UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA

EL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO: DIFERENCIAS ENTRE UNA CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN Y LA CONSULTA EXTERNA GENERAL.

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA
DRA. JACQUELINE GAMBOA AGUILAR

INVESTIGADOR PRINCIPAL
DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ

CIUDAD DE MÉXICO A NOVIEMBRE DE 2017

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

TITULO: EL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO: DIFERENCIAS ENTRE UNA CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN Y LA CONSULTA EXTERNA GENERAL.

Hoja de firmas

_____

Dra. Maria Teresa Ramos Cervantes

Encargada de Educación e Investigación en Salud

Del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza U.M.A.E “La Raza”

_____

Dra. Rita Concepción Gutiérrez Hernández

Profesor Titular del Curso de Especialización

En Patología Clínica Del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza U.M.A.E “La Raza”

_____

Dr. Abraham Majluf Cruz

Médico Hematólogo y Director de la Unidad de Investigación

Hospital Regional 1 Dr. Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro

_____

Dra. Jacqueline Gamboa Aguilar

Médico Residente de Tercer Año de la Especialidad

En Patología Clínica Del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza U.M.A.E “La Raza”

Investigador Responsable:

- Dra. Jacqueline Gamboa Aguilar. Médico Residente de Patología Clínica. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. Jacarandas S/N Col. La Raza Del. Azcapotzalco. Ciudad de México Matricula 98368611. Teléfono 9993571675 Correo electrónico: jackieeljuli@gmail.com

Investigador Principal:

- Dr. Abraham Salvador Majluf Cruz. Médico Especialista en Hematología Doctor en Ciencias Médicas Investigador Titular B Unidad de Investigación en Hemostasia y Trombosis. Hospital General Número 1 Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro IMSS. Gabriel Mancera No. 222 entre Romero de Terreros y Nicolás San J Col. Del Valle C.P. 03100 Ciudad de México Teléfono 56395822 Correo electrónico: amajlufc@gmail.com

CONTENIDO

RESUMEN 5
ANTECEDENTES. 7
JUSTIFICACIÓN. 21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. 23
OBJETIVO GENERAL. 23
HIPÓTESIS. 23
PACIENTES Y MÉTODOS..... 24
Diseño del estudio..... 24
Ubicación temporal y espacial. 24
Selección de la muestra. 24
Tamaño..... 24
Grupo de estudio. 24
Criterios de selección de la muestra. 24
Criterios de inclusión..... 24
Criterios de no inclusión..... 25
Criterios de exclusión..... 25
Descripción de variables. 25
Independientes. 25
Dependientes..... 25
Descripción operacional de las variables. 26
Tamaño de la muestra. 26
Procedimiento. 26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO. 28
CONSIDERACIONES ÉTICAS. 28
RESULTADOS. 29
DISCUSIÓN. 33
CONCLUSIONES..... 36
BIBLIOGRAFIA. 37

RESUMEN

Antecedentes: El rango terapéutico óptimo para los antagonistas de la vitamina K (AVKs) varía con la indicación y con las características del paciente. En los pacientes con gran riesgo hemorrágico es prudente sacrificar eficacia por seguridad. Es una medida muy eficiente del control de la calidad del tratamiento anticoagulante con AVKs, se obtiene de cada paciente mediante el cálculo de la fracción del número de INR en rango terapéutico divididos por el número total de INR durante todo el período de estudio.

Material y Métodos: Estudio ambispectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo, de incorporación progresiva que evaluó el TRT de los pacientes bajo tratamiento crónico con AVKs en la clínica de anticoagulación (CA y en la consulta externa general (CEG) del Hospital General Regional Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro.

Resultados: Se recabaron los resultados de 1,000 pacientes atendidos en el HGR Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro del IMSS en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2016 y el 31 de mayo de 2017. El 50% de los pacientes fueron del sexo masculino, la media de edad en años fue de 41.5 años, obtuvimos que del total de pacientes atendidos en la consulta externa general el 77.2% de los pacientes tenías como tratamiento acenocumarina y el 70.2% de los de la clínica de anticoagulación. El 49% de los pacientes de la consulta externa su diagnóstico fue enfermedad tromboembólica venosa, el 9.4% trombosis arterial y el 27.4% fue fibrilación

auricular. De los pacientes atendidos en la clínica de anticoagulación 47.6% fue el diagnóstico principal la enfermedad tromboembólica venosa, el segundo lugar con el 25.8% fue fibrilación auricular. El tiempo en rango terapéutico en la consulta externa general solo fue en el 12%, 4$ en hospitalización mientras que en la clínica de anticoagulación fue del 78%. El porcentaje en tiempo de rango terapéutico deseado en la clínica de anticoagulación fue del 75% mientras que en los servicios de la consulta externa general fue menos del 25%.

Discusión y conclusión: Los datos de este estudio muestran contundentemente y sin lugar a dudas que el TRT que se obtiene en una CA es muy superior al que se logra cuando los pacientes se atienden en la CEG de una unidad. Estos datos nos hacen considerar que la única diferencia entre los grupos está determinada por la calidad de la atención del paciente, exclusivamente. Esto no es del todo inesperado. Desde hace muchos años, los centros médicos más importantes en los países desarrollados manejan a los paciente anticoagulados en CA. El resultado de esta estrategia ha sido simplemente, un aumento del TRT en estos países. La implementación de este tipo de servicios de apoyo clínico en hospitales de segundo y tercer nivel en el IMSS debería ser una estrategia a considerar en el futuro inmediato ya que el uso de tratamiento anticoagulante, fundamentalmente con AVKs es y será, como lo indican las estadísticas, cada vez más requerido en el sistema de salud en México

Palabras clave: Anticoagulación, INR, TRT

ANTECEDENTES

Las trombosis son la causa de muerte más importante en el mundo si se considera que los eventos aterotrombóticos como el infarto agudo de miocardio y el infarto cerebral tienen un componente trombótico en al menos 90 y 66% de los casos, respectivamente (1). Desde 1990, en México, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad vascular cerebral se encuentran entre la segunda y tercera causas de muerte, respectivamente (2). Tan sólo en el año 2012, el total de casos nuevos de enfermedad arterial coronaria fue 58,178 y 39,668 de enfermedad vascular cerebral (3), lo que nos muestra la importancia de su diagnóstico y tratamiento.

El término trombosis fue introducido por el patólogo alemán Virchow en 1856 y se reconocen tres factores para su desarrollo: estasis o disminución de la velocidad del flujo sanguíneo, trastornos de la coagulación y daño de la pared vascular (4). Trombofilia es todo estado patológico en el que existe una predisposición a que se formen trombos. La trombofilia puede ser heredada o adquirida, aguda o crónica o primaria o secundaria (las primeras aquellas en las cuales el problema se encuentra en el mismo sistema de coagulación). El término trombofilia se utilizó por primera vez en 1937 para designar una enfermedad asociada con trombosis venosa (1). La mayor parte de los estados trombofílicos primarios son hereditarios mientras que los secundarios son adquiridos y se desarrollan dentro del marco de una enfermedad o como consecuencia de procedimientos quirúrgicos o médicos. Los estados trombofílicos primarios y secundarios interactúan dinámicamente y es por ello la importancia de establecer el riesgo trombótico individual de cada paciente.

Entre las trombofilias hereditarias más frecuentes se encuentran las deficiencias de las proteínas C, S y antitrombina, la mutación Leiden del factor V y las mutaciones

20210 del gen de la protrombina y de las enzimas cistationina β- sintasa y metilen tetrahidrofolato reductasa. Las trombofilias hereditarias aparecen hasta en 64% de los pacientes de menos de 45 años de edad que sufren una trombosis. Las trombofilias adquiridas aparecen como consecuencia de diversas causas como edad, obesidad o inmovilización. También aparecen como resultado de cirugía o procedimientos invasivos, traumatismos, embarazo o puerperio, cáncer, uso de medicamentos hormonales o el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, entre otros.

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETV) comprende dos enfermedades que antes separábamos clínicamente, la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP). La TVP es la formación de un trombo en el sistema venoso profundo de los miembros inferiores o superiores. La TEP es la oclusión de una o varias arterias pulmonares por un émbolo que se origina casi siempre de una TVP, razón por lo que a estas patologías se les denomina en conjunto ETV. Existen factores de riesgo que elevan la posibilidad de sufrir una ETV y dentro de estos la edad es importante (aumenta el riesgo 20 veces de los 20 a los 80 años de edad). En el paciente con cáncer el riesgo es multifactorial ya que se asocia a un estado trombofílico basal y porque la radioterapia, la quimioterapia, la cirugía y el uso de catéteres, aumentan el riesgo de ETV. Otros factores de riesgo son el síndrome anticuerpos antifosfolípidos, los estados con parálisis motoras, el síndrome nefrótico, la enfermedad inflamatoria intestinal y la diálisis crónica. Por otra parte, la TVP ocurre entre 24 y 25% de los pacientes con infarto agudo de miocardio o con enfermedad vascular cerebral. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica tienen mayor

riesgo de ETV y TEP. Por todo esto y ante la frecuencia creciente de la morbimortalidad de los estados trombofílicos, debe insistirse en la importancia de la identificación oportuna de las oclusiones vasculares trombóticas para aplicar mejores criterios clínicos, métodos diagnósticos y decisiones terapéuticas que permitan un tratamiento antitrombótico oportuno, pertinente, efectivo y seguro.

Las guías 2016 del American College 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 en pacientes que tienen 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)

Fueron descubiertos en 1921 en relación con una enfermedad hemorrágica del ganado vacuno tras la ingesta de trébol dulce fermentado (Sweet Clover), por lo que también se le conocía 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 al agente hemorrágico como la bis-hidroxicumarina o dicumarol. En 1939, se aislaron los primeros cristales de material activo que se identificaron químicamente como 3,3-metilen-bis, 4-hidroxicumarina. En 1944, el análogo sintético warfarina fue preparado por Ikawa, recibiendo su nombre del titular de la patente: Wisconsin Alumni Research Fondation y del sufijo arina de cumarina (6).

A partir de entonces, los AVKs comenzaron a utilizarse en el tratamiento de la trombosis pero no fue hasta 1951 cuando su uso se generalizó ya que un marinero sobrevivió a un intento de suicidio tras ingerir dosis altas de este fármaco. Los AVKs pueden dividirse 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 por la duración de su efecto. La acenocumarina tiene una vida media más corta, puede indicarse en una o dos dosis al día y su efecto se neutraliza más rápidamente que los anticoagulantes de vida media más larga. La warfarina tiene una acción más prolongada y es el único utilizado en los Estados Unidos de Norteamérica.

- Mecanismo de acción

Los AVKs interfieren con el metabolismo de la vitamina K (VK) 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 VK dependientes (II, VII, IX, X y las proteínas anticoagulantes C y S). Estas reacciones tienen lugar en el hígado. Esta reacción es catalizada por una carboxilasa que transforma a la VK en su forma

epóxido (Figura 1). Éste, para ser reutilizado en el proceso de carboxilación, debe transformarse primero en quinona por la enzima epóxido reductasa y luego en hidroxiquinona por la enzima quinona-reductasa. El uso de un AVK impide que se recupere la VK para que participe en más ciclos de carboxilación del ácido glutámico. Los AVKs son hidrófobos, se administran por vía oral, se absorben en el estómago en la primera porción del intestino delgado y pasan a la sangre donde se unen a proteínas plasmáticas. Su absorción es incompleta y varía de un individuo a otro (7). La porción que circula libre en el plasma se une a un receptor de la membrana del hepatocito para entrar al hígado donde ejerce su efecto anticoagulante. Se unen reversiblemente a la albumina y llegan a su nivel máximo en sangre entre 90-120 minutos luego de una dosis oral. Se metabolizan por enzimas del retículo endoplásmico del hepatocito donde las monoxidasas y las conjugasas generan metabolitos inactivos solubles en agua que se excretan en las heces mientras que una proporción se une a la albumina para luego ser filtrada por los riñones (8,9).

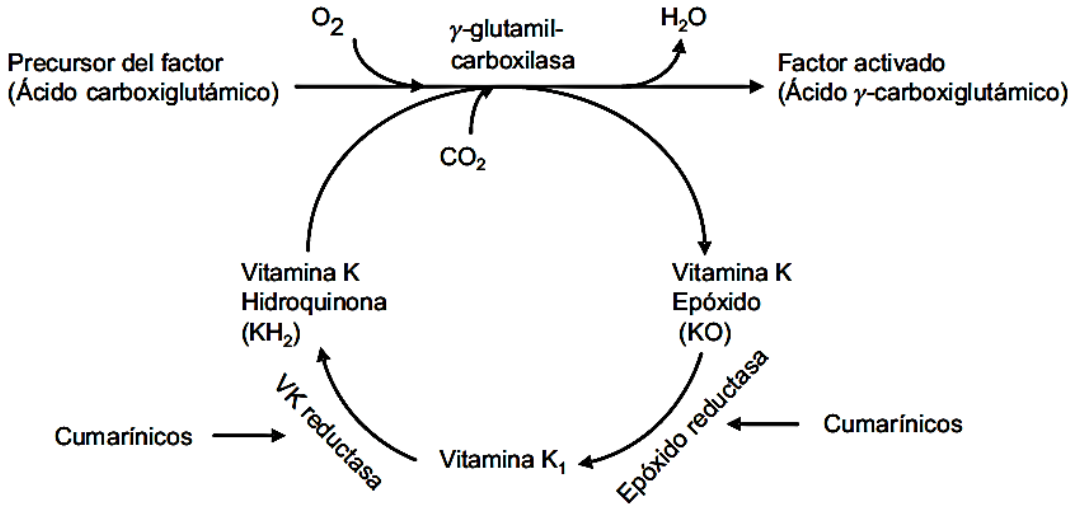

Figura 1. Fisiología de la VK

Interacciones con otros fármacos y alimentos. El paciente anticoagulado es tratado, generalmente, con una polifarmacia. Noventa por ciento son cardiópatas y 70% son de edad avanzada. La incidencia de las interacciones es proporcional al número de fármacos ingeridos lo cual modifica la farmacocinética del anticoagulante y hace impredecible su respuesta. La incidencia de interacción es 7% cuando el paciente lleva asociados 5 a 10 fármacos y 40% si se asocian más de 10 fármacos (Tabla 1).

Tabla 1. Interacciones de los AVKs con fármacos y alimentos.

GRUPO	POTENCIADORES	INHIBIDORES
Sistema digestivo	Antiácidos con magnesio, ranitidina, omeprazol, laxantes con parafina líquida	Sucralfato
Cardiovascular	Amiodarona, quinidina, dipiridamol, tioclopidina, 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 cloral, clorpromazina, dextropopoxifeno, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antiserotonínicos	Barbitúricos, haloperidol, carbamazepina, fenitoína, primidona
Endócrinológico	Esteroides, anabólicos, clopropamida, tolbutamida, tiroxina, glucagón, danazol	
Antiinfecciosos	Clotrimazol, cefalosporinas, aminoglucósidos, eritromicina,	Rifampicina, griseovulvina

	clindamicina, isoniacida, ketoconazol, fluconazol, ácido nalidíxico, penicilina G altas dosis, ampicilina, quinina, sulfonamidas, tetraciclinas, cloramfenicol, metronidazol, quinolonas, neomicina	
Aparato locomotor	AAS y salicilatos, fenilbutazona, diflunisal, fenoprofén, flurbiprofén, ácido flufenámico, ácido mefenámico, indometacina, ketoprofén, naproxeno, piroxicam, sulindaco, dipirona, alopurinol	
Inmunosupresores	Ciclofosfamida, mercaptopurina, metotrexate, tamoxifén	Ciclosporina A, aminoglutemida.
Otros	Uricosúricos, alcohol, disulfiram, dosis altas de vitamina E, vacuna antigripal	Difenhidramina, broncodilatadores. coenzima Q10, ginseng
Alimentos	Ajo, vitamina E, ginkgo	Aguacate, brócoli, col, lechuga, espinacas, rábanos, alimentación enteral con contenido alto de vitamina K

- Aplicaciones clínicas de los AVKs

El rango terapéutico óptimo para los AVK varía con la indicación y con 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 = 2.0-3.0) disminuyen el riesgo hemorrágico significativamente sin disminuir la eficacia (8). El tratamiento con dosis fijas de AVK independientemente del INR es menos efectivo que las dosis ajustadas en pacientes de riesgo moderado y alto. Para manejar el INR en el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, la evidencia muestra que la mejor intensidad del AVK va de 2.5 a 3.5 aunque el dato no ha sido siempre reproducido.

- Complicaciones asociadas al uso de los AVKs

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

Entre otros efectos adversos se encuentran la necrosis cutánea la cual se observa luego de algunos días de iniciada la terapia y que se caracteriza por trombosis extensa de las vénulas y capilares de la grasa subcutánea. Se asocia con deficiencia de proteína C o S pero también aparece en sujetos no deficientes. Otras complicaciones menos frecuentes son osteoporosis y embriopatía 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 requería de un control 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 VK dependientes, además de ser sencilla y reproducible. El TP consiste en añadir una mezcla de cloruro de calcio y tromboplastina a plasma citratado y medir el tiempo que tarda en formarse el coágulo (10). 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. Se han empleado múltiples variaciones del para monitorear el efecto de los AVKs: 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 fue útil debido, principalmente, a las diferencias en la sensibilidad de las tromboplastinas empleadas en el TP. Como resultado de estas diferencias, actualmente se utiliza el INR para el control más efectivo de estos fármacos. El INR se basa en el valor estandarizado de la tromboplastina empleada la cual tiene como estándar una tromboplastina de referencia internacional creada por la OMS y cuyo valor se denomina ISI (Índice de Sensibilidad Internacional). En 1967 se propuso un modelo basado en la regresión lineal entre razones TP paciente/TP control. Más tarde, se estableció un modelo basado en la regresión lineal de los logaritmos de los TP en segundos (11). Al enfrentar la preparación de tromboplastina de referencia a la del trabajo, la sensibilidad de esta última queda determinada por la pendiente de regresión a la que se le llamó ISI (12). Elevando la razón paciente/control al valor del ISI, se halló la razón teórica que se hubiera obtenido

de obtener la evaluación del TP con la preparación de referencia. A este valor se le denomina Razón Internacional Estandarizada (INR), el cual constituye la forma correcta de informar el resultado del TP cuando se trata del control del tratamiento con AVKs de acuerdo al Comité Internacional de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. En 1977, esta organización produjo y designó a un grupo de tromboplastinas obtenidas de cerebro humano como la preparación de referencia internacional. 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:

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

A pesar de que el rango terapéutico para el CTP varía según la técnica empleada para realizar el TP, este rango no varía si el sujeto se vigila con base en el INR. Por esta razón, además de informar el TP en segundos, es necesario que el informe contenga el 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 (13).

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 intentó hacer que el INR fuera una medida de evaluación de la función hepática, sin embargo, esto no ha sido aceptado. El INR no debe emplearse para la evaluación de pacientes con otras enfermedades que cursan con prolongación del TP.

El efecto sobre el TP luego del inicio de los AVKs 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 debe ir precedido siempre de heparina, es decir, se debe establecer un periodo de transición en el cual 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 que se obtiene el INR deseado, al menos por 2 mediciones consecutivas con 24 horas de diferencia; en este momento se puede suspender el manejo con heparina. A partir de entonces, el TP se solicita 2 o 3 veces por semana por 1 o 2 semanas dependiendo del valor del INR. En el paciente no hospitalizado, el monitoreo inicial se puede hacer más esporádicamente hasta lograr la intensidad deseada. 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 (14,15).

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. La frecuencia con que aparecen tanto los eventos trombóticos como hemorrágicos disminuyen casi 40% cuando el paciente es controlado en una clínica con las características antes mencionadas (16), lo que se traduce en un ahorro significativo para las instituciones y para 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 elegir la intensidad de anticoagulación ideal y mantener al paciente dentro del rango terapéutico. Un nivel bajo de intensidad de anticoagulación se relaciona directamente con un aumento de las complicaciones tromboembólicas (marcador de eficacia), mientras que un nivel alto se asocia con hemorragia (marcador de seguridad).

El manejo del paciente con INR fuera del rango terapéutico es controversial. Si la desviación del INR es mínima, un simple ajuste de la dosis del 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 aumenta la frecuencia del monitoreo (17). Si existe riesgo o presencia de hemorragia se administra vitamina K por vía oral o parenteral (para el manejo no urgente), o plasma fresco congelado o factor VII recombinante (en caso de una urgencia). 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 aumentarse en una o dos semanas hasta obtener el INR deseado.

En un estudio previo realizado en una Unidad Médica de alta Especialidad del IMSS, se observó que, al comparar el total de las medias de TRT, asignando un rango terapéutico de 2.0-3.0 se encontraron datos alarmantes ya que en 2014 el TRT fue de sólo 19% y en 2011 fue de 30.5%. Meta-análisis publicados recientemente informan que el TRT se sitúa entre 60-65% a nivel mundial aunque existen descripciones tan bajas como 29%; aun así el TRT en este hospital en México se sitúa 10% más abajo de este que es uno de los peores TRTs descritos en la literatura. Particularmente, para el grupo de pacientes en los que se requería un rango terapéutico entre 2.0-3.0, el TRT encontrado fue de sólo 30.88% aunque para el grupo de pacientes con requerimiento de INR entre 3.5 y 4.5 (prótesis valvulares), el TRT fue de sólo 9.1%. Estos resultados se traducen seguramente en un aumento de la morbimortalidad relacionada a los AVKs, a un aumento en el número de hospitalizaciones, medicamentos, recursos médicos y, ocasionalmente, incapacidades laborales. Por otra parte, los TRTs más altos se encontraron en pacientes a cuales se les solicitaron 3 a 4 tomas de INR para el estudio 2014 no así en la muestra del 2011 donde se encontró TRT mayor en pacientes a los que sólo se les solicitó una muestra de INR.

Varios estudios indican una asociación entre el TRT bajo y aumento de las tasas de eventos vasculares. En el estudio referido anteriormente en México, se encontró que en el 2011 el INR <2.0 estuvo presente en 49.4% de los enfermos mientras que en 2014, este porcentaje fue de 61.3%. Esto representa un riesgo muy elevado en los pacientes con fibrilación auricular ya que, además de la edad la cual es mayor de 60 años en la mayoría de los casos, un INR de 1.7 aumenta el riesgo de EVC dos veces más que con un INR de 2.0 y 3.3 veces más que con un INR de 3.3.

- El tiempo en rango terapéutico

La fibrilación auricular es la arritmia cardíaca sostenida más frecuente y es un factor de riesgo importante para el desarrollo de episodios tromboembólicos (18). Para reducir este riesgo, sin aumentar de forma importante los episodios hemorrágicos, los pacientes fueron y son tratados con un AVK y deben tener un rango terapéutico estrecho, teniendo en cuenta que valores de INR >3 aumentan el riesgo hemorrágico y que valores de INR <2 aumentan el riesgo de episodio embólico, fundamentalmente, de enfermedad vascular cerebral isquémica (19,20). El porcentaje de un periodo específico en el cual el INR se mantiene entre 2 y 3 es lo que se conoce como TRT (21-24). El TRT, una medida muy eficiente del control de la calidad del tratamiento anticoagulante con AVKs, se obtiene de cada paciente mediante el cálculo de la fracción del número de INR en rango terapéutico divididos por el número total de INR durante todo el período de estudio (17).

JUSTIFICACIÓN

Los anticoagulantes se consideran, junto a la insulina, medicamentos de los que más eventos adversos se informaron en salas de emergencia de los Estados Unidos de Norteamérica durante la primera década del Siglo XXI. Entre enero de 2004 y diciembre de 2005, en una muestra representativa de todos los hospitales de Estados Unidos y sus territorios, warfarina o insulina estuvieron implicadas en 1 de cada 7 eventos adversos en salas de emergencia (14.1%) y en más de 25% de las hospitalizaciones por eventos adversos. También en ese país, unos años antes, se les asoció a casi 70% de los casos de sobredosis no intencional y al 33% de todos los eventos adversos por medicamentos en mayores de 50 años (26). La frecuencia de presentación de hemorragias durante el tiempo en que se usan los AVKs puede ir desde 1.7% a 3.4%, aunque otros autores han reportado cifras aún más altas, de hasta 16-17% (14,27). Más aún, los estudios que revisan causas de ingreso a hospitales, consistentemente mencionan a los anticoagulantes orales y a los antiagregantes plaquetarios como los medicamentos más relacionados con hemorragias (28,29). A pesar de que está bien fundamentada la utilidad de los antagonistas de vitamina K en la prevención y tratamiento de padecimientos en los que ocurren trombosis, la presentación de hemorragias suele ser una de las razones por las que los anticoagulantes se subutilizan (30).

El equilibrio adecuado entre el nivel de anticoagulación que previene la formación de trombos y aquel en el que existe el riesgo de presentación de hemorragias, exige un buen control del nivel de anticoagulación. Esto requiere que en los pacientes se ajuste la dosis del anticoagulante para mantener al paciente en el mejor rango posible de su efecto terapéutico. La variabilidad de las dosis que requieren los

pacientes se atribuye, entre otras causas, a la farmacología de los medicamentos, indicaciones, susceptibilidad de cada individuo, dieta y la administración de otros medicamentos. Todo esto hace que el control del tratamiento anticoagulante con AVKs sea bastante complejo en algunos pacientes (14,15).

Por lo anterior, es muy importante conocer el nivel calidad de la anticoagulación de un hospital. Hoy se sugiere que, preferentemente, el manejo de los pacientes debiera hacerse en clínicas de coagulación específicamente diseñadas para llevar un mejor control de la calidad del anticoagulante. En el HGR CMSN se tiene la oportunidad única de comparar la calidad de los resultados de una clínica de anticoagulación vs. los de la consulta externa general, algo que muy pocos hospitales pueden hacer dentro y fuera del IMSS.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿El TRT que se logra en una clínica de anticoagulación es mejor que en los servicios de consulta externa general?

OBJETIVO GENERAL

1. Saber si el TRT que se logra en una clínica de anticoagulación es mejor que en los servicios de consulta externa general.

HIPÓTESIS

1. El TRT que se logra en una clínica de anticoagulación es significativamente mejor que en los servicios de consulta externa general.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio ambispectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo, de incorporación progresiva que evaluó el TRT de los pacientes bajo tratamiento crónico con AVKs en la clínica de anticoagulación (CA) y en la consulta externa general (CEG) del HGR CMSN.

Ubicación temporal y espacial

El estudio se llevó a cabo entre el 1 de julio al 31 de mayo de 2017 en la Consulta Externa del HGR CMSN.

Selección de la muestra.

Tamaño

Se incluyeron a todos los pacientes que recibieron algún esquema de tratamiento a base de AVKs.

Grupo de estudio

Grupo A. Pacientes bajo tratamiento con AVKs en la CEG del HGR CMSN.

Grupo B. Pacientes bajo tratamiento con AVKs en la CA del HGR CMSN.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión

Hombres o mujeres mayores de 16 años de edad y bajo tratamiento a base de AVKs. De cada paciente se obtuvo la indicación para el uso de AVKs para establecer el INR apropiado de cada paciente.

Criterios de no inclusión

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

Criterios de exclusión

Pacientes con información incompleta. Ausencia de resultados del INR. Pacientes con interrupciones parciales o definitivas del tratamiento con AVKs.

Descripción de variables

Independientes

a. Uso de AVKs. Uso de un AVK en una intensidad de anticoagulación que se limitó por el diagnóstico clínico del paciente. Esta intensidad de anticoagulación puede ser: INR = 2.0-3.0 o b. INR = 3.5-4.5.

Dependientes

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

Expresado en una escala cuantitativa ordinal: % de TRT.

Descripción operacional de las variables

a. Uso de AVKs. Uso de un AVK en una intensidad de anticoagulación que fue determinada por el diagnóstico clínico del paciente: a. INR entre 2.0-3.0; b. INR entre 3.5-4.5. Evaluado en una escala cualitativa nominal: si, no.

Tamaño de la muestra

Este fue un estudio de incorporación por conveniencia. Se incluyeron a la mayor cantidad posible de pacientes candidatos. Se esperaba recabar un mínimo de 500 pacientes en los dos grupos de tratamiento y así se obtuvo.

Procedimiento

Durante el periodo antes mencionado, se incluyeron todos los pacientes bajo tratamiento anticoagulante a base de AVKs, independientemente de la indicación para emplear dichos agentes. Del expediente de cada paciente se obtuvieron sus datos generales: edad, sexo, indicación para el uso de anticoagulación y tipo de AVK.

Por otra parte, cada paciente fue evaluado en base al tipo de indicación del tratamiento con AVK en uno de dos grupos: INR entre 2.0 y 3.0 e INR entre 3.5 y

4.5. Los resultados de cada punto del seguimiento se catalogaron de la siguiente manera de acuerdo a la intensidad de anticoagulación requerida en cada grupo de trabajo: a. Por debajo del rango terapéutico (INR <2.0 o < 3.5); b. En rango terapéutico (INR entre 2.0 y 3.0 o entre 3.5. y 4.5); y c. Por arriba del rango terapéutico (INR >3.0 o >4.5).

El TRT se estableció de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$TRT = \frac{\text{Número de INRs en rango terapéutico}}{\text{Número total de INRs evaluados en el tiempo de observación}}$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de las características generales de los grupos se empleó estadística descriptiva. Para analizar los TRT entre los dos grupos de estudio se empleó también una prueba de T de student. Los resultados fueron significativos si $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este es un estudio fue de un riesgo mínimo ya que sólo requirió el análisis de los datos del expediente clínico y de los resultados del INR de laboratorio. Sin embargo, el proyecto fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del HGR CMSN. Se siguieron 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

Se recabaron los resultados de 1,000 pacientes atendidos en el HGR Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro del IMSS en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2016 y el 31 de mayo de 2017. Las características generales de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Características generales de los pacientes.

	CEG (n = 500)	**CA (n = 500)**	**P**
Sexo (mujer/hombre)	250 / 250	250 / 250	NS
Edad (años) (mediana, rangos)	41.2 (16-88)	41.5 (16-70)	NS
Tipo de AVK (n, %)			
Acenocumarina	386 (77.2)	351 (70.2)	NS
Warfarina	114 (22.8)	149 (29.8)	NS
Diagnóstico (n, %)			
ETV	245 (49.0)	238 (47.6)	NS
TA	47 (9.4)	57 (11.4)	NS
FA	137 (27.4)	129 (25.8)	NS
VMC	71 (14.2)	76 (15.2)	NS

CEG: consulta externa general; CA: clínica de anticoagulación; AVK: antagonista de la vitamina K; ETV: enfermedad tromboembólica venosa; TA: trombosis arterial; FA: fibrilación auricular.

Como se puede apreciar, los resultados fueron similares en términos de las variables generales analizadas en ambos grupos. Es decir, no se tuvieron que hacer ajustes derivados de diferencias significativas en las principales variables confusoras.

Los datos acerca de los INR obtenidos tanto en la CEG como en la CA del HGR CMSN se muestran en las Figuras 1. La Figura 1 muestra los datos obtenidos cuando los pacientes debían encontrase en un INR entre 2.0 y 3.0. La Figura 2, muestra los datos obtenidos cuando los pacientes debían encontrarse con un INR entre 3.5 y 4.5 de acuerdo a la patología de base del paciente.

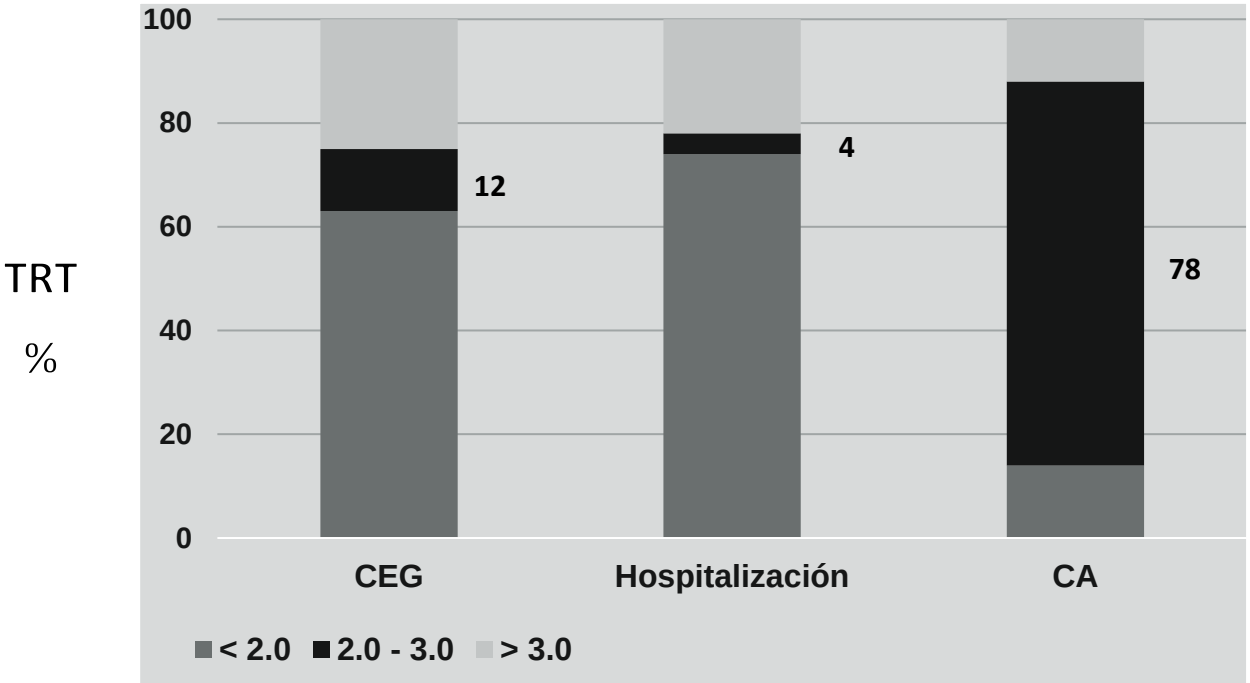

Figura 1. Resultados del análisis de los Tiempos en Rango Terapéutico (TRT), cuando el objetivo de la anticoagulación con AVK era con un INR entre 2.0 y 3.0. Los números al lado de las barras negras representan los porcentajes del TRT. Los

resultados denominados “hospitalización” complementan el 100% de pacientes del grupo CEG.

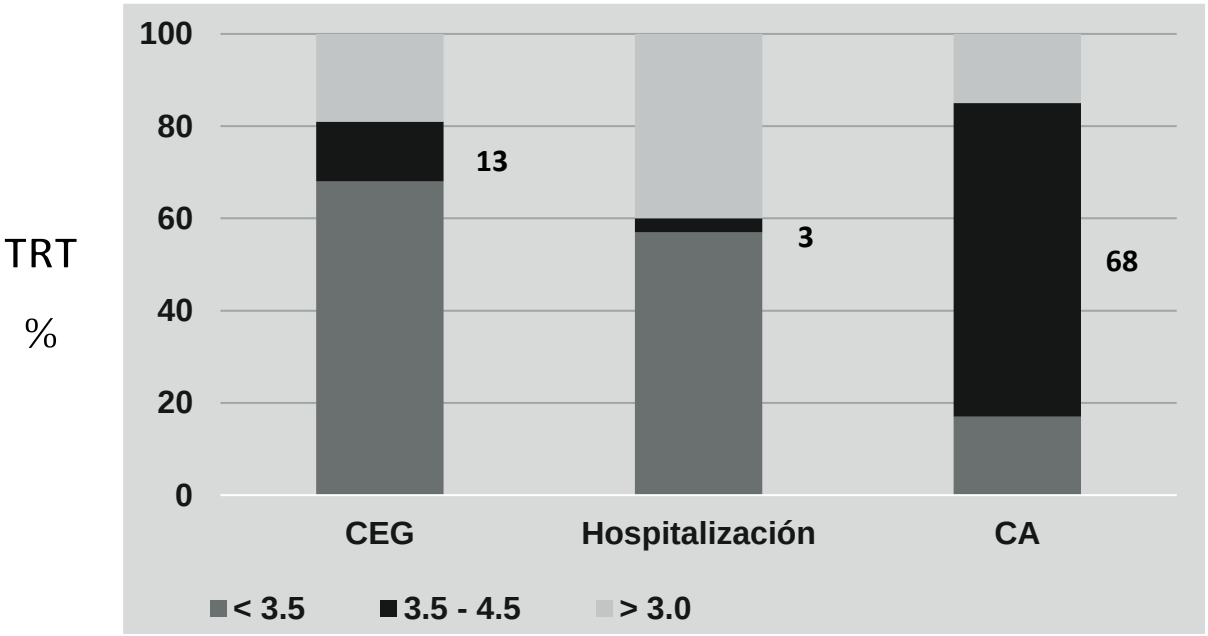

Figura 2. Resultados del análisis de los Tiempos en Rango Terapéutico (TRT), cuando el objetivo de la anticoagulación con AVK era con un INR entre 3.5 y 4.5. Los números al lado de las barras negras representan los porcentajes del TRT. Los resultados denominados “hospitalización” complementan el 100% de pacientes del grupo CEG.

Como puede apreciarse en las dos figuras precedentes, el TRT entre los grupos de estudio fue abrumadoramente mayor para la CA. El análisis estadístico ni siquiera fue necesario realizarlo en este caso. Por otra parte, en un ejercicio más, se analizaron los resultados obtenidos en el grupo CEG pero agrupados por servicio clínico (Figura 3). En esta Figura, los resultados se agrupan ya no por intensidades

deseadas de INR (2.0 a 3.0 o 3.5 a 4.5), sino por eficiencia del tratamiento. Es decir, se muestran los datos globales del TRT alineados por INR alto, deseado o bajo y su impacto en el TRT.

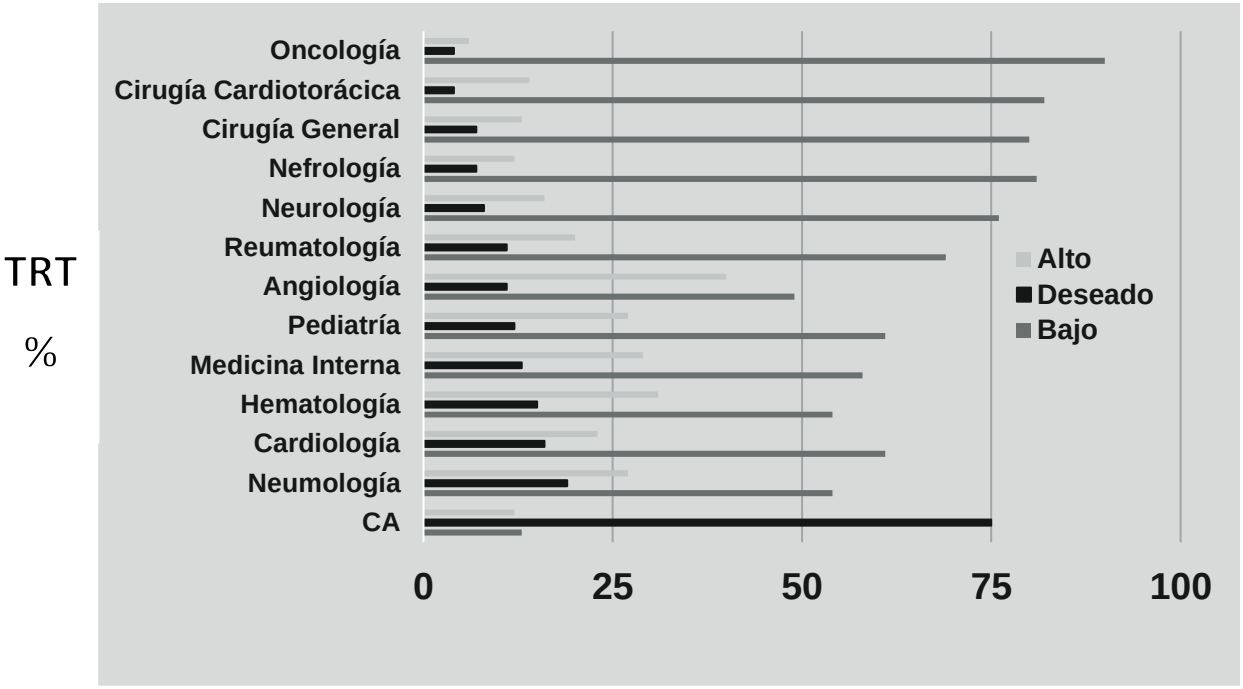

Figura 3. Conglomerado de datos del TRT cuando se comparan los diferentes servicios clínicos incluidos como Consulta Externa General en comparación con una CA.

DISCUSIÓN

El uso de fármacos antitrombóticos se vuelve cada vez más necesario en la medicina actual. Los antitrombóticos son un grupo de medicamentos que están formados por tres grupos de fármacos: antiplaquetarios, fibrinolíticos y anticoagulantes. Dentro de estos últimos, los más usados para el tratamiento a largo plazo de los enfermos son los AVKs. Aunque de gran utilidad, estos medicamentos han tenido siempre múltiples inconvenientes: poco apego por parte del paciente, interacciones medicamentosas importantes y frecuentes, necesidad de una dieta estricta y de llevar un monitoreo de su efecto en el laboratorio clínico. En relación a esto último, el TP y su derivación matemática, el INR, han sido las piedras angulares del control terapéutico de estos fármacos. Ya que la anticoagulación oral con AVKs es el tratamiento más eficaz y con el mejor costo/beneficio para prevenir, por ejemplo, la enfermedad vascular cerebral en pacientes con fibrilación auricular y con estados protrombóticos en general, es menester mencionar que la respuesta individual, la variación interindividual con AVKs requiere ajuste de la dosis con INR en el curso del efecto biológico. Así, establecer un esquema de anticoagulación adecuado en los pacientes es crucial para el buen tratamiento y pronóstico del paciente.

Hace algunos años se propuso al TRT como una herramienta eficaz para evaluar, no al paciente en particular (ya que este objetico lo cumple a la perfección el INR), sino la calidad de la anticoagulación que se lleva a cabo en una unidad médica. Este método de evaluación de la calidad de la anticoagulación nos permite tener una visión panorámica de cómo se hacen las cosas en un servicio clínico, en una clínica de anticoagulación, en un hospital, en un sistema de salud o, incluso, en un país. A

pesar de esto, en México, esta estrategia de control de la calidad nunca se ha llevado a cabo formalmente.

¿Porque es importante llevar a cabo la evaluación del INR? En un estudio realizado en 2011 sobre el monitoreo de los AVKs en pacientes de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS, se encontraron niveles subóptimos de anticoagulación en 49.4% de los pacientes lo cual condiciona la aparición de nuevos eventos trombóticos pero también de eventos hemorrágicos ya que 20.1% de los enfermos se encontraban por encima del rango terapéutico deseado. Un nivel inadecuado de anticoagulación condiciona al paciente a más complicaciones y mayores estancias intrahospitalarias y, con ello, mayor riesgo de infecciones y uso de medicamentos que interfieren con la anticoagulación. Al final, todo se traduce en mayor costo de la atención de los enfermos.

Los datos de este estudio muestran contundentemente y sin lugar a dudas que el TRT que se obtiene en una CA es muy superior al que se logra cuando los pacientes se atienden en la CEG de una unidad. Estos resultados se obtuvieron aun cuando las características generales de los pacientes estudiados fueron similares. Es decir, no hubo diferencias significativas en términos de las variables que tradicionalmente se han asociado con peores resultados en los enfermos: edad y sexo. Tampoco encontramos diferencias en términos del porcentaje de pacientes que recibían AVKs por diagnósticos específicos, es decir, ni la edad, ni el género ni la indicación para recibir un tratamiento con AVKs modificó los resultados del estudio Más aún, ni siquiera el uso de acenocumarina o warfarina, un factor que ha recibido gran atención en México (se suponía que la anticoagulación con warfarina era mejor que con acenocumarina), influyó en los resultados. Para finalizar, baste recalcar que los

resultados no fueron significativamente diferentes en la CEG independientemente del servicio clínico evaluado en nuestro estudio.

Tomados en conjunto, estos datos nos hacen considerar que la única diferencia entre los grupos está determinada por la calidad de la atención del paciente, exclusivamente. Esto no es del todo inesperado. Desde hace muchos años, los centros médicos más importantes en los países desarrollados manejan a los paciente anticoagulados en CA. El resultado de esta estrategia ha sido simplemente, un aumento del TRT en estos países. Desafortunadamente, en México, la cantidad de unidades médicas de segundo o tercer nivel que cuentan con este recurso es ínfima. Consideramos que al demostrar la utilidad y beneficio de una CA en una experiencia mexicana debería alentar a la generación de este tipo de servicios en el IMSS al menos en las unidades de segundo y tercer nivel. Esto, indiscutiblemente redundaría en una mejor atención del derechohabiente y, por supuesto, en una disminución de los costos económicos generados por nuevos eventos trombóticos (cuando los niveles de anticoagulación son bajos) o por episodios hemorrágicos (cuando la anticoagulación está elevada).

CONCLUSIONES

El TRT, una medida de la calidad de la anticoagulación a base de AVKs, es significativamente superior cuando el tratamiento de los pacientes se lleva a cabo en una CA en comparación con servicios aislados en la CEG. La implementación de este tipo de servicios de apoyo clínico en hospitales de segundo y tercer nivel en el IMSS debería ser una estrategia a considerar en el futuro inmediato ya que el uso de tratamiento anticoagulante, fundamentalmente con AVKs es y será, como lo indican las estadísticas, cada vez más requerido en el sistema de salud en México.

BIBLIOGRAFIA

1. Majluf C, Pérez R, Hematología Básica. 2ª Editorial Garmarte, México, D. F. 2011;597.

2. Secretaria de Salud. Sinais.salud.gob.mx/ mortalidad/ index.html

3. Secretaria de Salud. Epidemiologia.salud.gob. mx/ anuario/html/anuarios

4. Dalen JE. Pulmonary embolism: What have learned since Virchow? Chest 2002;122:1440-56.

5. Tapson, VF, Decousus, H, Pini, M, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill hospitalized medical patients: findings from the International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism. Chest 2012;132:936-45.

6. Fernández MA. El paciente anticoagulado y el médico de atención primaria. En: Lizárraga, BA. Anticoagulación. Editorial Nueva Era, Tercera Edición, Barcelona, España, 1999;14-8.

7. Scazziota A. Anticoagulantes orales. Rev Iberoam Tromb Hemostasia 1996;9:193-9.

8. Fiore L, Deykin D. Anticoaglant therapy. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Eds. Williams Hematology, 5th Ed. New York, 1995;1562- 84.

9. 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. Chest 1998;114:445S-69S.

10. Preston FE. Quality control and oral anticoagulation. Thromb Haemostas 1995;74:515-20.

11. Kirwood TB. Calibration of reference tromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. Thromb Haemostas 1983;49:238-45.

12. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141;e576S-e600S.

13. Sansores-García, L, Majluf-Cruz, A, Vargas-Vorackova, F, Labardini-Méndez, J. El coeficiente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. Rev Invest Clin 1993;45:463-7.

14. 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 (9th edition). Chest 2012;141:160S-198S.

15. Schulman S, Beyth R, Kearon C, Levine M. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 9th Ed. Chest 2008;133:257-298.

16. Chiquete E, Amato M, Bussey H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. Arch Intern Med 1998; Aug 10-24;158(15):1641-7.

17. Ageno W, Callus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek E, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9Th Ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e44S-e88S.

18. 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.

19. Despotis, GJ, Santoro, SA, Spitznagel, E, et al. Prospective evaluation and clinical utility of on-site monitoring of coagulation in patients undergoing cardiac operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107(1):271-279.

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 star adventageous? Ann Thorac Surger. 2001;72:44-48.

22. Zucker, M, Johari, V, Bush, V, Rao, S. Chapter 4: Coagulation. In: NACB, ed. Evidence-based practice for Point-of-care testing. Washington: AACC Press; 2006:21-29.

23. Leichsenring, I, Plesch, W, Unkrig, V, et al. 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.

24. 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.

25. Plesch, W, Wolf, T, Breitenbeck, N, et al. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. Thrombosis research. 2008;123(2):381-389.

26. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. A prevalent adverse effect resulting in regulatory action. Arch Intern Med 2007;167:1414-9.

27. Levine MN, Raskob G, Landefeld CS, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Chest 2001;119(suppl 1):108S-121S

28. Howard RL. Which drugs cause preventable admissions to hospital? A systematic review. Br J Clin Pharmacol 2006;63:136-47.

29. Kongaew C. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother 2008;42:1017-25.

30. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, Laupacis A, Lindsay P, Tu J, Silver FL, Kapral M. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke 2009;40:235-40.