos que empiezan tratamiento dicumarínico por encima de los 75 años. Rev Esp Geriatr Gerontol 1993;28:346-9.
- Selva O'Callaghan A, San José Laporte A, Fuentes Camps I, Nicolau Fuste C, Piqueras Carrasco J, Vilardell Tarres M. Complicaciones hemorrágicas y fenómenos trombóticos en la anticoagulación de pacientes ancianos. Rev Clin Esp 1997;197:323-8.
- Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Lancet 1996;348:423-8.
- Reverter JC, Tàssies D, Maragall S, Monteagudo J, Escolar G, Ordinas A. Accidentes hemorrágicos durante el tratamiento ambulatorio prolongado con acenocumarol. Med Clin (Barc) 1995;105:127-30.
- White RH, McKittrick T, Callahan C, McDonnell M, Fihn S. National Consortium of Anticoagulation Clinics. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. Arch Intern Med 1996;156:1197-201.
- Hirsch J, Poller L, Deykin D, Levine M, Dalen JE. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. Chest 1989;95supl:5-11.
- Van den Besselaar AMHP, Van der Meer FJM, Gerrits Drabbe CW. The therapeutic of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. Am J Clin Pathol 1988;90:685-90.
- Landefeld CS, Anderson PA, Goodnough LT. The bleeding severity index: validation and comparison to other methods for classifying bleeding complications of medical therapy. J Clin Epidemiol 1989;42:711-8.
- Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. Ann Intern Med 1996;124:970-9.
- Sweeney KG, Pereira Gray D, Evans P, Steele R. Anticoagulation therapy: bleeding and thromboembolic complications. Lancet 1996;348:1456-7.
- Lozano F, Ramos M, Morán M, Almazán A, Ingelmo A, Gómez Alonso A. Complicaciones hemorrágicas de los anticoagulantes (heparina y dicumarínicos) durante el tratamiento de las trombosis venosas profundas. Angiología 1984;36:118-20.
- Srinivasan V, Patel H, John DG, Worsley A. Warfarin and epistaxis: should warfarin always be discontinued? Clin Otolaryngol 1997;22:542-4.
- García Callejo FJ, Velert Vila MM, Orts Alborch MH, Monzó Gandía R, Pardo Mateu L, Rubio Escolano F, et al. Estudio sobre la incidencia y seguimiento hospitalario de epistaxis en pacientes anticoagulados con acenocumarol. Acta Otorrinolaringol Esp 1997;48:358-62.
- Adams JN, Guatam PC. Warfarin therapy in the elderly. Br J Hosp Med 1994;51:392-3.
- Fiore L. Warfarin-related bleeding in the elderly. Ann Intern Med 1997;126:660-1.
- Camacho Vázquez C, Silva Merchor L, Ortigosa J, Fernández Lozano I, de Artaza M. Dysphagia as a complication of oral anticoagulation therapy. Chest 1993;103:322.
- Sinert R, Scalea T. Retropharyngeal and bowel hematomas in an anticoagulated patient. Acad Emerg Med 1994;1:67-72.
- Engborg L, Kornfalt P. Upper airway obstruction. An unusual and life-threatening complication of Waran therapy. Lakartidningen 1995;92:3997-9.
- Ducroix JP, Smail A, Sevenet F, Andrejak M, Baillet J. Hématome oesophagien secondaire à une potentialisation des effets de l'acenocumarol par le gel buccal de miconazole. Rev Med Interne 1989;10:555-7.
- Fernández MA, Aznar J. Hematoma laríngeo por la aplicación local de miconazol en un paciente anticoagulado. Rev Iberoamer Tromb Hemostasia 1990;3:139.
- García Callejo FJ, Velert Vila MM. Obstrucción de vías aéreas altas como complicación del tratamiento con acenocumarol. Sangre 1998;43:223-6.
- García FJ, Velert MM, Talamantes F, Puig I. Complicaciones hemorrágicas en otorrinolaringología durante el tratamiento con acenocumarol. Rev Iberoamer Tromb Hemost 1997;10:154-60.
- Pillans P, Woods DJ. Interaction between miconazole oral gel (Daktarin) and warfarin. N Z Med J 1996;109:346.
- Ariyaratnam S, Thakker NS, Sloan P, Thornhill MH. Potentiation of warfarin anticoagulant activity by miconazole oral gel. BMJ 1997;314:349.
- Evans J, Orme DS, Sedwick ML, Youngs GR. Treating oral candidiasis: potentially fatal. Br Dent J 1997;182:452.
- Pemberton MN, Sloan P, Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. Treating oral candidiasis: potentially fatal. Br Dent J 1997;183:87.
- Pemberton MN, Sloan P, Ariyaratnam S, Thakker NS, Thornhill MH. Derangement of warfarin anticoagulation by miconazole oral gel. Br Dent J 1998;184:68-9.