



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

NACIONAL

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHAVEZ”

“NIVELES DE INR EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR PERMANENTE
TRATADOS CON ACENOCUMARINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

**E. en M.I. JOSE LUIS BARRON MOLINA
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA**

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA
E. en C.C. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO**

ASESOR DE TESIS:

**E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO
SUB JEFE DEL SERVICIO DE LA UNIDAD LA DE CUIDADOS CORONARIOS**



MEXICO, D.F.

JULIO 2015



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TITULO:

"NIVELES DE INR EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR PERMANENTE TRATADOS CON ACENOCUMARINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ ""

PRESENTA:

E. en M.I. JOSE LUIS BARRON MOLINA
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

E. en C.C. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESOR DE TESIS:

E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO.
SUB-JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



MEXICO, D.F. JULIO 2015

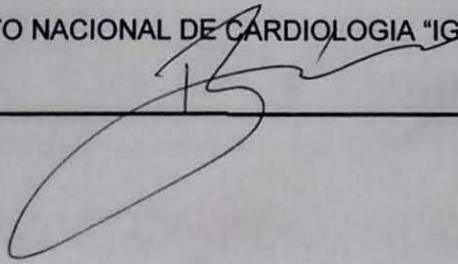
DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"



E. en C.C. HECTOR GONZÁLEZ PACHECO
SUB - JEFE DEL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"



E. en M.I. JOSÉ LUIS BARRÓN MOLINA
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"



**“NIVELES DE INR EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR PERMANENTE
TRATADOS CON ACENOCUMARINA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS
CORONARIOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO
CHAVEZ”.**

RESUMEN

Introducción: La fibrilación auricular es una arritmia muy frecuente que afecta predominantemente a individuos mayores de 70 años. La prevalencia en México probablemente es aproximadamente del 2% de la población. Con una incidencia que sigue una tendencia a la alza con aumento del 13% en los últimos 20 años. Actualmente el tratamiento antitrombótico con antagonistas de vitamina K como la acenocumarina ha demostrado ser eficaz, sin embargo el manejo está relacionado con complicaciones tromboticas y hemorrágicas cuando los niveles de INR no se encuentran en los niveles óptimos. Por lo que consideramos que es importante determinar cuáles son los niveles de anticoagulación ideales para esta población

Objetivo: Determinar el nivel óptimo de anticoagulación con acenocumarina en los pacientes con fibrilación auricular.

Método: Se realizó un estudio de cohorte, descriptivo, y analítico en un total de 1,152 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular permanente manejados con acenocumarina durante el periodo de octubre del 2004 a febrero del 2014, en la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Con los resultados obtenidos se realizó estadística descriptiva y analítica mediante el método de χ^2 , así como comparación entre medias poblacionales con el método de ANOVA. Posteriormente se discutieron los resultados con lo publicado en la literatura universal

Resultados: De los 1,152 pacientes incluidos en el análisis el 63.6% fueron mujeres con una edad promedio de 62.31 años, las complicaciones de la FAP asociadas a terapia con acenocumarina tanto tromboticas como sangrado mayor se presentó en un total de 212 pacientes con una $p=0.001$, con una mortalidad en 137 pacientes encontrando diferencia entre subgrupos siendo menor en aquellos pacientes con rangos de INR óptimos $p=0.010$

Conclusiones: Los datos sugieren que la enfermedad trombotica es la complicación más importante en los pacientes con una anticoagulación suboptima, siendo el sangrado de tubo digestivo la complicación más común con la sobreanticoagulación. El nivel óptimo de anticoagulación redujo de manera significativa las complicaciones asociadas al uso de acenocumarina así como reducción de la mortalidad, sugiriendo ser con un INR de 3-3.9.

Palabras clave: Fibrilación auricular, antagonistas de vitamina K, evento vascular cerebral de tipo isquémico, INR, hemorragia mayor, anticoagulación óptima.

ABSTRACT

Introduction: atrial fibrillation is a very frequent arrhythmia that predominantly affects individuals older than 70 years. The prevalence in Mexico is probably about 2% of the population. With an incident that follows an upward trend with an increase of 13% in the past 20 years.

Currently, the antithrombotic therapy with vitamin K antagonists such as sintrom has proven to be effective, however the handling is related with hemorrhagic and thrombotic complications when levels of INR are not in optimal levels. This is why we believe that it is important to determine which is the optimal anticoagulation level for this population.

Objective: Determine the optimal level of anticoagulation with sintrom in patients with permanent atrial fibrillation.

Method: a cohort study was conducted, descriptive, prospective and analytical in a total of 1.152 patients with a diagnosis of permanent atrial fibrillation in treatment with sintrom during the period October 2004 to February 2014, in the intensive cardiac care unit of the National Institute of Cardiology Ignacio Chavez. Results obtained with the descriptive statistical analysis were carried out and by the analytical method of Chi2, as well as comparison between population means with the method of ANOVA. Subsequently discussed the results with those published in the universal literature.

Results: Of the 1.152 patients included in the analysis the 63.6 % were women with a mean age of 62.31 years, the complications of PAF associated with therapy with sintrom, thrombotic as both major bleeding was presented in a total of 212 patients with a $p= 0.001$, with a mortality in 137 patients finding difference between subgroups being lower in those patients with optimal ranges of INR $p=0.010$

Conclusions: Our data suggest that the thrombotic disease is the most important complication in patients with a suboptimal anticoagulation, still bleeding from the digestive tract is the most common complication with the overanticoagulation. The optimal level of anticoagulation therapy significantly reduced the complications associated with the use of sintrom as well as a reduction in the mortality, suggesting be with an INR of 3-3.9.

Key words: Atrial fibrillation, vitamin K antagonists, cerebral vascular event of ischemic type, INR, major bleeding, optimal anticoagulation.

AGRADECIMIENTOS:

A mi esposa Karla por su apoyo y amor incondicional.

A mi hijo José Luis (Bollo) por ser la mayor motivación de mi vida.

A mis papas Aurora y José Luis, abuelos Chucho y Aurorita.

A mi hermano David y su ejemplo de vida.

A mis amigos, en especial al Dr. Carlos Ramos Roldán Neonatólogo por su apoyo en esta segunda tesis y al Dr. Adolfo García por su colaboración en esta tesis.

INDICE

ANTECEDENTES.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPOTESIS.....	16
JUSTIFICACION.....	17
OBJETIVOS.....	18
METODOLOGIA	19
IMPLICACIONES ETICAS	22
ANALISIS ESTADISTICO	23
ORGANIZACIÓN	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSION.....	34
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

ANTECEDENTES

La fibrilación auricular (FA) es un trastorno del ritmo cardíaco (taquiarritmia supraventricular) que se caracteriza por una activación auricular no coordinada que lleva a un deterioro de la función mecánica auricular ^{1,2}

Electrocardiográficamente se caracteriza por la ausencia de ondas P, la actividad auricular es caótica y están presentes las ondas fibrilatorias (F) ³. La línea basal del electrocardiograma a menudo es. El ritmo ventricular suele ser irregular. La frecuencia auricular suele estar en el intervalo de 400 a 700 latidos por minuto (l.p.m), con una respuesta ventricular que suele estar entre 120 y 180 l.p.m. ^{4,5}

Respecto a la respuesta ventricular esta depende de las propiedades electrofisiológicas del nodo AV, así como a otros tejidos de conducción, tono simpático, parasimpático, como la presencia o ausencia de vías accesorias de conducción y al mecanismo de acción de diferentes fármacos ^{6,7}

CLASIFICACIÓN

La Fibrilación Auricular (FA) se divide para fines prácticos en aislada, idiopática, inicial, recurrente, paroxística, persistente y permanente.

La FA aislada es la que se da sin signos clínicos ni ecocardiográficos de enfermedad cardiopulmonar.

La de tipo idiopática es aquella cuyo origen se desconoce, sin considerar la edad ni la enfermedad cardiovascular subyacente ^{8,9}

Al producirse el primer episodio, a su vez hay que averiguar si esta es autolimitada y si el paciente presenta síntomas solo con los eventos de arritmia. Cuando un individuo ha experimentado dos o más episodios de FA, esta se considera recurrente, y si finaliza se califica de paroxística ^{9,10}

En su mayoría los episodios paroxísticos suelen ser autolimitados y, al menos inicialmente no requieren cardioversión. Pero de persistir más de 7 días, y para su eliminación requiere cardioversión, se considera persistente. A su vez se considera persistente de larga duración cuando dicha arritmia dura más de 1 año ^{10,11}

Por último la Fibrilación Auricular se considera permanente cuando la cardioversión, ya sea eléctrica o farmacológica, no tiene éxito y la presencia de la arritmia es aceptada por el paciente y el médico y, ya no se realizan intervenciones para el control del ritmo¹²

EPIDEMIOLOGIA

La Fibrilación Auricular se considera la arritmia más común en la práctica clínica y representa aproximadamente una tercera parte de las hospitalizaciones por trastornos del ritmo ¹³

Se considera que este padecimiento afecta entre el 1 y 2% de la población general mayor de 75 años y que esta cifra incrementara en los próximos 50 años.

La prevalencia aumenta con la edad: 0.5% a los 40 años hasta del 5 a 15% a los 80 años ^{14,15}

Cuando se valoran los subgrupos específicos, la prevalencia aun es mayor, desarrollándose en 11 a 40% de los pacientes sometidos a sustitución valvular, en los cuales persiste a pesar de mejorías considerables en los métodos de protección miocárdica ¹⁶

Estados Unidos de América

La mayor parte de los estudios de epidemiología de la FA son americanos y se han centrado en la observación de FA en el ECG de superficie. Uno de los primeros en publicarse analizo la prevalencia de FA en 122.043 varones relacionados con la fuerza aérea estadounidense con edades comprendidas entre los 16 y 50 años, y en solo 5 de ellos se observó FA. Otro estudio refiere que la prevalencia de FA era entre un 0.4 – 1 % en la población general, pero que aumentaba progresivamente con la edad llegando a porcentajes del 8 % en mayores de 80 años ^{16,17}

En relación con la edad se corrobora en el estudio ATRIA en el cual se analizaron los ECG de 1. 89 millones de estadounidenses adultos, durante los años 1996 y 1997, de los que 17,974 sufrieron FA. (10) La prevalencia de FA en menores de 55 años fue del 0.1% comparada con el 9% en mayores de 80 años. En ambos estudios se observó que era más frecuente en hombres que en mujeres. Datos recientes indican que la

prevalencia de FA sigue aumentando, quizá como consecuencia del envejecimiento poblacional ^{17,18}

Europa

En Europa, el estudio Rotterdam analizo la incidencia y la prevalencia de FA en una población mayor de 55 años durante unos 7 años. En total se incluyó a 7,983 pacientes. La prevalencia de FA fue del 5.5% en la población total, el 0.7% en el grupo de 55- 59 años y el 17,8% en el de 85 años o más. Resultados similares se observaron en un análisis publicado por la Sociedad Europea de Cardiología ¹⁹

En Portugal, el estudio FAMA analizo la prevalencia de FA en 10, 447 personas mayores de 40 años elegidas aleatoriamente. La prevalencia total fue de 2.5% similar en ambos sexos y con incrementos asociados a la edad ²⁰

México

El Registro Mexicano de Fibrilación auricular es el primer registro nacional que pretende recopilar los datos epidemiológicos sobre la prevalencia de la FA en México se incluyeron pacientes de 79 centros en las fechas de diciembre y julio del 2009, incluyendo 1201 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular ²¹

En el registro PREMIER entre pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria fue del 10%. En un análisis combinado de tres registros mexicanos con un total de 3,194 pacientes con enfermedad vascular cerebral o taque isquémico transitorio, la frecuencia de FA fue de 12.5 y 8.1% respectivamente, similar a lo reportado en otros países ²²

FISIOPATOLOGIA

El inicio y mantenimiento de la arritmia requiere tanto de un factor desencadenante como un substrato anatómico. Con respecto a la FA, juega un papel crucial las venas pulmonares como desencadenantes o conductores de la FA. Datos recientes refieren un mecanismo focal con aumento del automatismo y aparición de pequeñas y múltiples ondas de reentrada que surgen sobre todo en la aurícula izquierda, en torno a las venas pulmonares.

La FA es una arritmia compleja y su modelo mecanicista sirve para proporcionar una base conceptual a partir de la cual pueden aumentar los conocimientos sobre esta arritmia²³

ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La mayoría de los pacientes con FA presenta hipertensión normalmente, con hipertrofia ventricular izquierda; u otra forma de cardiopatía estructural. Siendo otras la cardiopatía isquémica, la valvulopatía mitral, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía dilatada.

La obesidad y la apnea del sueño obstructiva están relacionadas y se ha comprobado que aumentan de manera independiente el riesgo de FA. Los posibles mecanismos de la FA en pacientes con apnea de sueño incluyen hipoxia, incremento del tono autónomo e hipertensión²⁴

También la FA puede deberse a causas temporales o reversibles. Las causas temporales más frecuentes son el consumo excesivo de alcohol, cirugía a corazón abierto o torácico, infarto al miocardio y embolia pulmonar²⁵

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

El tratamiento antitrombótico con anticoagulantes orales se asocia a un descenso del riesgo de accidentes tromboembólicos, en los pacientes con arritmias del tipo FAT. En el clásico metanálisis de Heart y colaboradores incluyó 29 estudios con más de 28.000 pacientes, se demostró que el tratamiento con anticoagulantes orales reduce el riesgo de ictus en un 64% y la mortalidad en un 26% en pacientes con fibrilación auricular. Agregando a su vez que los anticoagulantes orales se asocian a un incremento del riesgo de complicaciones como la hemorragia intracraneal. Por este motivo, el indicar un tratamiento anticoagulante en un paciente con FA, resulta imprescindible el hacer una adecuada valoración del beneficio y su riesgo de tratamiento anticoagulante ²⁶

Múltiples estudios han demostrado una serie de variables que determinan tanto el riesgo embólico como el riesgo de sangrado asociado al tratamiento anticoagulante. Consecuencia de esto se han desarrollado métodos de estratificación los cuales permiten calcular el riesgo de complicaciones para desarrollo de embolia venosa secundaria a la Fibrilación Auricular permanente y a su vez el riesgo de hemorragia intracraneal asociada al tratamiento antitrombótico. En la práctica clínica diaria, la aplicación de estas escalas de riesgo resulta de gran ayuda a la hora de elegir la mejor alternativa terapéutica ²⁷

EFICACIA DE LA TERAPIA ANTICOAGULANTE Y TERAPIA OPTIMA DE ANTICOAGULACION ORAL

La eficacia de la terapia anticoagulante en reducir el riesgo de Evento vascular cerebral y embolismo sistémico, se ha demostrado tanto para la prevención primaria como secundaria en pacientes con fibrilación auricular no reumática. Las reducciones en el riesgo de eventos tromboembólicos (generalmente definida como evento cerebrovascular isquémico (EVC) y la embolia sistémica. Las reducciones en el riesgo de eventos tromboembólicos tiene un rango entre el 37 a 86%, pero la complicación de hemorragia mayor se produce en una frecuencia de 5 a 28 por 1,000 pacientes año ²⁸

Los rangos terapéuticos dirigidos, así como los niveles de anticoagulación obtenidos, difieren ampliamente entre los estudios. En prevención primaria los ensayos, por ejemplo, 8 a 40 por ciento de los índices normalizados internacionales (INR) cayeron por debajo del rango deseado y del 1 a 17 por ciento supero el limite deseado. Por lo que se requieren análisis adicionales para determinar que intensidad de terapia anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular ofrece el mejor equilibrio entre la prevención del tromboembolismo y la aparición de complicaciones hemorrágicas ²⁹

Del estudio de Peter. J Zimetbaum de los 171, 393 pacientes que incluyo el análisis, 20.0 % tenían CHADS2 score de 0 (bajo riesgo), 61.6% un score de 1-1 (riesgo moderado), y un 18.4% con score de 3-6 (riesgo alto). La warfarina que es recomendada para pacientes de riesgo alto, se administró solo al 42.1% a aquellos con un riesgo de CHADS2 de 3-6. Un porcentaje similar para pacientes con riesgo moderado (43.5%) y bajo riesgo (40.1%) recibieron warfarina. Solo un 29.6% de alto riesgo, 33.3% de riesgo moderado y 34.1% de riesgo bajo que iniciaron tratamiento con warfarina recibieron terapia ininterrumpida durante 6 meses después de su prescripción inicial ³⁰

Estos datos sugieren que las recomendaciones actuales de las guías donde se debe proporcionar el régimen de anticoagulación de acuerdo con el riesgo de EVC en pacientes con FA no se siguen habitualmente tanto en la clínica como en la práctica diaria. Por lo que las causas e implicaciones clínicas de la infrautilización de la anticoagulación en pacientes con FA de alto requieren de mayores estudios.

En el estudio Euro Heart Survey, incluyó 5333 pacientes ambulatorios y hospitalizados con diagnóstico de fibrilación auricular de 35 países, entre el 2003 al 2004. La prescripción de drogas antitrombóticas, especialmente anticoagulantes orales, fue apenas adaptado al riesgo de accidente cerebrovascular del paciente como lo indican las guías actuales de la American College of Cardiology, American Heart Association, y la sociedad Europea de cardiología, las guías de la ACCP, o el CHADS2 y el riesgo de Framingham.³¹

A pesar de su probada eficacia, la trombopprofilaxis con AVK sigue infrautilizada en un amplio espectro de pacientes en riesgo, particularmente en aquellos con FA mayores de 75 años. El dilema sobre si prescribir o no AVK se refleja en el *Euro Heart Survey*, en pacientes con FA, donde sólo el 67% de los pacientes con indicación de AVK lo tienen prescrito ³¹. Uno de los principales factores limitantes de su prescripción es la avanzada edad de los pacientes. Efectivamente, los ancianos tienen el doble de riesgo de sufrir una hemorragia mayor asociada a AVK que los más jóvenes, riesgo favorecido por la polifarmacia, comorbilidad, incremento de caídas, deterioro de función cognitiva y menor capacidad para acudir a las monitorizaciones del cociente normalizado internacional (INR). Sin embargo, un amplio estudio reciente, el estudio BAFTA, apoya su uso en prevención primaria también en población anciana (mayores de 75 años) con FA, al reducir el riesgo de ictus fatal y no fatal, sin mayor riesgo de hemorragia al compararlo con el AAS

Los niveles óptimos de anticoagulación en pacientes con FA se ha encontrado que rondan entre INR de 2.0 y INR de 3.9, Se ha demostrado no haber efecto de la terapia anticoagulante con cifras menores de 2.0, y se han encontrado las complicaciones mayores de sangrado con cifras de INR de 5.0 o más. ³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrilación auricular permanente es un problema de salud pública que va en incremento, actualmente se dispone de poca información sobre su manejo en México, la incidencia aumenta con la edad y con la presencia de enfermedad cardiovascular, si bien la incidencia no están bien estudiadas, la incidencia sigue una tendencia a la alza con un aumento aproximado del 13% en los últimos 20 años.

Debido a esto, parte del manejo integral del paciente con fibrilación auricular se basa en terapia anticoagulante, la cual se considera una adecuada herramienta para su manejo, destacando en esto el uso antagonistas de la vitamina K del tipo acenocumarina, el cual ha demostrado ser eficaz. Sin embargo se han asociado complicaciones debido al uso de este medicamento en las que se encuentran la presencia de eventos tromboticos al contar con niveles infraóptimos terapéuticos, así como complicaciones hemorrágicas por tener niveles de coagulación elevados.

Debido a lo previamente mencionado surge la siguiente pregunta

¿Cuál es el rango de INR con mejor resultado para la población con fibrilación auricular permanente?

HIPOTESIS

El intervalo de rango de INR de 3 a 3.9 es el nivel más óptimo para la población con fibrilación auricular permanente

JUSTIFICACION

Administrativas: El determinar un INR óptimo para la población con fibrilación auricular disminuirá las complicaciones hemorrágicas y tromboticas. Con lo que disminuirá la estancia hospitalaria, los costos por incapacidad y rehabilitación. Aumentando la productividad de la población.

Académicas: El realizar investigaciones con una enfermedad que va en aumento en la población en general utilizando métodos estadísticos, analíticos incrementan la investigación institucional lo cual es un aliciente para futuras investigaciones.

Políticas: En base a las políticas de salud y en búsqueda de mejorar la calidad de vida de la población y reducir las complicaciones en la terapéutica por fibrilación auricular.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el nivel óptimo de anticoagulación con acenocumarina en los pacientes con fibrilación auricular permanente que ingresan a la unidad de cuidados coronarios intensivos.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar las características demográficas de los pacientes con fibrilación auricular permanente.
2. Relacionar las características hemodinámicas al ingreso de los pacientes con fibrilación auricular permanente y sus niveles de INR.
3. Relacionar las comorbilidades con los niveles de INR en subgrupos de población.
4. Determinar subgrupos de INR en pacientes manejados con acenocumarina.
5. Relacionar el cuadro clínico de presentación en el servicio de urgencias de acuerdo a su nivel de INR.
6. Relacionar subgrupos de INR anticoagulados con el riesgo de complicaciones hemorrágicas.
7. Relacionar subgrupos de INR anticoagulados con acenocumarina y el riesgo de complicaciones tromboticas.
8. Relacionas subgrupos de INR anticoagulados con acenocumarina y los eventos adversos mayores cardiovasculares. (MACE)
9. Determinar la prevalencia de los pacientes anticoagulados en niveles óptimos de acuerdo a los subgrupos.

METODOLOGIA

A. Diseño de estudio.

Estudio de cohorte, descriptivo, y analítico.

B. Operacionalización de las variables

Variable independiente:

1. Niveles de índice normalizado internacional (INR): tipo de variable cuantitativa y de rango, escala de medición: intervalo.
2. Comorbilidad: cualitativa, dicotómica y escala de medición nominal.
3. Genero cualitativa y dicotómica, escala medición nominal.
4. Edad: tipo de variable cuantitativa, continua y escala de medición ordinal.

Variables dependientes:

1. Hemorragia: variable cualitativa, dicotómica y nominal
2. Enfermedad trombotica: variable cualitativa, dicotómica y nominal.
3. Mortalidad: variable cualitativa, dicotomía y nominal
4. INR óptimo: variable cuantitativa, rango y escala de medición es por intervalo

C. Universo de trabajo y muestra.

Universo de trabajo

Pacientes de la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de fibrilación auricular permanente tratados con antagonistas de vitamina K (acenocumarina) durante el periodo de octubre del 2004 a febrero del 2014 ingresados a la base de datos de la unidad de cuidados coronarios.

Tamaño de la muestra

Con un acervo de 1650 pacientes que se obtuvieron durante el periodo de octubre del 2004 a febrero del 2014 los cuales contaban con el diagnóstico de fibrilación auricular permanente, de los cuales se excluyeron 498 pacientes por no contar con terapia con antagonistas de vitamina K (acenocumarina) con lo que se contó con un total de 1,152 pacientes para este estudio.

Tipo de muestreo

No aplica por ser estudio descriptivo

D. CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnóstico de fibrilación auricular permanente
- Pacientes anticoagulados con acenocumarina

Criterios de no inclusión

- Pacientes no tratados con antagonistas de vitamina K (acenocumarina)
- Pacientes con hipersensibilidad o alergia.

Criterios de exclusión

- Pacientes que durante su seguimiento abandonaron el tratamiento.

E. Procedimiento del proyecto

Mediante la base de datos obtenida de la Unidad de Cuidados Coronarios del periodo de octubre del 2004 a febrero del 2014 de los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular permanente tratados previamente con acenocumarina, se obtuvieron los siguientes resultados mediante la hoja de recolección de datos. Características demográficas de la población (edad, genero, obesidad) así como enfermedades concomitantes (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, Dislipidemia, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), factores de riesgo para enfermedad tromboembolica (tabaquismo). También se consideró el nivel de anticoagulación a su ingreso de dicha población el cual se subdividió en 5 grupos los cuales son los siguientes rangos respecto a INR: <2, 2-2.9, 3 a 3.9, 4-4.9 y > 5 y se considerara el subgrupo de terapéutica optima aquel que presente menos complicaciones por el uso del medicamento, que son de tipo hemorrágicas y tromboticas. Siendo todos estos tratados con antagonistas de la vitamina K. Con dichos resultados se hizo una relación con los factores asociados a dicha anticoagulación los cuales son de tipo trombotico (evento vascular cerebral e infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva y edema agudo pulmonar), así como complicaciones hemorrágicas (sangrado de tubo digestivo y evento vascular cerebral hemorrágico). Además se describió mortalidad para toda la población estudiada.

Dentro de la terapia con antagonistas de vitamina K consideramos un efecto benéfico la disminución de los eventos tromboembolicos y como complicación la incidencia de eventos tromboticos o de tipo hemorrágico.

F. Límite de tiempo y espacio.

El estudio se realizó durante el periodo de marzo del 2013 a junio del 2015, con la obtención de los datos de la base de datos de la unidad de cuidados intensivos coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez de los últimos 10 años.

IMPLICACIONES ETICAS

El presente estudio, se fundamenta en las investigaciones previas realizadas en otros países. Se contempló de acuerdo a los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki, las pautas para una buena práctica clínica. Como los de índole nacional: la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo 4, la ley general de salud (título 5to: artículos 98 a 103), reglamento de la ley general de salud, reglamento de la ley general de salud en materia de prestación del servicio de atención médica, como el reglamento de la comisión federal para protección de riesgos sanitarios (COFEPRIS): Artículo 14, fracción 8, así como la norma oficial Mexicana del expediente clínico 004.

Una vez aprobada la investigación por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez; se obtuvieron los expedientes del archivo clínico en donde se obtuvieron los datos correspondientes para esta investigación

ANALISIS ESTADISTICO

Se llevó a cabo por medio de paquete SPSS17.

Para la estadística descriptiva.

- Para variables cuantitativas.
 - a) Medidas de tendencia central: media, mediana, moda.
 - b) Medidas de dispersión: desviación estándar y rangos.
- Para variables cualitativas.
 - a) Porcentajes, proporciones o tasas.

Para la estadística inferencial, variables categóricas que se presentaron como frecuencias y porcentajes, para su comparación se utilizó:

- CHI cuadrada (CHI^2).
- ANOVA

ORGANIZACIÓN

- Recursos humanos y materiales
 - a) Humanos: E. en M.I. José Luis Barrón Molina
 - b) E. en C. C. Héctor González Pacheco.
- Materiales
 - Expedientes clínicos
 - Hojas de recolección de datos
 - Equipo de computación y papelería
 - Programa estadístico SPSS17.
- Presupuesto y financiamiento

Los recursos humanos y materiales, los costos de papelería, la elaboración de fotocopias e impresión de tesis se llevaron a cabo por los investigadores.

Los expedientes clínicos fueron proporcionados por el archivo clínico de la institución. Para este estudio no se contó con el apoyo de ningún laboratorio u otro particular.

RESULTADOS

Después de la evaluación de los criterios de esta investigación se obtuvieron un total de 1,650 expedientes de los cuales se excluyeron 498 pacientes por no contar con los criterios de inclusión, conservando un total de 1,152 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular permanente que fueron tratados con acenocumarina durante el periodo de octubre del 2004 a febrero del 2014 en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Con lo que se obtuvo la siguiente estadística descriptiva y analítica.

Se determinó la prevalencia de una anticoagulación óptima entre los grupos 2 y 3 (2 a 2.9 y 3 a 3.9) encontrando en niveles óptimos al 7.1% de la población y niveles no óptimos al 72.9% que se encontraron en los grupos 1 y 5 (<2 y >5)

Respecto al género fue predominante el femenino con una relación 1.7: 1 con un total de 732 mujeres (63.6%) y 419 hombres (36.4%). (Ver grafica 1)

En el caso de la edad fueron pacientes desde los 18 años hasta los 93 años, con una media poblacional de 62.31 (DE \pm 13.48, y un ES \pm 0.398).

Tabla 1 Características demográficas / media de edad en pacientes con fibrilación auricular permanente

	N	Media	Desviación Estándar	Rango Error
< 2	437	62.26	14.057	.672
2 A 2.9	199	61.98	13.364	.947
3 A 3.9	113	63.52	11.812	1.111
4 A 4.9	76	60.91	13.570	1.557
> 5	326	62.49	13.348	.739
Total	1151	62.31	13.488	.398

Fuente: Base de datos de la UCC/Expediente electrónico del INCICH, 2004-2014.

Dentro de los factores de la población con fibrilación auricular permanente se consideró tabaquismo actual, tabaquismo previo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, dislipidemia y enfermedad arterial periférica. Las cuales se subdividen respecto a cada una de estas. Dentro de los pacientes que cuenta con antecedente de tabaquismo previo hay un total de 308 de los cuales 74 cuentan con un INR óptimo (2-3.9), siendo <2 en 126 pacientes y > 5 en 108 pacientes. Lo cual estadísticamente refleja mediante el test de CHI^2 de $p=0.61$.

En el caso de la hipertensión arterial sistémica se describen un total de 548 (47.6%) pacientes de los que solo 142 son portadores de dicha enfermedad se mantienen con niveles óptimos de anticoagulación. Contando con un índice subóptimo en 216 pacientes (39%) y con un INR elevado en 190 pacientes (34%). Con un valor estadístico de $p=0.77$ (CHI^2).

Del total de la población de 1152 pacientes 22.3% de ellos, es decir 257 son portadores de diabetes mellitus, de los cuales 73 cuentan con un INR de 2 a 3.1 (óptimo), siendo predominantes aquellos con un INR <2 (subóptimo) con un total de 92 y en el caso opuesto aquellos con un INR >4 también en 92 de ellos. Con un valor analítico de ($p=0.52$).

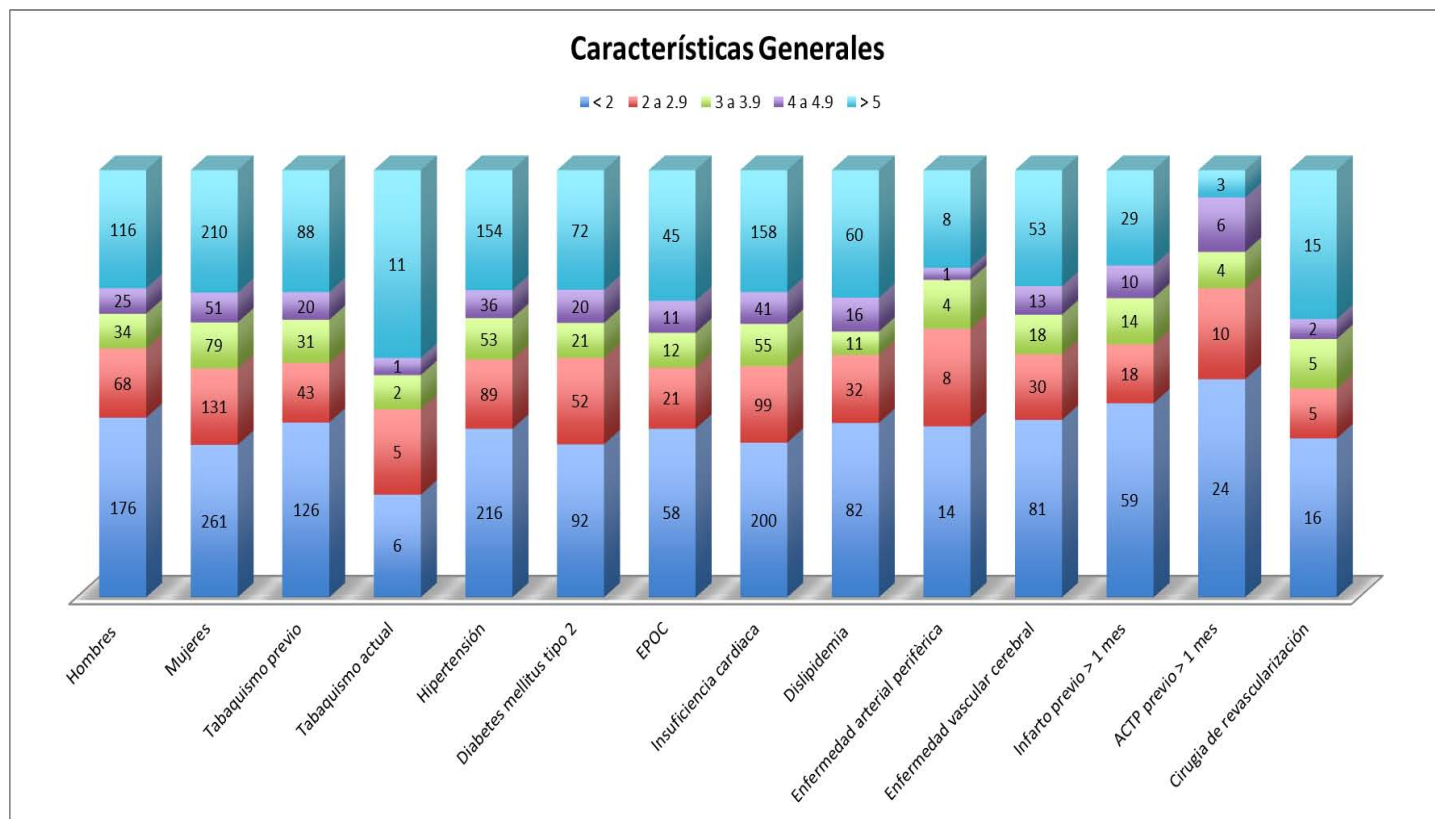
Otro parámetro que fue utilizado en esta población fue la de enfermedad obstructiva crónica estando presente en 147 pacientes con un resultado analítico de ($p=0.191$) Teniendo solamente 33 pacientes con un índice de anticoagulación adecuado.

La dislipidemia se encontró en 201 (17.4) pacientes de los cuales 43 se encontraban con un índice de anticoagulación óptimo siendo subóptima en 82 pacientes de dicha población (40%) y sobreanticoagulados en 76 pacientes (38%) lo cual refleja una ($p=.001$)

En cuestión a la enfermedad arterial periférica en los grupos que se cuantifico el INR, 35 pacientes (3%) contaron con esa patología al momento del estudio, siendo estadísticamente no útil para esta investigación. Con una ($p=.752$)

Ver gráfica 1.

Grafica 1 Características generales de pacientes con fibrilación auricular permanente



Fuente: Base de datos UCC/Expediente clínico electrónico del INCICH,2004-2014

Como parte de los antecedentes patológicos se realizó un apartado de cardiopatías incluyendo a los pacientes con historia de cardiopatía isquémica, valvulopatía, y miocardiopatías los cuales se subdividen de acuerdo al grupo de INR, encontrando que la cardiopatía isquémica fue más común en el grupo de INR <2 en un total de 85 casos (19.4%), con un total de 171 pacientes que equivale al 14.8%, pacientes con antecedente de valvulopatías fue más común en el grupo de INR > 5 con un número de 271 pacientes (70.9%) y un total de 743 pacientes con enfermedades valvulares que equivale al 64.5%. Así también se incluyeron pacientes con el antecedente de miocardiopatías con un total de 124 pacientes (10.8%) predominando el grupo de INR <2 en un total de 58 pacientes.

Tabla 2 Antecedente de cardiopatías diversas/ media de edad en pacientes con fibrilación auricular permanente

		SUBGRUPOS INR					Total
		< 2	2 A 2.9	3 A 3.9	4 A 4.9	> 5	< 2
Cardiopatías	SIN CARDIOPATIA	36	13	5	5	21	80
		8.2%	6.5%	4.4%	6.6%	6.4%	6.9%
	CARDIOPATIA ISQUEMICA	85	32	16	13	25	171
		19.4%	16.1%	14.2%	17.1%	7.7%	14.8%
	VALVULOPATIAS	247	138	79	48	231	743
		56.4%	69.3%	69.9%	63.2%	70.9%	64.5%
	MIOCARDIOPATIA	58	11	10	7	38	124
		13.2%	5.5%	8.8%	9.2%	11.7%	10.8%
	ENFERMEDAD PULMONAR	12	5	3	3	11	34
		2.7%	2.5%	2.7%	3.9%	3.4%	3.0%
Total		438	199	113	76	326	1152
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Base de datos UCC/Expediente clínico electrónico del INCICH,2004-2014

También se realizó evaluación de los signos vitales y condiciones hemodinámicas de ingreso en los pacientes al momento de ingreso al servicio de urgencias dando los siguientes resultados en relación a cada subgrupo de INR, los cuales fueron evaluados mediante el test de ANOVA. Considerando los signos clínicos a su ingreso que son los siguientes: presión sistólica registrada en 1138 expedientes, los cuales cuentan con una media de 117.19 mm Hg, una desviación estándar \pm 26.97 y con una prueba de ANOVA con un $p = .004$.

Por otra parte respecto a la presión diastólica se registraron los datos de 1147 pacientes con una media de 71 mmHg, y una desviación estándar de 17.64 lo cual da a un valor estadístico $p = .001$. Por último a su vez la frecuencia cardiaca fue registrada en

un total de 1145 pacientes con una media de 102 latidos por minuto, desviación estándar de 33.2 y una $p=0.03$.

Tabla 3. Signos vitales ingreso por grupos clasificada de acuerdo a subgrupos de INR

	INR Al ingreso	N	Media	Desviación Estándar.
Presión Sistólica	< 2	431	120.74	27.102
	2 A 2.9	196	117.54	27.339
	3 A 3.9	113	116.51	30.941
	4 A 4.9	76	114.07	21.825
	> 5	322	113.21	25.648
	Total	1138	117.19	26.970
Presión Diastólica	< 2	435	73.83	18.244
	2 A 2.9	197	70.52	18.112
	3 A 3.9	113	68.04	18.816
	4 A 4.9	76	68.92	14.554
	> 5	326	69.17	16.338
	Total	1147	71.04	17.649
Frecuencia Cardiaca	< 2	434	91.69	33.649
	2 A 2.9	196	95.22	35.737
	3 A 3.9	113	89.76	34.005
	4 A 4.9	76	89.82	34.484
	> 5	326	94.41	30.308
	Total	1145	94.05	33.200

Fuente: Base de datos UCC/ Expediente clínico electrónico del INCICH. 2004-2014

Respecto a la descripción del INR en los pacientes ingresados con diagnóstico de fibrilación auricular permanente se contó con un total de 1152 pacientes el cual se dividió en 5 subgrupos, los cuales fueron descritos de la siguiente manera: <2 con un total de 438 pacientes con una media de 1.36 y una desviación estándar .299, el segundo subgrupo de 2 a 2.9 de INR con un total de 199 pacientes con una media de 2.40, teniendo una desviación estándar .29. Para el tercer subgrupo fue de 3 a 3.9 de INR con una media de 3.41, una desviación estándar de 0.28 en un total de 113 pacientes, un cuarto grupo que se tomó en pacientes con INR de 4 a 4.9 lo ocuparon 76 pacientes con una media de 4.43 y una desviación estándar de 0.29. Y por último un quinto grupo que se consideró con un INR > 5 en el cual fueron 326 pacientes con una media de 7.7 y una desviación estándar 2.20. El análisis total en relación a los 1152 pacientes considera una media de INR de 3.74 con una desviación estándar de 2.89 y sin diferencia entre grupos $p=.000$.

Tabla 4. Subgrupos de INR de pacientes con fibrilación auricular permanente.

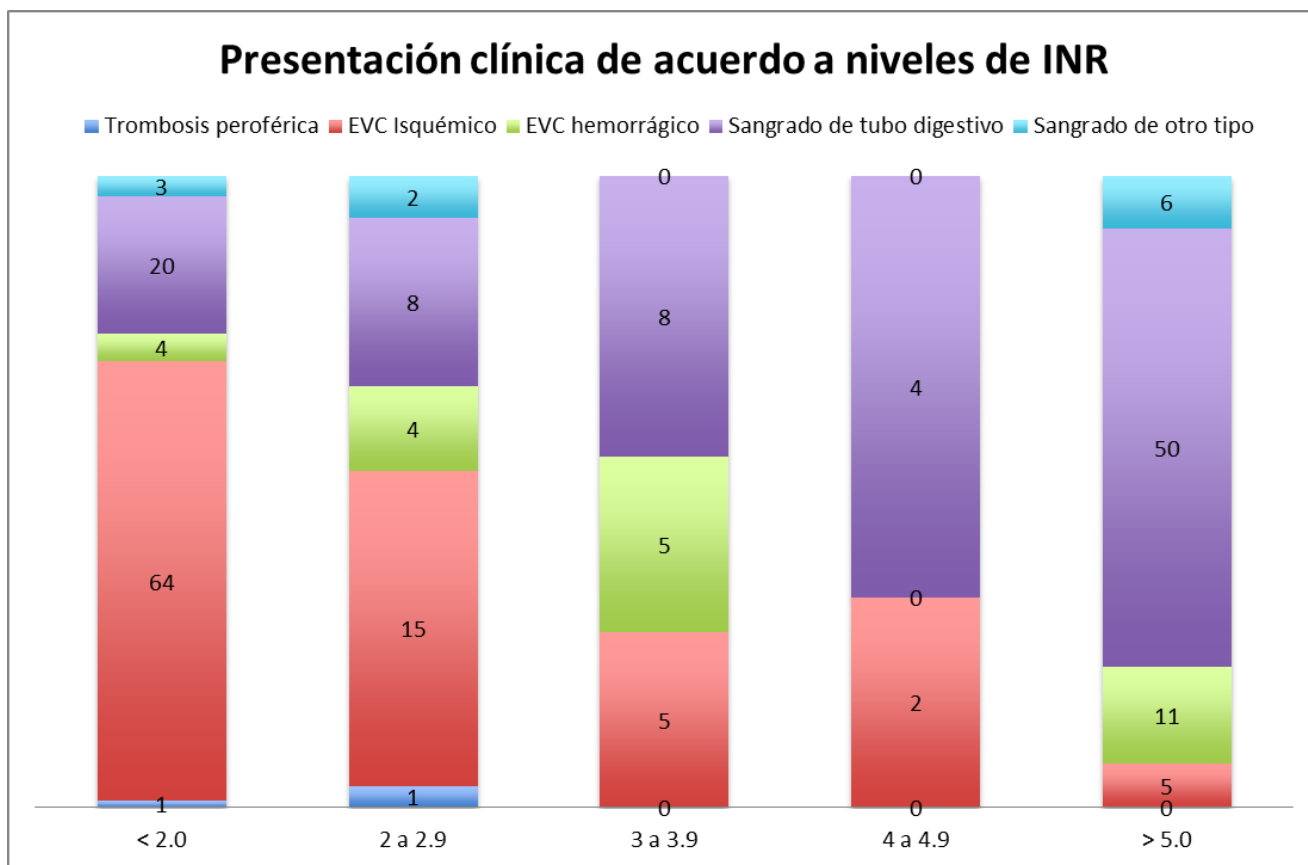
Subgrupos INR	N	Media	Desviación Estándar
< 2	438	1.3695	.29940
2 A 2.9	199	2.4027	.29227
3 A 3.9	113	3.4121	.28537
4 A 4.9	76	4.4330	.29144
> 5	326	7.7015	2.20127
Total	1152	3.7423	2.89225

Fuente: Base de datos UCC/ Expediente clínico electrónico del INCICH. 2004-2014

En cuanto a la presentación de los pacientes con fibrilación auricular en urgencias se dividieron en tromboticas y hemorrágicas con un total de 212 pacientes (24%) de los cuales 2 pacientes presentaron trombosis periférica siendo en los grupos con un INR menor de 2.9. La complicación predominante fue el evento vascular cerebral de tipo isquémico presente en 89 pacientes (41%) con la mayor incidencia en el subgrupo del INR <2 con un total de 64 pacientes (72%). El sangrado de tubo digestivo fue la

complicación hemorrágica más común con un total de 86 pacientes (40%) siendo el subgrupo con mayor incidencia el que conto con un INR mayor a 5 con un total de 50 pacientes (0.58%). Siguiendo en las complicaciones el evento vascular cerebral hemorrágico en 24 pacientes (11%) con el subgrupo predominante con el grupo con INR >5 debido a 11 pacientes que lo presentaron (45%). Por último también se describe el sangrado de otro tipo el cual se presentó en 11 pacientes en el 5% con predominio en el subgrupo con INR > 5 con un total de 6 pacientes. Con un resultado en el total de complicaciones de tipo analítico mediante CHI2 $p=.001$. Ver grafica 2

Grafico 2: Presentación clínica de los pacientes respecto a su ingreso



Fuente: Base de datos de la UCC / Expediente electrónico del INCICH.2004-2014.
Cada subgrupo representa el INR con el que ingresaron.

De acuerdo a lo mencionado previamente se agruparon los eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE) tales como evento vascular cerebral de tipo isquémico, infarto al miocardio, hemorragia cerebral y muerte presentándose en 351 pacientes (30.5%), siendo mayor en el grupo de INR <2 con 132 pacientes (30.1%) y en el grupo con INR > 5 con un total de 123 pacientes (37.7%).

Tabla 4. Subgrupos de INR de pacientes con fibrilación auricular permanente.

		SUBGRUPOS INR					Total
		< 2	2 A 2.9	3 A 3.9	4 A 4.9	> 5	
MACE	no	306	151	82	59	203	801
		69.9 %	75.9%	72.6%	77.6%	62.3%	69.5%
	si	132	48	31	17	123	351
		30.1 %	24.1%	27.4%	22.4%	37.7%	30.5%
Total		438	199	113	76	326	1152
		100.0 %	100.0%	100.0%	100.0 %	100.0 %	100.0%

Fuente: Base de datos de la UCC / Expediente electrónico del INCICH.2004-2014

Respecto a la mortalidad en la UCC en relación a los subgrupos de INR se documentan un total de 197 pacientes finados siendo predominante en aquellos pacientes con una anticoagulación no óptima. En el subgrupo menor de 2 de INR fue un total de 47 pacientes, para el subgrupo con anticoagulación >5 de INR consto de 55 pacientes siendo esta la predominante. Y por último en los subgrupos con anticoagulación optima de 2 a 3.9 INR 35 pacientes fueron finados; con la menor cantidad de subgrupos en el INR de 3 a 3.9 con solo 13 pacientes. Valor estadístico mediante CHI^2 $p=0.010$

Tabla.5 Mortalidad de acuerdo a grupos de INR

	SUBGRUPOS INR					Total
	< 2	2 A 2.9	3 A 3.9	4 A 4.9	> 5	
VIVOS	391	177	100	64	271	1003
	89.3%	88.9%	88.5%	84.2%	83.1%	87.1%
MUERTE	47	22	13	12	55	149
	10.7%	11.1%	11.5%	15.8%	16.9%	12.9%
Total	438	199	113	76	326	1152
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Fuente: Base de datos UCC/ Expediente clínico electrónico del INCICH. 2004-2014

DISCUSION

En este estudio se evaluó la importancia que tienen los niveles de INR en los pacientes con fibrilación auricular permanente y la asociación de una anticoagulación óptima con eventos tromboticos, y eventos hemorrágicos, así como la presentación de eventos mayores adversos cardiovasculares. Se obtuvieron un total de 1,650 expedientes con diagnóstico de fibrilación auricular permanente, excluyendo a 498 por no cumplir los criterios de inclusión, realizándose con un total de 1,152 pacientes.

La prevalencia de una anticoagulación optima (rangos de 2-3.9) fue del 7.1% y con niveles no óptimos considerando a los pacientes en niveles de <2 y >5 en un 72.9% de los pacientes, esto difiere de los resultados demostrados en The European Atrial Fibrillation Trial Study Group publicado en el N Engl J Med 1995 donde se encontró que el 56% de los pacientes se encontraron en un rango de INR 2.5 a 3.9, el 35% de los pacientes se encontraban fuera de estos rangos ²⁹. Por lo que consideramos una población con un mal control de anticoagulación de nuestra población comparada con los europeos.

En cuanto a las características demográficas de los pacientes el género predominante fue el femenino con un total de 732 mujeres (63.6%) y 419 hombres, con una media de edad poblacional de 62.3 años resultado similar obtenido por Alfonso López Soto y colaboradores en su estudio ESFINGE (España) donde el 57% eran mujeres, la edad media fue de 82 años con una (desviación estándar rango 69.9-101.8), en este estudio el porcentaje de pacientes con fibrilación auricular permanente fue del 89.1% con 728 pacientes ¹⁶. Lo que se considera la población de nuestro estudio y el género coinciden con lo dicho en otros estudios.

Dentro de los factores de la población se encontró que el antecedente de tabaquismo fue de un total de 308 pacientes, encontrando que de estos solo 74 pacientes se encontraban con un INR óptimo considerado en rangos de 2-3.9 no siendo así en el

estudio hecho por GreenLeeRT en su estudio sobre el progreso de la epidemiología de la fibrilación auricular donde se encontró que solo el 5% de los pacientes tenían el antecedente de tabaquismo.¹⁹

En cuanto a los pacientes con antecedente de hipertensión arterial sistémica se encontraron en nuestro estudio un total de 548 pacientes (47.6%), comparado con lo escrito por Julián Pérez Villacastin en su estudio de epidemiología de fibrilación auricular en España en los últimos 20 años se comenta que en el estudio PREHVIA se analizó la prevalencia de FA en pacientes hipertensos. De los 570 pacientes incluidos el 59.6 de los pacientes eran hipertensos de los cuales el 54.5% de los pacientes eran mujeres cifra mayor a lo encontrado en nuestro estudio, sin embargo si se ha visto una asociación importante entre la fibrilación auricular y la hipertensión arterial sistémica, con un riesgo relativo de sufrir FA= 1,42 en pacientes hipertensos, comparados con los que no tienen HTA.¹²

En el registro FAPRES publicado en el 2010 los factores asociados a la FA fueron la edad, el consumo de alcohol y la cardiopatía estructural, en nuestro análisis encontramos que la asociación de cardiopatías fue de un total de 1038 casos, encontrando antecedentes de cardiopatía isquémica un total de 14.8%, valvulopatías en el 64.5% y miocardiopatías en el 10.8%.

En cuanto a la cirugía coronaria es un factor de riesgo de FA, en el estudio de la epidemiología de la FA en España del 2013 la presentación de FA en el primer mes tras la cirugía resultó del 23%, en una serie consecutiva de 102 pacientes. Nuestro estudio reveló un total de 43 pacientes sometidos a cirugía de revascularización, siendo el 3.7% de la población.

De acuerdo al estudio de Javier García – Seara en su estudio de epidemiología de fibrilación auricular y comorbilidades asociadas la diabetes mellitus confiere un riesgo de FA 1,4 veces y 1,6 veces superior en varones y mujeres respectivamente. En nuestro análisis del total de la población el 22.3% de los pacientes son portadores de

diabetes mellitus tipo 2 y de ellos solo 73 pacientes se encontraban con un INR entre 2 y 3.9.²⁰

La dislipidemia se encontró en un 17.4% de los pacientes, solo 43 se encontraban con un índice de anticoagulación óptimo ($p=0.01$).

En cuanto a los signos vitales de presentación y condiciones hemodinámicas la presión arterial sistólica registrada fue de 117.19 mm Hg con una desviación estándar ± 26.97 , con una presión arterial diastólica de 71 mm Hg, DE 17.64 y con una frecuencia ventricular media de 102 lpm con una desviación estándar de 33.2. De acuerdo a lo descrito por Martin y colaboradores en su estudio se presentaron pacientes con frecuencia mayor a 100 un total de 482 (41%), con inestabilidad hemodinámica el 3.8% siendo este datos de gran importancia clínica, pues que haya síntomas agudos aconseja un planteamiento de manejo activo en los servicios de urgencias que incluyan estrategias que alivien los síntomas de los pacientes y lograr los objetivos del tratamiento, como el control de la respuesta ventricular, el control del ritmo y la profilaxis de tromboembolia arterial²². Con lo que coincidimos en resultados.

Respecto a la descripción del INR de los 1,152 pacientes con fibrilación auricular permanente se encontró un total de 438 pacientes con <2 de INR, con rangos entre 2 – 3.9 fue un total de 312, y con > 5 INR 326, solo 76 se encontraban entre 4 a 4.9 de INR comparado con el apartado del estudio europeo de fibrilación auricular en el N Eng J Med 1995 en cuanto a la anticoagulación óptima donde se incluyeron 214 pacientes de los cuales 40 de ellos se encontraban con cifras <2 , 186 entre el rango de 2.0 a 2.9, 114 en el rango de 3.0 a 3.9, 27 en el rango de 4.0 a 4.9 y 10 pacientes con INR >5 de los cuales se presentaron 39 eventos adversos mayores cardiovasculares caracterizados en episodios isquémicos en 23 pacientes, hemorragia mayor en 13 pacientes y sangrado de origen no determinado en 3 casos.²⁹

A la presentación clínica de acuerdo al grupo de INR se dividieron en tromboticas y hemorrágicas con un total de 212 pacientes 24%, siendo la complicación más predominante el evento vascular cerebral de tipo isquémico en 89 pacientes siendo

mayor la incidencia en el grupo de INR <2 con un 72% y la complicación hemorrágica más común fue el sangrado de tubo digestivo en un 40% con una incidencia mayor en el grupo de INR >5, el evento vascular hemorrágico se presentó en un 11% coincidiendo con el estudio de Zimetbaum PJ en su estudio sobre fibrilación auricular, anticoagulación y riesgo de EVC del 2010 y con el estudio europeo de FA previamente comentado donde se presentó la mayor cantidad de eventos embólicos en grupos con INR <2 que fueron 7 pacientes de 40 pacientes incluidos en el grupo así como un total de 5 pacientes que presentaron sangrado mayor de un total de 10 pacientes incluidos en este grupo.^{28,29}

En cuanto a los eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE) que incluyo mortalidad, hemorragia cerebral, evc isquémico e infarto se presentó en un total de 351 pacientes, siendo el 30.5%, siendo mayor en los grupos con INR <2 con 438 pacientes y grupo con INR >5 con 326 pacientes, presentando menores eventos adversos los pacientes que se encontraban en el grupo de INR de <2 y de 4 a 4.9 cifras que concuerdan con el análisis de EAFT del Lancet 1993 y F.R Rosendaal en su estudio del método para determinar la intensidad de una terapia óptima anticoagulante donde cifras < 2 de INR presentan más eventos isquémicos cerebrales y que un rango de INR entre 2 y 2.9 reduce la incidencia de eventos en un 80% con (RR, 0.2: 95 % de intervalo de confianza, siendo un poco menor en caso de rangos encontrados en 3.0 y 3.9 con un intervalo de confianza de 0.1 a 1.1, presentándose las complicaciones hemorrágicas con un INR entre 4.0 y 4.9 en un 1.6 (95% intervalo de confianza, 0.6 a 4.6) y con INR mayores de 5 incrementa el riesgo a un 3.6 (95 % intervalo de confianza, 1.2 a 11) ^{31,32}.

En nuestro estudio el INR que se encuentra entre 2.0 y 3.9 ofrece el mejor balance entre los eventos isquémicos y las complicaciones asociadas al sangrado mayor. Esto parece indicar que un objetivo de INR con rango de 3 puede proveer una terapéutica efectiva con el menor riesgo de sangrado y complicaciones.

CONCLUSIONES

1. Existe un mal control de anticoagulación en nuestra población estudiada respecto a niveles óptimos de INR.
2. La Dislipidemia es estadísticamente significativa en relación a los subgrupos de INR
3. La enfermedad trombotica es la complicación más importante en los pacientes con una anticoagulación subóptima (INR <2) y en el caso de la sobreanticoagulación con INR >5 es el sangrado de tubo digestivo.
4. Las complicaciones en los pacientes con fibrilación auricular permanente y terapia con acenocumarina se presentó en un total de 212 pacientes siendo estadísticamente significativa $p=0.001$.
5. La mortalidad se presentó en 137 pacientes, encontrando diferencia entre subgrupos siendo menor en aquellos pacientes con anticoagulación óptima con una $p=.010$.
6. El nivel de anticoagulación óptimo reduce las complicaciones en pacientes manejados con acenocumarina.
7. La anticoagulación óptima reduce la mortalidad y eventos adversos mayores cardiovasculares (MACE)

BIBLIOGRAFIA

1. Brian P. Griffin, Thomas D . Callahan, Venu Menon. Manual of Cardiovascular Medicine, 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013.
2. Prystowsky EN, Katz AM. Atrial Fibrillation. In: Textbook of Cardiovascular Medicina. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 1661.
3. Kowey PR, Yn Gx, Dimino TL, Kocovic DZ, Overview of the management of atrial fibrillation: what is the current state of art? J Cardiovasc Electrophysiol 2003; 14 (suppl 12): S275-S280
4. Goaux JL, Ashman R. Auricular fibrillation with aberration simulating ventricular paroxysmal tachycardia. Am Heart J 1947;34 (3): 366-373
5. Iturralde P. "Arritmias cardiacas" McGraw Hill-Interamericana, México. 3ª. Ed 2008.
6. A. John Camm, Gregory Y.H. Lip, Raffaele De Caterina, Irene Savelieva, Dan Atar, Stefan H, Hohnloser, Gerhard Hindricks y Paulus Kirchhof. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol, 2013;66(1):54 e1-e24
7. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline For the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation 2014;130:e 199-e267
8. Vias Markides, Richard JSchilling. Atrial Fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. Heart 2003;89:939-943
9. Wyse DG. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation: a picture and a thousand words. Eur Heart J 2005; 26:2356-2357
10. Levy S. Classification system of atrial fibrillation. Curr Opin Cardiol 2000 Jan; 15(1):54-7
11. Cecilia Gutierrez, Daniel G, Blanchard, Atrial Fibrillation: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician, 2011 Jan 1;83 (1):61-68
12. Julina Perez-Villacastin, Nicasio Perez Castellano y Javier Moreno Planas. Epidemiología de la fibrilación auricular en España en los últimos 20 años. Rev. Esp Cardiol. 2013; 66(7): 561-565
13. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28–292.
14. Fuster V. Aproximación terapéutica a la epidemia de la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol. 2002;55 Supl 1:27-32
15. Masia R, Sala J. Pena A: Investigadores del estudio REGICOR, prevalencia de la fibrilación auricular en la provincia de Girona: el estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol 2007; 60:616-24
16. Lopez Soto A. Formiga F. Prevalencia de la fibrilación auricular y factores relacionados en pacientes ancianos hospitalizados: estudio ESFINGE. Med Clin (Barc).2012;138:231-7
17. Barrios V. Calderon A. Escobar C, De la Figuera M. Pacientes con fibrilación auricular asistidos en consultas de atención primaria. Estudio Val-FAAP. Rev Esp Cardiol.2012;65:47-53

18. Go AS, Hylek EM, Phillips Ka. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications of rhythm management and stroke prevention: ATRIA study. *JAMA* 2001;285:2370-2375.
19. Greenlee RT, Vidalet H. Recent progress in the epidemiology of atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:7-14
20. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, et al. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:313–20.
21. Pedro Iturralde- Torres, Susano Lara – Vaca, Alejandro Cordero Cabra, Santiago Nava – Townsend, Celso Mendoza, Manilo F. Marquez, Nestor Saucedo Sanchez, Enrique Martinez – Flores. Diseño de un registro multicentrico para evaluar control del ritmo contra control de la frecuencia en fibrilación auricular: Registro Mexicano de Fibrilacion Auricular (ReMeFa). *Arch Cardiol Mex* 2011; 81 (1): 13-17
22. Gallagher MM, Camm J. Classification of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998: 82:18N-28N.
23. Lloyd-Jones D, Wang Tj, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004: 110: 1042
24. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm J, Olsson B, Andersen D, Davies W, et al. Atrial fibrillation management: a prospecty survey in ESC Membre Countries. *The EuroHeart Survey on Atrial Fibrillation*. *Eur Heart. J*. 2005;26:2422-34.
25. Gami AS, Hodgee DO, Herges RM, et al: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49:565, 2007.
26. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*.2000,35:183-7Medline.
27. Robby Nieuwlaat, Alesaandro Capucci, Gregory Y.H. Lip, S. Bertil Olsson, Martin H. Prins, Fred H. Nieman, Jose Lopez-Sendon. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *European Heart Journal* (2006) 27, 3018-3026
28. Peter J. Zimetbaum, MD, Amit Thosani, MD, Hising-Ting Yu, MPH, Yan Xiong, MS, Jay Lin, PhD, Prajesh Kothawala, MD, MPH, and Matthew Emons, MD, MBA. Are atrial fibrillation patients reciving warfarin in accordance with stroke Risk?. *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 446-453
29. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group, Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 5-10.
30. The Boston Area Anticogulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990: 323: 1505-11

31. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group, Secondary prevention in non – rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342: 1255-62
32. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer fjm, Briet E. A. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993; 69: 236-9.

ANEXOS

ANEXO 1.

Resumen in extenso.

Sintrum ACENOCUMAROL

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cada TABLETA contiene: Acenocumarol..... 4 mg

Excipiente, c.b.p. 1 tableta.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Anticoagulante. Prevención y tratamiento de enfermedades tromboembólicas.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción (y concentración plasmática): El acenocumarol, una mezcla racémica de los enantiómeros ópticos R (+) y S (-), se absorbe rápidamente por vía oral y se dispone sistemáticamente de al menos 60% de la dosis. Las concentraciones máximas en plasma de 0.3 ± 0.05 µg/ml se alcanzan dentro de 1-3 horas después de una dosis simple de 10 mg. Las concentraciones máximas en plasma y las áreas bajo la curva de concentración en sangre (ABC) son proporcionales al tamaño de la dosis en un rango de la misma de 8-16 mg.

Las concentraciones plasmáticas entre pacientes varían a tal grado que no puede establecerse ninguna correlación entre las concentraciones plasmáticas del acenocumarol y el nivel aparente de protrombina.

Distribución: El grueso del acenocumarol administrado se encuentra en la fracción plasmática de la sangre, en donde 98.7% se une a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina. El volumen de distribución aparente es de 0.16-0.18 l/kg para el enantiómero R (+) y de 0.22-0.34 l/kg para el enantiómero S (-).

El acenocumarol pasa a la leche materna, aunque en muy pequeñas cantidades, las cuales no pueden ser detectadas mediante los métodos analíticos usuales. También cruza la barrera placentaria.

Metabolismo: El acenocumarol es ampliamente metabolizado. La vía oxidativa resulta en dos metabolitos hidroxilados y al menos un metabolito más, no identificado, fuertemente polar. Mediante la reducción del grupo cetona, se forman dos diferentes metabolitos del carbinol. La

reducción del grupo nitro resultado de un metabolito amino. Ninguno de estos metabolitos contribuye a la actividad anticoagulante del fármaco original en el hombre, aunque todos son activos en el modelo animal.

Eliminación (excreción): El acenocumarol se excreta del plasma con una vida media de 8-11 horas. La eliminación aparente del plasma llega a 3.65 l/h después de la administración oral.

La depuración total en plasma del enantiómero R (+) del acenocumarol, el cual posee una actividad anticoagulante significativamente más alta, es mucho menor que la del enantiómero S (-).

Sólo del 0.12-0.18% de la dosis se excreta sin cambios en la orina. La excreción acumulada de los metabolitos y del acenocumarol durante una semana llega a 60% de la dosis en orina y a 29% en las heces.

Características en pacientes: En un estudio, las concentraciones plasmáticas del acenocumarol que produjeron un nivel dado de protrombina parecieron ser más elevadas en pacientes mayores de 70 años que en pacientes más jóvenes, aunque no se administraron dosis mayores.

Propiedades farmacodinámicas: Los derivados de la cumarina son los antagonistas de la vitamina K. Éstos inhibe la g-carboxilación de ciertas moléculas de ácido glutámico que están localizadas en diversos sitios cerca del extremo terminal tanto de los factores de coagulación II (protrombina), VII, IX y X, como de la proteína C o de su cofactor la proteína S. Esta g-carboxilación tiene un peso significativo en la interacción de los factores de coagulación mencionados anteriormente con los iones de Ca. Sin esta reacción, no puede iniciarse la coagulación sanguínea. Aún no se ha determinado precisamente cómo los derivados de la cumarina evitan que la vitamina K lleve la g-carboxilación de las moléculas de ácido glutámico en estos factores de coagulación.

Dependiendo del tamaño de la dosis inicial, el acenocumarol causa la prolongación del tiempo de tromboplastina dentro de aproximadamente 36-72 horas. Después de la suspensión del medicamento, el tiempo de tromboplastina generalmente se revierte a la normalidad después de unos cuantos días.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al principio activo, derivados similares o a los excipientes. En todos los estado patológicos en donde el riesgo de una hemorragia sea mayor que el beneficio clínico. Embarazo. En pacientes incapaces de cooperar y que no están supervisados (por ejemplo, pacientes seniles sin supervisión, alcohólicos y pacientes con trastornos psiquiátricos). Diátesis hemorrágica o discrasia hemorrágica. Un poco antes o después de una intervención quirúrgica del sistema nerviosos central, así como operaciones oftalmológicas e intervenciones traumatizantes que involucren una exposición extensa de los tejidos. Úlceras pépticas o hemorragia en el tracto gastrointestinal, tracto urogenital, o sistema respiratorio, así como hemorragias cerebrovasculares, pericarditis aguda y efusión

pericárdica y endocarditis infecciosa. Hipertensión severa, lesiones graves de los parénquimas hepático y renal. Actividad fibrinolítica incrementada, encontrada después de operaciones de pulmón, próstata, útero, etc.

PRECAUCIONES GENERALES

Debe darse una estricta supervisión médica en casos en que las condiciones o las enfermedades pueden reducir la unión a proteínas de SINTROM®, por ejemplo: tirotoxicosis, tumores, enfermedades renales, infecciones e inflamación.

Debe tenerse un cuidado particular en pacientes con disfunción hepática, ya que la síntesis de los factores de la coagulación también pueden estar deteriorados o puede haber una disfunción plaquetaria subyacente.

Los trastornos que afectan la absorción gastrointestinal pueden alterar el efecto anticoagulante de SINTROM®.

En casos de falla cardíaca severa, debe adoptarse un programa muy cauteloso de dosis, debido a la activación o la g-carboxilación de los factores de coagulación puede reducirse en presencia de congestión hepática. Sin embargo, con la inversión de la congestión hepática, puede ser necesario elevar la dosis.

Debe ejercerse precaución en pacientes con sospecha o conocimiento de deficiencia de proteína C o deficiencia de proteína S (por ejemplo, sangrado anormal después de un daño). En pacientes ancianos, el medicamento anticoagulante debe monitorearse con especial cuidado.

Durante el tratamiento con anticoagulantes, las inyecciones intramusculares pueden causar hematomas y deben evitarse. Las inyecciones subcutáneas e intravenosas, no llevan a dichas complicaciones.

Debe tenerse un cuidado meticuloso cuando es necesario para acortar el tiempo de tromboplastina para el diagnóstico o intervenciones terapéuticas (por ejemplo, angiografía, punción lumbar, cirugía menor, extracciones dentarias, etc).

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

SINTROM®, como otros derivados de la cumarina, puede estar asociado con malformación congénita del embrión. Por lo tanto, SINTROM® está contraindicado durante el embarazo. Las mujeres con potencial de embarazo deben tomar medidas contraceptivas durante el tratamiento con SINTROM®. SINTROM® pasa a la leche materna de las madres lactantes, pero en cantidades tan pequeñas que no son de esperarse efectos indeseables en el infante. Sin embargo, se le debe dar al infante 1 mg de vitamina K1 por semana como profiláctico.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Frecuencia estimada: Muy raro < 0.01%; raro ³ 0.01% a < 0.1%; poco común ³ 0.1% a < 1%; común ³ 1% a < 10%; muy común ³ 10%. Hemorragia: La hemorragia en diversos

órganos es un efecto colateral común asociado con SINTROM®, su ocurrencia está relacionada a la dosis del fármaco, la edad del paciente y la naturaleza de la enfermedad subyacente (pero no a la duración del tratamiento). Tracto gastrointestinal e hígado: Raro: pérdida del apetito, náusea, vómito. Muy raro: daño hepático. Piel: Raro: reacciones alérgicas en forma de urticaria y otras erupciones cutáneas, así como pérdida reversible del cabello (alopecia). Muy raro: necrosis hemorrágica, asociada generalmente con deficiencia congénita de proteína C o de su cofactor la proteína S, vasculitis.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hay muchas interacciones posibles entre las cumarinas y otros fármacos. Los mecanismos de estas interacciones incluyen trastorno de la absorción, inhibición o inducción del sistema metabolizador de enzimas y disponibilidad reducida de la vitamina K necesaria para la g-carboxilación de los factores del complejo de protrombina. Cualquier forma de terapia puede involucrar el riesgo de una interacción, aunque no todas las interacciones serán significativas.

Por esto, la supervisión cuidadosa es importante y deben realizarse pruebas de coagulación frecuentes (por ejemplo, dos veces a la semana) cuando se prescriba inicialmente cualquier fármaco en combinación con SINTROM® o suspendiendo un fármaco administrado concomitantemente. Los siguientes fármacos pueden potenciar el efecto anticoagulante de SINTROM®:

Alopurinol, esteroides anabólicos, andrógenos, agentes antiarrítmicos (por ejemplo, amiodarone, quinidina), antibióticos (por ejemplo, eritromicina, tetraciclinas, neomicina, cloranfenicol y amoxicilina), ácido clofibrico, así como derivados y análogos estructurales del ácido clofibrico, disulfiram, ácido etacrínico, glucagón, cimetidina, derivados del imidazol (por ejemplo, metronidazol y aun cuando se administre localmente, miconazol), sulfonamidas incluyendo cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprima), sulfonilureas como la tolbutamida y la clorpropamida, hormonas tiroideas (incluyendo la dextrotiroxina), sulfínpirazona, simvastatina y tamoxifeno. Los siguientes fármacos alteran la hemostasis y pueden potenciar la actividad anticoagulante de SINTROM®, y por lo tanto, incrementar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.

La heparina, inhibidores de la agregación plaquetaria como el ácido salicílico y sus derivados (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, ácido paraaminosalicílico, diflunisal), fenilbutazona u otros derivados de la pirazolona (sulfínpirazona), y otros antiinflamatorios no esteroidales.

No se recomienda el uso de SINTROM® junto con estas sustancias. Cuando SINTROM® es prescrito en combinación con estos fármacos, deben llevarse a cabo pruebas de coagulación con más frecuencia.

Los siguientes medicamentos pueden disminuir el efecto anticoagulante de SINTROM®: aminoglutetimida, barbituratos, carbamazepina, colestiramina, griseofulvina, anticonceptivos orales y rifampicina.

Otras interacciones: Durante el tratamiento concomitante con derivados de la hidantoína, puede elevarse la concentración de hidantoína sérica.

SINTROM® puede potencializar el efecto hipoglucémico de los derivados de la sulfonilurea.

Como no pueden predecirse ni la severidad ni las primeras señales de interacciones, los pacientes que toman SINTROM®, especialmente si sufren de disfunción hepática, deben limitar su ingestión de alcohol.

ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Véase Precauciones generales y Dosis y vía de administración.

PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Toxicidad en la reproducción, teratogenicidad: No se realizó ningún experimento en animales con acenocu-marol. Sin embargo, la interferencia placentaria y trasplacentaria con los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K puede dar lugar a anomalías embrionarias o fetales y a hemorragias neonatales tanto en animales como en humanos.

Mutagenicidad: A partir de investigaciones en sistemas celulares bacterianos y de mamíferos in vitro, incluyendo un ensayo de reparación del ADN en hepatocitos, puede concluirse que el acenocumarol y/o sus metabolitos no ejercieron ningún efecto mutagénico.

Un estudio in vitro en linfocitos humanos ha demostrado una leve actividad mutagénica.

Sin embargo, en este experimento las concentraciones efectivas del acenocumarol ³ 188 y ³ 250 µg/ml (con y sin activación metabólica, respectivamente), fueron de 500 a 1,000 veces más elevadas que las concentraciones determinadas en plasma humano después de la medicación con acenocumarol.

Carcinogenicidad: No se realizó ningún estudio de exposición de por vida en animales con acenocumarol.

La cumarina, en dosis que exceden claramente la dosis máxima tolerada (DMT), indujo un incremento en la incidencia de tumores en hígado en ratas, sin impacto en la sobrevivencia. No se registró ninguno de estos hallazgos en ratones. La inducción del hepatoma observada en ratas con anticoagulantes de la clase de la cumarina no indica probablemente un riesgo carcinogénico aumentado en humanos. La hepatotoxicidad de la cumarina y sus derivados en la rata se entiende que está asociada con la inducción enzimática y la vía metabólica de la cumarina y/o sus metabolitos, peculiar para esta especie de roedores.

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

Lineamientos generales: La sensibilidad a los anticoagulantes varía de paciente a paciente y también puede fluctuar en el curso del tratamiento. Por lo tanto, es esencial llevar a cabo pruebas de coagulación de manera regular y ajustar la dosis del paciente con base a esto. Si esto no es posible, no debe utilizarse SINTROM®.

La dosis diaria siempre debe prescribirse como dosis única y tomarse a la misma hora del día.

Para la adaptación de la dosis a diversas condiciones clínicas, véase Precauciones generales e Interacciones medicamentosas y de otro género.

Dosis inicial: Si el tiempo de tromboplastina antes del inicio del tratamiento está dentro del rango normal, se recomienda el siguiente esquema de dosis:

Primer día: 4-12 mg.

Segundo día: de 4-8 mg.

Si el tiempo de tromboplastina inicial es anormal, debe instituirse el tratamiento con precaución.

Terapia de mantenimiento y pruebas de coagulación: La dosis de mantenimiento varía de paciente a paciente y debe determinarse con base en los resultados de las pruebas del tiempo de coagulación sanguínea del paciente. El ajuste exacto de la dosis de mantenimiento individual sólo puede lograrse monitoreando cuidadosamente los valores Quick o los valores de la Relación Normalizada Internacional (INR) a intervalos regulares, por ejemplo, una vez al mes, de manera que la dosis permanezca dentro del rango terapéutico.

Dependiendo del valor Quick (o del valor INR), así como del paciente individual y de la naturaleza de su enfermedad, la dosis de mantenimiento generalmente se encuentra entre 4 y 8 mg diarios.

Antes del inicio del tratamiento y hasta el momento en que el estado de la coagulación esté estabilizado dentro del rango óptimo, debe llevarse a cabo la medición del tiempo de tromboplastina diariamente en el hospital. El intervalo entre las pruebas puede extenderse posteriormente. Se recomienda que las muestras de sangre para las pruebas de laboratorio siempre se tomen a la misma hora del día. La Relación Normalizada Internacional (INR) se introdujo con el propósito de estandarización, y con la ayuda de tromboplastinas estandarizadas se hace posible la comparación internacional.

La INR es la relación del tiempo de protrombina del plasma anticoagulado del paciente con respecto al tiempo de protrombina del plasma normal, utilizando la misma tromboplastina en el mismo sistema de prueba, elevado a la potencia de un valor definido por el índice de Sensibilidad Internacional, el cual es determinado para una tromboplastina de referencia utilizando el procedimiento de la OMS. Mientras más bajo el valor Quick, más alto el tiempo de tromboplastina del paciente y la INR.

Dependiendo del cuadro clínico o la indicación, la intensidad óptima de la anticoagulación o el rango terapéutico que se pretende, generalmente cae entre los valores INR de 2.0 y 4.5. Dentro de este rango, la mayoría de los pacientes tratados no desarrollan ni recurrencia de la trombosis ni cualquier complicación hemorrágica severa.

Después de la suspensión de SINTROM® generalmente no hay peligro de hipercoagulabilidad reactiva y por lo tanto, no es necesario reducir el medicamento cuando se suspende el tratamiento.

Sin embargo, se ha encontrado que en casos extremadamente raros y en ciertos pacientes de alto riesgo (por ejemplo, después de infarto al miocardio) puede ocurrir “hipercoagulabilidad de rebote”. En dichos pacientes, el retiro de la terapia con anticoagulante debe ser gradual.

Uso en niños: La experiencia con anticoagulantes, incluyendo el acenocumarol en niños permanece limitada. Se recomienda precaución y un monitoreo más frecuente del tiempo de protrombina y la INR.

Uso en ancianos: Los pacientes ancianos con terapia con anticoagulantes deben ser monitoreados con especial cuidado.

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Mientras que las dosis únicas, aún si son muy grandes, generalmente no han demostrado ser peligrosas, las manifestaciones clínicas de sobredosis pueden establecerse durante el uso prolongado de dosis diarias mayores de lo que es necesario para el tratamiento.

Señales y síntomas: El resultado y severidad de los síntomas son dependientes de la sensibilidad del individuo a los anticoagulantes orales, la severidad de la sobredosis y la duración del tratamiento. El sangrado es la señal principal de envenenamiento con fármacos anticoagulantes orales. Los síntomas más frecuentes observados son: sangrado cutáneo (80%), hematuria (52%), hematomas, sangrado gastrointestinal, hematemesis, sangrado uterino, epistaxis, sangrado gingival y sangrado dentro de las articulaciones. Las pruebas de laboratorio revelan un valor Quick extremadamente bajo (o un valor alto del INR), prolongación pronunciada del tiempo de recalcificación o tiempo de tromboplastina y g-carboxilación alterada de los factores II, VII, IX y X.

Tratamiento: Si el paciente no ha estado recibiendo anticoagulantes previamente y presenta sobredosis dentro de 1 hora de la ingestión, no está obtundido (sensibilidad embotada) comatoso o convulsionado y no tiene evidencia de sangrado en ningún lado, puede intentarse la emesis con jarabe de ipecacuana y lavado gástrico con un tubo orogástrico de diámetro ancho. El lavado gástrico también puede provocar sangrado. Después del lavado gástrico, puede administrarse carbón activado.

En pacientes que ya estaban anticoagulados, no debe inducirse la emesis. La inversión de la

anticoagulación por medio de vitamina K puede ser peligrosa para pacientes que requieren anticoagulaciones constantes (por ejemplo, para válvulas cardíacas). La colestiramina puede incrementar marcadamente la eliminación del fármaco inhibiendo la circulación entero-hepática.

Medidas de emergencia y de apoyo: En situaciones de emergencia de hemorragia severa, los factores de la coagulación pueden regresarse a la normalidad administrando sangre completa fresca o plasma congelado fresco.

Antídoto: La vitamina K1 (fitomenadiona) puede antagonizar el efecto inhibitorio de SINTROM® sobre la g-carboxilación hepática de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K dentro de 3-5 horas.

En caso de hemorragias clínicamente insignificantes, como un sangrado nasal escaso o pequeños hematomas aislados, es con frecuencia suficiente una reducción temporal de la dosis de SINTROM®.

En casos de hemorragia moderada, dar de 2-5 mg de vitamina K1 por vía oral. Si hay evidencia de anticoagulación significativa, dar de 5-10 mg de vitamina K1 muy lentamente por vía I.V. (a una velocidad que no exceda de 1 mg por minuto).