



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



“MONITOREO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ANTAGONISTAS DE LA
VITAMINA K MEDIANTE EL INR EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE
CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS ”

Tesis para obtener el grado de
Médico especialista en Patología Clínica

PRESENTA

Dra. Lesly Aurora Yañez Funes

Directores de tesis:

Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez

Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz

MÉXICO., D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
I. INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
OBJETIVO GENERAL	22
HIPÓTESIS	22
II. MATERIAL Y MÉTODOS	23
A. Diseño del estudio	23
B. Ubicación temporal y espacial	23
C. Selección de la muestra	23
C1 Criterios de inclusión	23
C2. Criterios de no inclusión	24
C3. Criterios de exclusión	24
D. Descripción de variables	24
D1. Dependientes	24
D2. Independientes	24
E. Tamaño de la muestra	25
F. Procedimiento	26
H. Análisis estadístico	27
III. RESULTADOS	28
IV. DISCUSIÓN	38
V. CONCLUSIONES	41
VII. BIBLIOGRAFÍA	43

INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS

Tablas.

1.	Comparación de la edad de los pacientes en estudio 2011 y estudio 2014	28
2.	Frecuencia de pacientes según el rango terapéutico	30
3.	Número de determinaciones de INR por pacientes hospitalizados.	31
4.	Número de determinaciones de INR por paciente para el grupo 1	35
5.	Número de determinaciones solicitados por paciente para el grupo 2 (válvulas mecánicas)	37

Gráficas

1.	Porcentaje de pacientes hospitalizados por sexo.	27
2.	Distribución por edad de pacientes en la muestra 2014.	28
3.	Distribución de los resultados de INR en pacientes hospitalizados para la muestra realizada en el 2014.	29
4.	Porcentaje de INR según el rango terapéutico.	30
5.	Número de determinaciones de INR por pacientes de la muestra 2011.	31
6.	Número de determinaciones de INR por paciente en el estudio 2014.	32
7.	Distribución de los resultados del INR en el grupo 1 (con diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA; con un INR de 2.0- 3.0).	33
8.	Porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico para el grupo 1.	34
9.	Distribución de los resultados de INR en el grupo 2.	36

ABREVIATURAS

ASS	Ácido acetilsalicílico
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AO	Anticoagulantes Orales
AVK	Antagonistas de la vitamina K
CMN	Centro Médico Nacional
ETV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
IMSS	Instituto Mexicano Del Seguro Social
INR	Cociente internacional estandarizado
ISI	Índice de sensibilidad internacional
POC	Point of care
TEP	Tromboembolia pulmonar
TP	Tiempo de trombina
TTPa	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VK	Vitamina K

RESUMEN

Objetivo: Conocer los avances que se tienen en 3 años en relación a la evaluación del sistema de monitorización de la terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K mediante metodología Point- of- care, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Métodos: se analizaron los registros solicitados del 1 de diciembre al 30 de abril del 2014, de los pacientes a los que se les solicitó determinación de INR por metodología POC y que estaban en tratamiento con AVK, los cuales se compararon con los resultados obtenidos en un mismo estudio del 2011.

Resultados: se obtuvieron 712 resultados de INR solicitados por metodología POC de los cuales quedaron 649 resultados después de aplicar los criterios de exclusión; mismos que fueron comparados el estudio del 2011 en donde se analizaron 613 resultados de los cuales 56.6% pertenecían al sexo femenino y 43.5% al masculino para la muestra del 2014 y 52.8% y 47.15% para el 2011; la media de edad para el 2011 fue de 59.6 y de 60.2 para el 2014; el número máximo de determinaciones de INR por pacientes para el 2011 fue de 4 y de 9 para 2014. En el estudio del 2011 el 49.4% se encontraba por debajo del rango terapéutico, 61.3% en el 2014 $p < 0.001$; en rango terapéutico 30.5% en el 2011 y 19.9% en el 2014 $p < 0.001$; por arriba del rango terapéutico (< 3.5); 20.1% en el 2011 y en el 2014 con 18.8%. En el análisis del 2014 se clasificó la muestra en base al diagnóstico, un primer grupo con diagnóstico de TVP, TEP, embolismo sistémico, IAM, enfermedad vascular, FA los cuales deberían de encontrarse en un rango de 2.0- 3.0 para situarse en rango terapéutico, obteniendo 251 muestras agrupándose en 163 pacientes encontrando un 51.3% por debajo del rango terapéutico, 26.3% en rango terapéutico y 22.4% por arriba del rango terapéutico. En el segundo grupo se agruparon a los pacientes con válvulas cardiacas mecánicas quienes deberían de mantenerse en 2.5 a 3.5 de INR; de los cuales el 51.3% se encontraba por debajo del rango terapéutico, el 26.3% en rango y 22.4% por debajo del rango terapéutico.

Conclusiones: la anticoagulación oral con AVK en el Hospital de cardiología del CMN siglo XXI continua fuera de rangos terapéuticos, por debajo del 60% de pacientes en control recomendado en los estudios internacionales; el porcentaje de pacientes en control terapéutico disminuyo un 10.6% en la comparación con el estudio 2011; aproximadamente un 50% de los pacientes tienen un alto riesgo de trombosis; por lo que es de vital

importancia establecer un grupo multidisciplinario que guíe el camino a seguir con estos pacientes y cree las bases para poder alcanzar los estándares internacionales; lo que reducirá los costos a la institución al disminuir los días de estancia hospitalaria y los recambios valvulares por trombosis.

INTRODUCCIÓN

Las trombosis son la causa de muerte más importante en el mundo si se considera que los eventos aterotrombóticos como el infarto agudo del miocardio y el infarto cerebral tienen un componente trombótico en al menos 90 y 66%, respectivamente.¹

Desde 1990, en México, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular se encuentran entre la segunda y tercera causa de muerte, respectivamente, solo por debajo de la diabetes mellitus.² Tan solo en el año 2012 el total de casos nuevos para la enfermedad isquémica del corazón fue de 58,178 y 39,668 de enfermedad cerebrovascular,³ lo que nos habla de la importancia de su diagnóstico y tratamiento.

El término trombosis fue introducido por el patólogo alemán Rudolph Virchow desde 1856 y en él se reconocen 3 factores predisponentes para su desarrollo: estasis o disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, trastornos de la coagulación y daño a la pared vascular.⁴

La trombofilia es toda situación heredada o adquirida, aguda o crónica propia del sistema de coagulación; o que depende de una patología que incide sobre este sistema, en la que existe la posibilidad de que se forme un coágulo en el momento y lugar inadecuados. El término trombofilia se utilizó por primera vez en 1937 para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa¹. La mayor parte de los estados trombofílicos primarios son hereditarios, mientras que los secundarios se desarrollan en marco de una enfermedad o como consecuencia de procedimientos

quirúrgicos o médicos. Estados primarios y secundarios, interactúan dinámicamente por ello la importancia de establecer el riesgo individual de cada paciente.

Dentro de las trombofilias hereditarias más frecuentes se encuentran las deficiencias de las proteínas C, S, y antitrombina, mutación del factor V de Leiden y las mutaciones de 20210 del gen de la protrombina y de las enzimas cistationina β -sintetasa y metileno tetrahidrofolato reductasa. Las trombofilias hereditarias aparecen hasta en un 64% de los pacientes con trombosis de menos de 45 años de edad.

La trombofilia adquirida puede estar dada por causas de índole general como la edad, obesidad, inmovilización; asociada a cirugía o técnicas invasivas, traumatismos, embarazo y puerperio, cáncer, hormonales, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, entre otros.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) está constituida por dos patologías: la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). La TVP es la formación de un trombo en el sistema venoso profundo de miembros inferiores o superiores. La TEP es la oclusión de una o varias arterias pulmonares por un embolo que se originó casi siempre en una TVP, razón por lo que a esta patología se le denomina en conjunto ETV.

Existen factores de riesgo que aumentan la ETV dentro de estos la edad es muy importante ya que aumenta el riesgo en 200 veces entre los 20 y 80 años de edad. En el paciente con cáncer este riesgo es multifactorial debido a que cursa un estado protrombótico, y porque las intervenciones terapéuticas como la radioterapia y

quimioterapia, cirugías, catéteres aumentan el riesgo de ETV. Otros factores de riesgo son lupus eritematoso sistémico, parálisis motora de alguno de los miembros, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal y la diálisis crónica. Por otra parte, la TVP ocurre entre un 24 y 25% de los pacientes con infarto agudo de miocardio o enfermedad vascular cerebral. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad obstructiva crónica tienen mayor riesgo de ETV y TEP.

Ante la alta frecuencia de la morbimortalidad de los estados trombóticos, debe insistirse en la importancia de la identificación oportuna de la oclusión vascular y del establecimiento de criterios clínicos, métodos diagnósticos y decisiones terapéuticas que permitan un tratamiento antitrombótico adecuado.

Las guías del 2008 del American Collage of Chest Physicians sugieren emplear tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con enfermedades no quirúrgicas como insuficiencia cardiaca o enfermedad obstructiva crónica descompensada que requieren reposo absoluto o quien tiene uno o más de los siguientes factores: cáncer antecedente de ETV, sepsis, enfermedad neurológica aguda o enfermedad inflamatoria intestinal.⁵ A pesar de que existe evidencia contundente que muestra que la tromboprofilaxis puede reducir la incidencia de ETV en los pacientes hospitalizados con una condición médica, todo indica que esta estrategia permanece subutilizada en todo el mundo. El estudio *International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism (IMPROVE)*, analizó las prácticas clínicas actuales en relación a la tromboprofilaxis en pacientes con al menos 3 días de hospitalización por una afección médica grave. El seguimiento a 3 meses reveló que sólo 37% de todos los enfermos reciben tromboprofilaxis.

Antagonistas de la vitamina K (AVKs).

Descubiertos en 1921 y relacionados con una enfermedad hemorrágica del ganado vacuno tras la ingesta de trébol dulce fermentado, por lo que también se le conoció como sweet clover disease. En 1931, Roderick descubrió que esta enfermedad hemorrágica se debía a la reducción tóxica de la protrombina plasmática. Campbell y Link identificaron el agente hemorrágico como la bishidroxycumarina o dicumarol. En 1939 se aislaron los primeros cristales de material activo que se identificaron químicamente como 3,3- metilen-bis, 4-hidroxycumarina y hasta 1944 el análogo sintético warfarina fue preparado por Ikawa, recibiendo su nombre del titular de la patente Wisconsin Alumni Research Foundation y el sufijo arina de cumarina.⁶

A partir de entonces los AVKs comenzaron a ser utilizados en el tratamiento de la trombosis pero no es sino hasta 1951 cuando se generaliza su uso cuando un marinero sobrevive a un intento de suicidio. Los AVKs pueden ser divididos en dos grandes grupos: los derivados cumarínicos y los derivados de la indanediona. Estos últimos se han dejado de utilizar debido a su toxicidad. Los derivados cumarínicos se diferencian entre ellos en la duración de su acción:

- Acenocumarol que tiene vida media más corta, puede darse una o dos dosis al día, en caso de hemorragia grave sus efectos pueden ser neutralizados más rápidamente que los de otros de vida media más larga.
- Warfarina tiene una acción más prolongada y es el más utilizado en EU.
- Femprocumón es de acción más prolongada que el anterior no usado en nuestro país.

- Previscán que solo se usa poco en Francia.

Mecanismo de acción. Los AVKs son sustancias que interfieren con el metabolismo de la vitamina K la cual cuando está en su forma reducida actúa como cofactor en la reacción de carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores vitamina K dependientes (FII, FVII, FIX, PC, PS) que tiene lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una enzima carboxilasa que a su vez transforma la vitamina K en su forma epóxido (Figura 1). Esta para ser reutilizada en el proceso de carboxilación, debe ser transformada primero en quinona, por una enzima epóxido reductasa y luego otra vez en hidroxiquinona por quinona-reductasa, lo que impide que se recupere la vitamina K para que participe en otros ciclos de carboxilación del ácido glutámico.⁷ Los AVKs son hidrófobos, se administran por vía oral, se absorben en estómago en la primera porción del intestino delgado, pasan a la sangre donde se unen a las proteínas plasmáticas. Su absorción es incompleta y varía de un individuo a otro.⁸ La porción que circula libre en el plasma se une a un receptor de la membrana del hepatocito para entrar en el hígado donde ejerce su anticoagulante. Se une de forma reversible a la albumina entre un 80- 95% y alcanza un nivel máximo en la sangre entre los 90 y los 120 minutos luego de una dosis oral. Estos fármacos son metabolizados por las enzimas del retículo endoplásmico del hepatocito, donde las monoxidasas y las conjugasas producen metabolitos inactivos solubles en agua que se excretan en las heces, otra parte es se une a la albumina y es filtrada por los riñones.⁹ Los AVKs están indicados sobre todo en la prevención a largo plazo de la enfermedad tromboembólica y a corto plazo tras un episodio de TVP o TEP.¹⁰

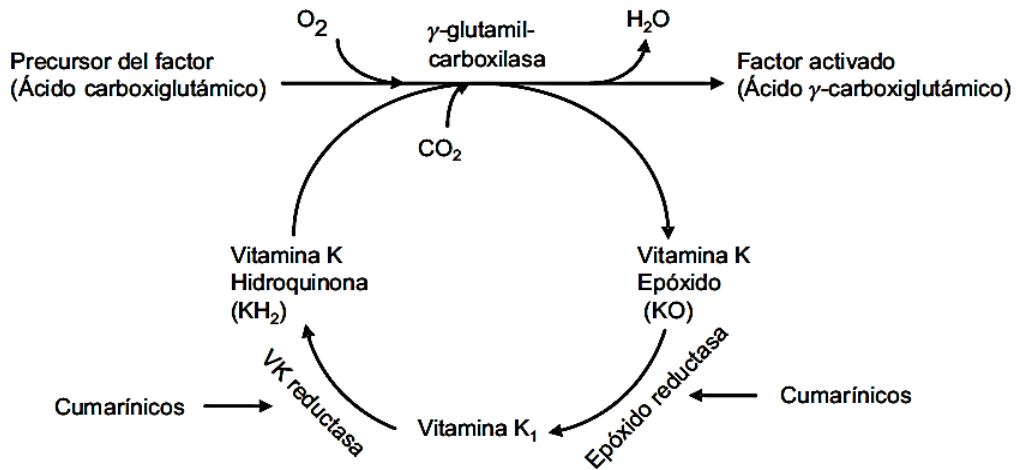


Figura 1. Fisiología de la vitamina K.

Interacciones con otros fármacos y alimentos. El paciente anticoagulado es por lo general polimedicado, 90% son cardiopatas y de edad avanzada en el 70%. La incidencia de las interacciones es proporcional al número de fármacos asociados, modificándose la farmacocinética del anticoagulante y haciendo impredecible su respuesta. La incidencia de interacción es del 7% cuando el paciente lleva asociados de 5 a 10 fármacos y del 40% cuando se asocian más de 10 fármacos (Tabla 1).

INTERACCIONES DE LOS AVK CON FARMACOS Y ALIMENTOS.		
GRUPO	POTENCIAN	INHIBEN
DIGESTIVO	Antiácidos con magnesio, cimetidina, ranitidina, omeprazol, laxantes con parafina líquida.	Sucralfato
CARDIOVASCULARES	Amiodarona, quinidina, dipiridamol, ticlopidina, diazoxido, quinapril, ácido etacríno, reserpina, heparina.	Espironolactona, tiacidas

HIPOLIPEMIANTES	Clofibrato, fenofibrato, benzafibrato, gemfibrozilo, ácido nitotínico, probcol, inhibidores de la HMg-COA reductasa.	Colestiramina, colestipol, poliestireno, sulfonato cálcico.
SISTEMA NERVIOSO	Hidrato de coral, clorpromazina, dextropoxifeno, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antiserotonicos.	Barbitúricos, carbamazepina, haloéridol, fenitoína, primidona
ENDOCRINO	Esteroides, anabolizantes, clopropamida, tolbutamida, tiroxina, glucagón, danazol.	
ANTIINFECCIOSOS	Clotrimazol, cefalosporinas de 2ª y 3ª generación, aminoglucósidos, eritromicina, clindamicina, isoniacida, ketoconazol, fluconazol, ácido nalidixico, penicilina G a altas dosis, ampicilina, quinina, sulfonamidas, tetraciclinas, cloranmfenicol, metronidazol, quinolonas, neomicina.	Rifampicina, griseovulvina
APARATO LOCOMOTOR	AAS Y salicilatos, fenilbutazona, diflunisal, fenoprofen, flurbiprofen, ácido flufenámico, ácido mefenámico, indometacina, ketoprofen, naproxeno, piroxicam, sulindac, sulfinpirazona, dipironas, alopurinol.	
INMUNOSUPRESORES	Ciclofosfamida, mercaptopurina, metotrexate, tamoxifen.	Ciclosporina aminoglutemida. A

OTROS	Uricosúricos, alcohol, disulfiram, vitamina E a dosis altas, vacuna antigripal.	Difenhidramina, broncodilatadores. Coenzima Q10, Ginseng.
ALIMENTOS	Ajo, vitamina E, ginkgo	Aguacate, brócoli, col, lechuga, espinacas, rábanos, alimentis enterales con alto contenido de vitamina K (hígado).

Aplicaciones clínicas de los AVKs. El rango terapéutico óptimo para los AVK varía con la indicación y las características del paciente. En los pacientes con gran riesgo hemorrágico es prudente sacrificar eficacia por seguridad. La hemorragia se correlaciona fuertemente con la intensidad de la dosis por lo que se intenta tener siempre la menor intensidad con la máxima efectividad. Los esquemas de intensidad moderada (INR 2.0 a 3.0) disminuyen el riesgo hemorrágico significativamente sin disminuir la eficacia.¹¹ El tratamiento con dosis fijas de AVK independientemente del INR es menos efectivo que las dosis ajustadas en pacientes de riesgo moderado y alto.

Complicaciones. La hemorragia es la complicación más frecuente. Se consideran tres categorías: Menor (clínicamente aparente pero no requiere pruebas adicionales, interconsultas o visitas médicas); mayor (requiere tratamiento, evaluación médica o al menos 2 unidades de sangre); la que pone en riesgo la vida (lleva a paro cardiaco, intervención quirúrgica o deja secuelas irreversibles).

Entre los efectos adversos hemorrágicos se encuentran la necrosis cutánea inducida por AVK, se observa luego de algunos días de terapia y aparece por una

trombosis extensa de las vénulas y capilares de la grasa subcutánea. Se ha asociado con deficiencia de proteína C o S pero también aparece en sujetos no deficientes. Otras complicaciones menos frecuentes son la osteoporosis y embriopatía warfarínica por su uso en el primer trimestre del embarazo.

Monitoreo del efecto de los AVKs. Desde el inicio de la terapia con estos fármacos se evidenció que se necesitaba de un cuidadoso control analítico, debido a la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco. Se consideró inicialmente al TP por ser una prueba que mide los factores K dependientes, además de ser sencilla y reproducible; la cual consiste en añadir una mezcla de cloruro de calcio y tromboplastina a plasma citratado y medir el tiempo que tarda la formación del coagulo.^{12,13}

Diversas variaciones del TP se han empleado para monitorizar el efecto de los AVK: TP en segundos, el Cociente del Tiempo de Protrombina (CTP, tiempo del paciente dividido entre el tiempo del control), el Índice del TP (tiempo del control sobre el tiempo del paciente multiplicado por 100), y el porcentaje del TP (porcentaje del plasma control normal utilizando una curva de dilución salina); sin embargo ninguna de ellas ha sido útil debido, principalmente, a las diferencias en la sensibilidad de las tromboplastinas empleadas en el TP.¹³

Existen diferentes tipos de tromboplastinas según la manera de producir la activación del FX por el FVII, además de esto otros factores que afectan el resultado del TP y que pueden ser catastróficas en el manejo del paciente por lo que se buscaron nuevas estrategias de medición. En 1967 Biggs y Denson propusieron un

primer modelo basado en la regresión lineal entre razones TP/ paciente/ TP control. Más tarde Bureau¹⁴ of Reference de la Comunidad Económica Europea estableció un modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los TP en segundos. Al enfrentar la preparación de tromboplastina de referencia a la del trabajo, la sensibilidad de esta última viene dada por la pendiente de regresión a la que se le llamo Índice de sensibilidad Internacional (ISI).¹⁵

Como resultado de estas diferencias en la sensibilidad de las tromboplastinas empleadas en el TP, actualmente se utiliza el INR para el control más efectivo de estos fármacos. El INR se basa en el conocimiento del valor estandarizado de la tromboplastina empleada, la cual tiene como estándar una tromboplastina de referencia internacional creada por la OMS (Organización Mundial de la Salud). En 1977, la OMS, produjo y designó a un grupo de tromboplastinas obtenidas de cerebro humano como la preparación de referencia internacional. En las revisiones que se hicieron, se observó que existía una relación lineal entre el logaritmo del CTP y la tromboplastina de la prueba. De esta manera, en 1983, se estableció el INR. Entre más sensible es una tromboplastina su ISI es más cercano al 1.0. Para estandarizar el resultado del TP se divide el TP del paciente entre el TP control y se eleva a la potencia del ISI:

$$INR = \left(\frac{TP \text{ del paciente}}{TP \text{ Control}} \right)^{ISI}$$

A pesar de que el rango terapéutico para el CTP varía según la técnica empleada para realizar el TP, este rango no cambia si el sujeto se vigila con base en el INR. Por esta razón, además de informar el TP en segundos, es necesario que se

acompañe del INR para ayudar al médico a controlar mejor la terapia anticoagulante. El INR es un método seguro y eficaz de monitoreo del paciente, independientemente de la técnica con la que se realice el TP.¹⁶ El INR no implica una mayor erogación económica para el paciente ni para la institución ni requiere mayores requerimientos técnicos para elaborarse ya que cada fabricante de tromboplastina ofrece un valor de referencia del ISI de su producto. Por lo tanto, el INR debe ser el método de elección en el monitoreo del AVK. Aunque este sistema es la mejor herramienta para estandarizar el informe de resultados, no es perfecto ya que es poco confiable en las primeras semanas de la AVK. Recientemente se ha descrito que el INR puede ser una buena medida de evaluación de la función hepática, pero no debe utilizarse en otras enfermedades que cursan con prolongación del TP.¹⁶

El INR constituye la forma correcta de expresión de los resultados del TP cuando se trata de control de tratamiento con AVK; indicado por el comité internacional de estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

El efecto sobre el TP luego del inicio de los AVKs se inicia a los 2 o 3 días dependiendo de la dosis administrada, mientras que el efecto antitrombótico tarda en aparecer unos días más. Por lo tanto el tratamiento inicial con AVKs va precedido siempre de heparina. Posteriormente, se debe establecer la transición, en que la heparina se administra por algunos días a la par con el AVK hasta que el INR se encuentre en el rango terapéutico deseado, al menos durante dos días. Generalmente, en el paciente hospitalizado, el INR se solicita todos los días luego de la segunda o tercera dosis hasta alcanzar el INR deseado, al menos por 2

mediciones consecutivas con 24 horas de diferencia, con lo que se pueden retirar los anticoagulantes parenterales. A partir de entonces el TP se solicita 2 o 3 veces por semana por 1 o 2 semanas dependiendo del valor del INR.¹⁷ En el paciente no hospitalizado, el monitoreo inicial se puede hacer más esporádicamente hasta lograr una dosis estable. Cuando esto se logra el monitoreo puede hacerse hasta cada 4 a 6 semanas. Si se requiere ajustar la dosis, la vigilancia debe estrecharse nuevamente hasta lograr la estabilidad del INR.¹⁶

Para disminuir el riesgo hemorrágico lo ideal es que el control se lleve a cabo en una clínica de anticoagulación que cuente con profesionales entrenados, con un sistema de monitoreo organizado, un laboratorio confiable, y una buena relación médico paciente. Los eventos tromboticos y hemorrágicos disminuyen en frecuencia casi 40% cuando el paciente es controlado en una clínica con las características antes mencionadas,¹⁸ lo que se traduce en un ahorro significativo para las instituciones y el paciente por los costos de las complicaciones.

Manejo del INR fuera del rango terapéutico. Para tener una buena eficacia y seguridad, los dos puntos clave son: una correcta intensidad de la anticoagulación y el mantenimiento del paciente dentro del rango terapéutico. El nivel de hipocoagulabilidad que ha sido fijado previamente en función del riesgo tromboembólico del paciente, recibe el nombre de rango terapéutico y debe expresarse en INR. El manejo del paciente con INR fuera del rango terapéutico es controversial. Si la desviación del INR es mínima, el simple ajuste de la dosis de AVK es suficiente. En algunos casos, si el INR está discretamente elevado, se aumenta la frecuencia del monitoreo sin modificar la dosis; si el INR está entre 4.0

y 10.0 se suspende el AVK por uno o dos días, se disminuye la dosis semanal total del medicamento y se incrementa la frecuencia del monitoreo.¹⁷

Si existe riesgo o presencia de hemorragia se administra vitamina K por vía oral o parenteral, o plasma fresco congelado o factor VII recombinante. Si se elige administrar vitamina K, el reinicio de la terapia con AVK puede ser difícil, además de que su aplicación parenteral puede producir reacciones anafilácticas. Si el INR está disminuido no se requiere una corrección extremadamente rápida por lo que la dosis puede incrementarse en una o dos semanas hasta que se obtenga el rango deseado.

Metodología Point-of-care (POC). Fue introducida en la década de los 90s, comprende pruebas de laboratorio que pueden realizar cerca de donde se brinda la atención clínica; estas se han vuelto populares por su rapidez para eficientar la atención médica.^{19,20} Las pruebas de un laboratorio centralizado pueden demorar hasta una hora en reportar el resultado. En cuanto a las pruebas de coagulación con POC el estudio ESCAT I demostró que los pacientes que utilizaron la metodología POC para monitorizar su terapia anticoagulante de manera ambulatoria se mantuvieron en rangos terapéuticos de INR el 78.3% del tiempo el 60.5% en pacientes que tuvieron seguimiento por laboratorio central con metodología habitual.²⁰

Las guías de prácticas de medicina de laboratorio para prácticas basadas en la evidencia recomiendan el uso de esta metodología POC como alternativa segura y

a las pruebas convencionales de laboratorio para la monitorización de la anticoagulación oral.²¹

Sistema CoaguChek XS. El sistema CoaguChek XS (Roche Diagnostics, Alemania) es una plataforma POC) para la automonitorización de los pacientes en tratamiento con AO mediante INR, el principio metodológico se basa en detectar la actividad de la trombina, por medición electroquímica, en lugar de detectar mediante componentes ópticos o mecánicos la formación de un coágulo como lo hacen otros equipos.²² Las tiras reactivas contienen una tromboplastina recombinante humana con un ISI de 1.0, la escala de INR ha sido calibrada mediante tromboplastinas de referencia internacional y cumple con los criterios que establece la Organización Internacional para la Estandarización (ISO) de los requerimientos de sistemas para automonitorización de terapia con AO.^{22, 23}

El sistema CoaguChek XS utiliza un volumen mínimo de aplicación de la gota sanguínea de 8uL. No presenta interferencias significativa con los valores de hematocrito entre el rango de 25% y 55%, hemolisis o lipemia. Su rango de medición es de 0.8 a 8 de INR. ^{23, 24}

JUSTIFICACIÓN

Ante la alta frecuencia de la morbimortalidad de los estados trombóticos, debe insistirse en la importancia de la identificación oportuna y del establecimiento de criterios clínicos, métodos diagnósticos y decisiones terapéuticas que permitan un tratamiento antitrombótico adecuado.

Establecer una anticoagulación adecuada en los pacientes hospitalizados es crucial para el tratamiento y pronóstico del paciente; de acuerdo al estudio realizado en el 2011 sobre el monitoreo de los AVKs en los pacientes hospitalizados de la UMAE Hospital de Cardiología se encontraron niveles subóptimos con porcentajes de 49.4% que condicionan al paciente a sufrir un nuevo evento trombótico y porcentajes de 20.1% por y arriba del rango terapéutico lo que incrementa el riesgo de un evento hemorrágico.

La anticoagulación inadecuada condiciona al paciente mayor estancia intrahospitalaria, mayor riesgo de infecciones; así como el uso de medicamentos que interfieran con la anticoagulación y con ello mayor costo al hospital por el uso de cama.

Por lo anteriormente expresado, es muy importante conocer los alcances del sistema de monitoreo en los pacientes hospitalizados y generar estrategias, algoritmos y protocolos de seguimiento para mejorar dichas deficiencias.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál fue el cambio en relación al estudio realizado en el 2011 en el monitoreo del tratamiento con AVKs en los pacientes hospitalizados de la UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI con base en las guías descritas por el Colegio Americano de Médicos del Tórax?

OBJETIVO GENERAL

Evaluar el estado que se tiene luego de 3 años en relación al monitoreo de la terapia anticoagulante con AVKs mediante metodología Point- of- care, en el paciente hospitalizado de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer el porcentaje de mejoría en relación con el estudio realizado en el 2011 sobre el manejo de la terapia anticoagulante en pacientes hospitalizados en el CMN siglo XXI

Conocer la proporción de los pacientes hospitalizados con tratamiento anticoagulante del tipo de los AVKs que se encuentran fuera del rango terapéutico.

Identificar las deficiencias en el sistema de monitoreo actual que permitan establecer las bases para definir los algoritmos y los protocolos de seguimiento del paciente anticoagulado.

HIPÓTESIS

Por ser un estudio meramente descriptivo no se requiere hipótesis alguna.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo, de incorporación progresiva para evaluar el tiempo en rango terapéutico de los pacientes de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI que requieren tratamiento con AVKs.

Ubicación temporal y espacial.

Consulta Externa y Laboratorio General de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El análisis de los datos se hará desde el 1 de julio de 2014 al 31 de noviembre del 2014.

Selección de la muestra.

Tamaño. Se incluirán a todos los pacientes que han recibido o recibirán alguno de los esquemas de tratamiento antes mencionado durante el periodo antes mencionado.

Grupo de estudio.

Un solo grupo de estudio compuesto por los pacientes que requieran tratamiento anticoagulante a base de un AVK.

Criterios de selección de la muestra.

Criterios de inclusión.

Se incluirán pacientes de cualquier género mayores de 16 años de edad y que requieran tratamiento anticoagulante con un AVK y que tengan al menos una determinación de su INR en diferentes tiempos, así como la indicación establecida para iniciar ese tratamiento en su expediente.

Criterios de no inclusión.

Pacientes de los cuales no se pueda recabar la información necesaria de su expediente.

Criterios de exclusión.

Pacientes con información incompleta o con seguimientos incompletos. Ausencia de resultados del INR. Pacientes sin tratamiento con AVKs.

Descripción de variables.**Dependientes.**

a.) Tiempo en rango terapéutico. Porcentaje de pacientes que en un corte transversal se encuentran en el rango terapéutico deseado para la patología de base del individuo.

Expresado en una escala cuantitativa ordinal: % de pacientes en rango terapéutico.

Descripción operacional de las variables.

b.) Intensidad de la anticoagulación con AVKs. Rango terapéutico del INR al cual se desea llevar a un paciente específico. Éste rango puede ser cualquiera de los dos siguientes: INR = 2.0-3.0 y 2.5-3.5.

Evaluado en una escala cualitativa nominal: si, no.

Independiente.

a. Uso de AVKs. Uso de un AVK en una intensidad de anticoagulación que se limita por el diagnóstico clínico del paciente.

Expresado en una escala cualitativa nominal: si, no.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

El promedio mensual de pacientes ingresados al área de hospitalización para a muestra número 1 (estudio 2011) es de 530; para la muestra número 2 de 473 con base en lo anterior se calculó un universo de 3180 pacientes para la muestra no. 1 y de 2365 para la muestra no. 2 (N) de los cuales el 20 % (proporción esperada) recibe terapia con AVK y es monitorizado. A partir de esto se estimó el tamaño de la muestra (n) de acuerdo con la siguiente fórmula establecida para determinar el tamaño de muestra de una población finita con un intervalo de confianza del 95 % y una precisión del 5 %:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{d^2 \cdot (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

En la cual:

N = población total (universo de trabajo)

Z = 1.96 (Coeficiente de seguridad del 95 %)

p = proporción esperada (20 %)

q = 1 - p

d = Precisión (5 %)

Por lo tanto, el tamaño mínimo de muestra representativo para la muestra no. 1 es de 228 pacientes y para la muestra No. 2 es de 223 pacientes.

PROCEDIMIENTO.

Para el estudio se utilizarán 3 mediciones de la primera muestra se obtendrán los datos del estudio “Evaluación del sistema de monitoreo de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K valorada por INR con un equipo Point- of- care en pacientes del hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI”; valorados del 1 de enero al 31 de junio del 2011.

La segunda y tercera muestras se obtendrán de los datos de los pacientes hospitalizados a los que se les solicitó estudios de INR por metodología POC del hospital de Cardiología durante los meses del 1 de diciembre del 2013 al 30 de abril del 2014 utilizando la base de datos del Laboratorio (Pasteur); utilizando las mismas características de la muestras del estudio del 2011 para poder realizar comparativo con estos datos.

Los datos de edad, sexo, diagnostico serán extraídos del sistema de expediente electrónico (IMSS-VISTA), los datos que no sean encontrados en este, como el tipo de AVKs, se obtendrán de los expedientes físicos, así como de las hojas de enfermería para corroborar la toma del AVKs.

Se aplicarán los mismos criterios de inclusión y eliminación a ambas muestras. Se clasificarán con base en el número y frecuencia de las determinaciones, en base a su estado de coagulación (por debajo del rango terapéutico, de INR [<2.0], en rango terapéutico [$2.0 -3.5$] y por arriba del rango terapéutico del INR [>3.5] para ambas muestras.

Para la muestra número 2 (2014) se analizarán los resultados de INR en base al diagnóstico formando 2 grupos; el grupo 1 pacientes con diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA; rango terapéutico de INR 2.0 a 3.0 y el grupo 2, pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas cardíacas, rango terapéutico de INR de 2.5 a 3.5. Los criterios anteriores se fundamentan en las recomendaciones establecidas en las guías para el manejo de los AVKs del Colegio Americano de Médicos de Tórax.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 21 (Statistical Package for the Social Science en su versión 21.0).

Para la descripción de las características generales de los grupos se empleará estadística descriptiva. Para el análisis de los diferentes porcentajes de tiempo en rango terapéutico se empleará una prueba de chi cuadrada. Los resultados serán significativos si $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este es un estudio de riesgo mínimo ya que sólo requerirá del análisis de los datos del expediente clínico y de los resultados del INR de laboratorio. Sin embargo, el proyecto deberá ser aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Cardiología del CMN SXXI. Se seguirán las leyes y normas tanto nacionales como internacionales para investigación clínica y aplicada en humanos: Ley de General de Salud, artículos 20, 100, 103 y pertinentes; declaración de Helsinki revisada, código de Nuremberg.

RESULTADOS

Muestra 1: datos obtenidos del estudio “Evaluación del sistema de monitoreo de la anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K valorada por INR con un equipo Point- of- care en pacientes del hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI”; contó con una muestra de 613 pacientes.

Para la muestras 2 se obtuvieron 712 resultados de INR solicitados a pacientes hospitalizados del 1 de diciembre de 2013 al 30 de abril de 2014. Se excluyeron 3 por falta de datos, 60 que al momento de la toma de INR no se encontraban tomando AVK fueron eliminados, quedando un total de 649 pacientes. De los pacientes hospitalizados el 56.5% pertenecían al sexo femenino y 43.5% a sexo masculino datos muy semejantes al estudio realizado en el 2011; en el cual se obtuvo un 52.8% para el sexo femenino y un 47.15% para el sexo masculino (Gráfico 1). El análisis estadístico reveló que no existe diferencia significativa entre el número de hombres y de mujeres entre los dos estudios. ($p = > 0.206$)

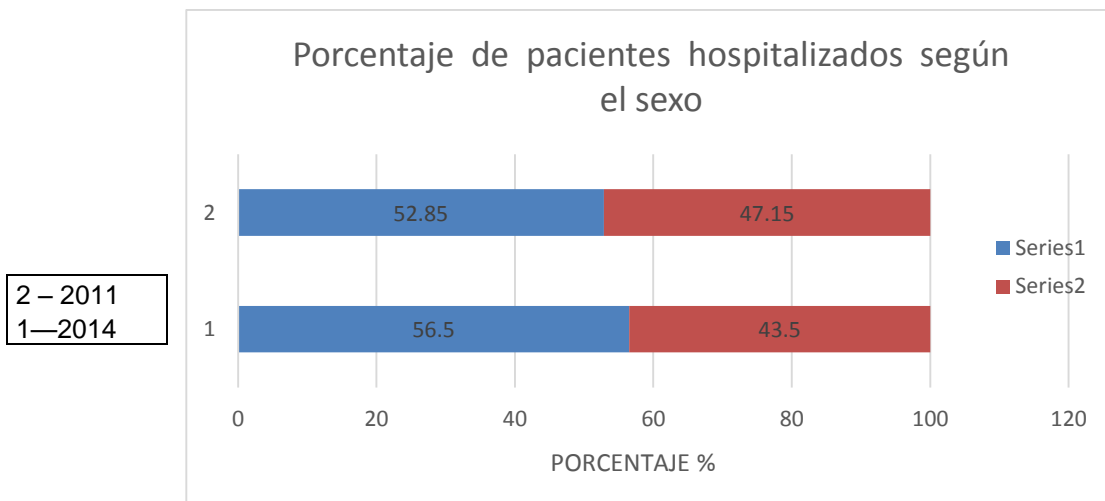


Gráfico 1. La serie 1 en azul corresponde a las mujeres, la serie 2 en rojo a los hombres. La fila 1 corresponde a la muestra 2 del estudio realizado en 2014; la fila 2 al estudio del 2011. El porcentaje de hombres y mujeres fue similar entre los dos estudios ($p < 0.206$).

La edad media de los pacientes en este estudio fue de 59.6 años (rango=18-95).

(Gráfico 2) La comparación con el estudio realizado en el 2011 se aprecia en la tabla1.

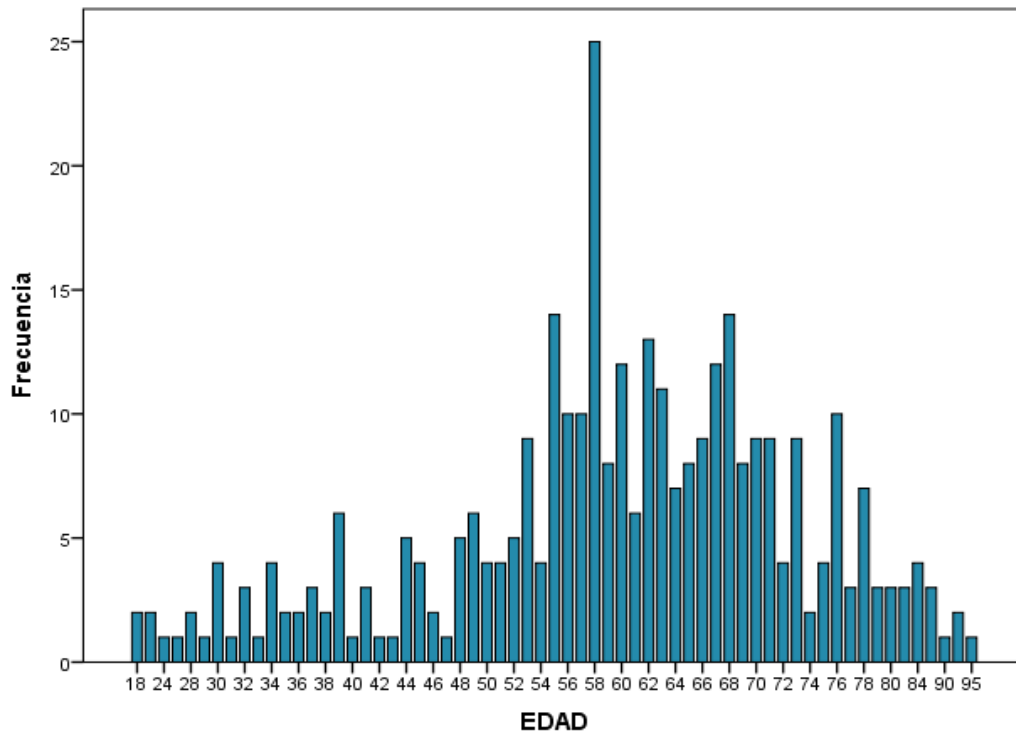


Gráfico 2. Distribución por edad de pacientes en la muestra 2014

Tabla 1. Comparacion de la edad de los pacientes en estudio 2011 y estudio 2014

EDAD DEL PACIENTE			
Estudio	2011	2014	P
Media	60.2	59.63	0.325
DS	14.5	13.93	NA
Mediana	61	60	NA
Moda	55	58	NA
N	613	649	NA

Del total de registros de resultados de INR de pacientes hospitalizados en su primer medición tomando como rango de referencia para el INR el valor de 2.0 a 3.5 para poder realizar analogía con el estudio del 2011, se obtuvieron los resultados siguientes: Por debajo del rango terapéutico para la muestra del 2011 (49.4%) y para el 2014 (61.3) con una $p < 0.001$; en rango terapéutico en el 2011(30.5%) y en 2014 (19.9%) $p < 0.001$; por debajo del rango terapéutico, en el 2011(20.1) y 2014 (18.8) Tabla 2. La frecuencia de los resultados de INR de la muestra 2014 se presenta en el gráfico 3.

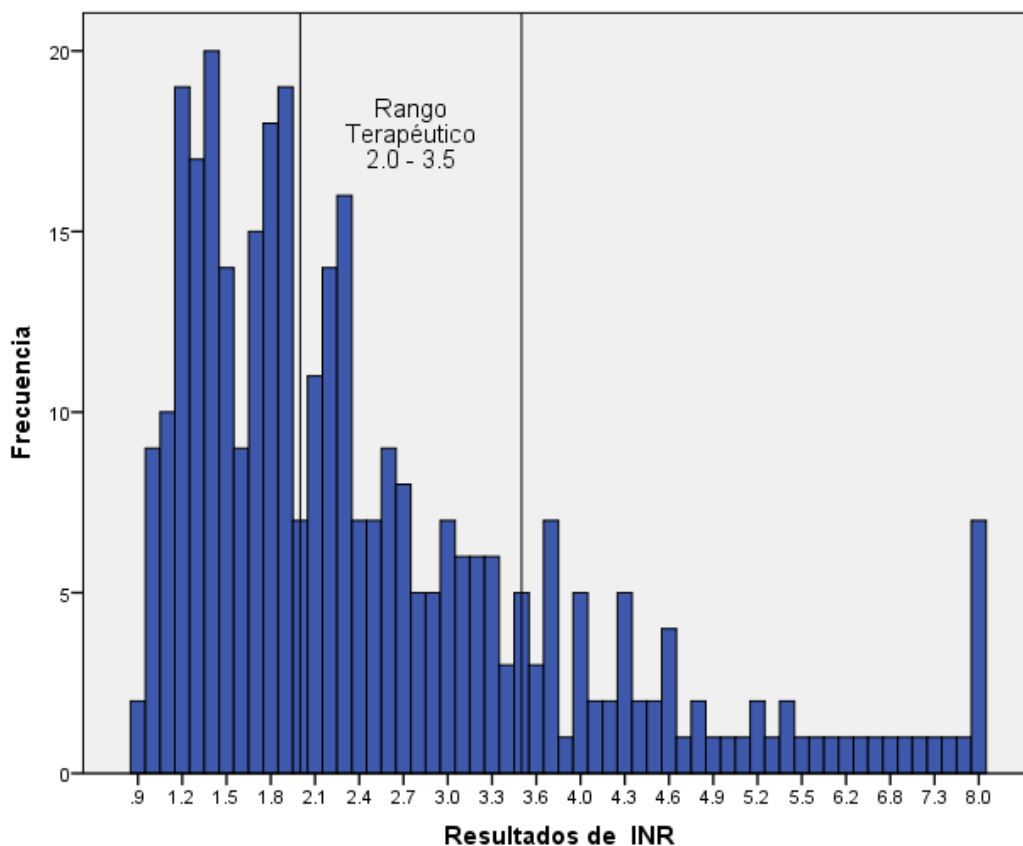
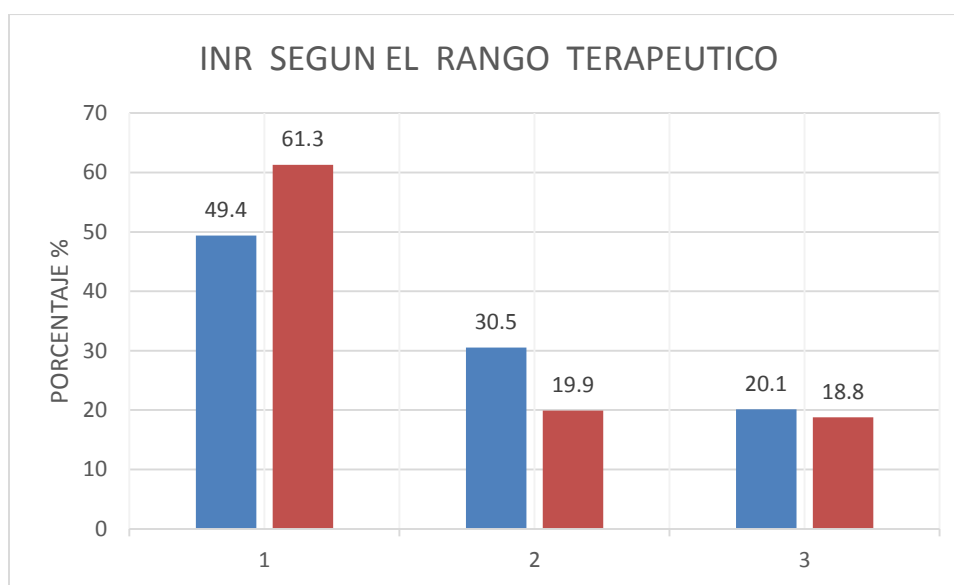


Gráfico 3. Distribución de los resultados de INR en pacientes hospitalizados para la muestra realizada en el 2014. En donde se marca los resultados que se encuentran en rango terapéutico

Tabla 2. Frecuencia de pacientes según el rango terapéutico

INR	GRUPO	Porcentaje 2011	Porcentaje 2014	P
Por debajo del Rango terapéutico < 2	1	303 (49.4)	398 (61.3)	< 0.001
En rango terapéutico 2- 3.5	2	187 (30.5)	129 (19.9)	< 0.001
Por arriba del Rango terapéutico >3.5	3	123 (20.1)	122 (18.8)	0.05

Tabla 2 Los resultados se expresan como el número de pacientes y entre paréntesis el porcentaje.

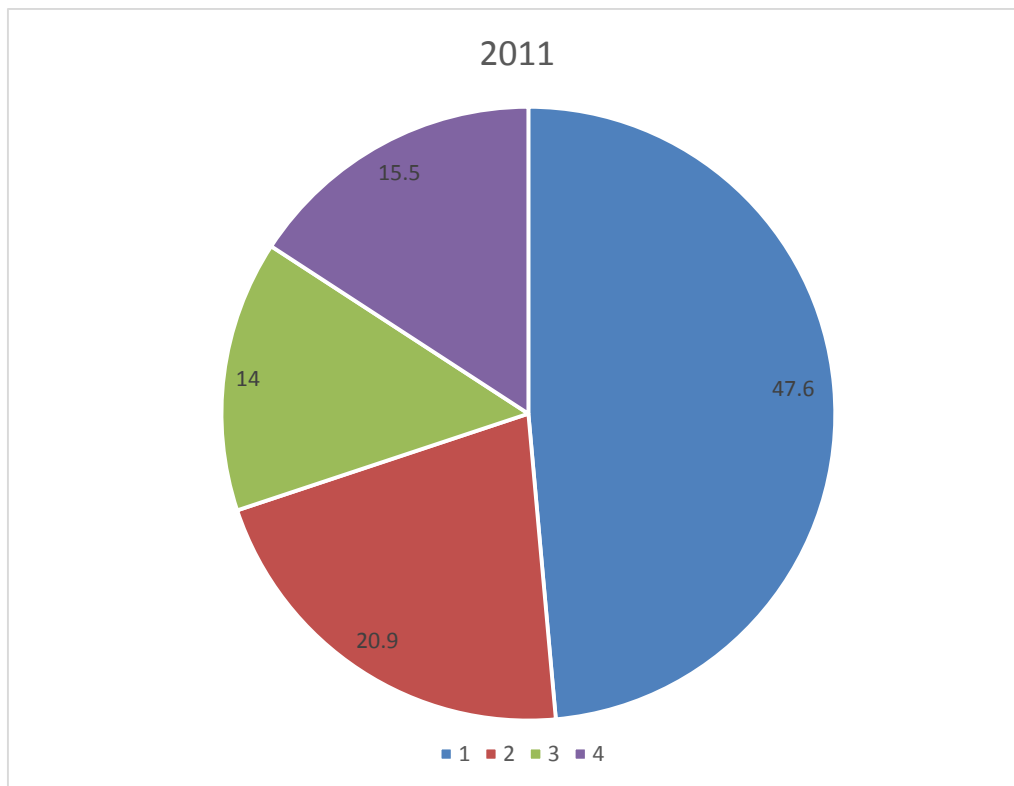


Gráfica 4. Porcentaje de INR según el rango terapéutico. Las columnas en rojo muestran el porcentaje de resultados de INR del estudio 2011 y en azul los resultados del estudio 2014; la primera serie de columnas representa a los resultados por abajo del rango terapéutico, la columna 2 a los resultados en rango terapéutico y la columna 3 corresponde a los resultados por debajo del rango terapéutico

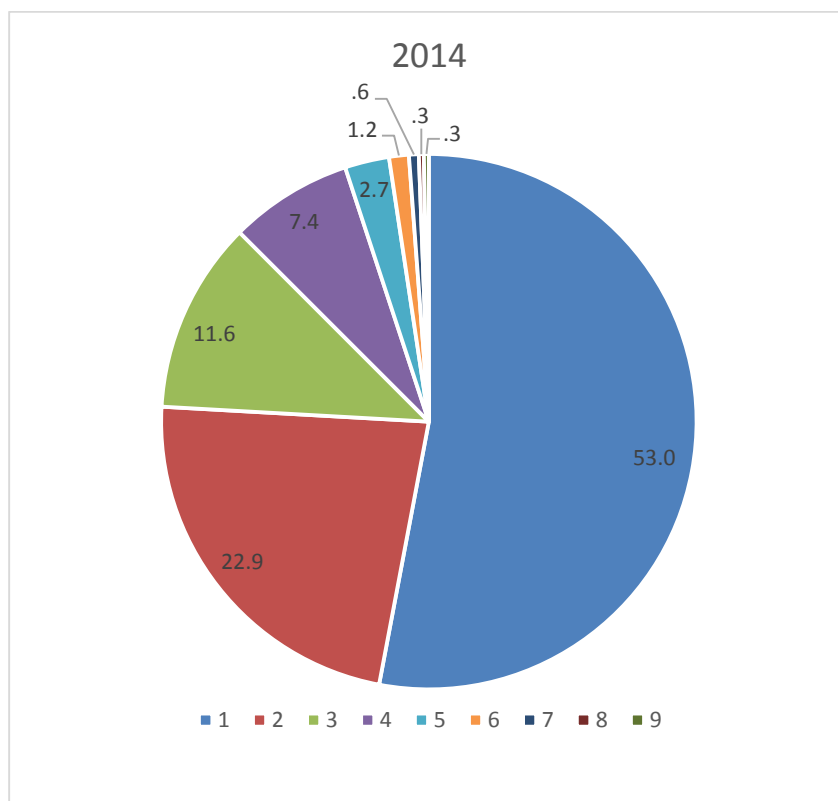
El número de determinaciones consecutivas de INR en el estudio 2011 oscilo de 1 a 4 a diferencia de la muestra (2014) donde el máximo de determinaciones fue de 9. En 47.6% del estudio del 2011 y 53.0% para el estudio 2014 solo se les realizo una determinación del INR.

Tabla 3. Numero de estudios de INR por pacientes hospitalizados.

2011		2014
%	No. de estudios de INR	%
47.6	1	53.0
20.9	2	22.9
14.0	3	11.6
17.5	4	7.4
---	5	2.7
---	6	1.2
---	7	0.6
---	8	0.3
---	9	0.3
100%	Total	100%



Gráfica 5. Número de determinaciones de INR por pacientes de la muestra 2011. Los resultados se expresan en porcentaje y se observa que en el 47.6% de los pacientes solo se les realizó una determinación de INR (en azul).



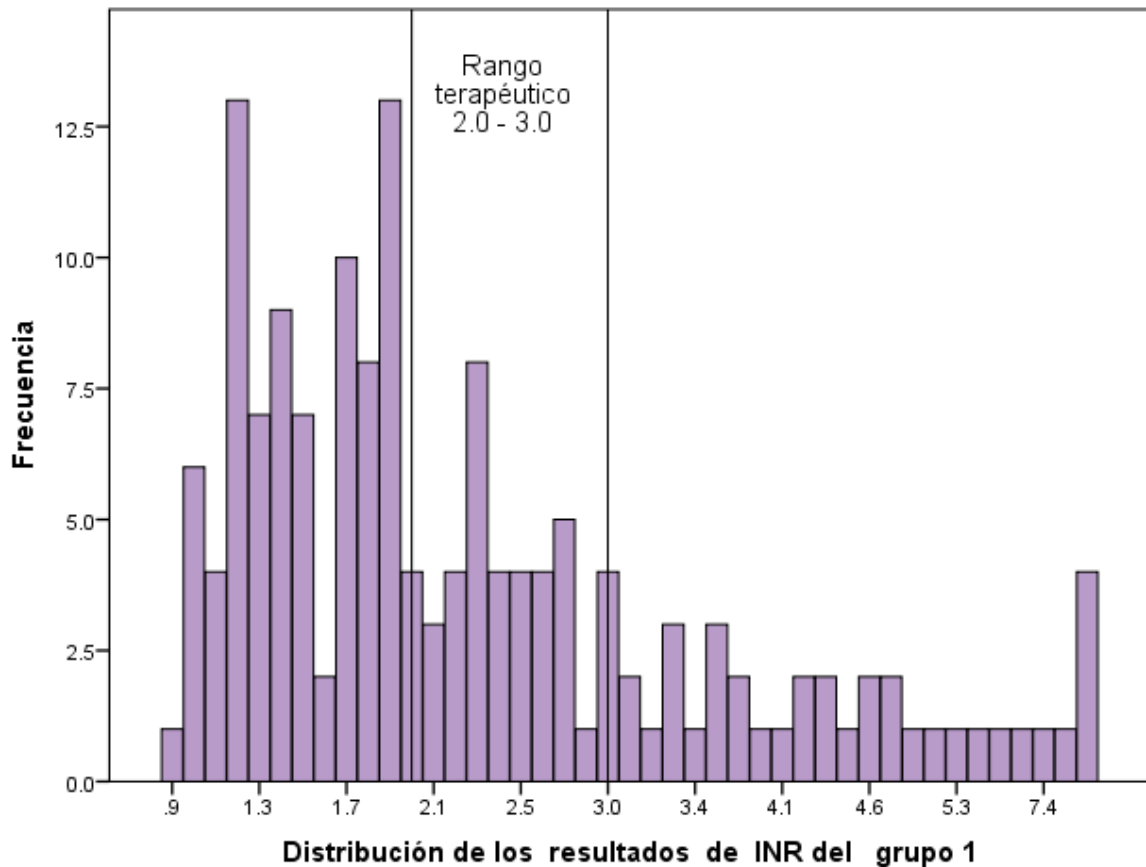
Gráfica 6. Número de determinaciones de INR por paciente en el estudio 2014. Los resultados se expresan en porcentaje. Al 53.0% de los pacientes se les realizó una sola determinación de INR. En un paciente (= 0.3%) el INR se determinó hasta 9 veces.

Se analizó el INR en base al diagnóstico del paciente dividiendo en 2 grupos la muestra 2014: el primer grupo con diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA; con un INR de 2.0- 3.0 y el segundo grupo pacientes con prótesis valvulares mecánicas los cuales se deberán de encontrar en el Rango terapéutico de 2.5 – 3.5 con base en las guías del CHEST.

Este análisis en base al diagnóstico no se realizó en el estudio del 2011 por falta de datos por lo que solo se incluyen datos de la muestra 2 (estudio 2014).

Encontrando que de las 649 determinaciones de INR realizadas para este grupo corresponden 251 mediciones agrupadas en 163 pacientes, los cuales presentaron

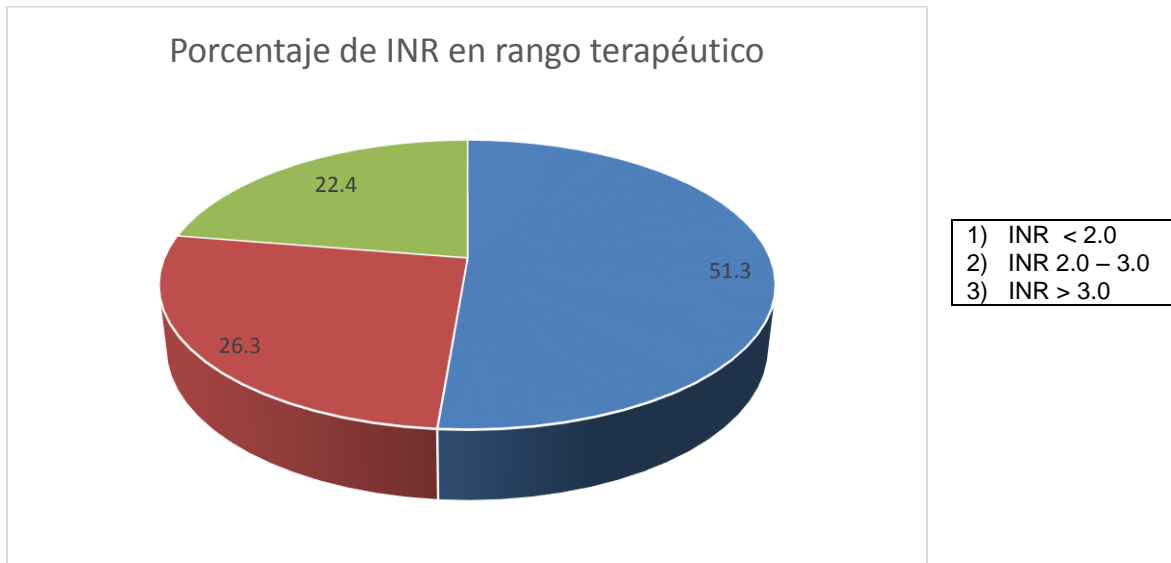
una media de INR de 2.4 con una mediana de 1.9 y una moda de 1.2 con una desviación típica de 1.56 y teniendo como valores de INR mínimos de 0.9 y máximo de 8.0; para la primera medición de INR. Datos representados en la siguiente gráfica.



Grafica 7. Distribución de los resultados del INR en el grupo 1 (con diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA; con un INR de 2.0- 3.0). El rango terapéutico se encuentra señalado entre dos líneas, la primera justo en un valor 2.0 y la segunda cuando el INR es igual a 3.

Las determinaciones para el grupo 1, se categorizaron como por debajo del rango terapéutico (en azul) con un INR menor a 2.0 obteniendo un porcentaje de 51.3%, dentro de los pacientes que se encuentran en rango terapéutico (en rojo) solo lo

conforman el 26.3%; y en verde los pacientes por arriba del rango terapéutico con un INR de > 3, siendo el 22.4% de las tomas de INR.



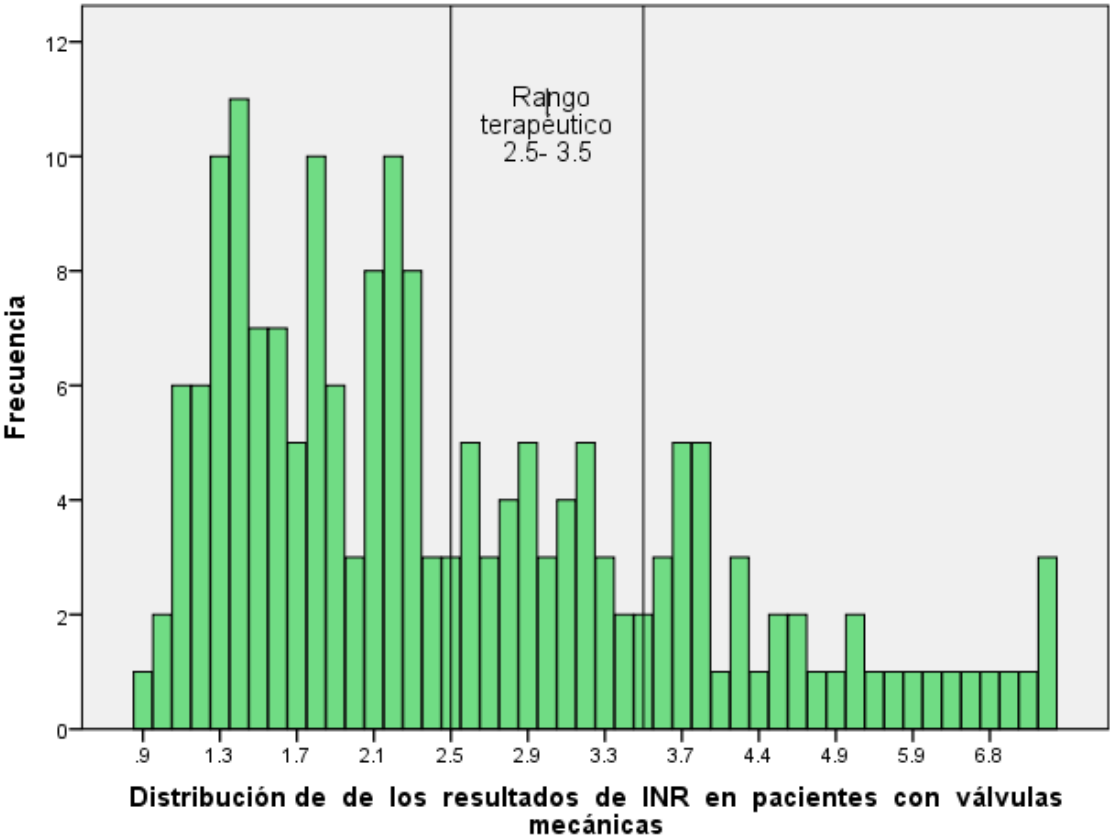
Gráfica 8. Porcentaje de determinaciones de INR en rango terapéutico para el grupo 1. En azul se muestra el porcentaje de resultados por debajo del rango terapéutico, en rojo los resultados en rango terapéutico y en verde, los resultados por arriba del rango terapéutico.

A los pacientes del grupo 1 con diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA se les solicitó INR con una frecuencia de hasta 5 determinaciones en la tabla se expresan el porcentaje en que los pacientes se mantuvieron en rango terapéutico, para este grupo INR 2.0 – 3.0.

Tabla 4. Número de determinaciones de INR por paciente para el grupo 1

Número de determinaciones de INR solicitados por paciente					
No.	1	2	3	4	5
Total	100	54	48	32	25
En rango	23	19	17	16	5
Rango terapéutico (%)	23	35.18	35.41	50	20

En el grupo 2 se agruparon los pacientes con válvulas mecánicas cardiacas los cuales deberían de estar con INR de entre 2.5- 3.5; corresponden 390 mediciones agrupadas en 180 pacientes, los cuales presentaron una media de INR de 2.17 con una mediana de 2.0 y una moda de 1.0 con una desviación típica de 1.49 y teniendo como valores de INR mínimos de 0.9 y máximo de 8.0; para la primera medición de INR. Datos representados en la siguiente gráfica.



Grafica 9. Distribución de los resultados de INR en el grupo 2 (pacientes con válvulas mecánicas) Se encuentra marcado el rango terapéutico para este grupo en 2.5- 3.5 de INR

Las mediciones de INR para este grupo de pacientes con prótesis mecánicas valvulares, se categorizaron en 3 grupos: por debajo del rango terapéutico (en azul) con un INR menor a 2.5 con un porcentaje de 57.2%, dentro de los pacientes que se encuentran en rango terapéutico (en rojo) el 21.7 % INR entre 2.5 a 3.5; en verde el 21% de los pacientes los cuales se encuentran por arriba del rango terapéutico con un INR de > 3.5.

En base al tiempo que los pacientes permanecen en rango terapéutico se agruparon de acuerdo al número de determinaciones solicitadas encontrando lo siguiente:

Tabla 5. Número de determinaciones de INR por paciente para el grupo 2 (válvulas mecánicas)

Número de determinaciones de INR solicitados por pacientes									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Total muestras	79	96	72	68	20	24	14	8	9
En rango terapéutico	14	24	23	19	3	7	1	1	3
Rango terapéutico %	17.72	25	31.9	27.4	15	29.1	7.14	12.5	33.3

Tabla 5. Rango terapéutico expresado en porcentaje y número nominal en base al número de determinaciones solicitados por paciente.

DISCUSIÓN

A pesar de que existe evidencia contundente que muestra que la trombopprofilaxis puede reducir la incidencia de ETV en los pacientes hospitalizados con una condición médica, todo indica que esta estrategia permanece subutilizada en todo el mundo.²⁵

La anticoagulación oral es el tratamiento más eficaz para prevenir el accidente cerebrovascular y otros eventos vasculares en pacientes con fibrilación auricular.²⁶ Sin embargo la respuesta individual, la variación interindividual con AVK requiere ajuste de la dosis con INR en el curso del efecto biológico.²⁷

El presente estudio se sitúa como una continuación del trabajo realizado en el 2011 buscando situarnos en un punto más alto dentro de los pacientes que se encuentran en rango terapéutico.

Sin embargo al comparar el total de las medias, asignando un de 2. a 3.5 encontramos datos alarmantes con un 19% en la muestra analizada en el presente año (2014); contra un 30.5% encontrado en el 2011. Situación que es sumamente preocupante ya que en lugar de encontrar una mejora presentamos un decremento del 11.5% situándonos en un riesgo inminente hacia ambos extremos pero principalmente hacia la trombosis por los datos encontrados en el estudio.

Los meta-análisis publicados recientemente informan un TTR entre el 60 - 65% a nivel mundial,²⁸ con reportes tan bajos como el 29%;^{29, 30} aun así nos situamos 10% más abajo de este del nivel buscado; y siendo este centro el hospital de referencia a nivel nacional no podemos permitirnos estos valores.

Al valorar los datos clasificados por diagnóstico los resultados son más alentadores encontrándonos en un 30.88% en el grupo 1 (diagnósticos de TVP, TEP, Embolismo Sistémico, IAM, enfermedad valvular, FA); sin embargo en el grupo 2 (pacientes con válvulas mecánicas cardíacas) este porcentaje desciende; probablemente se deba, a que estos pacientes necesitan niveles de INR mayores.

Cabe mencionar que algunos de los pacientes del estudio acudieron a este hospital a recambio valvular por trombosis de esta, generándole al paciente un riesgo elevado de morbimortalidad así como un elevado incremento a la institución hospitalaria que se traduce en días cama, medicamentos, recursos médicos, y en muchas ocasiones incapacidades.

Varios estudios indican una asociación entre el TTR bajo y aumento de las tasas de eventos vasculares; en este estudio se encontró un INR < 2.0 en el 2011 del 49.4%, del 61.3% en el 2014, un riesgo muy elevado para nuestro grupo de pacientes de trombosis, aunado a diferentes factores de riesgo que presentan estos pacientes en nuestro estudio, la edad, con una media de 60 años. Con un INR de 1.7 el riesgo de ACV es 2 veces mayor que para un INR de 2.0 y un INR de 1.5 es 3.3 veces más alto.

El riesgo de hemorragia en nuestro grupo de para ambas muestras menor con INR por arriba del rango terapéutico de 19.45 en promedio, durante el tiempo de estudio no se presentaron hemorragias que pusieran en riesgo la vida del paciente.

Aunque es probable que los pacientes que rara vez se encuentran en rango terapéutico reciben poco o ningún beneficio de los ACO, en los estudios actuales

aun no es posible estimar el TTR mínimo necesario para conseguir un beneficio con los ACO.²⁶

La frecuencia con la que se solicitan los estudios para valorar el manejo de los AVK por medio de INR con equipo POC es muy variable encontrando desde una sola toma durante el internamiento hasta 9 tomas en un mismo internamiento aunque esto no es tan valorable ya que los días de estancia hospitalaria no fueron registrados.

Aun así, el día con los porcentajes de TTR más altos, se encontraron en los pacientes a los que se les solicitó de 3-4 tomas de INR para el estudio del 2014 no así en la muestra del 2011 donde se encontró TTR mayor en pacientes a los que solo se les solicitó una muestra de INR.

El uso de la metodología POC es una excelente herramienta para tener un resultado rápido y confiable sin embargo esta prueba se encuentra sobre utilizada ya que en ambos estudios se excluyeron pacientes a los que le fue solicitada la prueba y no se encontraban en manejo con antagonistas de la vitamina K.

Además es importante recordar que aunque el INR es una herramienta muy valiosa para conocer el estado de anticoagulación de los pacientes fue diseñado para estandarizar el manejo en pacientes en control con AVK; y no debe ser utilizado como marcador de un adecuado sistema de coagulación y menos si este no se encuentra acompañado de un TP.

El sobre uso de la metodología POC en los pacientes que no están en tratamiento con AVK genera costos excesivos ya que esta prueba es aproximadamente 10

veces más cara, que por el instrumento de referencia; además de que muchas veces existe duplicidad del estudio (por ambas metodologías) lo que le genera a la institución de salud grandes pérdidas que pueden ser evitables con una adecuada capacitación por parte del médico.

CONCLUSIONES

Es imperativo sistematizar el sistema de monitorización del paciente en tratamiento con AVKs en el servicio de hospitalización del Hospital de Cardiología del CMN siglo XXI, de manera que permita alcanzar al paciente niveles óptimos de TTR, disminuyendo así sus riesgo de trombosis y hemorragia.

Los resultados de este estudio son preocupantes por lo que es indispensable crear equipos multidisciplinarios de trabajo para mantener al paciente en rango terapéutico dentro y fuera del Hospital por lo que es necesario educarlo y hacerlo participe de su salud.

Es imprescindible crear y desarrollar una guía diagnóstico-terapéutica para el manejo de los AVK, capacitar al personal médico y paramédico sobre sus interacciones ya que todos nuestros pacientes son polimedicados lo que favorece la falla del control y el difícil control de la terapia antitrombótica.

Las ventajas del uso de equipos POC en el monitoreo del manejo con AVK nos permite modificar con rapidez el tratamiento y lograr mantener al paciente el mayor

tiempo en rango terapéutico; sin embargo se ha caído en vicios de solicitar este estudio en pacientes que no se encuentran tomando AVK en quienes un estudio de TP sería el ideal, además de que el estudio POC es 10 veces más caro que este. Y si a pesar de tener el resultado en menos de 5 minutos no se modifica la dosis del AVKs y se continua con niveles subóptimos de coagulación las ventajas de este equipo POC en el área de Hospitalización son cuestionables.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Majluf Cruz A, Pérez Ramirez OJ.2010 Hematología Básica. 2ª Ed. México. Garmarte.Pag:597-611.
- 2 Secretaria de Salud. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
- 3 Secretaria de Salud. <http://epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios>
- 4 Dalen JE. Pulmonary embolism: what have learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis.Chest 2002; 122(4):1440-1456.
- 5 Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monrreal M, Spyropoulos AC, Merli GJ,Zotz RB, Bergmann JF, Pavanello R, Turpie AG, Nakamura M, Piovello F, Kakkar AK, Spence FA, Fitzgerald G, Anderson FA. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest. 2007;132(3):936-945.
- 6 Fernández MA.2000. El paciente anticoagulado y el médico de atención primaria. 3ra Ed. Barcelona. ISBN Pag 14-25.
- 7 Furie, B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K- dependent gamma carboxylation. Blood 1990; 75 (9):1753-1762.
- 8 Scazziotto A. Anticoagulantes orales. Rev Iberoam Tromb Hemostasia 1996; 9:193-9.
- 9 Fiore L, Deykin D. 2004.Anticoagulant therapy. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T. Williams Hematology. 5ed. New York. 1562- 1584.

- 10 Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D, Brandt JP. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chests* 1998; 114(5): 445S -469S.
- 11 White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse H, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med.* 2007; 167(3): 239- 245.
- 12 Preston FE. Quality control and oral anticoagulation. *Thromb Haemostas* 1995; 74: 515- 20.
- 13 Van den Besselaar AM, Barrowcliffe TW, Houbouyan-Reveillard LL, Jespersen J, Johnston M, Poller L, Tripodi A. Guidelines on preparation, certification, and use of certified plasmas for ISI calibration and INR determination. *J Thromb Haemost* 2004; (11):1946-1953.
- 14 Kirwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb haemostas* 1993;49: 238- 245.
- 15 Pantaleón O. Anticoagulación Oral. *Rev Cubana Angiol y Cir Vasc* 2001; 2(2): 149-155.
- 16 Sansores-García, L, Majluf-Cruz, A, Vargas-Vorackova, F, Labardini-Méndez, J. El cociente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. *Rev Invest Clin.* 1993;45:463-467.
- 17 Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti, G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American

- Collage of Chest. Physicians Evidence- based Clinical practice Guidelines (8th edition) Chest 2008; 133(6):160S- 198S.
- 18 Chiquete, E, Amato, M, Bussey, H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641- 1647.
- 19 Boldt,J, Walz, G, Triem, J, Suttner, S, Kumle, B. Point- of- care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 1998; 24(11):1187- 1193.
- 20 Machin SJ, Mackie IJ, Chitolie A, Lawrie AS. Near patient testing (NPT) in haemostasis--a synoptic review. *Clin Lab Haematol.* 1996;18(2):69-74.
- 21 Kortke, H, Korfer, R. International Normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surger.* 2001;72:44-48.
- 22 ISO- 17593:2007. Clinical laboratory testing and in vitro medical devices- requirements for in vitro monitoring systems for self-testing of oral anticoagulation therapy. 2007
- 23 Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thrombosis research.* 2008;123(2):381-389.
- Machin, SJ, Mackie, IJ, Chitolie, A, Lawrie, AS. Near patient testing (NPT) in haemostasis--a synoptic review. *Clin Lab Haematol.* 1996;18(2):69-74.
- 24 Leichsenring I, Plesch W, Unkrig V, Kitchen S, Kitchen DP, Maclean R, Dikkeschei B, van den Besselaar AM. Multicentre ISI assignment and calibration of the INR measuring range of a new point-of-care system

- designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost.* 2007;97(5):856-861.
- 25 Tapson VF, Decousus H, Pini M, Chong BH, Froehlich JB, Monrreal M, Spyropoulos AC, Merli GJ, Zotz RB, Bergmann JF, Pavanello R, Turpie AG, Nakamura M, Piovela F, Kakkar AK, Spence FA, Fitzgerald G, Anderson FA. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. *Chest.* 2007;132(3):936-945.
- 26 Stuart J, Connolly, Janice Pogue, John Eikelboom, Gregory Flaker, Patrick Commerford, Maria Grazia Franzosi, Jeffrey S. Healey, Salim Yusuf DPhil, Benefit of oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by time in Therapeutic Range. *Circulation.* 2008;118: 2029-2037.
- 27 Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P, Koudstaal PJ, Chang Y, Hellemons B. Oral Anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002; 288(19): 2441- 2448.
- 28 Van Walraven C, Jennings A, Oake N, Fergusson D, Forster AJ. Effect of study setting on anticoagulation control: a systemic review and metaregression. *Chest.* 2006; 129(5):1155- 1166.

- 29 Samsa GP, Matchar DB, Goldstein LB, Bonito AJ, Lux LJ, Witter DM, Bian J. Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2000; 160(7):967- 973.
- 30 Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, Kaatz,S, Eikelboom JW. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(1):101-106.
- 31 Keeling D, Baglin T, Tait Campell,Watson H, Perry D, Baglin C, Kitchen S, Makris M. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin-fourth edition. *British Journal of Haematology.* 2011.
- 32 Crowther,M,A,Ageno, W, Garcia, D, Wang, L, Witt, D, M, Clark, N, P, Blostein, M,D, Kahn, S,R, Schulman S, Kovacs, M, Rodger, M, A, Wells, P, Anderson, D, Ginsberg, J, Selby,R, Siragusa, S, Silingardi, M, Down M,B, Kearon,C. Oral vitamin K Effectively treats international normalised ratio (INR) values in excess of 10. Results of a prospective cohort study. *Thrombosis and haemostasis.* 2010; 104:118-121.