



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA "DR. LUIS MÉNDEZ"

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN MÉDICA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

EVALUACIÓN DEL SISTEMA DE MONITOREO DE LA ANTICOAGULACIÓN ORAL CON ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K, VALORADA POR INR CON EQUIPO POINT-OF-CARE, EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS.

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN MEDICINA
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

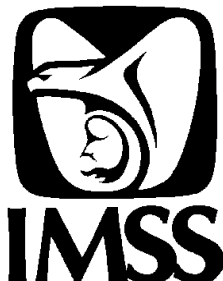
DR. MIGUEL ANGEL SOSA VELÁZQUEZ

ASESORA: DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES

CO-ASESORES: DR. ABRAHAM MAJLUF CRUZ

DRA. GUADALUPE SOUTO ROSILLO

M. EN C. MANUEL MORENO HERNÁNDEZ



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

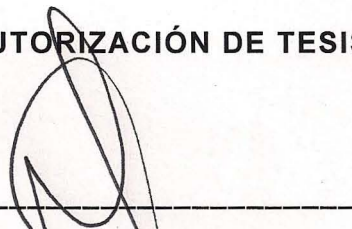
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología "Dr. Luis Méndez"

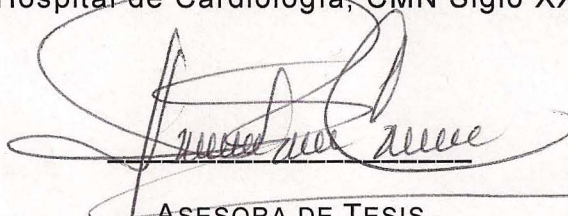
AUTORIZACIÓN DE TESIS:



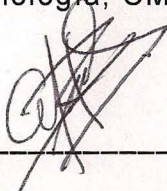
DR. MOISÉS GUTIÉRREZ CALDERÓN ABBO
Director General
UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS



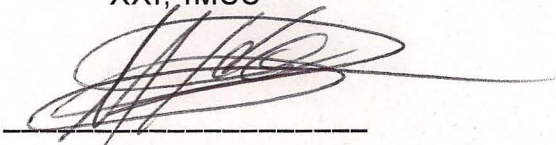
DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ
Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS



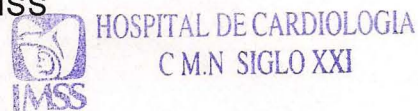
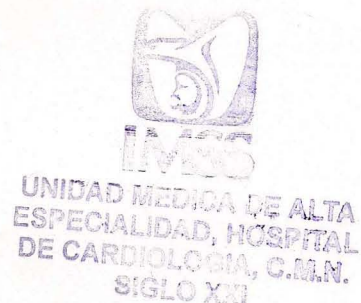
ASESORA DE TESIS
DRA. NOEMÍ PATRICIA CASTILLO TORRES
Profesora Titular del Curso de Especialidad Médica en Patología Clínica
UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, IMSS



CO-ASESORA DE TESIS
DRA. GUADALUPE SOUTO ROSILLO
Laboratorio Clínico, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



CO-ASESOR DE TESIS
M. EN C. MANUEL MORENO HERNÁNDEZ
Laboratorio de Hemostasia, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS



★ 16 AGO 2011 ★

JEFATURA DE LA DIVISION DE AUXILIARES DE DIAGNOSTICOS Y TRATAMIENTO

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
Enfermedad Tromboembólica Venosa	4
Anticoagulantes orales (AO) y prevención de trombosis.....	6
Cociente Internacional Estandarizado (INR- International Normalized Ratio)	9
Metodología Point-of-care (POC).....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
METODOLOGÍA.....	23
RESULTADOS	26
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

Objetivo: Evaluar por laboratorio la eficacia del sistema de monitorización de la terapia anticoagulante con warfarina mediante la metodología Point-of-care en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Métodos: se analizaron los registros de laboratorio de 613 pacientes hospitalizados a los que se les solicitó estudio de INR mediante en el período de Enero a Junio del 2011 y que estaban en tratamiento con warfarina.

Resultados: de los 613 registros de pacientes, el 52.9 % pertenecían al sexo femenino y 47.1 % al sexo masculino. La media de edad fue de 60.2 ± 14.5 años. El número de determinaciones consecutivas de INR en una misma hospitalización fue en promedio de 2.01, con un mínimo de 1 y un máximo de 4. Los resultados de INR mostraron una media de 2.54 ± 1.67 , mediana de 2.0, moda 1.0, mínimo 0.6 y máximo 8.0. El 49.4 % de los pacientes se encontraron por debajo del rango terapéutico de INR (< 2.0), el 23.0 % se encontraron dentro del rango terapéutico (2.0-3.0) y el 27.6 % se encontró por arriba del rango terapéutico de INR (> 3.0).

Conclusiones: Los pacientes que toman AO no tienen un adecuado seguimiento de la monitorización de la terapia antitrombótica, esto basado en las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica, por lo que es necesario el establecimiento de guías diagnóstico-terapéuticas y la organización de una Clínica de Anticoagulación de manera multidisciplinaria para el manejo adecuado de los pacientes que reciben terapia trombotrófica.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad Tromboembólica Venosa

La trombosis es la causa de muerte más importante en el mundo si consideramos que los eventos aterotrombóticos más frecuentes (infarto agudo del miocardio e infarto cerebral) tienen un componente trombotico en 90 % y 66 % de los casos, respectivamente.

Aunque los mecanismos que generan el coágulo y el trombo son los mismos, la formación del coágulo es una respuesta homeostática de alto valor biológico (evita la hemorragia), mientras que el trombo siempre es un evento patológico. Las trombosis, por su localización, pueden ser arteriales o venosas.

Las trombosis son eventos que ocluyen un vaso. Dentro de su fisiopatología son discapacitantes e incluso pueden ser mortales. Por su fisiopatología, las plaquetas son el factor que más contribuye en la trombosis arterial mientras que la malla de fibrina lo es en el caso de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). Cuando los trombos se fragmentan originan un émbolo que se alojará distalmente en la circulación generando una trombosis en un sitio distante al sitio de origen (embolismo).

La ETV está constituida por dos patologías principales: la trombosis venosa profunda (TVP) y la tromboembolia pulmonar (TEP).

Entre 1969 y 1984, los índices de TVP y TEP mortal entre pacientes sometidos a cirugía general sin recibir tromboprolifaxis variaron entre 15% - 30% y 0.2% - 0.9%, respectivamente. Actualmente, estos índices se desconocen porque ya no se hacen estudios sin tromboprolifaxis. Los factores que contribuyeron a disminuir estas

incidencias son el uso más generalizado de tromboprofilaxis, los mejores cuidados perioperatorios y la movilización más rápida del enfermo. Sin embargo, en contra de esta tendencia positiva nos encontramos con que la cirugía es cada vez más amplia, se practica en pacientes de mayor edad y con patologías complejas. El tipo y duración de la cirugía son claves. Los pacientes sometidos a cirugía ambulatoria tienen menores índices de ETV. Otros Factores de Riesgo para ETV de los pacientes de cirugía general incluyen la presencia de neoplasia, obesidad, venas varicosas, uso de estrógenos, el antecedente de ETV y el tipo de cuidados perioperatorios (movilización, transfusiones e hidratación).

Aunque comúnmente se piensa que la ETV se asocia sólo con cirugía o trauma, hasta 70% de los eventos tromboembólicos sintomáticos y 80% de los mortales ocurren en pacientes no quirúrgicos. La hospitalización debida a una enfermedad aguda se asocia independientemente con un incremento de casi 8 veces en el riesgo relativo de ETV y representa 25% de todos los eventos de este tipo en la población general.

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.¹

Los fármacos antitrombóticos se clasifican en: **antiplaquetarios** (ácido acetil salicílico, clopidogrel, tirofiban, abciximab, dipyridamol, ticlopidina), **anticoagulantes** (antagonistas de la vitamina K, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la trombina e inhibidores del factor Xa) y **trombolíticos** (Estreptoquinasa, Uroquinasa, Activador tisular del plasminógeno recombinante).²

Anticoagulantes orales (AO) y prevención de trombosis

Los AO son anticoagulantes muy efectivos para la prevención primaria y secundaria de la ETV, el embolismo sistémico en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o fibrilación auricular, así como en la prevención primaria del Infarto al miocardio en pacientes de alto riesgo; infarto recurrente, muertes súbita por esta entidad y en la prevención del infarto cerebral. Sin embargo, tienen algunos inconvenientes como: ventana terapéutica estrecha, gran variabilidad en la dosis-respuesta, interacción con medicamentos y alimentos, necesidad de control por laboratorio y poca adherencia al esquema de tratamiento y a las indicaciones médicas.

Los AO del tipo Antagonistas de la Vitamina K (AVK) actúan sobre los factores que dependen de la vitamina K (VK) para su activación (factores II, VII, IX, X). Estos factores contienen ácido glutámico y para activarse requieren de su descarboxilación, dentro de una reacción utiliza a la VK reducida (VKR) como cofactor. Durante la carboxilación, la VKR se oxida hasta epoxi-VK. Ésta se reduce mediante las enzimas VK epoxirreductasa y reductasa de VK y el ciclo se cierra. Los AVK inhiben selectivamente a estas dos últimas enzimas lo que conduce a una acumulación de epoxi-VK en hígado y plasma, con el consecuente agotamiento de la VK reducida y la producción y secreción hepática de factores parcialmente carboxilados o

descarboxilados. Los factores descarboxilados son inútiles ya que se unen inadecuadamente a las membranas celulares lo que al final tiene como resultado hemostasia inadecuada. Por otro lado, los AVK interfieren con la carboxilación de dos anticoagulantes naturales: la proteína C y la proteína S, por lo que tienen un efecto pro-trombótico paradójico. El efecto anticoagulante de los AVK puede ser inhibido con dosis mínimas de VK, por lo que los pacientes tratados con dosis altas de esta vitamina pueden ser resistentes temporalmente al efecto terapéutico (hasta por una semana o más). Los AVK también interfieren con la carboxilación de los residuos de glutamato de proteínas sintetizadas en el hueso y, aunque pueden inducir malformaciones fetales, no afectan el metabolismo óseo cuando se administran a niños o mujeres no embarazadas.

Los AVK se absorben rápidamente en el tubo digestivo y tienen una biodisponibilidad alta. Circulan unidos a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina) y se metabolizan en el hígado. La respuesta a una dosis de AVK se modifica por factores genéticos y ambientales. Entre los primeros se encuentran polimorfismos en el gen del citocromo P450C9 (el cual reduce el requerimiento de AVK), y la resistencia hereditaria (en la que se requieren dosis hasta 20 veces mayores de AVK para lograr el efecto anticoagulante, esto debido a una afinidad alterada en el receptor de la warfarina). Los factores ambientales son: el uso de medicamentos, la dieta y los estados comórbidos que alteran la farmacocinética del AVK.

El monitoreo debe ser mucho más frecuente si se usan medicamentos derivados de hierbas. Algunos medicamentos potencian y otros inhiben a los AVK. El ácido acetil salicílico (AAS), los analgésicos no esteroideos (AINE), las dosis altas de penicilina y el

moxalactam, entre otros antibióticos, incrementan el riesgo hemorrágico al inhibir la función plaquetaria. El más importante es el AAS por su efecto prolongado. El riesgo hemorrágico aumenta si se utilizan dosis altas de AAS aunado a un INR entre 3.0 y 4.5. Sin embargo, las dosis bajas de AAS (75 a 100 mg/día) en combinación con INR bajo o intermedio, también se asocian con riesgo hemorrágico.

La terapia con AVK es sensible a las fluctuaciones en la concentración de la VK por la dieta rica en filoquinonas vegetales, tanto en sujetos sanos como enfermos. El efecto anticoagulante disminuye si aumenta la ingesta de vegetales verdes o suplementos alimenticios con VK. Opuestamente, el efecto del AVK se potencia con la ingesta pobre de VK o de alimentación parenteral no suplementada con VK. La falla hepática potencia el efecto de los AVK. Los síndromes hipermetabólicos por fiebre o hipertiroidismo aumentan la respuesta a los AVK al incrementar el catabolismo de los factores dependientes de la VK.

Efecto antitrombótico de los AVK

Depende principalmente del efecto anticoagulante el cual se basa en la disminución de la síntesis de factores dependientes de la VK. Sin embargo, los efectos antitrombótico y anticoagulante pueden estar disociados, siendo más importante la disminución en los factores II y X de la coagulación en comparación con la de los factores VII y IX para lograr el efecto antitrombótico. Debido a que el efecto antitrombótico del AVK se traduce en concentraciones más bajas del Factor II se requiere el acondicionamiento con algún tipo de heparina antes de iniciar el AVK, hasta que el INR se encuentre en rango terapéutico y, dado que la vida media de la protrombina (Factor II) es de 60 a 72 horas, se requieren al menos 4 días de acondicionamiento.

Monitoreo del efecto de los AVK

El efecto de los AVK se valora con el Tiempo de Protrombina (TP). Es menos frecuente el uso del Thrombotest (metodología point of care). El TP es la mejor prueba para el monitoreo ya que responde a la reducción de los factores II, VII y X, los cuales disminuyen en el plasma proporcionalmente a su vida media. Durante los primeros días de AVK, el TP refleja cronológicamente la reducción en la concentración de Factor VII, X y II.

Aún cuando se ha empleado por muchos años, el control de los AVK sigue siendo difícil. Los puntos más críticos para controlar la intensidad del efecto han sido las diferencias en las tromboplastinas, la falta de un patrón de referencia para estas últimas y la renuencia del personal médico a emplear las nuevas recomendaciones terapéuticas. Debido a la variabilidad de las tromboplastinas, los resultados del TP no eran intercambiables entre diferentes países o, peor aún, entre laboratorios de una misma ciudad, lo que indudablemente dificultaba el control del paciente y era el principal factor responsable de la inadecuada dosificación de estos medicamentos.

Cociente Internacional Estandarizado (INR- International Normalized Ratio)

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

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

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

A pesar de que el rango terapéutico para el CTP varía según la técnica empleada para realizar el TP, este rango no cambia si el sujeto se vigila con base en el INR. Por esta razón, además de informar el TP en segundos, es necesario que se acompañe del INR para ayudar al médico a controlar mejor la terapia anticoagulante. El INR es un método seguro y eficaz de monitoreo del paciente, independientemente de la técnica con la que se realice el TP.³

El INR no implica una mayor erogación económica para el paciente ni para la institución ni requiere mayores requerimientos técnicos para elaborarse ya que cada fabricante de tromboplastina ofrece un valor de referencia del ISI de su producto. Por lo tanto, el INR debe ser el método de elección en el monitoreo del AVK.

Aunque este sistema es la mejor herramienta para estandarizar el informe de resultados, no es perfecto ya que es poco confiable en las primeras semanas de la AVK. Recientemente se ha descrito que el INR puede ser una buena medida de evaluación de la función hepática, pero no debe utilizarse en otras enfermedades que cursan con prolongación del TP.

Aplicaciones clínicas de los AVK

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 a 3.0) disminuyen el riesgo hemorrágico significativamente sin disminuir la eficacia.⁴ 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 reproducible.

Tratamiento con AVK

Para tener una buena eficacia y seguridad, los dos puntos clave son: una correcta intensidad de anticoagulación y el mantenimiento del paciente dentro del rango terapéutico. El manejo de la dosis es esencial pero puede afectarse por factores fisiológicos y farmacológicos como la dieta y la medicación concomitante. Otro aspecto

crítico es la adherencia del enfermo para lo cual es imperativo una buena comunicación con el médico y una adecuada educación del paciente.

Dosificación

Luego de iniciar los AVK, el efecto sobre el TP se inicia a los 2 o 3 días dependiendo de la dosis administrada, mientras que el efecto antitrombótico tarda en aparecer algunos días más. Por lo tanto, como ya se mencionó, el tratamiento inicial con AVK va precedido siempre de heparina. Posteriormente, se debe establecer un período de transición, en el que la heparina se administra por algunos días a la par con el AVK hasta que el INR se encuentre en el rango terapéutico deseado, al menos durante dos días.

Si el tratamiento no es urgente, se puede obviar la transición con heparina siempre y cuando las dosis de AVK sean pequeñas. En los pacientes portadores de trombofilia es prudente iniciar siempre con heparina. Conforme avanza la edad disminuye la dosis necesaria para un efecto antitrombótico. Por lo tanto, las dosis de inicio en el anciano deben ser siempre bajas.

Frecuencia de monitoreo

Generalmente, en el paciente hospitalizado, el TP se solicita todos los días luego de la segunda o tercera dosis hasta que el INR sea el deseado, al menos por 2 mediciones consecutivas con 24 horas de diferencia, con lo que se pueden retirar otro tipo de anticoagulantes parenterales. A partir de entonces, el TP se solicita 2 o 3 veces por semana por 1 o 2 semanas dependiendo del valor del INR.

En el paciente no hospitalizado, el monitoreo inicial se puede hacer más esporádicamente hasta lograr una dosis estable. Cuando esto se logra, el monitoreo puede hacerse hasta cada 4 semanas o menos. Si se requiere ajustar la dosis, la vigilancia debe estrecharse nuevamente hasta lograr la estabilidad del INR.⁴

Manejo del INR fuera del rango terapéutico

El manejo del paciente con INR fuera del rango terapéutico es controversial. Si la desviación del INR es mínima, el simple ajuste de la dosis de AVK es suficiente. En algunos casos, si el INR está discretamente elevado, se aumenta la frecuencia del monitoreo sin modificar la dosis; si el INR está entre 4.0 y 10.0 se suspende el AVK por uno o dos días, se disminuye la dosis semanal total del medicamento y se incrementa la frecuencia del monitoreo. Si existe riesgo o presencia de hemorragias se administra vitamina K vía oral o parenteral, aunado a administración de plasma fresco congelado o factor VII recombinante.⁴

Si se elige administrar VK, el reinicio de la terapia con el AVK puede ser difícil, además de que su aplicación parenteral puede producir reacciones anafilácticas. Una dosis de 1.0 a 2.5 mg es efectiva para corregir un INR entre 5.0 y 9.0 pero se requieren dosis mayores para un INR >9.0.

Si el INR está disminuido no existe recomendación específica para corregirlo. En general, no se requiere de una corrección extremadamente rápida del INR por lo que la dosis puede incrementarse discretamente en 1 o 2 semanas hasta que se obtenga el rango deseado.

Eventos adversos de los AO

Para disminuir el riesgo hemorrágico se han establecido las indicaciones precisas para su uso, su duración e intensidad, se mejoró el TP y se estableció su patrón internacional, el INR. A pesar de ello, el tratamiento con AVK no está exento de complicaciones. Para disminuir el riesgo hemorrágico lo ideal es que el control se lleva a cabo en una clínica de anticoagulación que cuente con profesionales entrenados, con un sistema de monitoreo organizado, un laboratorio confiable y una buena relación médico-paciente. Los eventos trombóticos y hemorrágicos disminuyen en frecuencia casi 40% cuando el paciente es controlado en una clínica con las características antes mencionadas lo que además se traduce en ahorro significativo para las instituciones o para el paciente por los costos de las complicaciones.⁵

Se conciben 3 categorías hemorrágicas: menor (clínicamente aparente pero no requiere pruebas adicionales, interconsultas o visitas médicas); mayor (requiere tratamiento, evaluación médica o al menos 2 unidades de sangre); y la que pone en riesgo la vida (lleva a paro cardíaco, intervención quirúrgica o deja secuelas irreversibles). Una clasificación más simple sólo incluye hemorragia mayor (la que pone en riesgo la vida o disminuye la hemoglobina induciendo la necesidad de transfusión y/o la hospitalización) y menor (cualquier otra hemorragia).

Los principales factores de riesgo para la aparición de hemorragia en el paciente bajo tratamiento con AVK son la intensidad de la anticoagulación, el uso concomitante de AAS (que afecta la función plaquetaria y produce erosiones gástricas) y la presencia de algunas características mórbidas del paciente como pueden ser: edad >65 años, historia de evento vascular cerebral o de hemorragia de tracto digestivo alto o bajo,

fibrilación auricular, insuficiencia renal, anemia, cirugía, trauma reciente, o insuficiencia hepática. El punto sobre el que este riesgo aumenta es con un INR >5.0.

Entre los eventos adversos no hemorrágicos se encuentra la necrosis cutánea inducida por AVK, la complicación más importante luego de la hemorragia. Se observa luego de algunos días de terapia y aparece por una trombosis extensa de las vénulas y capilares de la grasa subcutánea. Se ha asociado con deficiencia de proteína C o S pero también aparece en sujetos no deficientes. El tratamiento es complicado; se sugiere emplear dosis bajas de AVK previa impregnación con heparina e incrementar la dosis gradualmente durante varias semanas.

Metodología Point-of-care (POC)

Las pruebas de coagulación en un laboratorio centralizado pueden demorar hasta una hora en reportar un resultado.⁶ La eficiencia de las pruebas de laboratorio depende del tiempo entre la toma de la muestra y la disponibilidad de un resultado.⁷

La metodología POC comprende pruebas de laboratorio que se pueden realizar cerca de donde se brinda la atención clínica, éstas pruebas se han vuelto populares ya que brindan la rapidez que se requiere para eficientar la atención médica. Dentro de las ventajas de estos equipos están: la necesidad de cantidades pequeñas de especímenes biológicos, amplia diversidad de analitos disponibles y que puede ser manejado por personal médico y paramédico diferente al personal de laboratorio.

En cuanto a las pruebas de coagulación con esta metodología, el estudio ESCAT I publicado en el 2001 demostró que los pacientes que utilizaron la metodología POC para monitorizar su terapia anticoagulante de manera ambulatoria se mantuvieron en

rangos terapéuticos de INR 78.3 % del tiempo, comparado con el 60.5 % en pacientes que tuvieron su seguimiento por laboratorio central con metodología habitual.⁸

En las Guías Prácticas de Medicina de Laboratorio editadas por la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB, por sus siglas en inglés) para Prácticas Basadas en Evidencia de las pruebas de POC, se demuestra la utilidad de la pruebas de coagulación mediante metodología POC comparado con los análisis tradicionales de laboratorio, recomendando el uso de esta metodología como “alternativa segura y efectiva a las pruebas convencionales de laboratorio para la monitorización de la anticoagulación oral”.⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La anticoagulación inadecuada, subóptima o por encima del rango terapéutico, incrementa el riesgo de desarrollar un evento trombótico o hemorrágico, respectivamente, aunado a la patología de base, hábitos en el estilo de vida y otras comorbilidades, influyen en la morbimortalidad de los pacientes.

La transición entre la anticoagulación con heparinas por vía parenteral y los anticoagulantes por vía oral requieren una monitorización estrecha para establecer una anticoagulación adecuada y al mismo tiempo evitar los posibles efectos por sobredosificación de ambos anticoagulantes.

La monitorización de la terapia anticoagulante por el laboratorio central, en pacientes hospitalizados implica el envío de muestras sanguíneas con lo que se incrementa el consumo de recursos del laboratorio y un tiempo de respuesta prolongado, provocando una estancia hospitalaria mayor y elevando los costos de la atención, así como retraso en la modificación de los esquemas terapéuticos en pacientes sobreanticoagulados, que se pueden disminuir con el monitoreo a la cama del paciente (Metodología Point-of-care). Una problemática importante es que no existe un trabajo conjunto entre el Patólogo Clínico y el Médico Cardiólogo en la utilización de la metodología Point of Care para el monitoreo de los pacientes anticoagulados, lo que impide establecer algoritmos diagnóstico-terapéuticos para garantizar una adecuada terapia de anticoagulación.

JUSTIFICACIÓN

Desde comienzos de la década de los 90's el perfil epidemiológico del país muestra el predominio de las enfermedades crónico-degenerativas como principales causas de defunción.

La enfermedad tromboembólica en México es un importante problema de salud. Está posicionada como la segunda y tercera causa de mortalidad general (Enfermedades isquémicas del corazón y Enfermedades Cerebrovasculares, respectivamente) del año 2006 a la fecha.¹⁰ La prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica es importante para disminuir la morbi-mortalidad que causa esta entidad nosológica.

Dentro de los fármacos antitrombóticos, la warfarina es un fármaco anticoagulante efectivo para situaciones clínicas donde se desea una anticoagulación prolongada. La intensidad o nivel de anticoagulación se mide a través del INR y en la mayoría de las situaciones se debe mantener con valores entre 2.0 y 3.0 dependiendo de la entidad patológica. Debido a su mecanismo de acción, este efecto se logra en la mayoría de los casos entre 48 horas y 7 días. Tradicionalmente el inicio de dosis (dosis de carga) se ha estimado al doble de la dosis de mantenimiento habitual por lo que los primeros dos días se han usado dosis de 10 mg con reducciones posteriores de acuerdo al INR.¹¹ Se ha demostrado que el efecto inicial anticoagulante de la warfarina se debe a la reducción principalmente del factor VII de la coagulación y que la reducción concomitante de la Proteína C y Proteína S (anticoagulantes naturales) puede contrarrestar su efecto anticoagulante, creando un estado protrombótico.¹² La acción

anticoagulante dependiente de los factores II y X, la cual representa su acción anticoagulante principal y a largo plazo, no se observa sino hasta las 60 horas.¹³ Una dosis de carga mayor puede lograr un aumento en el INR más rápido, sin embargo, se relaciona con un mayor riesgo de hemorragia y por lo tanto complicaciones en el paciente que prolongan la estancia hospitalaria y elevan los costos de tratamiento.

Por lo anterior, el monitoreo de la anticoagulación con warfarina debe realizarse con frecuencia variable, sobre todo durante los primeros días de terapia, para evitar los efectos derivados de la dosificación inadecuada y de esta manera evitar complicaciones, estableciendo así un tratamiento eficiente.

La introducción de la metodología Point-of-care para la monitorización de la anticoagulación del paciente, reduce el tiempo requerido para establecer una anticoagulación adecuada, es de utilidad para disminuir el riesgo de efectos adversos de la terapéutica, permite una reducción importante en el costo de la atención médica, y es de fácil acceso para todo el personal de salud involucrado en la atención del paciente anticoagulado.

A pesar de que en la U.M.A.E. Hospital de Cardiología se utiliza dicha metodología, no existe como tal, una clínica de anticoagulación que permita la utilización adecuada de dicha tecnología y el acceso inmediato, por parte del personal médico, para la evaluación del INR y la toma de decisiones clínicas, es por esto, que es necesario realizar una evaluación al sistema actual de monitoreo de la anticoagulación de los pacientes atendidos en este hospital que permita establecer los algoritmos diagnóstico-terapéuticos necesarios para el adecuado manejo de la terapia anticoagulante.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la proporción de pacientes que reciben anticoagulante oral (warfarina) que se encuentran fuera de rango terapéutico?

HIPÓTESIS

La metodología POC permite mejorar el control de la anticoagulación con warfarina en el paciente hospitalizado.

H1 = La totalidad de los pacientes con terapia anticoagulante que reciben warfarina SI se encuentran dentro de rango terapéutico.

H0 = La totalidad de los pacientes con terapia anticoagulante que reciben warfarina NO se encuentran dentro de rango terapéutico.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar por laboratorio la eficacia del sistema de monitorización de la terapia anticoagulante con warfarina mediante la metodología Point-of-care en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

ESPECÍFICOS

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

Determinar la frecuencia del monitoreo del INR con equipo Point of Care de los pacientes hospitalizados con tratamiento antitrombótico.

Establecer los antecedentes para un estudio prospectivo en el que se controlen las variables: diagnósticos, comorbilidades, tipo de anticoagulante, dosis, otra terapéutica, alimentación y hábitos higiénico-alimenticios.

METODOLOGÍA

UNIVERSO DE TRABAJO

Registro de laboratorio de pacientes a los que se les solicitó determinación de INR (Thrombotest), durante los meses de Enero a Junio del 2011 y que fueron monitorizados por tratamiento antitrombótico con warfarina en el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

TIPO DE ESTUDIO

Por la dirección del estudio: Retrospectivo

Por la medición de las variables en el tiempo: Transversal

Por el tipo de muestras estudiadas: Descriptivo

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Debido a que en el estudio se incluyeron todos los pacientes en el tiempo ya establecido, no se calculó el tamaño de muestra.

GRUPO DE ESTUDIO

Pacientes tratados con warfarina de la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Registro de laboratorio de pacientes hospitalizados en tratamiento con anticoagulantes orales del tipo de los antagonistas de la vitamina K (AVK) a los que se solicitó determinación de INR (Thrombotest) entre los meses de Enero a Junio del 2011.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Datos incompletos para la de identificación del paciente

Falta de resultado de INR o a los que no se les realizó el estudio

Calculo de INR mediante otra metodología que no sea POC

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no estuvieran en tratamiento con AVK

PROCEDIMIENTO

Se recolectaron los datos de los pacientes hospitalizados a los que se les solicitó estudio de INR (Thrombotest; POC) en el laboratorio central del Hospital de Cardiología durante los meses de Enero a Junio del 2011. Se complementaron con otros datos que fueron extraídos del sistema electrónico de expedientes clínicos (IMSS-VISTA). Se aplicaron los criterios de exclusión y eliminación. Se estratificaron los casos en base a rango terapéutico de INR y con esto se procedió al análisis de los datos.

ANALISIS ESTADISTICO

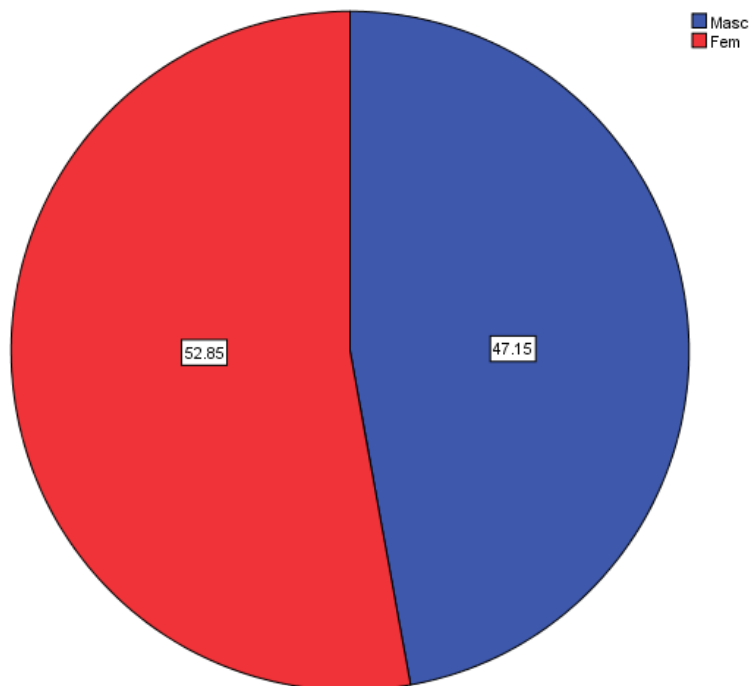
Se utilizó el programa PASW Statistics 18 (antes Statistical Package for the Social Sciences [SPSS] en su versión 18.0.0).

Se calcularon frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión.

RESULTADOS

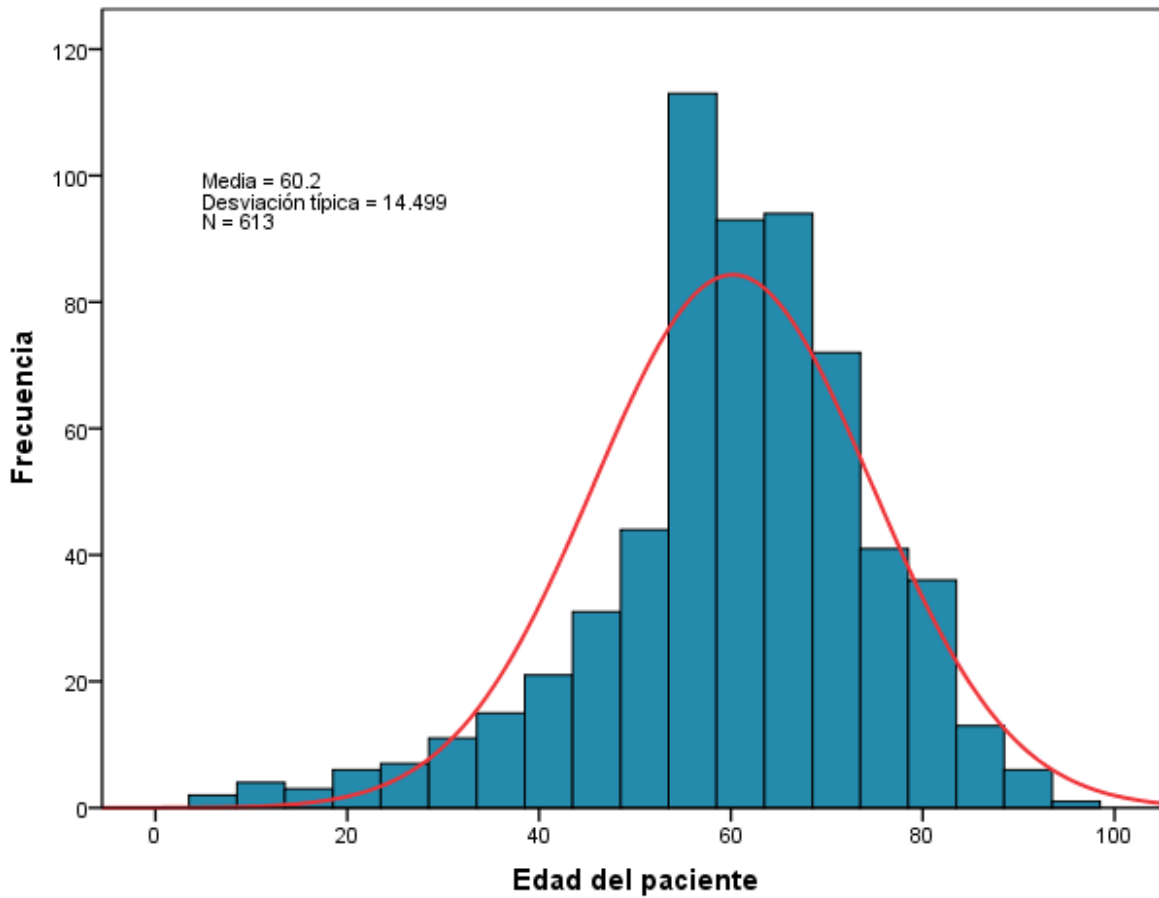
Se reunieron 5,289 registros de resultados de INR solicitados de Enero a Junio del 2011, de los cuales se excluyeron 259 (4.89 %) por los siguientes motivos: 78 (1.47 %) por carecer de resultado, 155 (2.93 %) por que el INR se calculó de TP con metodología habitual en laboratorio central y 26 (0.49 %) los cuales no se encontraban en tratamiento con AVK. Los 5,030 registros, restantes pertenecían a un total de 1,266 pacientes de los cuales 613 (48.4 %) estuvieron hospitalizados durante el período de tiempo ya definido, lo que los convierte en nuestro universo de trabajo.

Del total de los pacientes hospitalizados, 324 (52.9 %) pertenecían al sexo femenino y 289 (47.1 %) al sexo masculino (Gráfica 1).



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes según sexo

La media de edad fue de 60.2 ± 14.5 años, la mediana de 61 y la moda de 55 años, una mínima de 6 años (dos pacientes) y una máxima de 95 años (un paciente) (Gráfica 2).

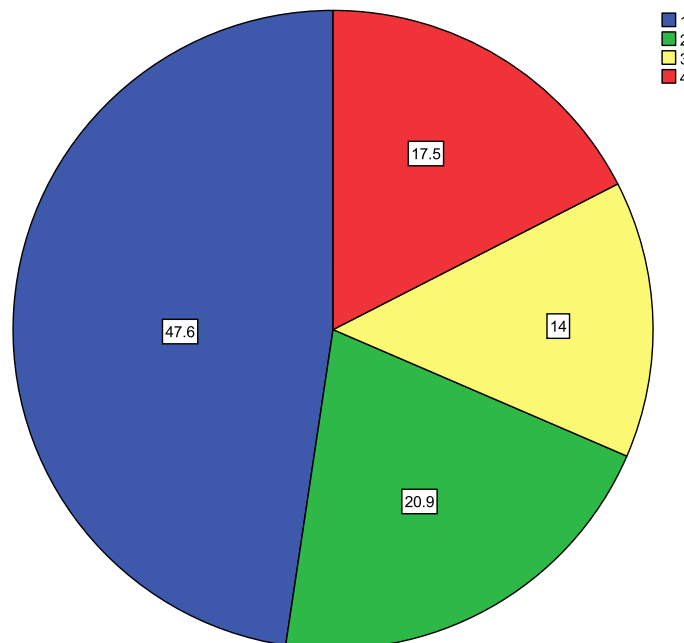


Gráfica 2. Distribución por edad de pacientes hospitalizados.

Los pacientes tuvieron mediciones consecutivas de INR con una media de 2.01, una mediana de 2.0, una moda de 1; un mínimo de 1 y un máximo de 4 determinaciones durante su hospitalización en la siguientes proporciones: 292 (47.6 %) pacientes con 1 determinación de INR, 128 (20.9 %) con 2 determinaciones consecutivas, 86 (14.0 %) con 3 determinaciones consecutivas y 107 (17.5 %) con 4 determinaciones en una misma hospitalización (Tabla 1 y Gráfica 3).

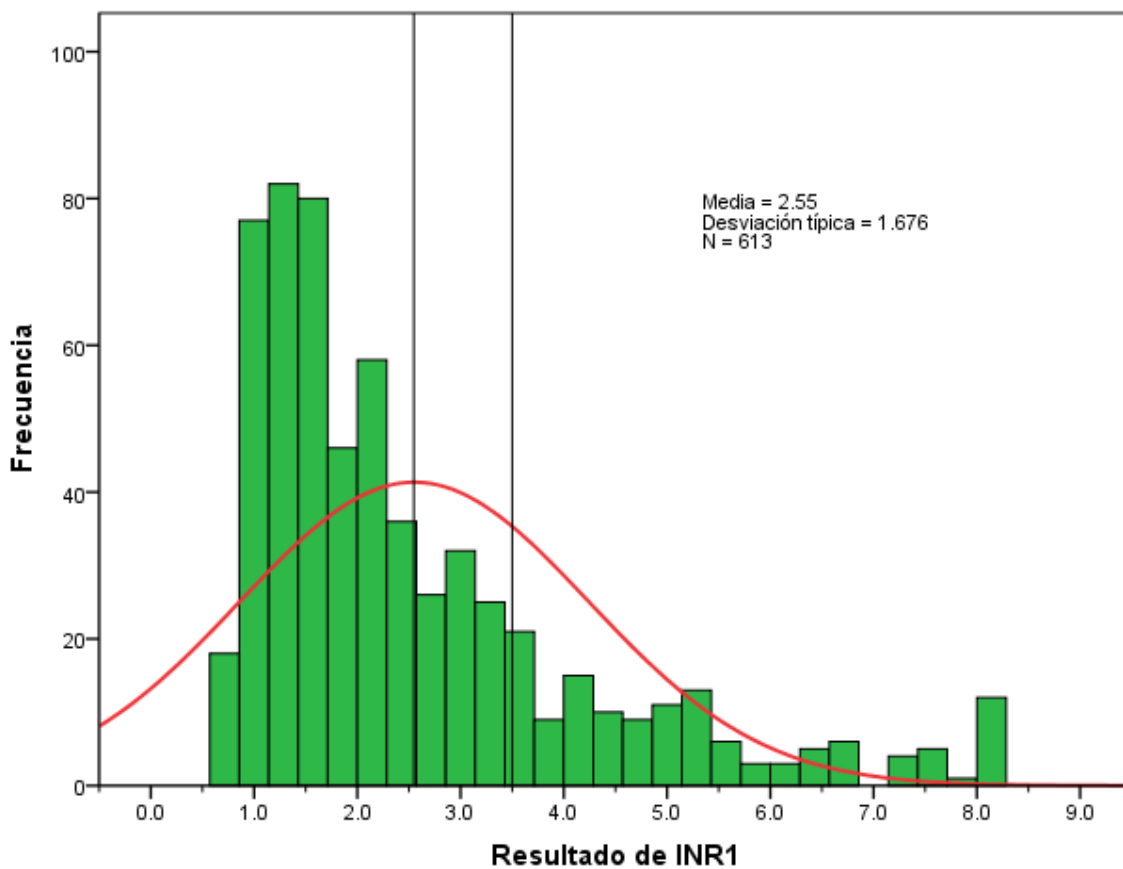
Tabla 1. Número de estudios consecutivos de INR a pacientes hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje
1	292	47.6
2	128	20.9
3	86	14.0
4	107	17.5
Total	613	100.0



Gráfica 3 Porcentaje de pacientes a los que se les realizó mediciones de INR consecutivas.

De los registros de resultados de INR de pacientes hospitalizados, en su primer medición, se calculó: media 2.54, mediana 2.0, moda 1.0, desviación estándar 1.67, mínimo 0.6 y máximo 8.0 (Gráfica 4).

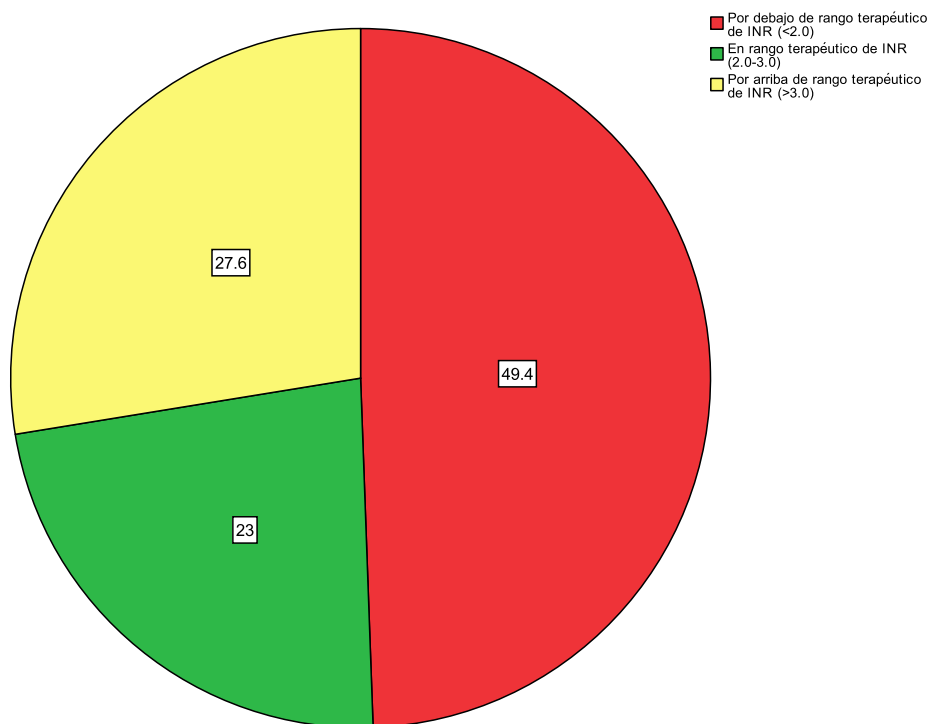


Gráfica 4. Distribución de los resultados de INR en pacientes Hospitalizados

Tomando como rango de referencia para el INR el valor de 2.0-3.0 ⁴, encontramos las siguientes frecuencias: pacientes que estuvieron por debajo del rango terapéutico (INR < 2.0) 303 pacientes (49.4 %), en rango terapéutico (INR 2.0-3.0) 141 pacientes (23.0 %) y por arriba del rango terapéutico (INR > 3.0) 169 pacientes (27.6 %) (Tabla 2 y Gráfica 5).

Tabla 2. Frecuencia de pacientes según rango terapéutico de INR

	Frecuencia	Porcentaje
Por debajo de rango terapéutico de INR (<2.0)	303	49.4
En rango terapéutico de INR (2.0-3.0)	141	23.0
Por arriba de rango terapéutico de INR (>3.0)	169	27.6
Total	613	100.0

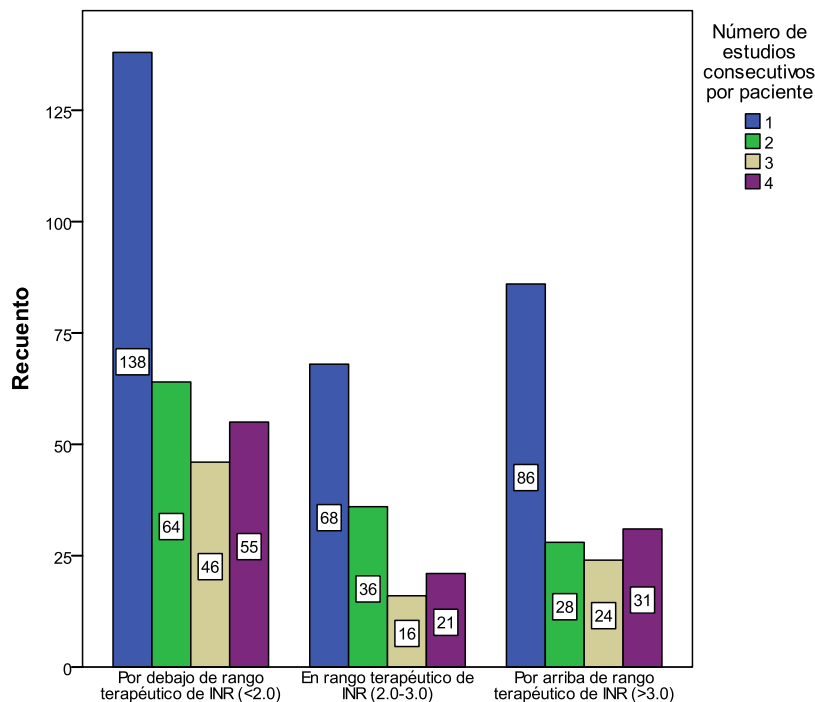


Gráfica 5. Porcentaje de pacientes hospitalizados según rango terapéutico de INR (2.0-3.0)

Se analizó la relación que existe entre el número de veces que fue solicitado el estudio de INR y el rango terapéutico en el que se encontraban los pacientes, como se describe en la Tabla 3 y Gráfica 6.

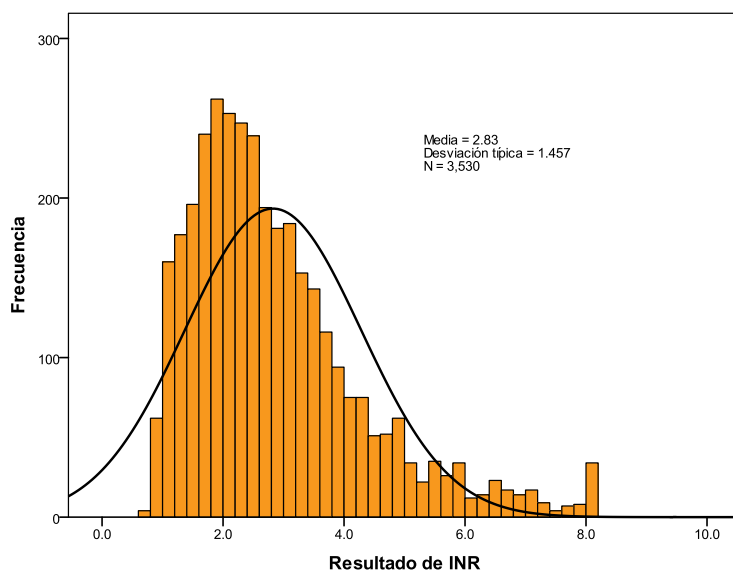
Tabla 3. Relación entre número de estudios consecutivos y rango terapéutico de INR

	Número de estudios consecutivos por paciente				Total
	1	2	3	4	
Por debajo de rango terapéutico de INR (<2.0)	138 45.5%	64 21.1%	46 15.2%	55 18.2%	303 100.0%
En rango terapéutico de INR (2.0-3.0)	68 48.2%	36 25.5%	16 11.3%	21 14.9%	141 100.0%
Por arriba de rango terapéutico de INR (>3.0)	86 50.9%	28 16.6%	24 14.2%	31 18.3%	169 100.0%
Total	292 47.6%	128 20.9%	86 14.0%	107 17.5%	613 100.0%

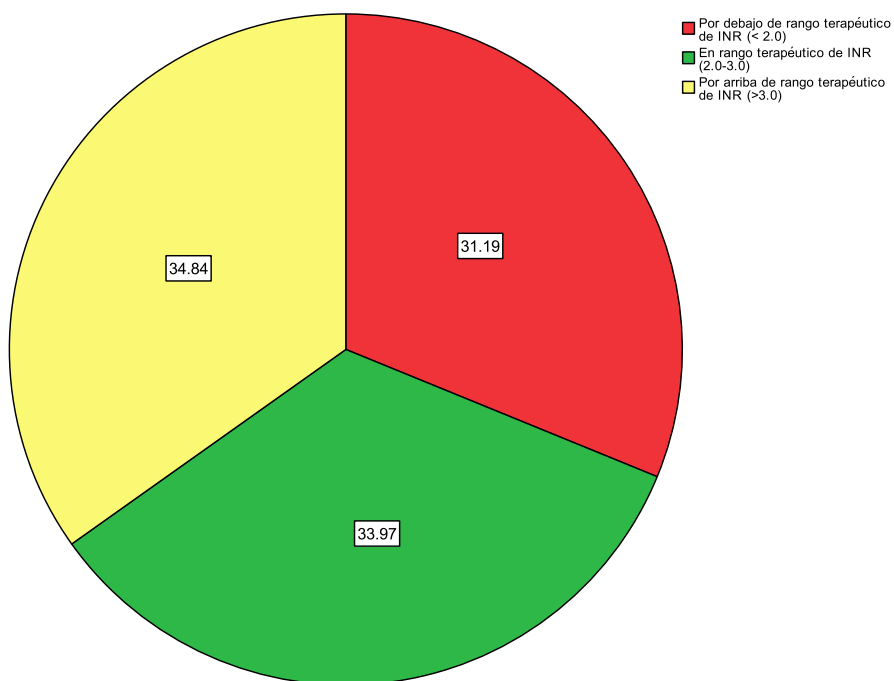


Gráfica 6. Relación entre rango terapéutico y número de estudios consecutivos

De los registros de los pacientes de Consulta Externa se calcularon las mismas medidas estadísticas básicas que en los pacientes hospitalizados para los valores de INR, encontrándose lo siguiente: media de 2.83, mediana 2.5, moda 2.2, desviación estándar 1.457, mínimo de 0.7 y máximo de 8.0 (Gráfica 7).



Gráfica 7. Distribución de los resultados de INR en pacientes de Consulta Externa



Gráfica 8. Porcentaje de pacientes CE según rango terapéutico de INR (2.0-3.0)

DISCUSIÓN

El empleo de la anticoagulación oral en pacientes con factores de riesgo tromboembólicos ha demostrado una reducción relativa y absoluta del riesgo de ETV.¹⁴

El riesgo de hemorragia aumenta con valores de INR de 3.0-5.0, mientras que el riesgo de tromboembolia aumenta significativamente con INR menores de 2.0. El rango de INR de 2.0 a 3.0 tiene el menor riesgo absoluto de eventos adversos asociados al uso de AO.¹⁵ La eficacia de los AO no depende solamente de alcanzar un valor objetivo de INR sino del tiempo que el paciente se mantenga en ese rango terapéutico; los estudios han mostrado que los pacientes anticoagulados se encuentran fuera de este rango terapéutico el 80 % del tiempo.¹⁶

En este estudio se observó que la frecuencia con que se solicitan los estudios para valorar la eficacia de los AO no es la adecuada para lograr un control efectivo y de esta manera prevenir los eventos tromboembólico-hemorrágicos en los pacientes que reciben este tipo de medicamentos, la cual se apreció entre cuatro y siete días, aunque se presentaron casos a los cuales se solicitaron en dos ocasiones en un internamiento de un mes, lo que no va de la mano con las recomendaciones que se ofrecen en las guías internacionales.

El tratamiento para la tromboprolifaxis en el paciente hospitalizado tiene un momento de transición entre los anticoagulantes parenterales (Heparina No Fraccionada o Heparina de Bajo Peso Molecular) y el inicio de los AO, antes de dar de alta al paciente, lo que representa un momento crítico para la monitorización de ambos fármacos,

especialmente del AO, debido a que este será indicado de manera indefinida en la mayoría de los casos, de acuerdo al diagnóstico.

Del total de los pacientes estudiados, al 47.6 % sólo se le realizó una determinación del INR, de estos, más de la mitad se encontraban en rangos subóptimos de INR por lo que requerían determinaciones consecutivas para ajuste de tratamiento.

Otro dato preocupante, fue que de los 613 pacientes hospitalizados, solo el 23.0 % alcanzó niveles óptimos de anticoagulación, determinado por INR en rango terapéutico (2.0-3.0).

Estos resultados nos indican que existen inconsistencias importantes en el seguimiento de la terapia antitrombótica en los pacientes.

El uso de equipos con metodología Point-of-care facilita la realización de exámenes necesarios para la modificación del esquema terapéutico en pacientes con tratamiento antitrombótico, disminuyendo el tiempo para la recepción de un resultado y por lo tanto el tiempo para la toma de decisiones, sin embargo, sin una supervisión y capacitación adecuadas sobre su utilidad diagnóstica, se convierte en una herramienta subutilizada.

Es evidente que se requiere del trabajo conjunto de los especialistas en el diagnóstico y de los clínicos para establecer los algoritmos diagnóstico-terapéuticos para el control de la terapia anticoagulante.

Por lo anterior es necesario realizar un estudio prospectivo donde se tomen en cuenta los diversos factores inherentes a la patología, hábitos y tratamientos que intervienen en la acción de los medicamentos antitrombóticos, pero por otro lado se requiere de evaluar la utilidad de los equipos point of care utilizados por el personal de salud,

identificando las posibles variables que pueden interferir en la metodología de medición, para proporcionar seguridad al clínico en el uso de estos equipos y eficientar los tiempos en el resultado de las pruebas.

CONCLUSIONES

Los pacientes que toman AO no tienen un adecuado seguimiento de la monitorización de la terapia antitrombótica, esto basado en las recomendaciones de las guías internacionales de práctica clínica.

Es imperativo la realización de una guía diagnóstico-terapéutica para el adecuado tratamiento y monitorización de los pacientes con terapia antitrombótica.

Es necesaria la organización de una Clínica de Anticoagulación para la monitorización adecuada de los pacientes bajo estos esquemas terapéuticos, en la que participen conjuntamente un equipo multidisciplinario el cuál esté comprometido con la salud del paciente.

Es importante la utilización de equipos con metodología Point-of-care, ya que estos al ser una alternativa efectiva y segura, disminuyen el tiempo de respuesta, optimizando la atención médica que se brinda.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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*. Sep 2007;132(3):936-945.
2. Trejo C. Anticoagulantes: farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos. *Cuad Cir*. 2004;18:83-90.
3. Sansores-García L, Majluf-Cruz A, Vargas-Vorackova F, Labardini-Méndez J. El cociente de normalización internacional en la vigilancia de la terapia anticoagulante oral. *Rev Invest Clin*. 1993;45(463-467).
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest*. 2008;133:160S-198S.
5. Chiquette E, Amato M, Bussey H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. *Arch Intern Med*. 1998;158:1641-1647.
6. Boldt J, Walz G, Triem J, Suttner S, Kumle B. Point-of-care (POC) measurement of coagulation after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. Nov 1998;24(11):1187-1193.
7. 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*. Jan 1994;107(1):271-279.
8. Kortke H, Korfer R. International Normalized ratio self-management after mechanical heart valve replacement: is an early start advantageous? *Ann Thorac Surg*. 2001;72:44-48.

-
9. 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.
 10. Secretaría-de-Salud. Base de datos de defunciones 1979-2008 In: Salud DGdle, ed: INEGI/SS; 2009.
 11. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. American Heart Association. *Circulation*. Mar 1994;89(3):1469-1480.
 12. Crowther M, Harrison L, Hirsh J. Warfarin: less may be better. *Ann Intern Med*. 1997;127:332-333.
 13. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, Crowther M, Moffat K, Hirsh J. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med*. Jan 15 1997;126(2):133-136.
 14. Hylek E, Singer D. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med*. 1994;120:897-902.
 15. Oake N, Jennings A, Forster AJ, Fergusson D, Doucette S, van Walraven C. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. Jul 29 2008;179(3):235-244.
 16. Kagansky N, Knobler H, Rimon E, Ozer Z, Levy S. Safety of anticoagulation therapy in well-informed older patients. *Arch Intern Med*. Oct 11 2004;164(18):2044-2050.