

**FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN
ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA**

YESSICA VANESA CADAVID ALJURE

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
Cartagena de Indias D. T. H. y C.
2011**

**FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN
ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA**

**YESSICA VANESA CADAVID ALJURE
MEDICINA INTERNA**

TUTORES

MARCOS LUJAN AGAMEZ. Esp. Medicina Interna

ENRIQUE CARLOS RAMOS CLASON MD. M. Sc. Salud Pública

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
Cartagena de Indias D. T. H. y C.
2011**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Junio de 2011

Cartagena, Junio 15 de 2011

Doctora:

MARIA CECILIA GARCÍA ESPÍNEIRA

Jefa Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

La presente tiene como fin dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo de la residente de Medicina Interna YESSICA VANESA CADAVID ALJURE, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA.**

Nota cualitativa:

Nota cuantitativa:

Atentamente,

MARCOS LUJAN AGAMEZ
Docente Departamento Médico
Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 15 de 2011

Señores:

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **“FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA”**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica.

Atentamente,

YESSICA VANESA CADAVID ALJURE
Residente de Medicina Interna
C.C. 32'906.827 de Cartagena (Bolívar)

MARCOS LUJAN AGAMEZ
Docente Departamento Médico
Universidad de Cartagena

Cartagena, Junio 15 de 2011

Señores:

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **“FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA”** a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

YESSICA VANESA CADAVID ALJURE
Residente de Medicina Interna
C.C. 32'906.827 de Cartagena (Bolívar)

MARCOS LUJAN AGAMEZ
Docente Departamento Médico
Universidad de Cartagena

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena, en particular al Departamento de Investigaciones por la asesoría brindada para llevar hasta su culminación éste estudio; y al Departamento Médico por la formación académica impartida que ha sido la base para el desarrollo del presente artículo.

A la Coordinación de Investigación y el Comité de Ética de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, por autorizar el desarrollo de éste estudio y permitir el ingreso a la base de datos de historia clínica y laboratorios; así como también a todos los pacientes que con su amabilidad y colaboración contribuyeron a la alimentación de la base de datos.

CONFLICTO DE INTERESES: Ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: Recursos propios de los autores.

**FRECUENCIA DE INR NO TERAPEUTICO EN PACIENTES QUE RECIBEN
ANTICOAGULACIÓN ORAL CON WARFARINA**

**FREQUENCY INR NOT THERAPEUTIC IN PATIENTS RECEIVING ORAL
ANTICOAGULATION WITH WARFARIN**

Cadavid Aljure Yessica Vanesa (1)

Lujan Agamez Marcos (2)

Vasquez Campo Gina Patricia (3)

Ramos Clason Enrique Carlos (4)

(1) Médico. Residente III de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

(2) Médico. Especialista en Medicina Interna. Docente del Departamento Médico. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

(3) Médico. Estudiante de Maestría en Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.

(4) Médico. Magister en Salud Pública. Profesor de cátedra departamento de investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

CORRESPONDENCIA DEL AUTOR: yvcaavid@yahoo.es

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de INR no terapéuticos en los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina inscritos y activos en el programa Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios desde Junio de 2010 hasta Mayo de 2011.

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio descriptivo. Los datos se obtuvieron a través de una encuesta telefónica, la revisión de historia clínica y de los resultados de laboratorio de 89 pacientes que hacían parte de la base de datos de la Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios que cumplieron los criterios de inclusión. Los datos fueron almacenados y analizados por medio del programa estadístico EpiInfo v3.5.1. Se realizó el cálculo de las proporciones para variables cualitativas y se compararon.

RESULTADOS: Se estudiaron 89 pacientes, 58,4% de sexo masculino y 41,6% de sexo femenino, la edad promedio fue de 66 años, el 60,7% de los pacientes era de estrato bajo y el 48,3% tenía escolaridad inferior al bachillerato. La frecuencia de INR no terapéutico fue de 50,6% (subterapéutico 37,1% y exceso de anticoagulación 13,5%). El uso concomitante de nitratos orales se encontró en mayor proporción en el grupo de INR subterapéutico en relación al grupo de INR terapéutico (15,2% vs 0,0% $p=0,0272$). No hubo diferencias significativas entre el INR terapéutico y no terapéutico respecto a las comorbilidades, la indicación de la anticoagulación o los eventos adversos presentados previamente.

CONCLUSIÓN: Al menos la mitad de los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina y se encuentran inscritos y activos en el programa Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, se encuentran con INR en rango no terapéutico. El éxito de mantener el INR en el rango terapéutico varía ampliamente influenciado por factores propios del medicamento, el paciente y el personal de salud. La determinación del tiempo del INR en rango terapéutico podría ser una medición más objetiva del mantenimiento de la terapia anticoagulante. Se requiere de estudios analíticos que correlacionen el tiempo del INR en rango terapéutico con el riesgo de sangrado y recurrencia de eventos tromboembólicos en nuestro medio. Los nitratos orales podrían estar implicados en interacciones farmacológicas con la Warfarina, sin embargo, se requiere de estudios analíticos para aseverar ésta asociación.

PALABRAS CLAVES: Warfarina, anticoagulantes, Relación Normalizada Internacional.

SUMMARY

OBJECTIVE: Determine the frequency of non-therapeutic INR in patients receiving oral anticoagulation with warfarin registered and active in the program Anticoagulation Clinic at the University Hospital San Juan de Dios from June 2010 to May 2011.

METHODS: We conducted a descriptive study. Data were collected through a telephone survey, review of medical records and laboratory results of 89 patients who were part of the database of the Anticoagulation Clinic at the University Hospital San Juan de Dios who met the criteria inclusion. Data were stored and analyzed using EpiInfo statistical program v3.5.1. We performed the calculation of proportions for qualitative variables were compared.

RESULTS: We studied 89 patients, 58.4% male and 41.6% female, mean age was 66 years, 60.7% of patients were of lower stratum and 48.3% had less than high school education. The frequency of non-therapeutic INR was 50.6% (37.1% subtherapeutic and 13.5% excess anticoagulation). Concomitant use of oral nitrates found in greater proportion in the group of subtherapeutic INR in relation to therapeutic INR group (15.2% vs 0.0% $p = 0.0272$). There were no significant differences between therapeutic and nontherapeutic INR regard to comorbidities, indication of anticoagulation or adverse events previously presented.

CONCLUSION: At least half of patients receiving oral anticoagulation with warfarin and are registered and active in the program Anticoagulation Clinic at the University Hospital San Juan de Dios, they encounter non-therapeutic INR range. The success of maintaining the INR in the therapeutic range varies greatly influenced by factors specific to the medication, the patient and health personnel. Determining the time of INR within the therapeutic range could be a more objective measure the maintenance of anticoagulation therapy. Analytical studies are needed to correlate the time of the INR within the therapeutic range with the risk of bleeding and recurrence of thromboembolic events in our environment. Oral nitrates may be involved in drug interactions with warfarin, however, analytical studies are needed to assert this association.

KEYWORDS: Warfarin, anticoagulants, International Normalized Ratio.

INTRODUCCION

La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K cuenta con una evidencia derivada de su uso desde hace más de 60 años (1), actualmente la Warfarina es el único medicamento de éste grupo disponible en Colombia; sin embargo, está siendo subutilizada debido a la complejidad en el manejo de éste medicamento tanto para los médicos como para los pacientes (2). Sus principales indicaciones comprenden prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso (3,4), prevención de embolismo sistémico en los pacientes con válvula cardiaca protésica mecánica (5) y/o fibrilación auricular (6), prevención del embolismo sistémico luego de un infarto agudo del miocardio (IAM) y en la reducción del riesgo de recurrencia de IAM (7,8).

La Warfarina actúa inhibiendo los factores de la coagulación Vitamina K – dependientes (II, VII, IX y X), ya que interfiere con el ciclo de interconversión de la Vitamina K por descarboxilación de las proteínas de éstos factores (9), disminuyendo el efecto procoagulante (10).

La prueba más usada para medir el efecto anticoagulante de la Warfarina es el Tiempo de Protrombina (TP), el cual está relacionado con la reducción de tres de los cuatro factores de la coagulación Vitamina K – dependientes (II, VII, X). Sin embargo, la medición del TP para la terapia con Warfarina no está estandarizada, ya que se expresa en segundos y varía de acuerdo al control normal, por lo que en 1982 se diseñó un modelo estandarizado a partir de la medición del TP denominándose Relación Normalizada Internacional, el INR (International Normalized Ratio) (11), la cual es la prueba estándar para control de la actividad anticoagulante de la Warfarina a nivel mundial.

El rango terapéutico óptimo del INR no es el mismo para todas las indicaciones, ni el mismo para todos los pacientes, sin embargo, niveles de INR entre 2,0 y 3,0 son efectivos y seguros para la mayoría de las indicaciones (1).

Las primeras clínicas de anticoagulación surgen hacia 1949 en Europa con el Dr. Jordan en Noruega específicamente para pacientes con trombosis, pero son rápidamente adoptadas por los demás países europeos y adecuadas para todos los pacientes con anticoagulación oral (12). Posteriormente alrededor de los años 50, Asken y Cherry, introdujeron las clínicas de anticoagulación en América, en la Universidad de Michigan, pero sólo adquirieron su mayor auge hacia los años 70, estableciéndose en los años 90 el Consenso Nacional de Anticoagulación (Anticoagulation Forum), órgano encargado de brindar educación, establecer estándares profesionales y emitir comunicados acerca de las mismas (13). Hace 61 años Asken y Cherry afirmaron que los componentes de una clínica de anticoagulación conforman una tríada esencial: *“un médico vigilante, un paciente cooperador y un laboratorio confiable y rápidamente disponible”* (14). Varios estudios retrospectivos han concluido que los mejores resultados en anticoagulación oral se han obtenido en los grupos manejados por clínicas de anticoagulación (15,16,17).

En la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena, existe desde hace aproximadamente 2 años la Clínica de Anticoagulación, creada para proporcionar un adecuado manejo anticoagulante, y por consiguiente, mantener la mayor parte del tiempo a los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina en rangos de INR terapéuticos. Sin embargo, a la fecha, no existe ningún estudio en relación a éstos pacientes.

El objetivo principal de éste estudio es determinar la frecuencia de INR no terapéuticos en los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina inscritos y activos en el programa Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios desde Junio de 2010 hasta Mayo de 2011.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional descriptivo en el cual se tomó como población de estudio a todos los pacientes adscritos a la Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena. Se incluyeron en el estudio los pacientes mayores de 18 años en tratamiento anticoagulante con Warfarina que asistieron a controles médicos en esta clínica durante el periodo comprendido entre Junio de 2010 y Mayo de 2011 y que tenían por lo menos un nivel de INR medido en éste periodo de tiempo y realizado en el laboratorio clínico institucional. Se excluyeron los pacientes hospitalizados en el momento de la recolección de los datos, pacientes con menos de 1 mes de iniciada la anticoagulación oral y pacientes sin historia clínica en archivo sistematizado.

Teniendo en cuenta que ésta investigación está clasificada como sin riesgo según lo establecido por la Resolución 008430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de la República de Colombia, prescindimos del Consentimiento Informado. Luego de la aprobación del protocolo por parte del Comité de Formación, Docencia e Investigación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, se inició la recolección de la información a través de un instrumento tipo encuesta aplicado a los pacientes objeto de estudio o a su cuidador a través de llamadas telefónicas y se complementó con los datos obtenidos de la revisión de historias clínicas sistematizadas registrando la información sociodemográfica como la edad, sexo, escolaridad y estrato socioeconómico; y datos clínicos como indicación de la anticoagulación, enfermedades comórbidas, medicamentos concomitantes y eventos adversos previos, relacionados con la terapia anticoagulante; posteriormente se obtuvo a través de la base de datos del laboratorio de la Clínica Universitaria San Juan de Dios el último nivel de INR medido entre Junio de 2010 y Mayo de 2011.

El rango terapéutico del INR se estableció en éste estudio de acuerdo a lo recomendado en la literatura mundial, es decir, de 2,0 a 3,0, de igual manera, para pacientes con recurrencia de fenómenos tromboembólicos con éste rango o coexistencia de válvula cardiaca protésica mecánica con fibrilación auricular se estableció en 2,5 a 3,5 de acuerdo a éstas recomendaciones (1,5). El INR en rango subterapéutico fue definido como aquel por debajo del rango establecido como terapéutico para cada indicación y el INR en rango de exceso de anticoagulación como aquel que se encuentre por encima del rango establecido como terapéutico para cada indicación.

Los datos obtenidos se registraron en un archivo de Microsoft Office Excel 2007 y fueron analizados a través del Software EpiInfo v3.5.1. Las pruebas de hipótesis utilizadas fueron Chi² y test de Fisher para las variables cualitativas y t de Student para las continuas, también se realizaron tablas y gráficos de frecuencia.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se incluyeron en total 89 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, el 58,4% eran de sexo masculino. El promedio de edad general fue de 66 años con desviación estándar (DE) de 12,8 años, el 60,7% de los pacientes era de estrato bajo y el 48,3% tenía escolaridad inferior al bachillerato; al comparar estas características por la presencia de INR terapéutico o no terapéutico, no se encontraron diferencias significativas (ver Tabla 1).

Las cinco comorbilidades más frecuentes fueron en orden hipertensión arterial, falla cardíaca, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento médico y enfermedad pulmonar crónica (ver Figura 1). La indicación de anticoagulación más frecuente fue la fibrilación auricular con 64% de los casos (ver Figura 2), en 5 pacientes coexistieron las indicaciones de fibrilación auricular y reemplazo de válvula cardíaca por prótesis mecánica, y en un paciente fibrilación auricular y enfermedad tromboembólica venosa. No hubo diferencias significativas entre las comorbilidades o las indicaciones de anticoagulación por la presencia de INR terapéutico o no terapéutico (ver Tabla 1).

La clasificación de los pacientes según el INR fue así: terapéutico 49,4%, subterapéutico 37,1% y exceso de anticoagulación 13,5%. Respecto a los medicamentos concomitantes no encontramos interacciones en los pacientes con INR en rango de exceso de anticoagulación, sin embargo al observar los nitratos orales en los pacientes con INR en rango subterapéutico encontramos mayor proporción en este grupo en relación a los pacientes con INR terapéutico (ver Tablas 2 y 3).

El 47,2% de los pacientes incluidos en éste estudio ha presentado algún tipo de evento adverso en cualquier momento de la terapia anticoagulante, dentro de éstos 4 pacientes (4,5%) obedeció a recurrencia de eventos tromboembólicos (ver Figura 3); no hubo diferencias significativas por clasificación terapéutica del INR (datos no mostrados).

DISCUSIÓN

La Warfarina, un antagonista de la vitamina K, es el anticoagulante oral más empleado en Colombia teniendo en cuenta su costo-efectividad; sin embargo, el manejo de éstos pacientes requiere la monitorización estricta del tratamiento anticoagulante además de amplios conocimientos sobre la terapia por parte del médico, el paciente y sus cuidadores.

En la clínica de anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena (Colombia), hasta Junio de 2011, se desconocían las características demográficas y clínicas de los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina, así como también la frecuencia con que se encuentran éstos pacientes en un rango terapéutico seguro que les permita el mayor efecto protector de eventos tromboembólicos con el menor riesgo de sangrado.

La distribución demográfica obtenida en éste estudio fue similar a la reportada por otros autores como se evidencia en el estudio español de Menéndez-Jándula y col. (18) que comparó el automanejo de la terapia anticoagulante con el monitoreo convencional realizado por una clínica de anticoagulación reportando una edad promedio de 65 años y una proporción del sexo masculino de 53%. De igual manera, el estudio realizado en Antioquia (Colombia) por Ocampo y col. (19) en la Clínica de Anticoagulación del Hospital San Vicente de Paul encontró que el 42,4% eran de sexo masculino y la edad promedio fue calculada en 64 años. En el estudio realizado por Gadisseur (20) en los Países Bajos la edad promedio fue ligeramente menor (58,1 años) con mayor proporción de pacientes de sexo masculino (75,6%).

La fibrilación auricular, debido a su riesgo incrementado de embolismo sistémico (6), es la principal patología que motiva la anticoagulación de los pacientes incluidos en éste estudio, esto podría obedecer a la gran proporción de adultos mayores atendidos en ésta institución; Menéndez-Jándula y col. (18) describió una frecuencia de 50,4% para fibrilación auricular, cardiopatía dilatada, valvulopatía cardíaca y prótesis valvular no mecánica en conjunto, seguido por reemplazo valvular mecánico en un 37,2% y trombofilia venosa en un 12,5%. En el estudio del grupo del Hospital San Vicente de Paul (19) en Colombia, la principal indicación hasta Diciembre de 2002 fue la fibrilación auricular con una proporción del 40%, al igual que el estudio de Baker (21) realizado en Tennessee (Estados Unidos) con una frecuencia de 61,1%. Mientras que Gadisseur (20) reporta la enfermedad tromboembólica venosa como la indicación de anticoagulación más frecuente con un 26,4% y la fibrilación auricular como la menos frecuente en un 15,9%; y Cosmi (22), en su estudio realizado en Italia reporta el reemplazo de válvula cardíaca por prótesis mecánica como la indicación más frecuente (37,8%) y la fibrilación auricular como la menos frecuente (8,3%). Curiosamente, éstos dos últimos estudios reportan edades promedios menores respecto a nuestro estudio (58,1 y 54,6 años respectivamente) que podría explicar las diferencias en las indicaciones de anticoagulación.

Los hallazgos de éste estudio en relación a las comorbilidades descritas tanto en Colombia (19) como en investigaciones de otros países del mundo (18,37), son consistentes en afirmar que la hipertensión arterial, falla cardiaca, y la diabetes mellitus son las más frecuentes.

Teniendo en cuenta que la costo efectividad de la terapia anticoagulante con Warfarina está dada en gran medida por la calidad de la anticoagulación y la tasa de suspensión (23), hay que establecer parámetros de medición del efecto anticoagulante. La medicina basada en la evidencia ha demostrado que la anticoagulación de intensidad moderada (INR 2,0 – 3,0), tanto para manejo del tromboembolismo venoso como para válvulas cardiacas protésicas sin otros factores de riesgo tromboembólico, así como también en la prevención primaria y secundaria del embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular reduce el riesgo de sangrado importante en comparación con niveles más elevados sin reducir su eficacia (24,25,26,27). De igual manera, el mantenimiento del INR en éste rango terapéutico es más eficaz que rangos menores (28,29,30,31,32,33). Sin embargo, aquellos pacientes con recurrencia de eventos tromboembólicos o aquellos con prótesis valvular mecánica en presencia de otros factores de riesgo tromboembólico se recomienda incremento del rango terapéutico de 2,5 a 3,5 (1,5). Incluso, cuando existe indicación de tratamiento antiagregante plaquetario concomitante, el estudio CHAMP demostró que niveles de INR de 2,0 – 3,0 son más efectivos en prevención de embolismo sistémico que rangos de INR inferiores, aunque incrementa el riesgo de sangrado (34).

Éste estudio encontró una proporción más baja de pacientes con INR en rango terapéutico en comparación con el estudio español de Menéndez-Jándula y col. (18) donde se reportó una frecuencia de 75,2%. Sin embargo nuestra frecuencia de INR en rango terapéutico fue mayor que la reportada en un estudio incluido en el metanálisis de Reynolds y col. (36) donde solo el 34,8% se encontraba en rango terapéutico, el 45,5% por debajo y el 10,9% por encima del rango.

Un punto no evaluado en éste estudio fue el tiempo del INR en rango terapéutico (tiempo que permanece un paciente anticoagulado en el rango terapéutico del INR) que refleja el mantenimiento del efecto anticoagulante de la Warfarina a lo largo del tratamiento y es un determinante importante en la calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. Veeger y col. (35) mostraron que aquellos pacientes que permanecían menos del 45% del tiempo con INR en rango terapéutico se encontraban en mayor riesgo de presentar tromboembolismo recurrente y sangrado mayor que aquellos con un tiempo en rango mayor al 65% (RR 2,8, 1,9 - 4,3, p <0,001). Reynolds y col. (36), en una revisión sistemática de las publicaciones a nivel mundial encontró que los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K el 61,3% del tiempo se encontraban con INR en rango terapéutico. Mientras que en el estudio de Ocampo y col. (19) el tiempo en el rango terapéutico fue aún menor (41%).

En un análisis posthoc del estudio ACTIVE W (37) se encontró que aproximadamente la mitad de los centros no estaban suministrando tratamiento

con antagonistas de la vitamina K en pacientes con fibrilación auricular de una manera que lograra el beneficio esperado; y peor aún, pudiera estar asociado con un mayor riesgo de sangrado. Actualmente no conocemos la asociación de la medición del INR de manera aislada y el mantenimiento del efecto anticoagulante, sin embargo el estudio anterior encontró que en los centros con una media de tiempo de INR en rango menor del 65%, el 53,4% \pm 10 de los pacientes se encontraban con INR medido aisladamente en rango terapéutico, mientras que en los centros con una media de tiempo en rango mayor o igual a 65%, el 72,8% \pm 5,7 de los pacientes se encontraba en rango terapéutico.

La Warfarina es metabolizada por el complejo enzimático del citocromo P450 principalmente por las enzimas CYP2C9, CYP1A2 y CYP3A4 (38,39); por lo que la relación dosis/respuesta está influenciada por factores genéticos (40) y por las frecuentes interacciones con otros medicamentos, así como también con fórmulas naturales e incluso la dieta (41) que afectan su farmacocinética y farmacodinámica (42,43,44,45), lo que sumado al estrecho margen terapéutico hacen de la Warfarina un medicamento de difícil manejo (46,47). Al analizar los resultados de ésta investigación se observó mayor proporción de INR subterapéutico en los pacientes que recibían concomitantemente nitratos orales respecto al grupo con INR terapéutico. No se encontró reporte en la literatura acerca de éste último hallazgo (1); no obstante, se requiere de estudios analíticos para realizar inferencias al respecto ya que en éste estudio no fue valorada la dosis requerida de Warfarina para lograr el INR objetivo ni su asociación con las demás variables.

La tasa de sangrado por Warfarina es variable según los diferentes estudios, observándose desde un 0,3 a 9,0% episodios por año (1,48,49). En éste estudio se encontró que el 47,2% de los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K ha presentado algún tipo de evento adverso a lo largo del tratamiento, principalmente sangrado a través de la piel, orina y encías; frecuencia elevada respecto a la encontrada en la clínica de anticoagulación del Hospital San Vicente de Paul (19) reportada en un 16%. A pesar de conocer que más del 40% de los efectos adversos por Warfarina son prevenibles (1), no es posible establecer relaciones entre los eventos adversos y la calidad de la anticoagulación en éste estudio, ya que los eventos registrados no están relacionados en tiempo con el INR medido, además que no se discrimina si los eventos adversos fueron presentados en mayor proporción antes o después del ingreso de los pacientes a la clínica de anticoagulación, aparte de que no se encontraron diferencias significativas al comparar el INR según la meta.

Finalmente, el hallazgo de un umbral por debajo del cual los beneficios de la terapia anticoagulante oral se disminuyen, o no ocurren, orienta hacia una técnica potencialmente útil para mejorar la calidad de la anticoagulación como lo es la medición rutinaria del tiempo en rango terapéutico y generar la acción correctiva si se encuentra menor al 65%. Mucha evidencia se ha encontrado en relación a que la práctica médica es un determinante importante del tiempo en rango terapéutico (50), aunque existen factores específicos que también contribuyen en gran medida como polimorfismos genéticos, la edad, las interacciones farmacológicas, el

cumplimiento con los medicamentos y el mismo sistema de salud; sobre todo porque el empleo de éstos anticoagulantes varía entre los pacientes y requiere de ajuste constantemente.

CONCLUSIONES

Al menos la mitad de los pacientes que reciben anticoagulación oral con Warfarina y se encuentran inscritos y activos en el programa Clínica de Anticoagulación de la Clínica Universitaria San Juan de Dios, se encuentran con INR en rango no terapéutico.

Existe una amplia variación a nivel mundial en el éxito de mantener el INR en el rango terapéutico debido a los múltiples factores relacionados con el medicamento, el paciente, el médico y el mismo sistema de salud que influyen en el resultado del INR en un momento dado.

La determinación del tiempo del INR en rango terapéutico se perfila como una medición más objetiva del mantenimiento de la terapia anticoagulante en el tiempo que el INR realizado al azar y se relaciona mejor con la aparición de eventos adversos en cualquier momento de la terapia anticoagulante.

Se requiere de estudios analíticos que asocien el tiempo del INR en rango terapéutico con el riesgo de sangrado y recurrencia de eventos tromboembólicos en nuestro medio.

Los nitratos orales podrían estar implicados en interacciones farmacológicas con la Warfarina, sin embargo, se requiere de estudios analíticos para aseverar ésta asociación.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). CHEST 2008;133:160-198.
- ² Mahmud A, Bennett K, Okechukwu I, Feely J. National underuse of anti-thrombotic therapy in chronic atrial fibrillation identified from digoxin prescribing. Br J Clin Pharmacol 2007;64(5):706–9.
- ³ Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008; 133: 454S – 545S.
- ⁴ Tapson V. Medical Progress: Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52.
- ⁵ Salem DN, O *Gara PT, Madias C, et al. Valvular and Structural Heart Disease. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008;133:593S–629S.
- ⁶ Singer DE, Albers GW, Dalen JE, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008; 133: 546S – 592S.
- ⁷ Lee LV. Anticoagulants in coronary Artery Disease. Cardiol Clin 2008;26:615–628.
- ⁸ Beltran J, Beltran R, Caicedo V, García M, García E, Gómez E, et al. Guías colombianas de cardiología. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Rev Col Cardiol 2008; 15 (3): 147 – 232.
- ⁹ Choonara IA, Malia RG, Haynes BP, Hay CR, Cholerton S, Breckenridge AM, et al. The relationship between inhibition of vitamin K1 2,3-epoxide reductase and reduction of clotting factor activity with warfarin. Br J Clin Pharmacol 1988;25:1–7.
- ¹⁰ Malhotra OP, Nesheim ME, Mann KG. The kinetics of activation of normal and gamma-carboxyglutamic acid-deficient prothrombins. J Biol Chem 1985;260:279–287.
- ¹¹ Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. Thromb Haemost 1983; 49:238–244
- ¹² Nutescu EA. The future of anticoagulation clinics. J Thrombosis and Thrombolysis 2003; 16 (1/2): 61-63.
- ¹³ Chiquette E, Amanto MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinics with usual medical care anticoagulation control, patient outcomes and health care cost. Arch Intern Med 1998; 158: 1641-1647.
- ¹⁴ Askey J, Cherry C. Thromboembolism associated with auricular fibrillation continuous anticoagulant therapy. JAMA 1950; 144: 97-100.
- ¹⁵ Willey VJ, Bullano MF, Hauch O, et al. Management patterns and outcomes of patients with venous thromboembolism in the usual community practice setting. Clin Ther 2004; 26:1149–1159 Clin Ther 2004; 26:1149–1159.
- ¹⁶ Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, et al. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. J Intern Med 1997; 242:497–503.

-
- ¹⁷ Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld S. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91–99.
- ¹⁸ Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, Montserrat I, Quintana M, Gich I, Bonfill X, Fontcuberta J. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jan 4;142(1):1-10.
- ¹⁹ Ocampo C, Hernandez O, Velásquez C, Tobón I, Mejía F. La clínica de anticoagulación del Hospital Universitario San Vicente de Paúl: demografía, efectividad y complicaciones. *IATREIA* 2004; 17(2): 105 – 114.
- ²⁰ Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (4): 584-91.
- ²¹ Baker JW, Pierce KL, Ryals CA. INR goal attainment and oral anticoagulation knowledge of patients enrolled in an anticoagulation clinic in a Veterans Affairs medical center. *J Manag Care Pharm*. 2011 Mar;17(2):133-42.
- ²² Cosmi B, Palareti G, Carpanedo M, Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, Morstabilini G, Testa S. Assessment of patient capability to self-adjust oral anticoagulant dose: a multicenter study on home use of portable prothrombin time monitor (COAGUCHECK). *Haematologica*. 2000 Aug;85(8):826-31.
- ²³ Sorensen SV, Dewilde S, Singer DE, Goldhaber SZ, Monz BU, Plumb JM. Cost-effectiveness of warfarin: trial versus "real-world" stroke prevention in atrial fibrillation. *Am Heart J* 2009;157:1064-73.
- ²⁴ Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676–1681.
- ²⁵ Turpie AGG, Gunstensen J, Hirsh J, et al. Randomized comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988; 1:1242–1245.
- ²⁶ Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322:428–432.
- ²⁷ Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:427–431.
- ²⁸ Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs M, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349:631– 639.
- ²⁹ Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: a meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drugs. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 56 – 67.
- ³⁰ Currie CJ, Jones M, Goodfellow J, et al. Evaluation of survival and ischaemic and thromboembolic event rates in patients with non-valvular atrial fibrillation in the general population when treated and untreated with warfarin. *Heart* 2006; 92:196–200.
- ³¹ Oden A, Fahlen M, Hart RG. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal. *Thromb Res* 2006; 117:493–499.

-
- ³²Fuster V, Rydén L, Cannom D, Crijns H, Curtis A, Ellenbogen K, et al. ACC/AHA/ESC. 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary. *Eur Heart J* 2006; 27:1979–2030.
- ³³ Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003; 349:1019–1026.
- ³⁴Fiore L, Ezekowitz MD, Brophy MT, et al. Department of Veterans Affairs Cooperative Studies Program Clinical Trial comparing combined warfarin and aspirin with aspirin alone in survivors of acute myocardial infarction: primary results of the CHAMP study. *Circulation* 2002; 105:557–563.
- ³⁵ Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2005 Feb;128(4):513-9.
- ³⁶ Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O, Wygant G, Estok R, Cella C, Nalysnyk L. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systemic review and meta-analysis. *Chest*. 2004;126:1938–1945.
- ³⁷ Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, Healey JS, Yusuf S; ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008 Nov 11;118(20):2029-37. Epub 2008 Oct 27.
- ³⁸ Yamazaki H, Shimada T. Human liver Cytochrome P450 enzymes involved in the 7-hydroxylation of R and S warfarin enantiomers. *Biochem Pharmacol* 1997;54: 1195 – 1203.
- ³⁹ Kaminski LS, Shang SY. Human P450 metabolism of warfarin. *Pharmacol Ther* 1997;73: 67 – 74.
- ⁴⁰ Hill CE, Duncan A. Overview of pharmacogenetics in anticoagulation therapy. *Clin Lab Med* 2008;28:513–524.
- ⁴¹Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005;45:127–32.
- ⁴²Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:525–538.
- ⁴³ Hulse ML. Warfarin resistance: diagnosis and therapeutic alternatives. *Pharmacotherapy* 1996;16: 1009.
- ⁴⁴ Torn M, Bollen W, Van Der Meer FJ, et al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med* 2005;165: 1527 – 1532.
- ⁴⁵ Klein TE, Altman RB, Eriksson N, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Eng J Med* 2009;360: 753 – 764.
- ⁴⁶ Jacobs LG. Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiol Clin* 2008;26:157–167.
- ⁴⁷ Loebstein R, Yonath H, Peleg D, et al. Individual variability in sensitivity to warfarin: nature or nurture. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70:150–164

⁴⁸ Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, et al. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant and Thrombolytic Treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST 2008; 133: 257S – 298S.

⁴⁹ Abdelhafiz AH, Wheeldon NM. Results of an open-label, prospective study of anticoagulant therapy for atrial fibrillation in an outpatient anticoagulation clinic. Clin Ther 2004; 26: 1470 – 1478.

⁵⁰ Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. CHEST 2006;129:1155–1166.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características generales y antecedentes de los pacientes por rango del INR

	No terapéutico n=45 %	Terapéutico n=44 %	Valor de <i>p</i>
Edad Promedio ± DE	64,7 ± 13,3	67,7 ± 12,1	0,2627
Sexo masculino	23 (51,1)	29 (65,9)	0,2296
ESTRATO			
1	14 (31,1)	9 (20,5)	0,3683
2	12 (26,7)	19 (43,2)	0,0855
3	18 (40,0)	13 (29,5)	0,4139
4	0 (0,0)	3 (6,5)	0,2554
5	1 (2,2)	0 (0,0)	0,9830
Escolaridad secundaria o mayor	24 (53,3)	22 (50,0)	0,9209
COMORBILIDADES			
Hipertensión arterial	42 (93,3)	39 (88,6)	0,6864
Falla cardiaca	14 (31,1)	10 (22,7)	0,5131
Enfermedad coronaria	2 (4,4)	3 (6,8)	0,9750
ERC en tratamiento sustitutivo	2 (4,4)	1 (2,3)	0,9692
ERC en tratamiento médico	5 (11,1)	2 (4,5)	0,4449
Epilepsia	5 (11,1)	1 (2,3)	0,2180
Enfermedad pulmonar crónica	4 (8,9)	3 (6,8)	0,9794
Diabetes Mellitus	7 (15,8)	5 (11,4)	0,7673
Hipotiroidismo	0 (0,0)	3 (6,8)	0,2335
Otras	10 (22,2)	9 (20,5)	0,9498
INDICACIONES			
Fibrilación auricular	29 (64,4)	28 (63,6)	0,8869
Enfermedad tromboembólica venosa	3 (6,7)	4 (9,1)	0,9787
Cardiopatía dilatada	1 (2,2)	1 (2,3)	0,4946
Presencia de válvula cardiaca mecánica	12 (26,7)	13 (29,5)	0,9538
Otras	3 (6,7)	1 (2,3)	0,6552

Tabla 2. Medicamentos concomitantes por rango del INR

	Exceso de anticoagulación n=12 %	Terapéutico n=44 %	Valor de <i>p</i>
MEDICAMENTOS			
Antihipertensivos	11 (91,7)	39 (88,6)	0,8270
Estatinas	7 (58,3)	24 (54,5)	0,9260
Inhibidor de bomba de protones	3 (25,0)	8 (18,8)	0,9452
Otros	3 (25,0)	5 (11,4)	0,46,70
Antiarrítmicos	1 (8,3)	6 (13,6)	0,9998
Acetaminofen	2 (16,7)	10 (22,7)	0,9584
Anti H2	3 (25,0)	7 (15,9)	0,7608
Digoxina	2 (16,7)	3 (6,8)	0,6205
Nitratos	1 (8,3)	0 (0,0)	0,4863
Anticonvulsivantes	1 (8,3)	2 (4,5)	0,8370
Fibratos	1 (8,3)	0 (0,0)	0,4863
Suplementos vitamínicos	0 (0,0)	4 (9,1)	0,6509
Broncodilatadores inhalados	0 (0,0)	2 (4,5)	0,9838
Metformina	1 (8,3)	2 (4,5)	0,8370
Benzodiazepinas	0 (0,0)	4 (9,1)	0,6509
Insulina	2 (16,7)	3 (6,8)	0,6205
Prednisolona	0 (0,0)	1 (2,3)	0,4888
Antidepresivos	0 (0,0)	1 (2,3)	0,4888
Corticoides inhalados	1 (8,3)	1 (2,3)	0,9084
Levotiroxina	0 (0,0)	3 (6,8)	0,8380

Tabla 3. Medicamentos concomitantes por rango del INR

	Subterapéutico n=33 %	Terapéutico n=44 %	Valor de <i>p</i>
MEDICAMENTOS			
Antihipertensivos	31 (93,9)	39 (88,6)	0,7603
Estatinas	16 (48,5)	24 (54,5)	0,7710
Inhibidor de bomba de protones	9 (27,3)	8 (18,8)	0,5427
Otros	8 (24,2)	5 (11,4)	0,2394
Anti arrítmicos	6 (18,2)	6 (13,6)	0,8155
Acetaminofen	5 (15,2)	10 (22,7)	0,5950
Anti H2	3 (9,1)	7 (15,9)	0,6605
Digoxina	4 (12,1)	3 (6,8)	0,6888
Nitratos	5 (15,2)	0 (0,0)	0,0272
Anticonvulsivantes	4 (12,1)	2 (4,5)	0,4218
Fibratos	3 (9,1)	0 (0,0)	0,1481
Suplementos vitamínicos	3 (9,1)	4 (9,1)	0,6889
Broncodilatadores inhalados	3 (9,1)	2 (4,5)	0,7309
Metformina	2 (6,1)	2 (4,5)	0,8368
Bisacodilo	3 (9,1)	0 (0,0)	0,1481
Benzodiacepinas	2 (6,1)	4 (9,1)	0,9550
Insulina	0 (0,0)	3 (6,8)	0,3512
Prednisolona	2 (6,1)	1 (2,3)	0,7974
ASA	2 (6,1)	0 (0,0)	0,3480
Glibenclamida	2 (6,1)	0 (0,0)	0,3480
Antidepresivos	1 (3,0)	1 (2,3)	0,5944
Corticoides inhalados	0 (0,0)	1 (2,3)	0,8934
Levotiroxina	0 (0,0)	3 (6,8)	0,3512



