

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA

PREVALENCIA DE INR SOBRE EL RANGO TERAPÉUTICO ADECUADO EN
PERSONAS CON TERAPIA REGULAR DE WARFARINA SÓDICA, EN EL
HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DURANTE EL MES DE ENERO 2011

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO
CIRUJANO

MARCO ANDRÉS RUIZ SANTILLÁN
MARÍA DANIELA ZAMBRANO ESPINOZA

DIRECTOR DR. JAIME BOLAÑOS

QUITO, 2011

TÍTULO

PREVALENCIA DE INR SOBRE EL RANGO TERAPÉUTICO ADECUADO EN PERSONAS CON TERAPIA REGULAR DE WARFARINA SÓDICA, EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DURANTE EL MES DE ENERO 2011.

RESUMEN

Antecedentes:

La warfarina es el fármaco anticoagulante oral prototipo, prescrito para el tratamiento y prevención de diversas patologías cardiovasculares, hematológicas y neurológicas. Es un derivado cumarínico que produce un efecto anticoagulante al inhibir los factores de coagulación dependientes de vitamina K.

Se ha determinado el nivel de anticoagulación para cada patología, necesario para evitar tanto eventos hemorrágicos como embólicos. Existe una marcada variabilidad a la respuesta de esta droga y es común en la práctica clínica encontrar pacientes que son altamente inestables en sus controles.

El riesgo de sangrado mayor en pacientes anticoagulados es del 2 – 3% por año y la tasa de eventos trombóticos es de 3.5 por 100 pacientes por año de tratamiento. De este modo es necesario tomar en cuenta los diversos factores que alteran el metabolismo de este fármaco: medicamentos, enfermedades, dieta, ingesta de alcohol, entre otros.

Objetivo:

El presente estudio pretende determinar la prevalencia de INR sobre el rango terapéutico en pacientes con terapia regular de warfarina sódica y los factores relacionados a este suceso.

Método:

Es un estudio de prevalencia que por medio de una encuesta realizada a los pacientes con terapia de anticoagulación oral en el Servicio de Hematología del HCAM. Las variables analizadas fueron establecidas de acuerdo de acuerdo a las descritas en la bibliografía como potenciadoras de la warfarina.

Resultado:

La prevalencia de pacientes con un INR sobre el rango terapéutico fue de 18.5% y los factores con los que se encontró una relación significativa fueron: edad mayor a 65 años $p \leq 0.001$ y administración de macrólidos $p \leq 0,003$. La dieta rica en vitamina K mostro una relación inversa con una $p \leq 0,008$.

Conclusión:

Los pacientes de la población con un INR inadecuado se relacionaron con ser de la tercera edad, dieta rica en vitamina K y terapia antibiótica con macrólidos en los últimos 8 días. La prevalencia de INR sobre el rango terapéutico fue del 18.5%, similar a otros estudios realizados.

Palabras Claves: Warfarina, Comida- Medicamentos Interacciones.

ABSTRACT

Background:

Warfarin is the oral prototype anticoagulant drug, prescribed for the treatment and prevention of many cardiovascular, hematological and neurological diseases. It is a coumarin derivative that achieves its anticoagulant effect from the inhibition of the vitamin K related coagulation factors.

It has been established the target of anticoagulation in each indication, adequate to prevent hemorrhagic and thrombotic events. There is a significant variability in the response to the prescribed dose and it is common to find patients with highly unstable controls.

The risk of major bleeding during warfarin therapy reaches 2-3% per year and the rate of thrombotic events is 3.5 per 100 patients per year of treatment. That is why it is imperative to consider the different factors that interfere with the drug's metabolism, such as other drugs, diseases, diet, and alcohol intake, between others.

Objective:

This study pretends to determine the prevalence of INR above the therapeutic range in patients with regular therapy of warfarin and the factors related with this event.

Methods:

This is a Study of prevalence that applies a pool to the patients with anticoagulation therapy that assists for control to the Hematology Service of the HCAM.

The analyzed variables were established according to the ones described in the bibliography as warfarin enhancer.

Results:

The prevalence of patients with an INR above the therapeutic range were the 18.5% and the factors related with it were; age older than 65 with a $p \leq 0.001$, taking macrolides $p \leq 0,003$. The diet rich in K vitamin had an inverse relation with a $p \leq 0,008$.

Conclusion:

The patient of our population with an inadequate INR are related with been older than 65, a diet rich in K vitamin and antibiotic therapy with macrolides in the last 8 days.

The amount of patients above the therapeutic range is about 18.5%, similar to other studies.

Keywords: Warfarin, Food - Drugs Interactions.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros Padres, Hermanos, Familia y Amigos, por haber estado a nuestro lado en cada momento de la carrera, por animarnos en esos momentos difíciles, por querernos y entendernos aunque nosotros hemos estado muchas veces ausentes.

A nuestros directores, y un especial reconocimiento al Dr. José Páez ya todos los médicos del Servicio de Hematología del HCAM.

TABLA DE CONTENIDOS

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN	1
1. Introducción	1
2. Justificación	4
3. Objetivos	6
3.1 Objetivo General	6
3.2 Objetivos Específicos	6
4. Hipótesis	6
CAPITULO II. MARCO TEÓRICO	7
1. Hemostasia Secundaria	9
1.1 Vía Extrínseca	13
1.2 Vía Intrínseca.....	14
1.3 Vía Común	15
1.4 Valoración de la Vía Extrínseca	16
1.4.1 Tiempo de Protrombina (TP)	16
1.4.2 Índice Normalizado Internacional (INR)	18
2. Warfarina	21
2.1 Farmacocinética	21
2.2 Mecanismo de Acción	22
2.3 Consideraciones.....	23
2.4 Interacciones Medicamentosas	24
2.5 Reacciones Adversas	24
2.5.1 Hemorragia.....	25
2.5.2 Necrosis Cutánea inducida por Warfarina	25
2.5.3 Síndrome de los dedos Morados	26
2.5.4 Síndrome Fetal por Warfarina.....	26
2.6 Aplicación Clínica	27
3. Vitamina K.....	28
3.1 Absorción, Biotransformación y Excreción	28
3.2 Requerimiento Diario	29

3.3	Acciones Farmacológicas	29
3.4	Síntomas por Deficiencia	30
3.5	Toxicidad	30
4.	Terapia de Anticoagulación Oral	31
4.1	Contraindicaciones	31
4.1.1	Contraindicaciones absolutas son	31
4.1.2	Contraindicaciones Relativas	31
4.2	Indicaciones	32
4.2.1	Trombosis Venosa Profunda	32
4.2.1.1	Trombosis Venosa Profunda Distal	34
4.2.1.2	Trombosis Venosa Profunda Proximal	35
4.2.2	Tromboembolia Pulmonar	36
4.2.3	Prótesis Valvulares Cardíacas	39
4.2.4	Fibrilación Auricular	41
4.2.5	Enfermedad Cerebrovascular	42
4.2.6	Síndromes de Hipercoagulabilidad	43
4.2.6.1	Déficit de Antitrombina III	43
4.2.6.2	Déficit de Proteína C	44
4.2.6.3	Factor V de Leiden	45
4.2.6.4	Síndrome Antifosfolipídico	47
CAPITULO III. MATERIAL Y MÉTODOS		49
1.	Pacientes, Material y Métodos	49
2.	Aspectos Bioéticos	54
3.	Recursos Necesarios	55
CAPITULO IV. RESULTADOS		
1.	Resultados	56
CAPITULO V. DISCUSIÓN		
1.	Discusión	67

CAPITULO VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	75
1. Conclusiones	75
2. Recomendaciones	76
 BIBLIOGRAFÍA	 79
 ANEXOS	 85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tratamiento de Tromboembolia Pulmonar.	38
Tabla 2. Recomendaciones de valor de INR adecuado de acuerdo al tipo de prótesis valvular cardíaca y su posición.	39
Tabla 3. Guías para el Manejo del Paciente con Enfermedad Valvular Cardíaca AHA 2006.	41
Tabla 4. Operacionalización de Variables	52
Tabla 5. Edad Poblacional.	56
Tabla 6. Edad Poblacional por Género.	57
Tabla 7. Tiempo de Tratamiento en Días.	58
Tabla 8. INR-Estado Civil.	61
Tabla 9. Enfermedades Concomitantes.	63
Tabla 10. Medicamentos Adicionales.	64
Tabla 11. Marca de Warfarina Utilizada.	65

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Gráfico 1. Cascada de la Coagulación	12
Gráfico 2. Síndrome Fetal por Warfarina	27
Gráfico 3. Distribución de la Población por Estado Civil.	58
Gráfico 4. Indicación para Anticoagulación Oral.	59
Gráfico 5. INR Según Rangos.	60
Gráfico 6. INR - Estado Civil.	61

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1	Medicamentos Potenciadores de la Warfarina
ANEXO 2	Medicamentos Inhibidores de la Warfarina
ANEXO 3	Encuesta de la Investigación.
ANEXO 4	Consentimiento Informado
ANEXO 5	Cronograma de Trabajo

CAPITULO I.

1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de las enfermedades cardiovasculares y de los eventos tromboembólicos han aumentado vertiginosamente en los últimos años tanto por el aumento en la esperanza de vida de la población, como por el estilo de vida actual; los avances en medicina, nos han permitido identificar personas con factores de riesgo y tratarlos de manera oportuna para así disminuir la incidencia de este tipo de patologías. Como resultado existen cientos de pacientes que han sobrevivido a estos episodios gracias a un diagnóstico eficaz y múltiples herramientas terapéuticas requiriendo así profilaxis secundaria.

La warfarina sódica es el anticoagulante oral prototipo, aunque se disponen de fórmulas estructuralmente parecidas esta es considerada hasta la fecha como piedra angular en prevención y tratamiento de eventos tromboembólicos, motivo por el cual es prescrita a millones de personas por año.

En el Ecuador no se cuentan con registros exactos del número aproximado de pacientes que recibe este tipo de medicación, sin embargo debido a la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares dentro de nuestra población es imperativo conocer más acerca del control en la terapéutica con este fármaco.

De acuerdo al Consenso y Posicionamiento Oficial de La Sociedad Española de Hematología del 2002: “Recomendaciones del Control del Tratamiento Oral Ambulatorio”: La prevalencia de pacientes que reciben Terapia de Anticoagulación Oral en este año es de 400.000, cifra que según mencionan que aumentará 20% por año aproximadamente. ¹ El porcentaje de población anticoagulada en los pacientes hospitalizados se ha incrementado notablemente, como se señala en el artículo: “Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa, Revista Española de Cardiología 2002”.

Según el British Journal of Haematology, Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition –2005 update, las indicaciones principales para el uso de Warfarina son: Tratamiento electivo de tromboembolismo venoso, síndrome antifosfolipídico, prótesis cardiaca, trombosis arterial periférica, tromboembolia pulmonar². Como se puede presumir al observar las indicaciones para este medicamento, las condiciones presentes en este grupo de pacientes, tales como: edad, patologías subyacentes, polifarmacia hacen de ellos una población susceptible a presentar complicaciones que atenten contra su vida en caso de que el nivel de anticoagulación no se encuentre dentro de límites terapéuticos.

Como se menciona en la Revista Española de Cardiología 2007, “Morbilidad y Mortalidad en pacientes con Tratamiento Anticoagulante Oral”, Del total de

¹ M^a Ángeles Fernández, M^a Fernanda López, José Félix Lucía, José Luis Navarro, Francisco Velasco, Isabel Zuazu. Documento de Consenso y Posicionamiento Oficial de la AEHH y SETH. Recomendaciones acerca del Control del Tratamiento Anticoagulante Oral Ambulatorio 2002, 1 – 8.

² T. P. Baglin, D. M. Keeling, and H. G. Watson. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. British Journal of Haematology; 132: 277 – 285.

población hospitalaria (20.347 pacientes) que utilizaban (TAO) en 3 instituciones de Madrid, Barcelona y Valencia se encontró una población anticoagulada de 1.3%, una tasa de 13.19/1.000 pacientes. De estos, 10.3% presentaba un INR >4. En este estudio mencionan eventos hemorrágicos en 11% de los pacientes anticoagulados, siendo el 92% leves o moderados y 8% graves. Se menciona que: la incidencia de hemorragia se incrementó en función de la prolongación del INR con un riesgo relativo (RR) respecto al intervalo de INR 3 – 4 de 1.7 veces más³.

La realización del presente estudio pretende evidenciar en primer lugar, la prevalencia de pacientes en terapia con anticoagulantes orales, que presenten un valor de INR sobre el rango terapéutico y en segundo lugar, revelar las condiciones más prevalentes en los pacientes con anticoagulación excesiva, se analizarán las asociaciones más importantes entre estos factores constituyendo así una herramienta para la prevención de complicaciones principalmente hemorrágicas.

³ José L. Navarro, Jesús M. Cesar, María A. Fernández, Jordi Fontcuberta, Joan C. Reverter y Jordi Gol-Freixa. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. Revista Española de Cardiología 2007; 60: 1226 – 1232.

2. JUSTIFICACIÓN

Los fármacos anticoagulantes son utilizados desde hace más de 60 años para el tratamiento y prevención de diversas patologías, con indicaciones específicas y rangos terapéuticos determinados.

La terapia de anticoagulación oral representa un desafío en la práctica clínica por varios factores: necesidad de individualización de la dosis del medicamento, intervalo corto entre dosis insuficiente y excesiva, la respuesta farmacológica dependiente de cada paciente, variación farmacocinética y farmacodinámica específica, necesidad de monitorización repetida para cada control, posibilidad de complicaciones tanto hemorrágicas como tromboembólicas, interacción con diversos factores que pueden ocasionar desestabilización de la terapia.

Por ello en el control de la terapia farmacológica se deben incluir múltiples variables para el análisis de un paciente con un control de laboratorio inadecuado.

Por lo mencionado, podemos deducir la importancia de conocer de manera precisa los aspectos farmacológicos, efectos adversos, dosis, control de las complicaciones; tomando en cuenta que se han determinado claramente en la literatura cuales son los factores que influyen en la excesiva respuesta de este medicamento, pero, serán los mismos en los pacientes de nuestro hospitales?

Tomando en cuenta las estadísticas del INEC en el año 2009, entre las principales causas de mortalidad general, los eventos Cerebro - Vasculares representan la segunda causa de muerte en el país, con una tasa de 27 x 10.000 hab; siendo parte de la patogenia de esta causa eventos tromboembólicos, se puede deducir que los medicamentos anticoagulantes formaron parte de la terapia habitual de estos pacientes o que algún punto debían de ser utilizados como prevención primaria o secundaria en este grupo poblacional.

Además, es indispensable determinar cuáles son los factores de riesgo más prevalentes que causan terapia excesiva en la población anticoagulada del Ecuador, ya que no existen estudios sobre este tema en el país, describiendo cuales son sujetos de modificación y estableciendo las diferencias epidemiológicas con el resto de autores del mundo.

A pesar de los beneficios ya comprobados científicamente de la Terapia con Warfarina, como en todo medicamento existen reacciones adversas relacionadas con el mismo, que, van desde síntomas gastrointestinales leves hasta complicaciones hemorrágicas con compromiso vital, por lo cual exige una inversión importante de recursos por parte del sistema de salud.

Es necesario realizar un estudio como el que planteamos al momento para establecer la magnitud real del problema, planteando una solución inicial a través de esta valoración de factores relacionados, en la población ecuatoriana.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

- Determinar la prevalencia de INR sobre el rango terapéutico en pacientes con terapia regular de Warfarina sódica.

3.2 Objetivos Específicos:

- Determinar los factores prevalentes en la población relacionados con un INR fuera del rango terapéutico.
- Relacionar los datos obtenidos en la investigación con los datos de la literatura y establecer las diferencias entre los mismos.

4. HIPÓTESIS

El estudio determinará que el porcentaje de pacientes cuyo INR sea mayor a 3,5, será de alrededor del 10%. Esta población será homogénea en cuanto a género, mayor a 65 años, jubilada, con enfermedades concomitantes y polifarmacia.

CAPITULO II.

MARCO TEÓRICO

FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La coagulación sanguínea es un proceso controlado, secuencial y autolimitado de interacción entre el sistema vascular y diversas proteínas disueltas en el plasma, que permite minimizar la pérdida de sangre generada por una lesión tisular. Los procesos de coagulación sanguínea y fibrinólisis son los mecanismos de defensa primarios de la vasculatura. Para que el sistema de coagulación se mantenga en equilibrio, se requiere una adecuada interacción entre proteínas específicas y células del organismo. Cuando el sistema es perturbado, pequeñas reacciones bioquímicas son requeridas para iniciar el estado procoagulante, activar la fibrinólisis y promover la reparación tisular.

Un balance entre los factores procoagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos es necesario para prevenir el sangrado sin control o por otro lado formación excesiva de coágulos. Estos factores proporcionan un sistema de control que fisiológicamente evita el escape de plasma y de células del interior de los tejidos. El proceso de creación de una barrea para la pérdida sanguínea y para la limitación del sitio lesionado se denomina hemostasia, que, etimológicamente procede de las palabras griegas *haima* que significa sangre y *stasis* que significa detener.

La deficiencia o alteración del sistema hemolítico se puede traducir en una tendencia hemorrágica, mientras que una activación excesiva puede ocasionar trombosis vascular. Algunos de los procesos involucrados en la hemostasia no están aun bien entendidos, estudios epidemiológicos han aumentado el conocimiento de factores claves que pueden determinar el desarrollo de enfermedad cardiovascular y hematológica. El conocimiento actual de la coagulación es el resultado de décadas de estudio, a través de experimentos en laboratorio y observaciones clínicas, que en los últimos años ha aumentado debido a los avances en la tecnología, genética y biología molecular que han permitido un conocimiento más adecuado del tema.

El mecanismo fisiológico de la hemostasia puede ser dividido en las siguientes fases:

1. Hemostasia Primaria:

- a. Vasoconstricción Localizada.
- b. Formación del Trombo Plaquetario.

2. Hemostasia Secundaria:

- a. Formación de Fibrina a través de la cascada de coagulación sanguínea:
 - Vía Intrínseca.
 - Vía Extrínseca.
 - Vía Común.

3. Fibrinólisis

1. HEMOSTASIA SECUNDARIA.

La hemostasia secundaria es el mecanismo por el cual, proteínas que circulan en la sangre, se relacionan de forma progresiva en una cascada de reacciones que culmina con la formación de una red de fibrina, sustancia que estabiliza el tapón hemostático primario. La fibrina forma una red temporal alrededor del coagulo primario, integrando una barrera que evita el escape de sangre por el sitio lesionado, hasta que se inicie el proceso definitivo de regeneración tisular y vascular. Las reacciones se caracterizan por transformar proteínas insolubles e inactivas del plasma en enzimas activas que actúan sobre factores subsiguientes del proceso de coagulación. El proceso hemostático en el organismo se desencadena al producirse lesión vascular. El sistema de hemostasia sanguínea es equilibrado. La activación de la coagulación se limita al sitio de lesión, la superficie necesaria para el inicio del proceso, conferida por el subendotelio evita que la coagulación se produzca en todo el sistema vascular. Además, los factores de coagulación están sujetos a la regulación de inhibidores y activadores específicos, los cuales interactúan entre sí.

Factores de Coagulación:

Son proteínas que circulan en la sangre en forma inactiva. La mayoría son sintetizados en el hígado, endotelio vascular y plaquetas. Los factores II, VII, IX, X y las proteínas C, S y Z, son factores vitamina K dependientes, por lo que en su estructura requieren moléculas de vitamina K. Cuando existe enfermedad hepática, es muy probable que la concentración sanguínea de estas proteínas este disminuida,

con el consiguiente riesgo de sangrado. Los factores de coagulación se han designado con números romanos del I al XIII. Esta nomenclatura ha sido establecida de acuerdo al orden de su descubrimiento y no según la secuencia que ocupan en la cascada de coagulación. Además, cada factor tiene sinónimos o nombres adicionales. Cuando se activa cada factor, se utiliza la letra “a” para indicar que el mismo se ha activado. Los factores de coagulación han sido divididos en grupos de acuerdo a su estructura y a su función:

Grupo de la Protrombina: Este grupo incluye a los factores II, VII, IX y X. Factores son dependientes de vitamina K. Para su activación, es necesaria la presencia de iones de calcio y una superficie de Fosfolípidos.

Grupo del Fibrinógeno: Este grupo incluye a los factores I, V, VIII y XIII. Estos factores se denominan como grupo de factores consumibles ya que se utilizan en la formación de fibrina, por tanto ausentes en el suero.

Grupo de Contacto: Se encuentran incluidos los factores XI, XII, la precalicreina y el Cininógeno de alto peso molecular. Intervienen en la activación de la vía intrínseca. Requieren una superficie cargada negativamente para su activación.

Factores de Coagulación Vitamina K dependientes.

La primera descripción de las proteínas dependientes de vitamina k fue realizada en 1920, por Henrik Dam y sus colegas en la universidad de Copenhague. En sus

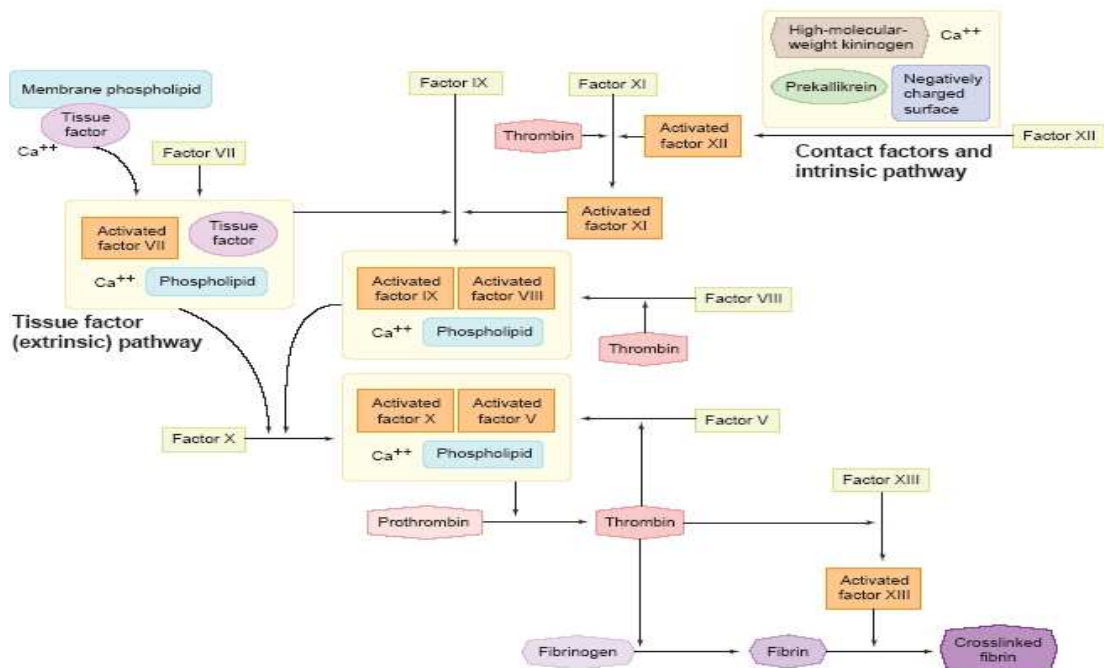
trabajos demostraron que pollos alimentados con dieta sin lípidos presentaban trastornos hemorrágicos. La adición de alimentos con alfalfa o suplementos lipídicos prevenía la condición hemorrágica. De este modo, se logro aislar el componente activo contenido en estos alimentos, la piloquinona. Posteriormente, Doisy y sus colegas en 1930, en Missouri descubrieron que a nivel bacteriano se metaboliza Vitamina K en forma de metaquinonas. Los trabajos de estos científicos permitieron descubrir la Vitamina K. La vitamina K es esencial en la biosíntesis de algunos factores de coagulación. Su participación se debe al mecanismo de conversión de residuos de ácidos glutámicos 9 – 13 NH₂ terminal en residuos ácidos γ – carboxi glutámicos (residuos Gla), este proceso se produce por una enzima que requiere para la conversión una forma reducida de vitamina K. Esta reacción permite a los factores relacionados a esta vitamina, interactuar con iones de calcio y unirse con Fosfolípidos de membrana para cumplir su función. Cuando se utiliza anticoagulación con cumarínicos, se inhibe la formación de los residuos Gla claves en la función de estas proteínas. Estos factores de coagulación a excepción de las proteínas Z y S son serin proteasas. El déficit de los mismos está relacionado con trastornos hemorrágicos.

Los factores dependientes de vitamina K se pueden dividir en dos grupos:

- Grupo Procoagulante: Incluye los factores II, VII, IX y X.
- Grupo Anticoagulante: Proteína C, Proteína S y Proteína Z.

Estas proteínas son sintetizadas primariamente en el hígado por los hepatocitos, luego de este proceso son secretadas a la circulación sanguínea. Los niveles de colesterol y triglicéridos han sido relacionados con la concentración plasmática de proteínas relacionadas con la vitamina K. La vida media de estos factores de coagulación varía de pocas horas a algunos días. Una vez que son activados a serin proteasas, son rápidamente controlados por inhibidores plasmáticos. La función general de los factores vitamina K dependientes es formar complejos tanto en la vía intrínseca como en la vía extrínseca.

Gráfico 1. CASCADA DE LA COAGULACIÓN⁴



Existen dos vías procoagulantes distintas. La primera, la vía extrínseca consiste en la formación de un complejo tenasa formado por: Factor Tisular – Factor VIIa – Calcio.

⁴ http://medicaldictionary.thefreedictionary.com/_/viewer.aspx?path=dorland&name=pathway_coagulation.jpg

En segundo lugar, la vía intrínseca formada por el Factor XII – Cininógeno de alto peso molecular – Precalicroina en contacto con la superficie cargada negativamente del endotelio. Estas vías son iniciadas por mecanismos diferentes, las dos culminan con la activación del Factor IX, siendo el resultado final la formación de trombina. La diferencia entre estas dos rutas, a más de ser teórica es práctica, ya que permite comprender cuales son los factores implicados en trastornos hemorrágicos específicos y su valoración a través de exámenes de laboratorio. El objetivo de estas reacciones es formar fibrina.

La superficie celular es importante en la cascada de coagulación ya que reduce la velocidad en la que se produce la reacción entre los factores de coagulación y limita la reacción al sitio de la lesión.

1.1 Vía Extrínseca.

La vía extrínseca o tisular toma este nombre debido a que para su inicio se requiere una proteína que no circula libremente en el plasma, un complejo glucoproteico: el Factor tisular. El factor tisular activa la cascada de coagulación una reacción distinta a la que ocurre en el vía Intrínseca. Este factor es un componente del subendotelio, que es expuesto luego de una lesión vascular. Es el principal iniciador de la hemostasia in vivo ya que forma parte de la membrana celular de diversos tejidos y células: endotelio, fibroblastos, monocitos. El daño vascular favorece el contacto de las plaquetas y de los componentes plasmáticos con sustancias extravasculares. La reacción característica de esta etapa se desencadena luego de la lesión vascular, el

subendotelio expone el Factor Tisular que forma un complejo con el Factor VIIa, esta reacción es estabilizada al subendotelio por iones de Calcio. El factor VII es una serín proteasa. Este complejo activa al factor X, liberando el factor Xa con lo que inicia la Vía Común de la casacada de Coagulación. Por otro lado, el complejo Factor Tisular – Factor VIIa – Calcio, activa al factor IX, proteína que forma parte de la Vía Intrínseca de la Coagulación, representando una vía alterna para el inicio de este proceso.

Cabe señalar que existe un pequeño porcentaje del Factor VIIa que circula regularmente en la sangre, como una proteína sin actividad enzimática. El factor tisular es una proteína estructural de la membrana celular, expresado en el subendotelio vascular y algunas células sanguíneas. Cuando las células endoteliales son estimuladas, pueden aumentar la producción de factor tisular en 10 a 40 veces. El factor tisular tiene un dominio extracelular que es el receptor para el factor VII. Adicionalmente, el factor IXa y Xa pueden activar el factor VII, mecanismo de retroalimentación positiva.

1.2 Vía Intrínseca

Los componentes de la vía intrínseca están dentro de la circulación sanguínea, motivo por el que estas reacciones se engloban con el nombre de vía intrínseca. Los factores de la vía intrínseca son: XII, XI, IX, VIII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína. El factor X, puede ser activado por la vía intrínseca o extrínseca. Inicialmente, es activado por el complejo de la vía extrínseca: factor VIIa/ Factor

tisular. Pero el mecanismo más eficaz y continuo se produce por la estimulación del complejo IXa / VIIIa / Calcio y Fosfolípidos. La vía intrínseca se activa con la exposición de los factores de contacto (XII, XI, precalicreína y cininógeno de alto peso molecular) y la unión de los mismos con estructuras vasculares del subendotelio, principalmente colágeno y membrana basal. La superficie con carga negativa del subendotelio, provoca la unión de los factores de contacto. No se requiere calcio para que se produzcan estas reacciones.

1.3 Vía Común

La vía intrínseca y la vía extrínseca, culminan en una cadena similar de reacciones enzimáticas que determinan la formación del coagulo de fibrina. Esta vía se denomina, vía común de la cascada de coagulación. A continuación, describiremos los factores de coagulación que intervienen en esta vía. Se caracteriza por tres reacciones:

- a) Activación del factor X en factor Xa por los productos de la vía intrínseca y extrínseca.
 - Extrínseca: Factor VIIa / Factor Tisular / Calcio
 - Intrínseca: Factor IXa / Factor VIIIa / Calcio / Fosfolípidos
- b) Conversión de la Protrombina en Trombina por el factor Xa y sus cofactores.
 - Factor Xa / Factor Va / Fosfolípidos / Calcio
- c) Escisión del fibrinógeno en fibrina por la trombina.

La trombina, es la sustancia esencial en la regulación de la hemostasia. Esta molécula actúa en un mecanismo de retroalimentación positiva, al activar los factores VIII, V y las plaquetas; y otro mecanismo de retroalimentación negativa, al activar el inhibidor de la trombina y la proteína C.

El factor Xa en unión con Fosfolípidos de membrana, en ausencia del factor Va, puede activar el factor VIIIa representando otra vía de control. Además, la unión del factor Xa y Fosfolípidos puede activar el factor VII. En caso de deficiencia del factor VIII o IX, el factor VII a pesar de que activa al factor X al formar su respectivo complejo, no tiene la capacidad de proveer niveles suficientes de factor Xa al sistema para compensar una coagulación normal. Al momento de ser presentados los factores IX y X al complejo extrínseco de tenasa (Factor VIIa, Factor Tisular, Calcio y superficie de membrana), el factor IX es el sustrato preferido de este complejo para actuar, produciéndose casi el doble de factor IXa que de Factor Xa.

1.4 VALORACIÓN DE LA VÍA EXTRÍNSECA.

1.4.1 Tiempo de Protrombina (TP).

Es una prueba esencial para evaluar la coagulación sanguínea, trastornos hemorrágicos, terapia de anticoagulación oral y la hemostasia secundaria antes de un procedimiento quirúrgico. El TP valora la vía extrínseca y común de la cascada de coagulación, evaluando los factores V, VII, X, protrombina y fibrinógeno. Para determinar el TP se utilizan diversos métodos, que requieren reactivos y procesos

diferentes para su análisis. Debido a esto, es necesario conocer el proceso que se realiza en cada laboratorio ya que los valores normales dependen de la técnica usada. Para obtener resultados adecuados, es necesario desarrollar una técnica meticulosa y recolectar la muestra de maneja adecuada. La muestra debe ser recolectada a través de un tubo de Vacutainer de tapa celeste que contiene 3.2% o 3.8% de citrato sódico. Un ejemplo de procedimiento es el siguiente⁵: se utilizan los reactivos: solución de cloruro cálcico, plasma del paciente pobre en plaquetas y suspensión de tromboplastina hística de cerebro de conejo normal. En dos tubos de hemólisis se introducen 0.2 ml de solución de tromboplastina previamente incubando a 37° durante 10 a 15 minutos. A cada uno se añade 0.1ml de plasma y se cuenta el tiempo en un cronómetro. La adición de este reactivo activa la cascada de coagulación a través de la formación del complejo: Tromboplastina/ Factor tisular/ factor VII. Se analiza la formación del coágulo, el cual puede ser detectado por métodos ópticos o electromecánicos con el uso de aparatos manuales, automáticos o semiautomáticos. Los valores pueden estar incrementados debido a: cirrosis, hepatitis, coagulación intravascular diseminada, deficiencia de vitamina K, terapia con warfarina y deficiencia o alteración de factores de coagulación de la vía extrínseca o común.

Valor Normal de TP: 11 – 15 segundos.

⁵ <http://perso.wanadoo.es/sergioram1/TecnicasCoagulacion.htm>, acceso 30 de enero 2011.

1.4.2 Índice Normalizado Internacional (INR):

El INR es una medida de laboratorio, que se realiza en sangre, de carácter universal que permite estandarizar y compensar las diferencias de sensibilidad de los reactivos utilizados para la determinación de TP (Tiempo de Protrombina). Este índice fue establecido por la Organización Mundial de Salud en 1983, desarrollando un TP estándar. Todos los valores de TP obtenidos deben ser comparados con el valor de la OMS, existiendo un valor para tromboplastinas recombinantes humanas y otra para tromboplastinas de cerebro de conejo. En los laboratorios se utilizaba como reactivo para determinar el TP, tromboplastina de conejo o más comúnmente tromboplastinas recombinantes humana y una proteína tisular para que el factor VII active el factor X. Por esta razón los resultados no podían ser comparados entre sí, llevando a errores terapéuticos. Es por eso que se creó este valor, permitiendo que los resultados tengan la misma significación y sean interpretados de forma semejante alrededor del mundo, evitando los sesgos que se producirían si solo se utilizaría el TP. El INR es utilizado para la valoración de la terapia con warfarina. El tiempo de protrombina mide la vía intrínseca de la coagulación, valorando de este modo los factores de coagulación vitamina K dependientes, proteínas en donde la warfarina actúa. Los pacientes que utilizan Warfarina están en riesgo de presentar eventos tromboembólicos o hemorrágicos debido al mecanismo de acción del fármaco, por lo que es necesario realizar determinaciones seriadas y periódicas hasta determinar la dosis adecuada para cada paciente. La dosis óptima es individual y el rango terapéutico depende de la patología por la que se prescribe la terapia de anticoagulación, valores ya determinados por diversas investigaciones médicas.

☒ ☒ Para la determinación del INR se utiliza la siguiente fórmula:

$$INR = \frac{\text{Tiempo de Protrombina del Paciente}}{\text{Tiempo de Protrombina de Control}} \quad ISI$$

*ISI*⁶: Es un factor de corrección para el cálculo del INR. Este valor tiene que ser determinado de acuerdo a cada agente utilizado para medir el TP y el instrumento por el cual se realizó la medición. Los reactivos tienen una sensibilidad variable, un valor denominado: Índice Internacional de Sensibilidad que es de 1.8 a 2.8 aproximadamente, valor que depende del reactivo utilizado en la reacción. Este valor es asignado por el fabricante a cada lote de reactivo de tromboplastina. A pesar de que el valor de ISI es comparable con el valor de control de protrombina, es conveniente que esta cifra sea confirmada por cada laboratorio ya que este valor puede ser afectado por el manejo de los reactantes específicos o del equipo utilizado.

Tiempo de Protrombina de Control: Es el valor normal o promedio de cada laboratorio y debe ser determinado de 20 muestras normales de plasma manejadas de forma igual que la de la muestra del paciente.

Presentamos un ejemplo a continuación: TP del paciente: 21.5 segundos. TP de control: 12.0 segundos. ISI: 1.35.

$$INR = \left(\frac{21.5}{12.0} \right)^{1.35} = 2.2$$

⁶ <http://www.medicinaoral.com/medoralfree/v7i2/medoralv7i2p130.pdf> , acceso 12 de diciembre del 2011.

Este valor indica que el tiempo de coagulación es 2.2 veces superior que el valor estándar. Como trombotinas diferentes pueden alterar e influir en el valor de TP/ INR⁷:

Agente Trombotina	TP del Paciente	TP Normal	INR sin corrección	ISI	INR corregido
A	16	12	1.3	3.2	2.6
B	18	12	1.5	2.4	2.6
C	21	13	1.6	2.0	2.6
D	24	11	2.2	1.2	2.6
E	38	14.5	2.6	1.0	2.6

En la tabla anterior se describen los resultados de TP / INR obtenidos del plasma de un mismo paciente utilizando diferentes reactivos de trombotina. Se puede observar la desigualdad que existe en los resultados, variando desde 16 hasta 38 segundos de TP. El INR sin corrección la rango es de 1.3 – 2.6. Al incluir en la fórmula el valor de ISI, determinado por el fabricante de cada reactivo de trombotina, se obtiene el valor de INR corregido, que obviamente es el mismo para todas las alícuotas de plasma.

⁷ Jack Ansell, Jack Hirsh, Nanette K. Wegner. Management of Oral Anticoagulant Therapy. Prepared for the postgraduate education committee, council on clinical cardiology American Heart Association; 1999.

2. WARFARINA

Derivado sintético de la dihidroxicumarina, un compuesto hallado en sembríos de trébol sometidos a malas condiciones de desecación, el cual fue aislado tras un evento hemorrágico registrado en el ganado vacuno en Canadá y Estados Unidos en 1924. La warfarina fue introducida en 1948 inicialmente como raticida, tras probarse su seguridad en seres humanos ha sido utilizado para la prevención de eventos tromboembólicos, siendo hasta el momento el fármaco de este tipo que se prescribe con mayor frecuencia y el considerado como anticoagulante oral prototipo.

2.1 Farmacocinética

El medicamento se absorbe de forma casi completa en la porción proximal del intestino delgado tras una administración oral, sin embargo los alimentos en el tubo digestivo pueden disminuir la tasa de absorción. Se puede detectar el fármaco en el plasma una hora tras haber sido administrado, llegando a concentraciones plasmáticas máximas a las 8 horas. Se une a proteínas en un 99% principalmente a albúmina y su vida media es de aproximadamente 40 horas. Atraviesa la placenta pero no se encuentra en forma activa en la leche materna. Tiene dos isómeros S-warfarina y la R-warfarina siendo el primero 5 veces más potente, ambos son metabolizados por el sistema enzimático del citocromo P450. La R-Warfarina es metabolizada mayormente por las isoenzimas CYP1A2 Y CYP3A4 y excretada por el riñón, mientras que el enantiómero S es sustrato de la CYP2C9 y es excretado por la Bilis. De esta forma la warfarina es fraccionada a metabolitos inactivos para ser posteriormente eliminada por orina y Heces.

2.2 Mecanismo de Acción

La Warfarina es un antagonista de la vitamina K por lo cual interfiere con la síntesis de factores de coagulación y proteínas dependientes de esta última. Los factores de coagulación K dependientes son sintetizados en el hígado y requieren de esta vitamina para la carboxilación de sus residuos de ácido glutámico aminoterminal, los residuos de γ carboxiglutamato (Gla) les permiten unirse al Calcio y fosfolípidos adquiriendo así actividad biológica. La reacción antes mencionada requiere vitamina K reducida, debido a lo cual la carboxilación se acopla con la oxidación de vitamina K en epóxido, ya que la vitamina K reducida requiere regenerarse a partir del epóxido para la síntesis de proteínas activas para lo cual necesita una enzima llamada reductasa de epóxido de vitamina K, la cual a su vez está compuesta por dos proteínas, la reductasa de epóxido microsómica y otra miembro de la familia del gen codificante para la transferasa del glutati6n S. Ambas proteínas quedan inhibidas por dosis terapéuticas de warfarina, motivo por el cual el fármaco al interactuar con las formas precursoras de estas últimas, manteniendo una interacción competitiva con la vitamina K, logra una reducción de aproximadamente el 40% en la actividad de los mismos. Debido a que la Warfarina actúa en la carboxilación de los factores en el lugar donde son producidos, esta no tiene ningún efecto en los factores que ya han sido liberados a circulación y su actividad es dependiente de la tasa de depuración de los factores mencionados. La vida media aproximada del factor VII es de 6 horas, motivo por el cual es el que primero se afecta pudiendo incluso alterar el tiempo de trombina, la vida media para los otros factores K dependientes es de 24 horas para el

factor IX, de 36 horas para el X y 50 horas para la protrombina, motivo por el cual la warfarina no es utilizada sola en procesos agudos y el monitoreo con INR se realiza a los tres días de iniciado el tratamiento.

2.3 Consideraciones

El medicamento requiere un estricto control debido a que su efecto no es exclusivamente dosis dependiente y el ajuste de la misma requiere monitoreo periódico por laboratorio. Su posología por lo tanto depende de los resultados obtenidos en los controles subsiguientes. Este fármaco tiene categoría X en el embarazo, es teratogénico en especial si se utiliza en las semanas 6 a 9, posteriormente en el tercer trimestre se ha relacionado con hemorragias fetales y óbitos. Resistencia a Warfarina, es una condición hereditaria la cual se caracteriza por depresión mínima en la biosíntesis de factores de coagulación con concentraciones plasmáticas elevadas del fármaco, esta se debe al parecer por una afinidad disminuida por el receptor. Sin embargo la resistencia se relaciona con mayor frecuencia a una alimentación con abundante contenido de vitamina K o al uso de suplementos que la contienen. Sensibilidad a la Warfarina, presente en aproximadamente 10% de pacientes, 10-20% en caucásicos y en menos del 5% de afroamericanos y asiáticos. Caracterizados por requerir menos de 1.5mg de warfarina por día para mantener cifras de INR de 2.0 a 3.0. Suele deberse a una variante genética en los alelos del citocromo P450 CYP2C9, responsable principal de la conversión de la S-warfarina a sus metabolitos inactivos. Se ha comprobado que los

alelos CYP2C9 #2 y el CYP2C9#3 son menos eficientes en este proceso que su congénere CYP2C9#1 o natural.

2.4 Interacciones Medicamentosas

Este fármaco es uno de los medicamentos con más interacciones registradas, los mecanismos por los cuales estas se presentan involucran factores que interfieren con su absorción, ligadura proteica y metabolismo. Además incluyen a los que ejercen algún efecto en la biodisponibilidad de vitamina K. Según “Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)” en donde se detallan las interacciones de los antagonistas de vitamina K basándose en estudios realizados con cada uno de ellos, ubicando a cada fármaco como potenciador o Inhibidor altamente probable, probable y con baja probabilidad del efecto.

En el ANEXO 1 y 2 se exponen algunos de los fármacos más representativos .

2.5 Reacciones Adversas

Las reacciones adversas más frecuentes presentadas tras la administración de Warfarina, son las hemorragias, las cuales son de intensidad variable. Los sangrados significativos aparecen en aproximadamente un 5% de pacientes por año, entre las personas cuyo INR blanco se encontraba entre 2.0 y 3.0. Luego de está, encontramos otras que se presentan en forma rara, como son la necrosis cutánea, el

síndrome de dedos morados, alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, dolor abdominal y anorexia.

2.5.1 Hemorragia

La hemorragia es la más importante de las registradas con este fármaco, el riesgo de presentación depende de varios factores entre los cuales se destacan; la edad del paciente, del INR blanco, el tiempo de tratamiento, la administración concomitante de otros fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios y de la presencia o no de una fuente potencial de sangrado.

2.5.2 Necrosis Cutánea inducida por Warfarina

La necrosis cutánea es una reacción adversa de la Warfarina, que se presenta de 3 a 10 días posteriores al inicio del tratamiento, y está atribuida a la semivida de eliminación más corta de la proteína C. En ocasiones tras administrarse warfarina, se provoca un desequilibrio entre la actividad pro coagulante de los factores de coagulación y la anticoagulante de las Proteínas C y S (Vitamina K dependientes), que al inactivarse en forma rápida predispone a la formación de trombos en la microvasculatura, particularmente en las vénulas, generando necrosis de partes blandas. Los sitios que se afectan con mayor importancia son las extremidades, seguidas por las mamas y glúteos. Esta reacción ha sido atribuida a deficiencias de proteína C o S, sin embargo no todas las personas afectas la presentan y aparece

también en personas con niveles adecuados de estas últimas. Se ha relacionado con dosis de inicio elevadas.

2.5.3 Síndrome de los dedos Morados

Se trata de una pigmentación azul localizada en las plantas y dedos de los pies, la cual aparece de 3 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento. Desaparece con la presión y tras elevar las piernas, es en ocasiones dolorosa. Se cree que el origen del trastorno está en la liberación de émbolos de colesterol desde placas de ateroma.

2.5.4 Síndrome Fetal por Warfarina

Aproximadamente un tercio de los niños expuestos a Warfarina durante el primer trimestre de embarazo desarrolla el síndrome conocido como embriopatía warfarínica, el cual se caracteriza por múltiples anomalías físicas y en el sistema nervioso central, entre las cuales se destacan la hipoplasia nasal, epífisis punteadas, bajo peso al nacimiento, dedos cortos e hipoplasia moderada de las uñas. Todo esto acompañado de grados variables de retraso mental.

Gráfico 2. Síndrome Fetal por Warfarina⁸



2.6 Aplicación Clínica

La warfarina es usada principalmente para la prevención primaria o secundaria de eventos tromboembólicos, usualmente administrada en personas que requieren anticoagulación por tiempo prolongado. El medicamento no es usado en fases agudas, debido a que la acción del mismo no se evidencia hasta 72 horas tras haber empezado a administrarlo, por ello en estos casos se administra heparina, la Anticoagulación oral con warfarina se empieza tres días antes de suspender la primera. Las indicaciones de warfarina, los rangos de INR deseados para cada una y la terapéutica, se tratará en el capítulo de anticoagulación oral.

⁸ DeLee: DeLee and Drez's Orthopaedic Sports Medicine, 3rd ed. W.B.Saunders, 2009 Elsevier *Hou JW: Fetal warfarin syndrome. Chang Gung Med J 27[9]:691-695, 2004.*

3. VITAMINA K

Existen dos sustancias designadas como vitamina K, la Filoquinona y las menaquinonas. La Filoquinona, conocida también como vitamina K1 se encuentra en plantas, y es la única de estas sustancias usada terapéuticamente. La Menaquinona o vitamina K2 es sintetizada por las bacterias gram positivas y negativas localizadas en el intestino. La actividad terapéutica de la Vitamina K es evidente solo en personas que presentan deficiencia de la misma, ya que cuando se la administra en personas sanas no hay efectos farmacodinámicos evidentes ya que ejercen la misma función fisiológica.

3.1 Absorción Biotransformación y Excreción

La vitamina K es una vitamina liposoluble, la absorción de la misma tras administración oral depende de las características del compuesto que la contenga, sin embargo está facilitado por la presencia de sales biliares. La filoquinona y la menadiona se absorben por medio de la linfa en forma adecuada, sin embargo, la filoquinona se absorbe por medio de un proceso dependiente de energía en la porción proximal del intestino delgado, el cual es saturable. A diferencia de la filoquinona, las menadionas se absorben en las porciones distales del intestino delgado y en el colon, por medio de difusión. La filoquinona es incorporada a quilomicrones y se ha observado una estrecha relación entre triglicéridos y lipoproteínas con vitamina K1. La filoquinona y menaquinona, son almacenadas en el hígado tras su absorción, sin embargo las concentraciones de la última son más

elevadas debido en gran parte a su menor actividad biológica, al contrario de la Vitamina K1, cuya concentración hepática declina rápidamente. La vitamina K luego se metaboliza a fracciones más polares las cuales son excretados por orina y Bilis.

3.2 Requerimiento Diario

Hasta la fecha no se cuenta con datos certeros sobre el requerimiento de vitamina K. Se han llegado a estimar los valores necesarios, que oscilan alrededor de 1ug/kg peso/ día los cuales han sido realizados tomando en cuenta el tiempo en el cual se altera el tiempo de protombina o el de restitución del mismo. De esta misma forma se ha visto que en lactantes 10ug/kg de peso son suficientes para evitar hipotrombinemia.

3.3 Acciones Farmacológicas

Como se mencionó anteriormente la vitamina K en preparados para uso terapéutico cumple la misma función fisiológica que la obtenida por alimentación. Se cree que la forma activa de la Vitamina K, es la hidroquinona reducida, ya que en presencia de oxígeno, CO₂ y carboxilasa microsómica, se convierte en 2,3 epóxido al tiempo que ocurre la γ carboxilación. La vitamina K, interviene en la biosíntesis de los factores II, VII, IX, X, confiriéndoles actividad biológica al carboxilar los residuos de ácido glutámico cerca del amino terminal, permitiéndoles así ligar Calcio y fijarse a las superficies de fosfolípidos. La vitamina K afecta por lo tanto a otras proteínas con

residuos de ácido glutámico, sobre los cuales tiene el mismo efecto. Un ejemplo es la Osteocalcina, proteína cuya secreción es dependiente de de calcitriol y cuyos niveles están directamente relacionados con el recambio óseo.

Estas proteínas son sintetizadas en forma de precursores, los cuales requieren un proceso de maduración proteolítica, carboxilación, hidroxilación y glucosilación.

3.4 Síntomas por Deficiencia

El más común es la tendencia al sangrado. Se presentan epistaxis, equimosis, sangrados digestivos, urinarios e incluso hemorragia intracraneal. Usualmente la sintomatología aparece luego de periodos de inanición o de administración de antagonistas de vitamina K. En recién nacidos aparece enfermedad hemorrágica del recién nacido, debido a la hipotrombinemia. Otros síntomas son los que acompañan las deficiencias en otras proteínas dependientes como la osteocalcina que está relacionada con disminución de la densidad mineral ósea y la aparición de fracturas en las personas afectadas.

3.5 Toxicidad

La filoquinona y la menaquinona, no son tóxicas para los seres humanos, incluso administrándolas en dosis supratrapéuticas. Se relacionó sin embargo a derivados sintéticos de la menaquinona, la menadiona, con anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia y kernicterus en recién nacidos, particularmente prematuros, por lo cual ya no son recomendados en terapéutica.

4. TERAPIA DE ANTICOAGOAGULACIÓN ORAL

La terapia de anticoagulación oral con warfarina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento y prevención de diversas patologías. Se han desarrollado guías terapéuticas para cada una de ellas, determinando el rango adecuado de INR para evitar su recurrencia y complicaciones asociadas a la terapia.

4.1 Contraindicaciones.

4.1.1 Contraindicaciones absolutas son:

- Sangrado Activo
- Trombocitopenia Inducida por Heparina
- Hipersensibilidad conocida al anticoagulante.

4.1.2 Contraindicaciones Relativas :

- Biopsia reciente de un órgano, o intervencionismo arterial en un sitio no compresible.
- Endocarditis bacteriana.
- Sangrado gastrointestinal o Genitourinario hace menos de 10 días.
- Trombocitopenia o anemia importante.
- Historia de algún desorden hemorrágico.
- Historia de sangrado intracraneal, espinal o intraocular.

- Insuficiencia hepática.
- Cirugía mayor o traume hace menos de 2 semanas.

4.2 INDICACIONES

4.2.1 Trombosis Venosa Profunda.

El tratamiento de elección es definitivamente la anticoagulación oral con warfarina. Debido a que cada caso de trombosis es diferente, por las características clínicas diferentes, es necesario individualizar el tratamiento de cada paciente. El objetivo de la terapia es la prevención secundaria, prevenir la extensión del trombo, prevenir las recurrencias tempranas y tardías.

El grupo de pacientes con TVP que podría ser beneficiado de terapia con heparina de bajo peso molecular, son los diagnosticados de cáncer⁹. **Intensidad de Anticoagulación:** INR 2.5, este valor fue determinado por el consenso británico de anticoagulación oral con warfarina (2005), luego de analizar los estudios ELITE y PREVENT, en los que se prescribe una dosis de warfarina para mantener un nivel de anticoagulación entre 1.5 – 1.9 y se compara con placebo o una dosis de 2.0 – 2.5 respectivamente. Se encontró una tasa de trombosis en cuatro años de 2.5% en el nivel de INR de 2.5, mientras que en el rango de INR de 1.5 – 1.9 una tasa de 7.5% y sin terapia de anticoagulación de 20%. Por lo tanto, el rango de INR adecuado en TVP es de 2.5. Al mismo tiempo se analizaron los eventos hemorrágicos, sin una

⁹ T. P. Baglin, D. M. Keeling, H. G. Watson. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. British Journal of Hematology; 132: 277 – 285.

diferencia significativa entre valores de INR 1.75 – 2.5. En esta guía, además, se determina que en pacientes con riesgo de sangrado, pacientes que han presentados episodios de sangrado, períodos de coagulación excesiva o luego de observación demuestran niveles elevados de INR se puede tener un valor de INR de 1.75.

Duración de Anticoagulación.

Se debe tomar en cuenta para su análisis, en primer lugar la posibilidad de recurrencia de trombosis, determinada por múltiples factores de riesgo y en segundo lugar el riesgo de sangrado inducido por el tratamiento. Según, Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update, es inadecuado el tratamiento durante 1 mes luego del primer episodio de TVP (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A). Al menos 6 semanas de anticoagulación se requieren luego de trombosis venosa profunda distal (Nivel de Evidencia 1b, Grado de Recomendación A) y por lo menos 3 meses luego de trombosis venosa profunda proximal o tromboembolia pulmonar. En pacientes con factores de riesgo temporales (traumatismo, cirugía, inmovilidad, terapia estrogénica) y bajo riesgo de recurrencias, 3 meses de tratamiento son suficientes. Finalmente, se recomienda para pacientes con trombosis venosa idiopática o factores de riesgo permanentes (malignidad, factor V de Leiden, síndrome antifosfolipídico o deficiencia de proteínas C, S o antitrombina III)¹⁰ terapia durante 6 meses o indefinida.

¹⁰ José Ángel Rodrigo Pendás, Rubén Villa Estébanez. Trombosis Venosa, Guías Clínicas Fisterra 2002; 2:1-5.

En la revisión, Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism¹¹, el riesgo de trombosis es menor luego de TVP distal que de una TVP proximal, requiriéndose tratamiento por lo menos durante 6 semanas. Además, la necesidad de tratar TVP distal es controversial. Se menciona también que luego de un seguimiento de 2 años, la recurrencia de TVP proximal es de 18% luego de tratamiento de 6 semanas y de 9.5% luego de un tratamiento de 6 meses, sugiriendo que la terapia no es suficiente por 6 semanas. En un grupo de pacientes de riesgo que presentaron TVP idiopática, la tasa de recurrencia anual fue de 27.4% durante un tratamiento de 3 meses, en comparación al 1.3% en tratamiento indefinido. En otro estudio de la revisión, luego de un seguimiento de 2 años, pacientes con TVP que recibieron tratamiento durante 1 año tuvieron una tasa de recurrencia de 15.7%, comparado con el 15.8% en tratamiento durante 3 meses, lo que sugiere que el beneficio clínico asociado a extender la terapia más de tres meses para TVP idiopática no se mantiene luego de que se discontinúa la terapia.

4.2.1.1 Trombosis Venosa Distal

Su manejo es todavía controversial, aunque se estima que del 15 al 25% de trombosis distales llegan a ser proximales sean estas sintomáticas o no, el manejo recomendado varía desde terapia de anticoagulación oral en el mismo esquema que para trombosis proximales hasta ausencia completa de terapia farmacológica, para episodios aislados. Terapias recomendadas actualmente, se ubican en medio de los extremos antes mencionados, se pretende orientar a estos pacientes a realizarse una

¹¹ Henri Bounameaux, Arnaud Perrier. Duration of anticoagulation therapy for venous thromboembolism. American Society of Hematology 2008; 252 – 258.

vigilancia seriada, es decir, someterse a métodos de imagen no invasivos al menos dos veces por semana durante las tres semanas posteriores al suceso. La terapia farmacológica, se iniciará solo en casos de evidenciarse conversión proximal y esta será abreviada. Aunque en trombosis proximales se ha visto que la terapia de 6 meses con anticoagulantes orales es mejor a la de 6 semanas, estos resultados no han sido reproducibles en trombosis distales en las cuales se considera adecuado un ciclo de 6 semanas en personas con un primer episodio y una situación precipitante.

4.2.1.2 Trombosis Venosa Proximal

Los objetivos del rápido diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa profunda proximal son prevenir la embolización, la extensión del trombo, recurrencias tempranas o tardías así como el de conservar la suficiencia venosa evitando también el síndrome post trombótico. El diagnóstico y el tratamiento oportuno son de vital importancia, ya que se ha documentado que el 20% de pacientes no tratados fallecen con tromboembolia pulmonar.

En un episodio agudo el manejo se realiza con heparina, se reserva la trombolisis para las localizaciones iliofemorales en personas jóvenes o en casos de trombosis extensas que comprometen la integridad de la extremidad. Tras el manejo de la fase aguda se requiere una terapia con anticoagulantes orales cuya duración es variable al origen y características del episodio, es decir para una primera ocasión cuya etiología es idiopática el tratamiento será de al menos 6 meses, sin embargo si es una recurrencia aunque la etiología sea la misma se prescribirá tratamiento por al menos

12 meses. En caso de que la TVP se presente en personas que tienen factores de riesgo para persistentes, como es el caso de la deficiencia de proteína C, S o Antitrombina III, hiperhomocisteinemia, síndrome antifosfolipídico, malignidad incurable entre otras, la medicación deberá ser administrada de por vida.

4.2.2 Tromboembolia Pulmonar

La tromboembolia pulmonar es una enfermedad que representa un desafío en los servicios de emergencia, puede poner en riesgo la vida del paciente y requiere un manejo oportuno y adecuado. Existen factores de riesgo y características clínicas que deben ser tomadas en cuenta en el análisis de esta patología. El 20% de los casos son idiopáticos¹². El TEP es en 90% una complicación de trombosis venosa de miembros inferiores.

Intensidad de Anticoagulación.

INR 2.5 (Grado de Recomendación A), este valor fue determinado por el consenso británico de anticoagulación oral con warfarina (2005), mencionado anteriormente. Los episodios agudos de TEP serán tratados en la misma forma que la trombosis venosa profunda proximal, es decir, se usará heparina en la fase aguda y el mantenimiento para evitar la aparición de recurrencias se hará con anticoagulantes orales. El colocar filtros de vena cava inferior al momento del diagnóstico se restringe a pacientes con contraindicaciones absolutas para anticoagulación. La

¹² Adolfo Balaira Villary, Luis Alberto Ruiz Iturriaga. Archivos de Bronconeumología, Tromboembolismo Pulmonar. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 7):31-37

terapia debe iniciarse a penas se realice el diagnóstico, ya que el tiempo es fundamental en la calidad de vida del paciente. En el caso de la Heparina pesada se coloca una dosis de carga de 80 U/Kg en bolo, seguido de una dosis de mantenimiento de 18U/kg/hora. Es importante monitorizar el TTP cada 4 a 6 horas hasta que el valor de este se encuentre en el mínimo terapéutico, el objetivo es que se ubique de 1.5 a 2.5 veces de su valor normal.

La fase crónica del tratamiento se puede iniciar a penas el TTP se encuentre sobre el valor mínimo terapéutico de 1.5 veces su valor normal. Se comienza con dosis de 2.5 a 7.5mg de warfarina, no se considera conveniente adicionar una dosis de carga, ya que no ayuda al control eficaz del INR y ha demostrado incrementar el tiempo de hospitalización. Tras haberse iniciado la anticoagulación oral, se regulará la dosis con controles seriados a partir del 4 día para obtener un INR entre 2.0 y 3.0, promedio de 2.5.

En pacientes con trombosis masivas, es recomendable mantener la terapéutica con heparina por 7 a 10 días. Es importante tomar en cuenta que la Warfarina actúa a las 72 horas de haber comenzado con el tratamiento, motivo por el cual está contraindicado su uso exclusivo en la fase aguda de eventos trombóticos.

Tabla 1. Tratamiento de Tromboembolia Pulmonar¹³

Initial Treatment	Long-Term Treatment	Extended Treatment
Unfractionated heparin Low-molecular-weight heparin Fondaparinux Thrombolysis Percutaneous mechanical embolectomy Surgery Vitamin K antagonists	Vitamin K antagonists (INR target, 2.0–3.0)	Vitamin K antagonists (INR target, 2.0–3.0 or 1.5–1.9)
≥5 Days	≥3 Mo	Indefinite

Heparina de bajo peso molecular debe ser el tratamiento (intravenoso o subcutáneo) de elección en pacientes hemodinamicamente estables. La trombolisis debe ser administrada a pacientes inestables y debe ser considerada en pacientes estables con riesgo alto. Trombectomía percutánea mecánica debe ser restringida para pacientes de alto riesgo con contraindicaciones para terapia trombolítica y en aquellos en los que el tratamiento trombolítico ha fallado en mejorar el estado hemodinámico. La heparina de bajo peso molecular se prefiere a antagonistas de la vitamina K en pacientes con cáncer o en mujeres embarazadas. Tratamiento con antagonistas de vitamina K, el tratamiento prolongado se debe considerar en pacientes con cáncer, embolia pulmonar primaria o trombosis venosa recurrente.

¹³ Giancarlo Agnelli, Cecilia Becattini. Acute Pulmonary Embolism. N Engl J Med 2010;363:266-74

4.2.3 Prótesis Valvulares Cardíacas.

La frecuencia de tromboembolismo es menor en las prótesis valvulares modernas en relación a prótesis de primera generación, pero a pesar de esto, se requiere terapia de anticoagulación oral. En el consenso británico de anticoagulación (2005), se menciona que se requieren estudios prospectivos a largo plazo para establecer los factores de riesgo y nivel de anticoagulación necesario, según el lugar anatómico y tipo de prótesis mecánica cardíaca. Sin embargo, se dispone de suficiente evidencia clínica para concluir que con nivel de evidencia II, grado de recomendación B el nivel de INR recomendado es:

Tabla 2. Recomendaciones de valor de INR adecuado de acuerdo al tipo de prótesis valvular cardíaca y su posición¹⁴.

Valve type	Position	Target INR
Bileaflet	Aortic	2.5
Tilting disk	Aortic	3.0
Bileaflet	Mitral	3.0
Tilting disk	Mitral	3.0
Caged ball or caged disk	Aortic or mitral	3.5

Para pacientes en los que se conoce el tipo y la localización de la prótesis cardíaca, los valores de INR adecuados son los mencionados. Por otro lado, un valor de INR entre 3.0 y un valor de 3.5 es recomendado para prótesis en localización aórtica y mitral respectivamente.

¹⁴ T. P. Baglin, D. M. Keeling, H. G. Watson. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. British Journal of Hematology; 132: 277 – 285.

La evidencia más importante a favor de la eficacia de la anticoagulación oral en prótesis valvulares, está dada por un estudio randomizado que aleatoriamente prescribió warfarina a una intensidad incierta versus dos tabletas de aspirina durante 6 meses. La incidencia de complicaciones tromboembólicas en el grupo asignado de warfarina fue significativamente menor en relación al grupo que recibió drogas antiplaquetarias (riesgo relativo de reducción de 60% a 79%)¹⁵. En esta revisión además, se hace referencia a un estudio retrospectivo, en donde se incluyeron 16081 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en Holanda, que acudían a 4 clínicas regionales de anticoagulación, con un valor de INR adecuado de 3.6 – 4.8.

Se demostró que cuando el valor de INR era menor a 2.5 aumenta la incidencia de eventos embólicos y si el valor de INR es mayor a 5 aumenta el riesgo de sangrado.

Se concluye además que según las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología:

- Prótesis valvulares de Primera Generación: INR 3.0 – 4.5.
- Prótesis valvulares de Segunda Generación en posición Mitral: INR 3.0 – 3.5.
- Prótesis valvulares de Segunda Generación en posición Aórtica: INR 2.5 – 3.0.

¹⁵ Jack Hirsh, Valentin Fuster, Jack Ansell, Jonathan L. Halperin. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to warfarin Therapy. J Am Coll Cardiol 2003;41:1633–52.

Tabla 3. Guías para el Manejo del Paciente con Enfermedad Valvular Cardíaca AHA 2006:¹⁶

	Aspirin (75–100 mg)	Warfarin (INR 2.0–3.0)	Warfarin (INR 2.5–3.5)	No Warfarin
Mechanical prosthetic valves				
AVR—low risk				
Less than 3 months	Class I	Class I	Class IIa	
Greater than 3 months	Class I	Class I		
AVR—high risk	Class I		Class I	
MVR	Class I		Class I	
Biological prosthetic valves				
AVR—low risk				
Less than 3 months	Class I	Class IIa		Class IIb
Greater than 3 months	Class I			Class IIa
AVR—high risk	Class I	Class I		
MVR—low risk				
Less than 3 months	Class I	Class IIa		
Greater than 3 months	Class I			Class IIa
MVR—high risk	Class I	Class I		

Depending on patients' clinical status, antithrombotic therapy must be individualized (see special situations in text). In patients receiving warfarin, aspirin is recommended in virtually all situations. Risk factors: atrial fibrillation, left ventricular dysfunction, previous thromboembolism, and hypercoagulable condition. International normalized ratio (INR) should be maintained between 2.5 and 3.5 for aortic disc valves and Starr-Edwards valves. Modified from McNulty JH, Rahimtoola SH. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. In: Schlant R, Alexander RW, editors. *Hurst's The Heart*. New York, NY: McGraw-Hill, 1998:1867–74 (934). Reprinted with permission from the McGraw-Hill Companies. AVR indicates aortic valve replacement; and MVR, mitral valve replacement.

Los factores de riesgo incluyen fibrilación auricular, tromboembolismo previo, disfunción ventricular izquierda y una condición hipercoagulable. El riesgo de tromboembolismo es de 0.7% por año en pacientes con prótesis biológicas con ritmo sinusal. Con cualquier tipo de prótesis valvular y diferente localización anatómica, el riesgo de trombosis es mayor en los primeros días y meses luego del reemplazo valvular hasta que la prótesis se endotelice.

4.2.4 Fibrilación Auricular.

La pérdida de la contracción auricular rítmica predispone a la formación de trombos auriculares y accidente cerebro vascular embólico. Al menos el 15% de los ACV

¹⁶ Robert O. Bonow, Blase A. Carabello, Kanu Chatterjee, Antonio C. de Leon, Jr, David P. Faxon, Michael D. Freed, William H. Gaasch, Bruce Whitney Lytle, Rick A. Nishimura, Patrick T. O'Gara, Robert A. O'Rourke, MD, Catherine M. Otto, Pravin M. Shah, Jack S. Shanewise. AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. CIRCULATION AHA 2006. 1 – 148.

pueden ser atribuidos a fibrilación auricular en los Estados Unidos¹⁷. La fibrilación auricular no valvular, el tipo más común de arritmia, aumenta el riesgo de ACV 5 veces. Estudios clínicos controlados han demostrado que la terapia de anticoagulación con warfarina reduce el riesgo de ACV isquémico en 68% y ACV hemorrágico e isquémico en conjunto en 62%.

4.2.5 Enfermedad Cerebrovascular

El tratamiento de anticoagulación oral está indicado solo en la patología tromboembólica cerebral, ya que en trombosis, no se ha demostrado diferencias significativas entre la administración de Warfarina y el uso de antiagregantes plaquetarios, debido a la facilidad de control y el menor índice de efectos adversos con respecto a la Warfarina. Debido a esto se opta por esta por prescribir antiagregantes plaquetarios para la prevención secundaria de estos eventos. En los casos de ECV embólicos, se recomienda terapia con Warfarina con el objetivo de mantener el INR entre 2.0 y 3.0. El tiempo del tratamiento es similar al indicado anteriormente para otras patologías.

¹⁷ Stanley G. Rockson, Gregory W. Albers. Comparing the Guidelines: Anticoagulation Therapy to Optimize Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation. JACC 2004; 43::929–35

4.2.6 Síndromes de Hipercoagulabilidad.

4.2.6.1 Deficiencia de Antitrombina III

Es un desorden autosómico dominante, con una frecuencia estimada de 1 en 600 personas. Los efectos del trastorno se originan por la incapacidad de esta serin proteasa de inactivar enzimas procoagulantes como la trombina, los factores Xa, IXa, XIa, XIIa, función fisiológica de la Antitrombina III. La deficiencia de esta proteasa tiene dos maneras de presentación, la tipo I o cuantitativa y la tipo II o cualitativa. Ambas formas presentan clínica similar, la cual es caracterizada principalmente por trombosis venosas a repetición, incluyendo ubicaciones no habituales, como por ejemplo trombosis de los vasos mesentéricos. Algunos pacientes pueden presentar resistencia a la heparina, siendo esta secundaria a la deficiencia de antitrombina III. Sin embargo la mayoría de los pacientes no la desarrolla. Se usan ensayos inmunológicos para diagnosticar esta enfermedad, además de exámenes funcionales y la medición de la serin proteasa. Los tiempos de TP y TTP usualmente son normales.

Tratamiento: Los pacientes con déficit de Antitrombina III, que han sufrido episodios de trombosis venosa recurrente, deben recibir anticoagulación oral de por vida, manteniendo un valor de INR entre 2.0 y 3.0. Si se trata del primer episodio de trombosis venosa, se recomienda una terapia prolongada, que se extienda por un lapso mayor a los 6 meses. En pacientes con este déficit que se encuentren en circunstancias que predispongan a un evento tromboembólico como el embarazo, se

recomienda prescribir terapia de profilaxis con concentrados de Antitrombina III. Los estrógenos deben evitarse en este grupo de pacientes. En el caso de personas asintomáticas con déficit de esta serín proteasa, no se recomienda el inicio de ningún tratamiento específico.

4.2.6.2 Deficiencia de Proteína C

La proteína C activada, actúa inactivando a los factores Va y VIIIa inhibiendo la cascada de coagulación. Además neutraliza el PAI-3, lo que determina una leve actividad profibrinolítica. Se creía que este desorden se heredaba en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, sin embargo estudios muestran que se puede tratar de una herencia autosómica recesiva que al unirse con otras alteraciones como la alteración el factor V de Leiden adquieren un alto grado de penetrancia. La mayor parte de pacientes son heterocigotos y mantienen valores de proteína C de al menos el 50% de lo normal. Al igual que el déficit de antitrombina III, la deficiencia de proteína C tiene dos formas de presentación, denominadas, tipo I o cuantitativa o tipo II o cualitativa. La clínica asociada a este trastorno es principalmente trombosis venosa a repetición. Además, se ha relacionado también con trombosis arteriales y abortos. Generalmente las personas heterocigotas para el trastorno, presentan dos tipos de alteraciones, la primera y la más común, TVP y la segunda es la necrosis cutánea inducida por warfarina. Este último trastorno se ocasiona debido a que, el medicamento bloquea los residuos de proteína C circulante antes de que haga lo mismo con los factores procoagulantes K dependientes, originando un efecto paradójico, lo cual da lugar a múltiples trombos que se alojan

en la micro vasculatura, ocasionando necrosis. Está relacionado con dosis altas al inicio de la terapia. En el caso de recién nacidos homocigotos para el trastorno, puede aparecer purpura fulminans, se producen trombos venosos y arteriales en un cuadro similar a una coagulopatía de consumo. Los valores de proteína C encontrados en estos niños usualmente están por debajo del 5% de las cifras estimadas como normales.

Tratamiento: Los pacientes asintomáticos, no requieren tratamiento, en el caso de presentar una situación de riesgo para trombosis se ha recomendado profilaxis. En el caso de pacientes sintomáticos que han presentado un solo episodio de trombosis, se recomienda el manejo del episodio agudo con heparina, seguido de anticoagulación oral por 3 a 6 meses, manteniendo un INR entre 2.0 y 3.0. El consenso de terapia antitrombótica del American College of Chest Physicians¹⁸, no recomienda en estos casos anticoagulación prolongada para este tipo de patología. En casos de trombosis recurrente o trombosis extensas que ponen en riesgo la vida del paciente, la terapia se mantiene con el mismo objetivo, por un tiempo indefinido.

4.2.6.3 Factor V de Leiden / Resistencia a la proteína C activada.

La resistencia a la proteína C está dada en un 92% por el factor V de Leiden y en un 8% por embarazo, anticonceptivos orales, cáncer y ciertos anticuerpos antifosfolípidicos. La deficiencia del factor V de Leiden es producto de una herencia

¹⁸ Jack Ansell, MD; Jack Hirsh, MD; Elaine Hylek, MD, MPH; Alan Jacobson, MD; Mark Crowther, MD; and Gualtiero Palareti, MD. 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

dominante, caracterizada por la resistencia parcial de la cadena pesada del factor V a la inactivación por parte de la proteína C, por lo cual el proceso ocurre en forma 10 veces más lenta a lo normal.

El tiempo adicional tomado para la inactivación deja una mayor concentración de factor Va, el cual como sabemos participa en la conversión de protrombina a trombina, inclinando el equilibrio hemostático hacia la trombosis. Al igual que los otros trastornos mencionados anteriormente, el factor V de Leiden está relacionado con propensión a tromboembolismo venoso.

Algunos estudios además lo vinculan con abortos en el segundo trimestre de embarazo e infarto agudo de miocardio en personas sin evidencia de lesión arterioesclerótica. Una persona heterocigota para factor V de Leiden tiene de dos a diez veces más riesgo de presentar TVP que la población general, mientras que una persona homocigota para este desorden tiene un riesgo 80 veces mayor.

Tratamiento: Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento. Los pacientes que han presentado un episodio de trombosis requieren de anticoagulación oral por 3 a 6 meses, manteniendo un INR entre 2.0 y 3.0. No se recomienda anticoagulación prolongada para personas que presentaron un solo episodio sin compromiso vital. En casos de trombosis recurrente o trombosis extensas, la terapia se mantiene por tiempo indefinido. Las pacientes con este trastorno deben ser informadas del riesgo incrementado para trombosis que presentan con el uso de anticonceptivos orales y con el embarazo.

4.2.6.4 Síndrome Antifosfolípídico

Es el síndrome de hipercoagulabilidad adquirido más frecuente, presentándose en el 2% de la población general.¹⁹ Este síndrome puede presentarse solo, o acompañado de alguna enfermedad del tejido conectivo, siendo la más frecuentes el Lupus eritematoso sistémico con un 12-30%. El diagnóstico está dado por anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico positivos en dos tomas con una diferencia de al menos 12 semanas más un criterio clínico que puede ser el antecedente de trombosis o un historial de abortos a repetición²⁰. Es importante tener en cuenta la necesidad de parámetros clínicos para el diagnóstico, ya que aproximadamente el 5% de la población sana tiene estos anticuerpos positivos. El SAF produce trombosis arterial, venosa e incluso en microvasculatura, usualmente las recurrencias se dan en el mismo lecho vascular. La manifestación más frecuente es la trombosis venosa profunda. Las trombosis en lechos arteriales suelen presentar mayor índice de recurrencias que las ocurridas en los venosos.

Tratamiento: No existen recomendaciones para una profilaxis en personas con este síndrome tomando en cuenta además que en general este es diagnosticado luego de haber presentado alguna forma clínica. Se recomienda actualmente la prescripción de terapia con warfarina para mantener un INR de 2.5 con una recomendación 1A durante 12 meses, para el primer episodio, si no se trata de una trombosis extensa. Para recurrencias y trombosis extensas se recomienda un tratamiento con

¹⁹ Ruiz-Irastoza G, Hunt B, Khamashta M. A Systematic Review of Secondary Thromboprophylaxis in Patients With Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 57: 1487–1495.

²⁰ Lockshin M. Update on Antiphospholipid Syndrome. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008; 66 :195-7.

anticoagulantes orales en forma indefinida, manteniendo un INR de 2.5²¹, con grado de recomendación 1C. Se ha comprobado que tanto para trombosis venosas como arteriales no cerebrales un INR en el rango comprendido entre 2.0 y 3.0 es beneficioso para la prevención de nuevos episodios y no muestra diferencias significativas en comparación con terapias de alta intensidad (INR 3.0 A 4.0). Se observa más incidencia de efectos adversos en el grupo de alta intensidad.

²¹ Fonseca A, Cruz D. Controversies in the antiphospholipid syndrome: can we ever stop warfarin. *Journal of Autoimmune Diseases* 2008; 10: 2557 – 2569.

CAPITULO III.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes, Materiales y Métodos.

La Población de estudio estuvo conformada por personas en tratamiento con anticoagulantes orales, que acudían a control en la Consulta Externa del Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM), en el mes de Enero 2011, los cuales fueron tomados en forma consecutiva, según la fecha en la que acudieron al Hospital.

Los criterios de inclusión fueron: 1) Ser mayor a 18 años, 2) Tratamiento con warfarina sódica por al menos 30 días, 3) Tener una prueba de INR realizada dentro de los 3 días previos a la entrevista, 4) Estar de acuerdo a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron; 1) Ser menor de 18 años. 2) Tratamiento con warfarina por un lapso menor a 30 días. 3) No tener haberse realizado un control de INR. 4) No estar dispuesto a firmar el consentimiento informado.

La recolección de los datos se realizó por medio de una encuesta (ANEXO 3), la cual fue realizada por los autores tras una entrevista personal con los pacientes, y se completaron datos como cifras de INR, indicación de anticoagulación y patologías concomitantes con los datos de la Historia Clínica. Estos últimos datos fueron obtenidos durante la consulta con el especialista.

Se planteó un estudio de prevalencia, transversal en el cual se incluyeron a los participantes en forma consecutiva.

El cálculo de la muestra se realizó por medio de una prueba piloto, en la cual se incluyeron 20 pacientes en tratamiento con Warfarina Sódica del Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

A estos pacientes se les realizó la encuesta planteada para el presente estudio con el objeto de determinar la prevalencia de INR superior a 3,5.

Se tomó arbitrariamente el valor de 3,5, debido a que para las indicaciones de este tipo de terapia usualmente se recomienda un INR comprendido entre 2,0 y 3,0, sin embargo para las prótesis valvulares este asciende hasta 3,5 motivo por el cual usamos este valor para determinar un corte para el rango considerado como adecuado.

Tras efectuarse la prueba piloto, se encontraron 2 pacientes con un INR sobre el valor planteado, lo cual representaba una prevalencia del 10%.

Se usó la formula mostrada a continuación, tomando un nivel de confianza del 95%, y asumimos una precisión del 5%.

$$n = \frac{Z^2 \alpha \cdot x \cdot p \cdot x \cdot q}{e^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,10 \times 0,90}{0,05^2}$$

$n = 138,29$

$n = 139$ personas.

Obtuvimos por tanto un tamaño de la muestra de 139 personas, sin embargo se realizó la encuesta a 200 pacientes, los cuales constituyen el total de nuestra muestra.

Se creó una base de datos con la información obtenida de las encuestas y se analizó posteriormente la misma con el programa Statistical Package for the Social Sciences. SPSS® versión 17,5 (© Copyright IBM Corporation 2010, Somers, NY).

Para el análisis de las variables cuantitativas, utilizamos las medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis de las variables cualitativas usamos medidas de asociación, se aplicó la prueba de χ^2 y trabajamos con un valor de $\alpha \leq 0,05$ como estadísticamente significativo.

Para establecer diferencias entre las medias de variables, con más de tres categorías, en las cuales los valores de INR no siguieron una distribución normal se usó la prueba de Kruskal – Wallis.

El estudio contó con la Aprobación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, del Servicio de Hematología y del Departamento de Docencia e Investigación del HCAM .

Todos los participantes firmaron una hoja de consentimiento informado en el cual se les explicaba el objetivo del estudio. (ANEXO 4).

El cronograma de trabajo se realizó de acuerdo a lo planificado (ANEXO 5).

Tabla 4. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Medida	Definición Operacional
Edad	Años cumplidos hasta la fecha de la realización del estudio.	Media	Variable de Cantidad
Sexo	Género del paciente, masculino o femenino.	Proporción	Variable de Calidad
Estado Civil	Condición particular que caracteriza a una persona en lo relacionado a sus vínculos con otras personas, define la situación personal en la familia. El estado civil puede ser: casado, soltero, divorciado, viudo y unión libre.	Proporción	Variable de Calidad
Instrucción	Años aprobados de instrucción formal.	Media	Variable de Cantidad
Ocupación	Es la descripción de la actividad que realiza el paciente, trabajador en cualquier, área, campesino o jubilado.	Proporción	Variable de Calidad
Esquema de Anticoagulación Oral.	Detalla la cantidad en mg/semana administrados, toma en cuenta la dosis que recibe el paciente en forma rutinaria, es decir lo entendido por el mismo respecto a la prescripción, sea esta correcta o no.	Media	Variable de Cantidad
Lugar de Residencia	Lugar de residencia habitual del paciente o en donde pasa la mayor parte del día. Se determinará si el lugar es urbano (Distrito Metropolitano de Quito) o rural (Fuera del distrito metropolitano de Quito).	Proporción	Variable de Calidad

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Medida	Definición Operacional
TP	Es el tiempo de protrombina, tiempo en el que tarda la sangre en coagularse. Permite evaluar la vía extrínseca de la coagulación y las proteínas dependientes de Vitamina K.	Media	Variable de Cantidad
INR	El INR una medida de laboratorio, que se realiza en sangre, de carácter universal que permite estandarizar y compensar las diferencias de sensibilidad de los reactantes utilizados para la determinación de TP (Tiempo de Protrombina) y por lo tanto de la valoración de la terapia con warfarina.	Media	Variable de Cantidad
Diagnóstico por el que utiliza terapia con Warfarina	Es la enfermedad o patología por la que se prescribió terapia de anticoagulación: Prótesis valvular, Tromboembolia Pulmonar, Trombosis Venosa Profunda, fibrilación auricular, síndrome antifosfolípídico, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, síndrome de hipercoagulabilidad.	Proporción	Variable de Calidad
Tiempo por el que ha recibido el tratamiento	Es el tiempo en días desde que se prescribió por primera vez warfarina hasta el día en que se realiza la encuesta al paciente.	Media	Variable de Cantidad
Tipo de Warfarina que utiliza	Es el nombre comercial del tipo de warfarina que toma el paciente.	Proporción	Variable de Calidad
Facilidad de Administrar la Medicación.	Se define como la facilidad de dividir o partir la tableta de warfarina para su administración en dosis menores o mayores a 5mg.	Proporción	Variable de Calidad
Alguna persona es responsable de la administración del Tratamiento	Si alguna persona a parte del paciente es responsable o corresponsable de la administración de la medicación.	Proporción	Variable de Calidad
Enfermedades Coexistentes	Son patologías diagnosticadas, diferentes a la enfermedad de base por la que se prescribió warfarina. Los diagnósticos serán tomados de la historia clínica. Se analizaran	Proporción	Variable de Calidad

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Medida	Definición Operacional
	la presencia de patologías que influyen en la prolongación del INR: Insuficiencia Cardíaca, hepatopatía, cáncer, enfermedad diarreica aguda y diabetes Mellitus		
Medicamentos	Fármacos que la persona ha consumido al menos tres días en la última semana previo a realizarse el examen de INR. Los medicamentos a analizarse serán amiodarona, propranolol, macrólidos, omeprazol, ciprofloxacina, metronidazol, Clofibrato, cotrimoxazol o fluconazol.	Proporción	Variable de Calidad
Suplementos Nutricionales	Consumo al menos tres veces por semana de suplementos nutricionales o medicamentos naturales que contengan Ginkgo Biloba , ginseng o Ajo.	Proporción	Variable de Calidad
Dieta Rica en Vitamina K	Consumo de alimentos como espinaca, té verde, nabo, col, hígado, brócoli al menos tres veces por semana.	Proporción	Variable de Calidad
Ejercicio Físico	Realización de ejercicio físico aeróbico al menos treinta minutos, tres veces por semana.	Proporción	Variable de Calidad
Bebidas Alcohólicas	Si el Paciente ha consumido bebidas alcohólicas en los últimos 8 días hasta embriagarse, no poder caminar en línea recta o manejar.	Proporción	Variable de Calidad

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

2. Aspectos Bioéticos

El diseño metodológico del estudio determina que no exista ningún tipo de intervención. Se analizan los factores que ya están presentes en los pacientes entrevistados.

Los pacientes previo a participar en la investigación firman una hoja de consentimiento informado que contempla las indicaciones y riesgos de la terapia junto con los objetivos de la investigación, acorde al formato de consentimiento informado para investigaciones del HCAM.

3. Recursos Necesarios.

En la recolección de datos participarán ambos investigadores, los cuales aplicarán el cuestionario en pacientes seleccionados en el Servicio de Hematología del Hospital Carlos Andrade Marín.

Presupuesto aproximado es de 780 dólares, el cual está dividido en 450 dólares por rubros de alimentación, 180 dólares por gasolina y parqueaderos, 150 dólares en copias, empastados, anillados y demás papelería necesaria.

CAPITULO IV.

RESULTADOS.

Luego de analizar los datos de las encuestas realizadas a 200 pacientes en tratamiento con Warfarina Sódica, mayores de 18 años, en la consulta externa del Servicio de Hematología en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el mes de Enero 2011, se obtuvieron los siguientes resultados.

La población estudiada tuvo una edad promedio de 62.10 años, con una distribución homogénea en cuanto a género. El grupo masculino representó el 50.5%.

Se dividió a la población en dos grupos de acuerdo a si eran menores o mayores a 65 años. El grupo de pacientes de la tercera edad representó el 45% del total de la población estudiada.

**Tabla 5. Edad Poblacional. Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011.**

Variables	Media	Mediana	Desv.Est.	Varianza	Asimetría	Curtosis	Mínimo	Máximo
EDAD	62.10	63.50	12.980	168.492	-.497	.049	26	90

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

No se evidenciaron diferencias de edad entre géneros, el promedio y las edades mínimas y máximas fueron similares en ambos grupos.

**Tabla 6. Edad Poblacional por Género. Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011.**

	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Asimetría	Curtosis
Femenino	59,59	±13,00	29	87	-0,301	-0,423
Masculino	64,66	± 12,505	26	90	-0,744	1,030

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

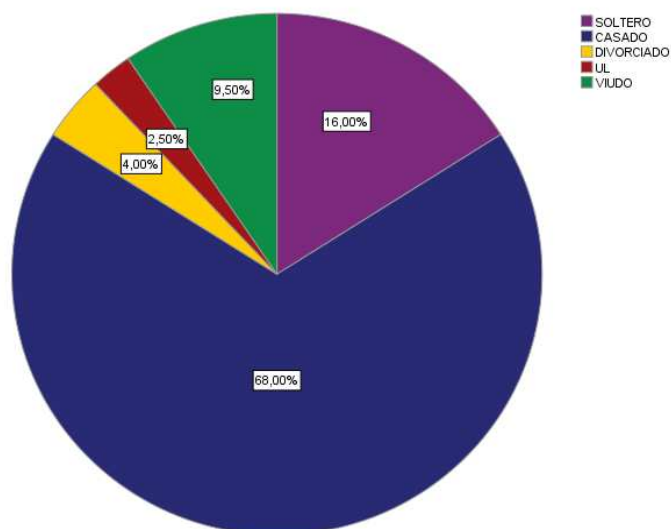
En cuanto a la escolaridad de la población tuvimos una media de 11.10 años aprobados, con mínimo de 1 y máximo de 20 años, se realizó una prueba t determinar si había alguna relación entre escolaridad e INR encontrando una $p \leq 0,839$, siendo no significativo.

Tras analizar el estado civil de la población observamos un predominio de la población casada, ubicándose en primer lugar con el 68%, seguida de la soltera con un 16% y con valores menores para los grupos de unión libre, divorciados y viudos.

Explicado por el tipo de población que acude a la institución donde se realizo la toma de la muestra, obtuvimos un 65% de jubilados, frente a un 38.5% de trabajadores en distintas áreas y un 4.5% dedicado a agricultura y afines.

Se observo además que el 70,5% de los encuestados vivía en una zona urbana, mientras que el 20,5 % vivía en una rural. Se relacionó la zona de vivienda con el resultado de INR obtenido con la prueba de χ^2 , evidenciando una $p \leq 0,572$ es decir no significativa.

Gráfico 3. Distribución de la Población por Estado Civil, Servicio de Hematología HCAM, Enero 2011



Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.
Fecha: Febrero 2011

El tiempo promedio de tratamiento con anticoagulantes orales fue de 2651 días, que corresponde aproximadamente a 7 años.

Tabla 7. Tiempo de Tratamiento en Días. Servicio de Hematología. HCAM. Enero 2011.

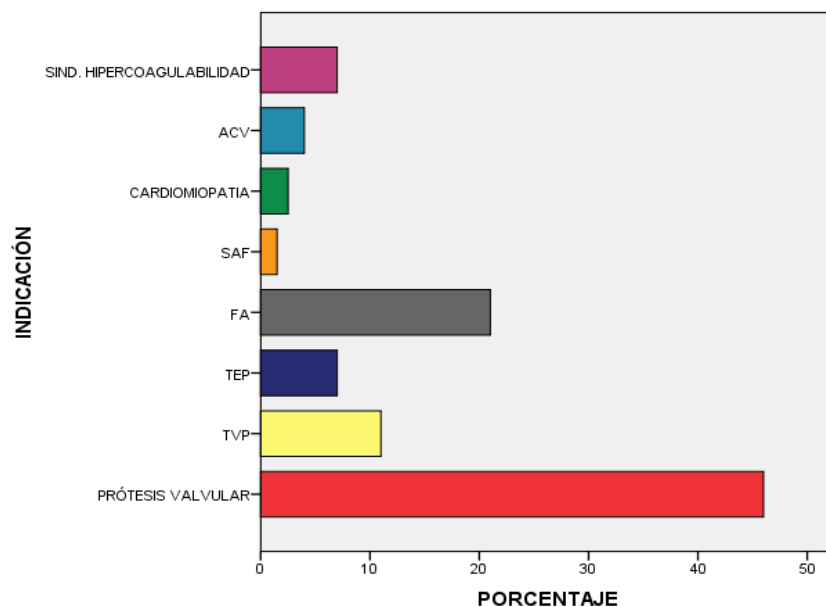
Variables	Media	Mediana	Desv. Est.	Varianza	Asimetría	Curtosis	Mínimo	Máximo
Tiempo de Tratamiento en Días.	2651.36	1825.00	2681.566	7190798.041	1.390	1.480	30	12410

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.
Fecha: Febrero 2011

Indicación de Terapia de Anticoagulación Oral.

La indicación más frecuente en nuestro grupo de estudio fueron las prótesis valvulares cardíacas, constituyendo el 46%, del total, seguido por la fibrilación auricular, con el 21%. Las otras indicaciones de anticoagulación oral tuvieron porcentajes inferiores.

Gráfico 4. Indicación para Anticoagulación Oral. Servicio de Hematología. HCAM. Enero 2011.

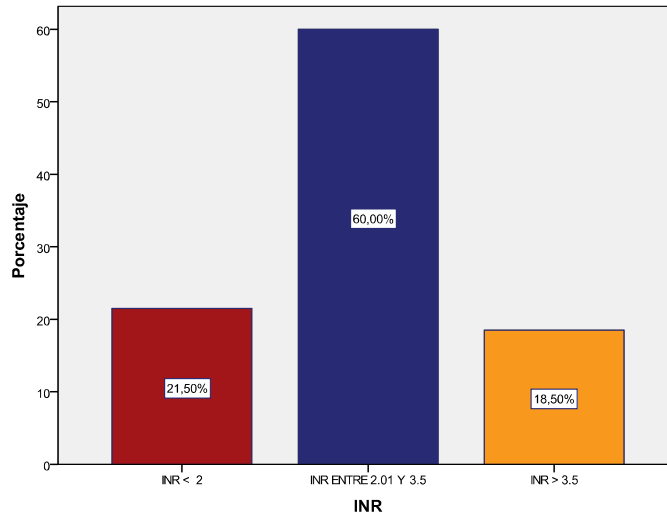


Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

Se determinó que el valor promedio de INR de la muestra era de 2.77, encontrándose un valor mínimo de 1.02 y un máximo de 8.72. Además al agrupar la muestra de acuerdo al valor el INR, pudimos observar que el 60% de los pacientes estudiados se encontraba dentro del rango terapéutico, el 40% fuera del mismo, con el 18,5% sobre el rango 21,5% por debajo del rango terapéutico.

Gráfico 5. INR Según Rangos. Servicio de Hematología. HCAM. Enero 2011.



Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.
Fecha: Febrero 2011

Relacionamos el valor de INR con el grupo etario de los pacientes categorizados dentro o fuera de grupo de tercera edad. Utilizamos la prueba de χ^2 , obteniendo un valor de $p \leq 0.001$, concluyendo así que ser mayor a 65 años se relaciona en nuestra muestra con la posibilidad de presentar un valor de INR sobre el rango terapéutico.

No pudimos establecer una relación entre INR y género, ya obtuvimos valores de $p \leq 0,65$ y $p \leq 0,9$, para el grupo de hombres y mujeres respectivamente, con lo que aceptamos la hipótesis nula.

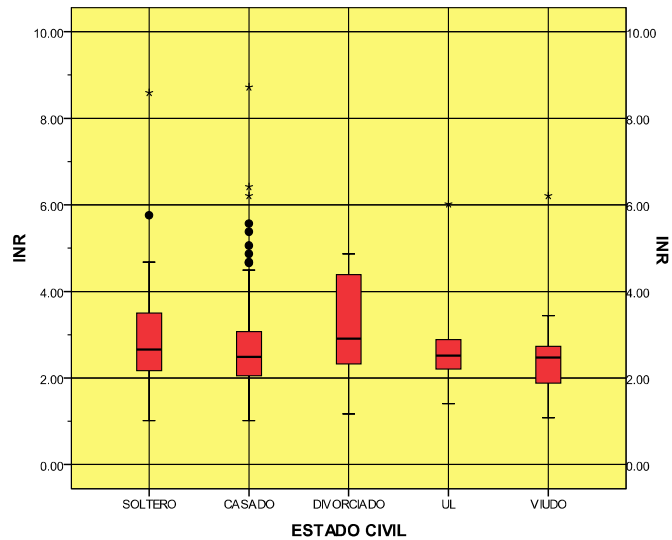
Tras establecer que los valores de INR en nuestra variable de Estado Civil no seguían una distribución normal usamos la prueba de Kruskal- Wallis, obteniendo una $p \leq 0,506$.

**Tabla 8. INR-Estado Civil. Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011.**

Estado Civil. Prueba de Kruskal Wallis							
INR	Casados	Solteros	Divorciados	UL	Viudos	χ^2	$p \leq$
	2.7463	2.9541	3.1600	3.0100	2.4716	3.321	0,560

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.
Fecha: Febrero 2011

**Gráfico 6. INR-Estado Civil. Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011.**



Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.
Fecha: Febrero 2011

Ingesta de Alimentos ricos Vitamina K:

En el análisis de la ingesta de alimentos ricos en vitamina K observamos que el 80% de la población refería su consumo menos de tres veces por semana, mientras que el 20% restante los consumía con mayor frecuencia.

Analizamos el valor de INR y la ingesta de alimentos ricos en vitamina K. Utilizamos χ^2 , obteniendo un valor de $p \leq 0,008$ siendo estadísticamente

significativo, demostrando así, una relación entre un valor de INR inferior al rango terapéutico adecuado y la ingesta de alimentos ricos en vitamina K.

Enfermedades Concomitantes.

Se analizó si las personas de la muestra tenían una o más enfermedades concomitantes, tomando en cuenta principalmente las de curso crónico y una sola de curso agudo debido a estar relacionadas con un INR sobre el rango terapéutico. Los resultados obtenidos, nos demostraron que 33 pacientes de los 200 pacientes presentaban alguna de estas enfermedades.

La enfermedad concomitante que encontramos con mayor frecuencia fue Diabetes, la cual intentamos correlacionar con los valores de INR. Realizamos la prueba de χ^2 , obteniendo una $p \leq 0,86$, siendo por lo tanto no significativa.

Se realizó la misma prueba con las otras enfermedades contempladas en la encuesta salvo con la variable que abarcaba la enfermedad diarreica aguda, ya que no existían pacientes que la hayan padecido en los 8 días previos a la toma de la muestra de sangre para realizar el INR.

En nuestra muestra tuvimos dos pacientes con hepatopatía y ambos tenían valores de INR superiores al rango terapéutico y 3 pacientes con Cáncer, los cuales se encontraban también fuera del rango terapéutico.

**Tabla 9. Enfermedades Concomitantes Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011.**

	Sin Enfermedad	Insuficiencia Cardíaca	Hepatopatía	Cáncer	Diabetes	Total
INR < 2	35	3	0	2	5	43
INR ENTRE 2.01 Y 3.5	102	6	0	0	13	120
INR > 3.5	30	2	2	1	3	37
Total	167	11	2	3	21	200

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

Medicamentos.

Estudiamos medicamentos denominados como potenciadores altamente probables de la warfarina según las guías prácticas de “Farmacología y Manejo de Antagonistas de Vitamina K. American College of Chest Physicians (8th Edición) 2008” (28).

En forma general pudimos apreciar que un 70.5% de la población de estudio no tomaba ninguno de los medicamentos mencionados, sin embargo el 29.5%, que corresponde a más de un cuarto de la población total, tomaba uno o más medicamentos conocidos como potenciadores del INR

Los fármacos que más se repitieron dentro del estudio fueron el omeprazol y las estatinas con un 10% y un 7% respectivamente.

**Tabla 10. Medicamentos Adicionales. Servicio de Hematología.
HCAM. Enero 2011**

	No Fármacos	Macrólidos	Omeprazol	Ciprofl	Fibratos	Cotrimx	Alopur	Amioda	Estatina	
INR < 2	25	0	7	2	3	0	2	0	6	43
INR ENTRE 2.01 Y 3.5	94	1	11	1	0	1	4	3	6	120
INR > 3.5	22	5	2	1	1	1	1	3	2	37
Total	141	6	20	4	4	2	7	6	14	200
	70.5%	3.0%	10.0%	2.0%	2.0%	1.0%	3.5%	3.0%	7.0%	100.0%

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

Se uso la prueba de χ^2 para buscar relaciones estadísticamente significativas entre los distintos fármacos y un INR sobre el rango terapéutico, obteniendo una relación únicamente entre los macrólidos y un INR mayor a 3.5 con una $p \leq 0,003$, en nuestro grupo de estudio.

Suplementos Nutricionales

Solo 6 personas de nuestra muestra respondieron afirmativamente cuando se les preguntó si tomaban suplementos nutricionales, de estas el 100% afirmaba tomar compuestos que contenían Ginseng y Ginkgo Biloba, por lo cual no se pudo hacer un análisis diferenciando.

Se comparó los resultados de INR obtenidos y observamos que todas las personas de este grupo tenían valores de INR fuera del rango terapéutico, no se pudo realizar la

prueba de χ^2 debido a que no contábamos con pacientes en el grupo con valores adecuados.

Marca de Warfarina Utilizada.

El 82% de la población de estudio usaba Cicoxil, debido a que es el medicamento que la institución provee en forma gratuita.

Tabla 11. Marca de Warfarina Utilizada. Servicio de Hematología. HCAM. Enero 2011

Marca de Warfarina	No. Pacientes	Media INR
CICOXIL	164	2,8012
WARFARINA COREANA	25	2,5356
COUMADIN	11	2,9573
Total	200	

Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: Febrero 2011

Realizamos una prueba de χ^2 para evaluar si el tipo de Warfarina tenía alguna relación con INR un fuera de rango, obteniendo una $p \leq 0,286$. Por lo tanto no significativa.

Posteriormente decidimos ver qué tipo de Warfarina estaba asociada a una mayor dificultad de administración, obteniendo como resultado que el 67 % de pacientes que consumía Cicoxil tenían dificultad para dividir la tableta.

Usamos χ^2 para comprobar la relación aparente entre la marca usada de Warfarina y la facilidad de administración encontrando una $p \leq 0,000$. Mostrando que el tomar Cicoxil estaba asociado a una difícil administración de la medicación. Los valores de p no fueron significativos para las otras marcas investigadas.

Debido a la presencia de datos en la bibliografía que reportan alteraciones en los valores de INR relacionados a la dificultad de administración de la medicación, concernientes principalmente al fraccionamiento de la tableta, decidimos ver si en nuestra muestra este factor estaba presente, sin embargo nos encontramos con que gran parte de las personas encuestadas tras encontrar dificultad en el fraccionamiento de la Tableta, usan otras marcas de warfarina para completar su dosis. Por lo cual dicha relación no pudo ser estudiada.

Cuidador

Solo 47 pacientes de la muestra estudiada es decir el 23% tenía alguna persona que vigile o sea responsable de la toma de la medicación, se realizó χ^2 para ver si existía relación entre esto y el INR encontrando una $p \leq 0,256$ (No significativo).

Ejercicio, Alcohol.

El 32. 5% de pacientes de nuestra muestra refirió realizar actividad física al menos 30 minutos más de tres veces por semana, sin embargo no se obtuvo una relación entre esto y el valor de INR, con respecto a sus pares quienes no lo realizaban.

Aunque quisimos comprobar el efecto del alcohol en los pacientes estudiados el 100% de la población refirió no consumir alcohol, y negó haberse embriagado en los 8 días anteriores a la toma de la muestra para el INR previo a la consulta.

CAPITULO V.

DISCUSIÓN

La Warfarina es el anticoagulante oral más usado a nivel mundial, debido a su delicada dosificación y estrecho margen terapéutico se requiere un control periódico permanente. Las complicaciones con este tipo de terapia oscilan entre el 2 – 3% por año para hemorragia mayor (35) y la tasa de eventos trombóticos es de 3.5 por 100 pacientes por cada año de tratamiento (6). Debido a la gravedad de las complicaciones y las múltiples interacciones con este tipo de tratamiento hemos buscado identificar los factores relacionados con cifras de INR inadecuadas.

Los datos demográficos analizados, no difirieron significativamente a los encontrados en otros estudios.

El promedio de edad de la población estudiada fue de 62.10 años, similar a otros estudios (18, 37). Nuestra investigación mostró homogeneidad en cuanto al género, los hombres representaron el 50.5% de la población, valor similar al mencionado en otros estudios, (18,36) con 54% y 51% de población masculina respectivamente.

Dividimos a la población de la muestra en pacientes mayores o menores de 65 años, considerándolos como de la tercera edad, representando así el 45% de la población total. En nuestro estudio se relacionó además a este segmento de la población con un valor de INR fuera de rango terapéutico, dato relacionado con el de otros artículos

(38, 39), que incluso vinculan a los adultos mayores con un mayor índice de hemorragias con un 4.7% frente al 1.7% presente en la población general.

Respecto a la escolaridad de la población, la mayoría de pacientes termino el ciclo básico, sin embargo no se encontró en nuestra muestra diferencias en cuanto al nivel de estudios y el valor de INR. En contraste con estudios que demuestran que más años de estudio se relacionan con mayor adherencia al tratamiento y controles adecuados de INR (4).

En nuestro estudio, el 68% de la población era casada, distribución similar encontrada en la bibliografía (21). El estado civil no fue relacionado con un valor de INR fuera del rango terapéutico, estadística similar encontrada en otras investigaciones (40).

La ocupación más frecuente fue la de jubilado representando con el 65%, frente a un 38.5% de trabajadores, esto contrasta con la mayoría de estudios encontrados, ya que en estos la mayoría de la población se encontraba dentro del grupo de trabajadores (40). Esto tal vez puede ser explicado por el tipo de población que acude a la institución donde se recolectó la muestra para el estudio.

En relación al lugar de residencia, el 70.5% de la población vivía en una zona urbana, similar a otros estudios (21), no encontramos diferencias entre los valores de INR de ambos grupos.

El tiempo promedio de tratamiento en nuestra muestra fue de 2651 días, aproximadamente 7 años, similar a otros estudios cuya indicación de terapia de anticoagulación oral predominante fueron las prótesis valvulares cardíacas, (21) a diferencia de los que mostraban a la fibrilación auricular como la más prevalente, en los cuales el tiempo promedio de tratamiento fue menor con aproximadamente 3 años (41).

La indicación más prevalente para terapia de anticoagulación oral en nuestra muestra, fueron las prótesis valvulares cardíacas con un 46%, seguido de fibrilación auricular con el 21%.

En la bibliografía se ha mostrado una evolución en los últimos años con respecto a las indicaciones de este tipo de terapia, se ha mostrado una disminución en la patología reumática y por tanto en las prótesis valvulares, con un aumento en el diagnóstico y tratamiento de fibrilación auricular. Nuestro estudio sigue un patrón parecido al de estudios previos tanto en indicación como en tiempo de tratamiento. (14, 16, 18, 21, 35, 37, 41).

Creemos que este perfil es atribuido a que en forma general se han realizado esfuerzos para un mejor diagnóstico y tratamiento de enfermedades que desencadenen en patología valvular reumática, encaminadas a una prevención primaria de este evento. Además se ha mejorado el acceso a los servicios de salud e incluso a la información, sin embargo nuestro país tiene un largo camino por delante,

motivo por el cual conserva un perfil epidemiológico parecido a los realizados en décadas anteriores en otros países (8).

El valor promedio de INR fue de 2.77, además luego de agrupar los valores de INR en tres grupos: En rango (2.01 a 3.5), supra terapéuticos (>3.51) y subterapéuticos (<2.0). División realizada en forma arbitraria sin tomar en cuenta la indicación de terapia de anticoagulación oral basándonos en los datos obtenidos de numerosas guías en las cuales el valor esperado de INR oscila entre 2.0 a 3.0 con un máximo de 3.5 (21,27, 39, 43).

El 60% de pacientes en nuestra muestra tuvieron valores de INR comprendidas dentro de la categoría en “Rango”, mientras que el 18.5% se encontraron sobre el mismo. Valores observados que no muestran diferencias marcadas respecto a otros estudios. (18, 27). El 21.5% se encontró bajo el rango terapéutico.

Se ha demostrado en diversos estudios el riesgo de trombosis y sangrado que existe para cada nivel de anticoagulación. El rango terapéutico considerado como seguro en el que la mayoría de patologías deben ser manejadas está entre 2.0 y 3.0 (58), representando un riesgo de eventos embólicos y hemorrágicos de 4.3% por año, siendo el más bajo en relación a otros valores de INR. El riesgo relativo de un evento hemorrágico con un valor de INR entre 3 y 5 es de 2.7, mientras que el riesgo relativo asciende 21.8 cuando el valor de INR es superior a 5 (58). El riesgo relativo de trombosis por debajo de 2 es de 3,5 comparado con 1 cuando el valor de INR se encuentra entre 2 a 3.

Es imprescindible reconocer que en este tipo de terapia no se puede dudar en la importancia de mantener niveles de anticoagulación dentro de rango ya que las consecuencias de no hacerlo son graves, acarreando generalmente trastornos discapacitantes irreversibles y mortalidad significativa. Por ejemplo, un aumento en 10% en relación al tiempo transcurrido fuera del rango terapéutico está asociado con aumento en el riesgo de mortalidad de 29%, OR de 1,29, además de un aumento del riesgo de ECV isquémico de 1,15 y 1,12 de eventos tromboembólicos (57).

El mantener a los pacientes dentro de rango adecuado disminuye la posibilidad de hospitalización debido a complicaciones, controles subsecuentes innecesarios y consecuencias clínicas que requerirían manejo prolongado. El riesgo de ingreso hospitalario debido a un evento hemorrágico relacionado a variabilidad de los valores de INR es de 1,04 (57). La intensidad de la anticoagulación tiene un impacto significativo en la salud de la población, el mejoramiento de la terapia disminuye la incidencia de eventos hemorrágicos y embólicos (59).

No disponemos de datos de estudios significativos que indiquen y evalúen cuales deben ser los porcentajes correctos de pacientes en rango terapéutico en una población específica, creemos que esto se debe a que la mayoría de investigaciones están enfocadas a la valoración de patologías definidas, sin realizar una medición global de la terapia de anticoagulación. Sin embargo debido a lo planteado, consideramos que mientras más cercano sea el valor de INR al rango terapéutico mejores resultados clínicos se obtendrán.

Consideramos que el hecho de que exista un porcentaje significativo de pacientes fuera de rango terapéutico, debe representar un desafío para la evaluación y mejoramiento de la terapia, determinando las causas que influyen en la variación de la anticoagulación en esta población. La evaluación debe ser realizada de manera integral, ya que tanto en nuestra investigación como en la bibliografía se ha descrito múltiples factores que desestabilizan esta terapia, siendo considerada como una influencia multifactorial.

En relación a la dieta, observamos que el 20% de los encuestados refirieron un consumo mayor a tres veces por semana de alimentos ricos en vitamina K, estas personas se relacionaron con valores de INR bajo el rango terapéutico. Creemos que esto se debe a que la vitamina K es el sustrato sobre el cual actúa la Warfarina, y ante una mayor concentración de vitamina K, el fármaco no es capaz de inhibir su acción con igual eficacia. Esto es evidenciado también en otros estudios (4,12) en los cuales se ve incluso una disminución hasta de una unidad en el valor de INR tras una ingesta de 714µg (44).

Respecto a los suplementos nutricionales, encontramos solo un 3% afirmaba consumirlos, los 6 pacientes sin embargo presentaron valores de INR fuera del rango terapéutico. Esto es discutido en la literatura, debido a que en diversos estudios in vitro se observa una inhibición de la agregación plaquetaria con el ginseng y del citocromo P450 por el Ginkgo Biloba. En estudios in vivo a dosis terapéuticas, no se ha logrado establecer alteraciones en el valor de INR con ninguno de estos compuestos en sujetos sanos (49-51).

En cuanto a medicación administrada, encontramos una relación significativa únicamente con macrólidos, esto concuerda con lo hallado en otros estudios con respecto a este grupo de medicamentos (1,16,17,28,29,37,52, 53). Pese a haber incluido en la encuesta los medicamentos probados como potenciadores (8) y a lo documentado en la bibliografía acerca a las interacciones que mantienen con la Warfarina, no encontramos esta relación en nuestro estudio. Creemos que esto se debe a que los otros medicamentos incluidos suelen tomarse en forma crónica, motivo por el cual la terapia de anticoagulación oral se ha establecido tomando en cuenta esta variable.

No pudimos establecer relaciones estadísticamente significativas entre padecer alguna otra enfermedad y el valor de INR pese a que se tomó a las enfermedades ampliamente probadas por la literatura como potenciadoras de la Warfarina (4,28,38,52

En el caso de dos enfermedades, la hepatopatía y el cáncer, todas las personas que las padecían se encontraban fuera del rango terapéutico, lamentablemente no constituyeron un número suficiente de pacientes para poder correr la prueba estadística, motivo por el cual creemos que no pudimos establecer dicha relación.

Respecto a la presencia de un cuidador que sea responsable o corresponsable del cumplimiento del tratamiento, en nuestra muestra no encontramos relación significativa, lo cual difiere de lo reportado en algunos estudios, en los cuales indican que la presencia del mismo se asocia a un mejor control de INR (16).

El 32,5% de la muestra reportó realizar actividad física al menos 30 minutos 3 veces por semana.

El 100% de la población estudiada, negó consumir alcohol o haberse embriagado en los últimos 8 días, motivo por el cual no se pudo esclarecer la relación del mismo con el control de INR como lo han demostrado numerosos estudios (4,28). Creemos que las cifras obtenidas se deben a que las personas encuestadas respondieron lo que consideraron socialmente correcto, por lo cual no consideramos sea un dato fiable.

En cuanto a la medicación decidimos ver si existía alguna relación entre la marca de Warfarina utilizada y el valor de INR, sin encontrar una relación significativa.

Evaluamos además la facilidad de administración de la medicación, encontrando que el 67% de pacientes en nuestra muestra tenía dificultad para fraccionar la tableta. Al evaluar el impacto de esta variable con el valor de INR encontramos un porcentaje significativo de pacientes que compraba otra marca de Warfarina con mayor facilidad de administración para completar la dosis indicada. Motivo por el cual no pudimos obtener datos relevantes al respecto, ya que esto no fue considerado en el diseño del estudio.

En nuestro estudio la dificultad de administración fue relacionada con valores de INR fuera del rango terapéutico.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Conclusiones

- El porcentaje de pacientes con un INR sobre el rango terapéutico es cercano a nuestra hipótesis y similar a los encontrados en estudios realizados en otros países.
- Los pacientes de la tercera edad requieren un control más estrecho de la terapia de anticoagulación oral junto con una valoración integral de la misma, tomando en cuenta patologías concomitantes y medicamentos prescritos.
- Los pacientes de la población de estudio se caracterizaron por ser un grupo homogéneo en cuanto a género, cercanos a la tercera edad, estar casados, de ocupación jubilada, con instrucción primaria y ser residentes en una zona urbana
- El 29.5% de pacientes tomaba algún medicamento conocido como potenciador de la Warfarina y estos, según los encuestados fueron en su

totalidad prescritos por facultativos. Mostrando que no existe una verdadera conciencia de la gravedad de los efectos adversos de este tipo de terapia.

- El 67% de pacientes que tomaron cicloxil tenían dificultad al fraccionar la medicación lo cual podría ocasiona una dosificación irregular, aunque muchos de ellos recurran a otros tipos de Warfarina para facilitar la administración.
- El consumo de alcohol es un tema socialmente condenado en especial en este tipo de pacientes, motivo por el cual los mismos prefieren proveer respuestas consideradas como adecuadas, resultando difícil establecer alguna relación con este factor.

2. Recomendaciones

- Es importante, al inicio de la prescripción de warfarina, recomendar a los pacientes sobre la influencia del consumo de alimentos con alto contenido de vitamina K en la estabilidad de la terapia de anticoagulación.
- Es fundamental orientar a los pacientes al inicio de la terapia, sobre las múltiples interacciones de la warfarina y la necesidad de recordar al personal de salud sobre su medicación, antes de cualquier prescripción.

- Sería importante exigir que se realicen estudios sobre la calidad de la molécula de warfarina usada en nuestro medio, ya que en general no se cuentan con este tipo de estudios en el país, aunque se trate de un fármaco de manejo delicado.
- Se recomienda realizar estudios posteriores que permitan determinar riesgos en relación a los factores planteados en esta investigación, con el objetivo de crear guías clínicas para pacientes con anticoagulación oral en Ecuador.
- Es necesario evaluar la facilidad de administración de la medicación antes de realizar licitaciones públicas, siendo esta una herramienta para un control óptimo de los pacientes.
- Es necesario concientizar al personal médico sobre los riesgos de esta terapia y la importancia de una prescripción cuidadosa.
- Es necesario desarrollar guías para los pacientes con anticoagulación, basadas en estudios realizados en el medio, que permitan informar a los usuarios de este tipo de terapia sobre las implicaciones de la misma y sus riesgos. Esto orientaría a los pacientes a alejarse de conductas peligrosas, logrando un control estable del INR.

- Consideramos imperativo que dentro del pensum se incluya otro crédito de estadística en los últimos niveles de la carrera, acompañado de un taller de disertación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glasheen J, Fugit R, Prochazka A. Brief Report: The risk of overanticoagulation with antibiotic use in outpatients on stable warfarin regimens. *Journal General Internal Medicine* 2005; 20: 653 – 656.
2. Thane C, Bolton-Smith C, Coward A. Comparative dietary intake and sources of phylloquinone (vitamin K1) among British adults in 1986–7 and 2000–1. *British Journal of Nutrition* 2006; 96: 1105 – 1015.
3. Duggan P, Cashman K, Flynn A, Bolton-Smith C, Kiely M. Phylloquinone (vitamin K1) intakes and food sources in 18–64 year old Irish adults. *British Journal of Nutrition* 2004; 92: 151 – 158.
4. Hylek E, Heiman H, Skates S, Sheehan M, Singer D. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279: 657- 662
5. Lyman G, Khorana A, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M. American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 5490 - 5505.
6. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348: 423 – 428.
7. Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León. *Boletín de Interacciones entre Medicamentos y plantas Medicinales* 2006; 22: 1 – 4.
8. Ruiz de Castroviejo E, Barranco M.J, Rubio A, Fajardo Pineda A, Cabezas C, Herrera M. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Revista Española de Cardiología* 2002; 55: 55 – 60.
9. <http://www.inec.gov.ec>. Principales Causas de Mortalidad Año 2009. Acceso 3 de Octubre 2010.
10. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001; 119: 8-21.
11. Wilson S, Wells S, Kovacs M, Lewis G, Martin J, Burton E. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 2003; 169: 293 – 298.

12. Wynne K, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, Kesteven P, Kamali C. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarina. *British Journal of Hematology* 2004; 124: 348 – 354.
13. Fernández M, López M, Félix Lucía J, Navarro J, Velasco F, Zuazu I. Documento de Consenso y Posicionamiento Oficial de la Asociación Española de Hematología Hemoterapia y Sociedad Española Trombosis y Hemostasia, Recomendaciones acerca del Control del Tratamiento Anticoagulante Oral Ambulatorio, 2002.
14. Cotrina-Pereyra R, Villar-Astete A, Quevedo-Torres K. Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas. *Revista Peruana de Medicina Interna* 2007; 20: 95 – 99.
15. Baglin T, Keeling D, Watson H. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition – 2005 update. *British Journal of Hematology*; 132: 277 – 285.
16. Freixa R, Blanch P, Ibernón M, Padró J, Delso J, Sobrepera J. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Revista Española de Cardiología* 2003; 56: 65 – 72.
17. Sánchez-Garrido R, Molina M, Rodríguez M, Martínez J, Castellón J. Interacciones farmacológicas en pacientes tratados con anticoagulantes orales en una zona de salud rural. *Revista Española de Atención Primaria* 2006; 38: 429 – 436.
18. Navarro J, Cesar J, Fernández M, Fontcuberta J, Reverter J, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Revista Española de Cardiología* 2007; 60: 1226 – 1232.
19. Cruess D, Russell A, Platt A, Brensinger C, Christie J, Gross R. Patient Attitudinal and Behavioral Factors Associated with Warfarin Non-adherence at Outpatient Anticoagulation Clinics. *Journal Behavioral Medicine* 2010; 17: 33–42.
20. Nadar S, Begum N, Kaur B, Sandhu S, Lip G. Patients' understanding of anticoagulant therapy in a multiethnic population. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2003; 96:175–179.
21. Pelegrino F, Dantas R, Corbi I, Carvalho A. Perfil Sócio Demográfico e Clínico de pacientes em uso de Anticoagulantes Oraís. *Revista Gaúcha Enfermería* 2010; 31:123-128.
22. Giménez A, Moulia M, Rago M, Rivas R, Hincapié J, Pérez M. Anticoagulantes: Descripción del uso y sus reacciones adversas en la población adulta que consulta

- en servicios de urgencia - emergencia en Uruguay, Julio-Septiembre de 2008. *Revista Biomedicina* 2008; 1: 8 – 14.
23. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G, Lelia V, Cosmi B, Lunghi B. Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British Journal of Hematology* 2005; 129: 72–78.
 24. Páramo J, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Revista Médica Universidad de Navarra* 2009; 53: 19-23.
 25. Witt D, Delate T, Clark N, Martell C, Tran T, Crowther M, Garcia D, Ageno W, Hylek E. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood* 2009; 10: 234 – 245.
 26. Jiang X, Williams K, Liauw W, Ammit A, Roufogalis B, Duke C, Day, McLachlan A. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2004; 59: 425–432.
 27. Hylek E, Chang Y, Skates S, Hughes R, Singer D. Prospective Study of the Outcomes of Ambulatory Patients With Excessive Warfarin Anticoagulation. *Archives of Internal Medicine* 2000; 160:1612-1617.
 28. 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.
 29. Holbrook A, Pereira J, Labiris R, McDonald H, Douketis J, Crowther M. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Archives of Internal Medicine* 2005; 165:1095-1106.
 30. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* 2007; 109: 2419-2423.
 31. <http://www.medicinaoral.com/medoralfree/v7i2/medoralv7i2p130.pdf>. Acceso 12 de Diciembre.
 32. http://www.apammalaga.org/uploads/5/6/9/3/569318/lo_que_debemos_saber_del_inr.pdf. Acceso 12 de Diciembre.
 33. Bonita R., Beaglehole R., Kjellstrom T.; *Epidemiología Básica*; 2da Edición; Washington D. C.; Organización Panamericana de la Salud, 2008.

34. Dawson – Saunders B., Trapp Robert; Bioestadística Médica; 2da Edición; Bogotá; El Manual Moderno, 1999.
35. De Assis M, Rabelo E, Ávila C, Polanczyk C, Rohde L. Improved Oral Anticoagulation After a Dietary Vitamin K Guided Strategy: A Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2009; 120: 1115-1127.
36. Virjo I, Akela K, Aho J, Kalliola P, A Ki H, Uusitalo L, Valli M, Ylinen S. Who receives anticoagulant treatment with warfarin and why? A population-based study in Finland. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 2010; 28: 237–241.
37. Hee Choi K, Kim A, Son I, Kim K, Kim K, Ahn H, Lee E. Risk factors of drug interactions between Warfarin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Practical Setting. *Journal Korean Medicine Science* 2010; 25: 337- 41.
38. García D, Reagan S, Crowther M, Hughes R, Hylek E. Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Clinical Practice: Implications for Safer Anticoagulation in the Elderly Population. *Chest* 2005; 127: 2049 -2056.
39. Heneghan C, Tyndel S, Bankhead C, Wan Y, Keeling D, Perera R. Optimal Loading dose for the initiation of warfarin: a systematic review. *Cardiovascular Disorders* 2010; 10: 18 -22.
40. Cruess D, Localio A, Platt A, Brensinger C, Christie J, Gross R. Patient Attitudinal and Behavioral Factors Associated with Warfarin Non-adherence at Outpatient Anticoagulation Clinics. *Internal Journal Behavioral Medicine* 2010; 17: 33–42.
41. Leiria T, Pellanda L, Miglioranza M, Sant Anna R, Becker L. Warfarina y Femprocumona: Experiencia de una Unidad de Anticoagulación. *Archivos Brasileños Cardiología* 2010; 94: 39-43.
42. Bonow R, Carabello B, Chatterjee K, de Leon A, Faxon D, Freed M, Gaasch W, Lytle B. ACC/AHA 2006 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 2006.
43. Masaki N, Suzuki M, Matsumura A, Maruyama Y, Hashimoto Y. Quality of Wafarin Control Affects the Incidence of Stroke in Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *Internal Medicine* 2010; 49: 1711-1716.
44. Couris R, Tataronis G, McCloskey W, Oertel L, Dallal G, Dwyer J, Blumberg J. Dietary Vitamin K Variability Affects International Normalized Ratio (INR) Coagulation Indices. *International Journal for Vitamins and Nutrition Research* 2006; 76: 65–74.

45. Fonseca A, Cruz D. Controversies in the antiphospholipid syndrome: can we ever stop warfarin. *Journal of Autoimmune Diseases* 2008; 10: 2557 – 2569.
46. Ruiz-Irastoza G, Hunt B, Khamashta M. A Systematic Review of Secondary Thromboprophylaxis in Patients with Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2007; 57: 1487–1495.
47. Lockshin M. Update on Antiphospholipid Syndrome. *Bulletin of the New York University Hospital for Joint Diseases* 2008; 66:195 – 197.
48. Koniari I, Siminelakis S, Baikoussis N, Papadopoulos G, Goudevenos J, Apostolakis E. Antiphospholipid syndrome; its implication in cardiovascular diseases: a review. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010; 5:101 – 111.
49. Jiang X, Williams K, Liauw W, Ammit A, Roufogalis B, Duke C, Day R. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 59:425 – 432.
50. Torres R, Ballona R. Púrpura fulminans asociada a deficiencia de proteína C, proteína S y resistencia a proteína C activada. *Folia Dermatológica* 2005; 16: 33-37.
51. Elmer G, Lafferty W, Tyree P, Lind B. Potential Interactions between Complementary/Alternative Products and Conventional Medicines in a Medicare Population. *Annals of Pharmacotherapy* 2007; 41: 1617–1624.
52. Pannerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *British Journal of Hematology* 1998; 103: 422–424.
53. Schelleman H, Bilker W, Brensinger C, Han X. Warfarin - Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungals Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Pharmacology Therapy* 2008; 84: 581–588.
54. http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/es/index.html, acceso 1 de Noviembre 2010.
55. Johan Stenflo. Hoffman: Hematology: Basic Principles and Practice; 5ta edición; Oxford; Editorial Elsevier;2006.
56. Kesselheim A, Misono A, Lee J, Stedman M, Brookhart M, Choudhry N, Shrank W. Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 2008; 300: 2514-2526.

57. Jones M, McEwan P, Morgan C, Peters J R, Goodfellow J, Currie C J. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart* 2005; 91:472–477
58. Oake M, Jennings A, Forster A, Fergusson D, Doucette MS, Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 179: 235-44.
59. Walraven C, Oake N, Wells P, Forster A. Burden of Potentially Avoidable Anticoagulant-Associated Hemorrhagic and Thromboembolic Events in the Elderly. *Chest* 2007; 131: 1508-1515.
60. Shirlyn B. McKenzie; *Hematología Clínica*; 2da edición; México D.F., editorial El Manual Moderno, 2000.
61. Greer J., Foerster J., N. Lukens J., Rodgers G., Paraskevas F.; *Wintrobe's Clinical Hematology*; 11ava Edición; Philadelphia; Lippincott Williams y Wilkins, 2004.
62. *Diccionario de Medicina*, Océano Mosby; 1era edición, España, editorial Océano, 2007.
63. Finn Geneser; *Histología de Geneser*; 3era edición; Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana, 2000.
64. Ingelfinger J., Mosteller F., Thibodeau L., Ware J.; *Biostatics in Clinical Medicine*; 3era Edición; New York; McGraw-Hill, 1994.
65. Buitron R. *Bioestadística Teoría y Aplicaciones en Medicina*. 2006. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Instituto de Salud Pública. Facultad de medicina.

ANEXOS

ANEXO 1

ANEXO 1. MEDICAMENTOS POTENCIADORES DE LA WARFARINA

Medicamentos Potenciadores de la Warfarina			
Altamente Probable	Probable	Posible	Altamente improbable
Ciprofloxacina	Azitromicina	Amoxicilina	Cefamandol
Cotrimoxazol	Claritromicina	Cloranfenicol	Cefazolina
Eritromicina	Itraconazol	Miconazol	Heparina
Fluconazol	Levofloxacina	Acido Nalidíxico	Metilprednisolona
Isoniazida	Ritonavir	Ofloxacina	Fluoxetina
Metronidazol	Amoxicilina/Ac. Clav	Terbinafina	Quetiapina
Miconazol	Aspirina	Celecoxib	Levonorgestrel
Amiodarona	Quinidina	Indometacina	
Diltiazem	Simvastatina	Orlistat	
Propranolol	Dextropropoxifeno		
Clofibrato	Tramadol		
Alcohol	Hidrato de Cloral		
Cimetidina	Fenitoina		
Omeprazol	Disulfiram		
	Tamoxifeno		¹

Realizada Por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: 5 Noviembre 2010

¹ Jack Ansell, MD; Jack Hirsh, MD; Elaine Hylek, MD, MPH; Alan Jacobson, MD; Mark Crowther, MD; and Gualtiero Palareti, MD. 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.

ANEXO 2

ANEXO 2. MEDICAMENTOS INHIBIDORES DE LA WARFARINA

Medicamentos Inhibidores de la Warfarina¹			
Altamente Probable	Probable	Posible	Altamente improbable
Rivavirina	Dicloxacilina	Terbinafina	Dicloxacilina
Rifampicina	Ritonavir	Telmisartan	Furosemida
Griseofulvina	Azatioprina	Sulfasalazina	
Colestiramina			
Barbitúricos			
Carbamazepina			
Mercaptopurina			

Realizada Por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: 5 Noviembre 2010

¹ Jack Ansell, MD; Jack Hirsh, MD; Elaine Hylek, MD, MPH; Alan Jacobson, MD; Mark Crowther, MD; and Gualtiero Palareti, MD. 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.

ANEXO 3

ID:

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE TERAPIA DE ANTICOAGULACIÓN ORAL.

La Información que usted proporcione para esta encuesta es de carácter confidencial y será utilizada para realizar un estudio sobre tratamiento de anti coagulación oral con Warfarina sódica.

1. Edad:

	Años
--	------
2. Sexo:

Femenino	Masculino	
----------	-----------	--
3. Estado Civil:

Soltero	Casado	Divorciado	UL	Viudo	
---------	--------	------------	----	-------	--
4. Instrucción:

	Años Aprobados
--	----------------
5. Ocupación:

Empleado	
Campesino	
Jubilado	
6. Domicilio ubicado en Zona:

Urbana		Rural	
--------	--	-------	--
7. Cifra de TP e INR obtenido de Historia Clínica.

INR	TP
8. Razón por la cual tiene tratamiento de anticoagulación Oral. Diagnóstico obtenido de la Historia Clínica. (Marcar con una X)

Prótesis valvular	
TVP	
TEP	
FA	
S. Antifosfolipidico	
Cardiomiopatía	
ACV	
Sind. Hipercoagulabilidad	
9. Tiempo por el cual ha recibido el tratamiento.

	Días
--	------
10. Detalle su esquema de anticoagulación Oral en:

	Mg/ Semana
--	------------
11. Tipo (Marca/Procedencia) de Warfarina que utiliza:

ANEXO 3

12. Facilidad de Administración de la medicación (Capacidad de fraccionar la tableta):

Si	
No	



13. Alguna otra persona es responsable de administrar su tratamiento de Anticoagulación Oral.

Si	
No	

Especifique:.....

14. Enfermedades coexistentes del paciente. Diagnósticos obtenidos de la Historia Clínica. (Marque con una X)

Insuficiencia Cardiaca	
Hepatopatía	
Cáncer	
Enfermedad Diarreica Aguda	
Diabetes Mellitus	

15. Usted ha tomado al menos tres días en la semana anterior a realizarse el INR alguno de los siguientes medicamentos? Amiodarona, propranolol, macrólidos, omeprazol, ciprofloxacina, Metronidazol, Clofibrato, cotrimoxazol o fluconazol?

Si	
No	

Especifique:.....

16. Consume al menos tres veces por semana suplementos nutricionales o medicamentos Naturales que contengan Ginseng, Ginkgo Biloba o Ajo? De ser afirmativa su respuesta, marque el compuesto con una X.

Si	
No	

Ajo	
Ginseng	
Ginkgo Biloba	

17. Consume espinaca, té verde, Nabo, hígado, brócoli o col al menos tres veces por semana?

Si	
No	

18. Realiza ejercicio físico al menos media hora tres veces por semana.

Si	
No	

19. Ha consumido alcohol hasta: embriagarse, no tener la capacidad de caminar en línea recta o manejar en los últimos 8 días?

Si	
No	

ANEXO 4

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO SOBRE FACTORES QUE OCASIONAN INR SOBRE EL RANGO TERAPÉUTICO ADECUADO EN USUARIOS DE WARFARINA SÓDICA.

La Información que usted proporcione para esta encuesta es de carácter confidencial y será utilizada en forma colectiva con los datos de otras encuestas para establecer factores de riesgo asociados a diversas conductas durante el tratamiento con warfarina sódica.

A. IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE DEL PACIENTE:.....

No. DE HCL:.....

NOMBRE DE LA PERSONA QUE INFORMA:.....

FECHA:.....

B. INFORMACIÓN SOBRE TERAPIA CON WARFARINA

- La Warfarina Sódica es un Fármaco utilizado para disminuir la formación de coágulos sanguíneos al interactuar con la vitamina K, influyendo así sobre los factores de coagulación K dependientes. Mediante este mecanismo los factores antes mencionados aparecen en forma inactiva en la circulación logrando así anticoagular al paciente reduciendo así la incidencia de eventos tromboembólicos.
- Actualmente el medicamento está indicado en las siguientes patologías o con antecedentes de la misma:
 - Infarto Agudo de Miocardio.
 - Prótesis Valvulares
 - Tromboembolia pulmonar
 - Trombosis Venosa Profunda.
 - Fibrilación Auricular.
 - Síndrome Antifosfolípido.
- Este tipo de terapia requiere de un estrecho control de laboratorio debido a que la dosis es dependiente del paciente y se modula de acuerdo a la cifra de INR (Valor estándar utilizado para medir factores de coagulación) la cual debe encontrarse dentro de un rango específico según la patología, la mayoría de éstas indica un valor de 2.0 a 3.0.
- Debido al metabolismo complejo de la Warfarina existen múltiples factores que pueden afectar su concentración plasmática, como medicamentos, cierto tipo de alimentos, suplementos nutricionales, o enfermedades. Predisponiendo a la aparición de efectos secundarios.

C. RIESGOS Y COMPLICACIONES DE UN INR POR ENCIMA DEL RANGO TERAPÉUTICO.

- Por el mecanismo de acción del fármaco sus complicaciones incluyen principalmente sangrados que varían desde hemorragia nasal, gingival, facilidad para formar hematomas hasta sangrados gastrointestinales e Intracraneales.

ANEXO 4

ANTES DE FIRMAR ESTE DOCUMENTO, SI DESEA MÁS INFORMACIÓN O TIENE CUALQUIER DUDA, NO TENGA REPARO EN PREGUNTARNOS.

D. DECLARO:

- Que he sido informado(a) por el médico sobre el tipo de estudio para el cual estoy proporcionando la Información.
- He comprendido y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas y me han aclarado las dudas planteadas.

EN CONSECUENCIA DOY MI CONSENTIMIENTO PARA SER PARTE DE ESTA INVESTIGACIÓN,

Firma del Paciente

Firma de los autores de la investigación responsables de la información.

EL PACIENTE NO ESTA EN CAPACIDAD DE FIRMAR

REPRESENTANTE LEGAL (Caso de incapacidad del paciente):

Nombre..... CI:.....

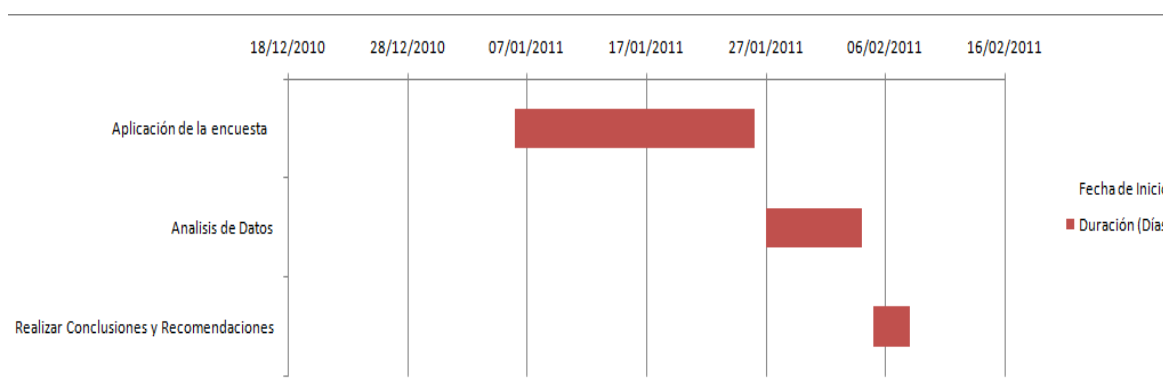
Parentesco.....

Firma:.....

ANEXO 5

CRONOGRAMA DE TRABAJO

Cronograma de trabajo para Tesis. “Prevalencia de INR sobre el rango terapéutico adecuado, en personas con terapia regular de Warfarina Sódica en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el mes de Enero en el año 2011”



Elaborado por: Marco Ruiz y Daniela Zambrano.

Fecha: 10 de Enero 2010