



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ**

**“Tiempo en rango terapéutico (TTR) en pacientes con trombosis venosa cerebral  
tratados con antagonistas de la vitamina K”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEUROLOGÍA**

**PRESENTA**

Dr. Ramiro Rosas Gutiérrez

**TUTOR DE TESIS**

Dr. Juan Manuel Calleja Castillo



Ciudad de México, Agosto 2016



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.



*Pablo Leon Ortiz*

DR. PABLO LEON ORTIZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

*J. Fernando Jiménez Pórra*  
(Nombre del Profesor)

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE (Nombre de la Especialidad)

*Juan Manuel Cruzado Castillo*  
(Nombre del Tutor)

TUTOR DE TESIS

## **DEDICATORIA**

A Rocio, mi esposa y compañera de vida, que durante más de 14 años ha estado incondicionalmente a mi lado, apoyándome sin importar las consecuencias, y pensando en mí antes que en ella misma.

A toda mi familia, que no se limita al permanente apoyo de mis padres y mis 4 hermanos, sino también al de mis abuelos, tíos y primos, que en las buenas y en las malas están siempre unidos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco inicialmente a mi tutor, Dr. Juan Manuel Calleja Castillo, que desde el principio mostró su interés en esta labor, y que me ayudó en encontrar el camino adecuado para lograrlo.

A la Dra. Fabiola Serrano y a su mentor, Dr. Antonio Arauz, por apoyarme con información que hizo posible la realización de este trabajo.

Al Dr. Mauricio Patiño, compañero y amigo, que desinteresadamente me apoyó con sus conocimientos en metodología.

A mis compañeros, por su apoyo e invaluable amistad, dentro y fuera de nuestro camino profesional.

A la dirección y subdirección de enseñanza, Dr. Pablo León y Dr. Javier Avendaño, y a mis maestros de neurología y otros servicios, por su labor y guía.

## INDICE Y TABLA DE CONTENIDO

<b>1. ANTECEDENTES.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Tratamiento.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Seguimiento de la anticoagulación.....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Otra alternativa para definir una anticoagulación óptima.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5 Aplicación clínica del TTR.....</b>	<b>4</b>
<b>1.6 Asociación directa con TVC.....</b>	<b>7</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>8</b>
<b>3. HIPÓTESIS.....</b>	<b>9</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>12</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>22</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>29</b>
<b>10. REFERENCIAS.....</b>	<b>30</b>
<b>APÉNDICE 1.....</b>	<b>32</b>

## **1. ANTECEDENTES**

### 1.1 Introducción

La trombosis venosa cerebral es una forma poco común de evento vascular cerebral (EVC), que usualmente afecta a personas jóvenes, y representa entre el 0.5 y el 1% de éstos. Se han asociado múltiples factores a esta enfermedad, pero solo algunos son reversibles, entre los que se mencionan enfermedades médicas subyacentes, situaciones temporales (embarazo o infección principalmente), medicamentos (anticonceptivos orales) o incluso traumatismos, entre otros. (1)

El diagnóstico es difícil por la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas. Típicamente se basa en una sospecha clínica y se confirma con estudio de imagen; la presentación clínica usualmente se define con síndrome de hipertensión intracraneal y/o datos de lesión cerebral focal. La trombosis de venas cerebrales se localiza en el 62% de los casos en el seno sagital superior, en un 41 a 45% de los casos en alguno (o ambos) de los senos transversos o laterales y en menor porcentaje en cualquier otro de los componentes del sistema venoso cerebral. Los estudios de laboratorio más que apoyar en el diagnóstico ayudan para iniciar la búsqueda de la etiología de dicha patología, y el único que puede ayudar a identificar a aquellos pacientes con baja probabilidad de tener una TVC es el nivel del dímero D. En todo paciente que tiene hipertensión intracraneal catalogada como idiopática se debe realizar un estudio de imagen del sistema venoso cerebral. El estudio inicial recomendado ante la sospecha clínica de la patología es una IRM con secuencia T2 con venograma, pero se puede optar por una venotomografía computada en caso de no contar con la primera opción. Cabe mencionar que la realización de una angiografía cerebral solo está indicada en caso que los estudios previamente mencionados no sean concluyentes o si se considera un procedimiento terapéutico endovascular. (1, 2)

## 1.2 Tratamiento

Una vez diagnosticada la trombosis venosa cerebral se debe iniciar tratamiento con anticoagulación parenteral, ya sea heparina de bajo peso molecular vía subcutánea o heparina intravenosa en caso de no existir alguna contraindicación. Una vez que el paciente tiene mejoría o está estable es necesario hacer el cambio a anticoagulación por vía oral por al menos 3 meses, o incluso de por vida dependiendo de la etiología subyacente. (1)

Debido a que no hay ensayos clínicos de anticoagulación como prevención secundaria en adultos con TVC, la evaluación de estrategias de prevención se realiza mediante estudios observacionales que evalúan la recurrencia de la TVC. El medicamento mencionado por la *American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA)* y por la *European Federation of Neurological Societies*, en el 2011 y 2006 respectivamente, es con antagonistas de la vitamina K y la única discusión a fondo es acerca de la duración de dicho tratamiento, la cual dependerá totalmente de la etiología encontrada y puede ser desde 3 meses hasta por toda la vida. (1, 2)

El anticoagulante oral más utilizado en México es el antagonista de la vitamina K acenocumarina con metabolismo hepático vía oxidación por la CYP2C9 principalmente, con rápida absorción, 99% de unión a proteínas, biodisponibilidad del 60%, vida media de eliminación menor a 2 horas, tiempo de pico plasmático de 1 a 3 horas y excreción urinaria en un 60% y heces en un 29%. Se recomienda iniciar con una dosis de 8 a 12mg en el primer día y posteriormente de 4 a 8mg en el día 2, con rango de 1 a 10mg, pero la dosis establecida se definirá en base a la meta de TP/INR deseada. Por lo anterior se requieren muestras de sangre subsecuentes hasta llegar a la meta deseada, pero también se requieren controles en caso de que se sospeche cambio de su efectividad, principalmente por interacción con medicamentos o alimentos. Los efectos adversos van desde necrosis dérmica y priapismo, hasta los más frecuentes que son hepatotoxicidad y hemorragia a cualquier nivel. Se han descrito múltiples medicamentos que interaccionan con este medicamento, incluyendo principalmente al acetaminofén (paracetamol), alcohol etílico, alopurinol,



amiodarona, otros anticoagulantes, andrógenos, agentes antitiroideos, apixaban, azatioprina, barbitúricos, secuestradores de ácidos biliares, marihuana, carbamazepina, cefalosporinas, cloranfenicol, cimetidina, coenzima Q-10, estrógenos y progestágenos, inhibidores de la CYP2C9, dabigatrán, desvenlafaxina, disulfiram, efavirenz, eritromicina (incluso la versión oftálmica), inhibidores de la bomba de protones, ácido etacrínico, etopósido, derivados del ácido fíbrico, fluorouracilo, fosfenitoína, Ginko-biloba, griseofulvina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, itraconazol, ivermectina, leflunomida, macrólidos, metronidazol, miconazol tópico, complejos **multivitamínicos, neomicina, AINE's, ácidos grasos omega-3**, pentoxifilina, fenitoína, propafenona, análogos de prostaciclina, quinolonas, rifampicina, salicilatos, estreptoquinasa, sucralfato, sulfonilureas, tamoxifen, tetraciclinas, tramadol, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, voriconazol, zafirlucast, entre muchos otros. Además hay interacciones con alimentos, principalmente etanol, alto consumo de hígado (res y puerco), té verde, vegetales de hojas verdes, moras, alto consumo de vitamina A, E y C, alfalfa, anís, entre otros. (3)

### 1.3 Seguimiento de la anticoagulación

Debido a la implicación que tiene la vitamina K en la formación de los factores de coagulación medidos con el tiempo de protrombina, el uso de antagonistas de ésta conlleva a una disminución en su formación y, por lo tanto, prolongación de dicho tiempo de coagulación. Por tal motivo, se utiliza la medición del International Normalized Ratio (INR) para medir el grado de anticoagulación. Cuando el INR es menor a 1.8 el riesgo de infarto y embolismo sistémico incrementa, y cuando el INR es mayor de 3.5 el riesgo de hemorragia se incrementa (4). Este rango incluye el rango estándar de INR de 2 a 3 ampliamente recomendado para el tratamiento para pacientes con FA, (5, 6) mismo que se define en las guías de tratamiento de la TVC. (1, 2).

## 1.4 Otra alternativa para definir una anticoagulación óptima

Rosendaal et.al. propusieron un método que permite la obtención de la intensidad óptima de anticoagulación alcanzada mediante el cálculo de las tasas de incidencia de eventos tromboembólicos o hemorrágicos INR-específicos. El numerador de la tasa de incidencia se basa en datos sobre el INR en el momento del evento. El denominador consiste en el tiempo-persona en cada valor de INR, sumado sobre todos los pacientes, y se calcula partir de todas las mediciones de INR de los pacientes durante el intervalo de seguimiento. Esta persona-tiempo INR-específica se calcula con la suposición de un incremento o decremento lineales entre dos determinaciones de INR consecutivas. Puesto que las tasas de incidencia se pueden sub-estratificar en co-variables, es posible una evaluación eficiente de los efectos de otros factores por análisis de regresión multivariado. Este método permite la determinación del efecto farmacológico óptimo de la anticoagulación, y pueden ser usados para definir los rangos deseados para los ensayos clínicos en la anticoagulación oral por distintas indicaciones. Así mismo, este método se puede emplear para determinar los factores de riesgo para complicaciones, trombosis o sangrado, ajustados para el nivel de anticoagulación alcanzado. (7)

La evaluación del nivel óptimo de anticoagulación alcanzado debe preceder a los estudios que comparan diferentes metas de anticoagulación. Dado que no es posible mantener un nivel óptimo en todos los pacientes de una manera constante, continúan siendo necesarios ensayos clínicos subsecuentes para evaluar el establecimiento de un nivel meta alrededor de la intensidad óptima alcanzada en base a la intención a tratar. (7)

## 1.5 Aplicación clínica del TTR

Está bien definido el efecto de la intensidad de la anticoagulación en la severidad del EVC y su mortalidad en pacientes con fibrilación auricular, al encontrar que, en pacientes con FA no valvular, resultados de INR igual o mayor a 2 reducen la frecuencia de los infartos cerebrales y

también la severidad y el riesgo de muerte por los mismos. (8) Además, otros estudios también han demostrado menor riesgo de hemorragia con un TTR adecuado. (4, 9, 10)

El TTR estimado de INR 2 a 3 se ha vuelto una medida de calidad ampliamente distribuida de la anticoagulación de AVK en pacientes con FA, con la mayoría de los estudios usando el método de interpolación de Rosendaal para calcular el TTR (artículo 1993). Diversos estudios han mostrado la relación directa entre el TTR y un menor radio de infarto cerebral y embolismo sistémico en pacientes con FA, mientras que la relación con el riesgo de hemorragia se ha mostrado variable (11-13).

En una revisión de dos literaturas, una que examinó la fuerza de la relación entre el TTR y el desenlace clínico de hemorragia mayor y tromboembolismo; y el segundo que examinó la fuerza de la relación entre la frecuencia de las pruebas y el TTR. A pesar de mencionar que una de las desventajas del TTR es que trata las pequeñas salidas del rango deseado igual que grandes salidas del mismo, sus hallazgos apoyan el hecho que cuando se diseñen ensayos aleatorizados de auto-tratamiento de paciente, el diseño debe usar al TTR como la variable de desenlace primario y las tasas de eventos como un desenlace secundario. Ellos mismos mencionan que varios estudios pareados han utilizado el TTR como la medida del desenlace primario, principalmente el **“Management Anticoagulant Services Trial” (MAST), que es el más grande ensayo aleatorizado controlado de los Servicios de Anticoagulación contra el cuidado por citas habitual, y cuya decisión del desenlace primario fue aprobada por un panel de revisores externos de la “Agency for Health Care Policy and Research” (ahora “Agency for Healthcare Research and Quality”).** (14)

En la búsqueda de otras opciones terapéuticas, los nuevos anticoagulantes orales (NOACs) han mostrado no inferioridad y menos eventos hemorrágicos que el tratamiento convencional con AVK, sin embargo, los estudios que han demostrado esto se basan en comparación de éstos con brazos de warfarina con TTR de 55.2 a 64.9%, haciendo estos resultados menos creíbles en los

sistemas de salud con TTRs más altos. Por lo anterior se evaluó la eficacia y seguridad en **pacientes “bien” tratados, y** encontraron que el tratamiento con warfarina a dosis adecuada se asocia con un bajo riesgo de complicaciones y es aún una alternativa válida para la profilaxis de infartos asociados a FA. (14) Cabe señalar que estudios suecos han mostrado porcentajes de TTR arriba de 75%, lo cual ha llevado a que otros estudios tomen como punto de corte de un TTR adecuado arriba de 70%. (15-17)

Lo anterior ha llevado a que los nuevos estudios para definir la eficacia y seguridad de los nuevos anticoagulantes orales se comparen tomando en cuenta el TTR. Un estudio ya ha logrado demostrar que el efecto terapéutico de rivaroxaban comparado con warfarina para la prevención de EVC y embolismo sistémico es consistente independientemente del TTR, pero cabe señalar que el TTR promedio encontrado fue de 59%, con un máximo hasta de 65%. (13)

Además de los habituales desenlaces desfavorables en pacientes con FA que sin anticoagulados, la calidad representado como porcentaje de TTR en pacientes con FA sin demencia se asoció a la incidencia de ésta, apoyando la posibilidad de lesión cerebral crónica como mecanismo subyacente asociación de FA y demencia. (18)

La fuerza que ha tomado la medición del TTR ha llevado a buscar escalas más prácticas con un valor pronóstico que se asocien directamente con éste y no directamente con los eventos adversos. (19)

No son muchos los lugares donde ya se tiene definido el TTR de los pacientes, pero si tomamos en cuenta que en un país de primer mundo como lo es Estado Unidos reportan un valor sub-óptimo (promedio y mediana de TTR de 65 y 68% respectivamente) (20), es de suponerse que en nuestro país encontraremos valores aún menores.

## 1.6 Asociación directa con TVC

Hasta el momento la información que encontramos en relación al TTR es por estudios de pacientes con fibrilación auricular y trombosis venosa profunda/tromboembolia pulmonar. No encontramos información relacionada con trombosis venosa cerebral, por lo que consideramos de suma relevancia iniciarla.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad el tratamiento de la trombosis venosa cerebral según las guías europeas y estadounidenses se basa en el uso de los antagonistas de la vitamina K (acenocumarina o warfarina), los cuales requieren estudios de control con INR cada tercer día hasta lograr como meta un INR de 2 a 3, y posteriormente en intervalos variables, a consideración del médico tratante, tomando en cuenta que niveles inferiores a 2 confieren riesgo de eventos tromboembólicos, y niveles mayores a 3 riesgo para eventos hemorrágicos.

El INR se toma de una muestra de sangre, y refleja el efecto del medicamento solo en el punto temporal en que se toma la muestra, teniendo que asumir que entre cada toma de muestra el INR permaneció estable, y en caso de encontrar una muestra de seguimiento con un resultado no deseado no se puede definir por cuánto tiempo estuvo en dicho nivel.

La posibilidad de que los pacientes se encuentren en un gran porcentaje del tiempo fuera del rango terapéutico los expone a eventos de trombosis o hemorragia, según sea el caso

Es necesario determinar el tiempo en el nivel óptimo de anticoagulación en los pacientes con trombosis venosa cerebral, así como su relación con la efectividad y con el desarrollo de complicaciones en nuestra población.

Además, los estudios más recientes para definir a los nuevos anticoagulantes orales (NOACs) como un tratamiento más efectivo, están comparando a éstos con el uso de los antagonistas de la vitamina K a un nivel óptimo de anticoagulación definido por el TTR.

### **3. HIPÓTESIS**

HIPÓTESIS DE TRABAJO: “En el INNN, la mayoría de los pacientes con TVC no tienen una anticoagulación aceptable.”

HIPÓTESIS ALTERNA: “Más del 50% de los pacientes con TVC sometidos a anticoagulación en el INNN tienen un porcentaje de iTTR menor al 70%.”

HIPÓTESIS NULA: “Menos del 50% de los pacientes con TVC sometidos a anticoagulación en el INNN tienen un porcentaje de iTTR menor al 70%.”

#### **4. OBJETIVOS**

Objetivo general (Principal):

- Determinar el porcentaje de pacientes con TVC en tratamiento con antagonistas de la vitamina K con un TTR adecuado.

Objetivos específicos (Secundarios):

- Describir los factores relacionados con un TTR adecuado
  - Lugar de inicio de anticoagulación, Nivel socioeconómico, IMC, Edad, Uso de medicamentos, Enfermedades asociadas, Frecuencia de consultas
- Definir si un mayor porcentaje del TTR confieren un mejor desenlace clínico en pacientes con trombosis venosa central que reciben tratamiento con antagonistas de la vitamina K
- Seno venoso afectado
- Etiología de TVC
- Tiempo a diagnóstico a partir de los síntomas
- Tiempo a diagnóstico a partir del ingreso
- Tiempo a anticoagulación meta inicialmente
- Estado neurológico al ingreso (mRS)
- Estado neurológico al egreso (mRS)
- Estado neurológico a los 6 meses (mRS)
- Grado de re-canalización (Parcial o Total)
- Exacerbación de TVC
- Frecuencia de hemorragias



## **5. JUSTIFICACIÓN**

En pacientes con trombosis venosa cerebral con uso de antagonistas de vitamina K para anticoagulación oral es necesario el monitoreo del INR para el ajuste de dosis con el objetivo de lograr niveles entre 2 y 3.

El INR se toma de una muestra de sangre, y refleja el efecto del medicamento solo en el punto temporal en que se toma la muestra, teniendo que asumir que entre cada toma de muestra el INR permaneció estable, y en caso de encontrar una muestra de seguimiento con un resultado no deseado no se puede definir por cuánto tiempo estuvo en dicho nivel.

El tiempo en rango terapéutico es el porcentaje en el cual el INR permanece en el rango deseado. Es una medición utilizada ya en pacientes con uso de antagonistas de vitamina K (AVK) para prevenir infartos cerebrales en pacientes con fibrilación auricular, y porcentajes altos de TTR se encuentran asociados a menor presentación de dicho evento y menos complicaciones asociadas al uso del medicamento. Sin embargo, no existen al momento estudios que busquen esta relación cuando la indicación de usar el AVK fue trombosis venosa cerebral.

Así mismo, para definir otras alternativas terapéuticas (NOACs), se requiere su comparación contra el manejo estándar en un nivel óptimo, y los nuevos estudios para definir esto utilizan al TTR por su ya demostrada asociación con el desenlace.

## **6. METODOLOGÍA**

- a) Diseño: Estudio observacional, retrospectivo.
- b) Población y muestra: Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía **“Manuel Velasco Suárez” con diagnóstico definitivo de trombosis venosa cerebral** que recibieron tratamiento con antagonistas de vitamina K.
- c) Criterios de selección del estudio:
- Criterios de inclusión: Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y **Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” con diagnóstico definitivo** de trombosis venosa cerebral que recibieron tratamiento con antagonistas de vitamina K y tienen INR de control.
  - Criterios de exclusión: Pacientes del Instituto Nacional de Neurología y **Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” sin diagnóstico definitivo de trombosis** venosa cerebral, que no hayan recibido tratamiento con antagonistas de la vitamina K y/o no tengan INR de control.
  - Criterios de eliminación: Pacientes sin apego a tratamiento, con pérdida del seguimiento o sin INR de control en un intervalo menor a 60 días entre cada uno de éstos.
- d) Variables:
- Dependientes: Porcentaje de pacientes con TTR adecuado, desenlace clínico (mRS), factores de riesgo asociados (medicamentos, comorbilidades, nivel socioeconómico, uso de medicamentos, frecuencia de consultas de seguimiento, grado de recanalización, complicaciones asociadas (recurrencia, exacerbación, hemorragia de SNC, hemorragia fuera de SNC).
  - Independientes: Edad, sexo, raza, seno venoso afectado.
- e) Análisis Estadístico:
- *Estadística descriptiva*: porcentajes para variables nominales, mediana y rango para variables ordinales, y media y desviación estándar para variables numéricas.
  - Para el análisis bivariado de las variables categóricas (proporciones) se utilizará la prueba de chi cuadrada.

## **7. RESULTADOS**

Analizamos la base de datos de pacientes con TVC del INNN, proporcionada por la clínica de Neurología Vascul ar, de un periodo de enero 2010 hasta abril del 2016. Este periodo contó con 87 pacientes, de los cuales se tuvieron que descartar para este estudio por no contar con el expediente clínico, no recibir tratamiento con AVK, no contar con tomas de INR de seguimiento y/o no tener al menos 2 INR continuos con un intervalo de separación entre ellos menor a 60 días. Ante lo anterior finalmente contamos con un total de 52 pacientes; de estos, 8 del año 2010, 8 del 2011, 14 del 2012, 12 del 2013, 7 del 2014, 2 del 2015 y 1 del 2016. 49 de ellos se captaron durante la hospitalización requerida y solo 3 se atendieron de manera ambulatoria en la consulta externa del instituto.

Acerca de las características demográficas de esta población encontramos que 44 son mujeres y 8 hombres, que representan el 84.6% y el 15.4%, respectivamente. La edad media fue de 31.7 años, con una mínima de 14 y una máxima de 55 años. Solo una paciente es de raza negra (africana), y los otros 51 nativos de nacionalidad mexicana. Tratando de reflejar el nivel cultural y de estudios encontramos que la mayoría de los pacientes tuvieron un nivel socioeconómico (NS) bajo; en una escala del 1 al 6, donde 1 es el más bajo y 6 el más alto, encontramos que el nivel más frecuente fue el 2 (en 18 pacientes), después el 1 con 17 pacientes, seguidos del 3 en 11, nivel 4 en 3 pacientes y los 3 restantes con nivel 6; es de interés señalar que los 2 niveles más bajos representan más de la mitad de la muestra (67.3%). El IMC promedio de todos ellos fue de 28.5 (en rango de sobrepeso), con un IMC mínimo de 18.3 (normal para la población mexicana) y el máximo de 43.7 (en obesidad mórbida); este último fue un único paciente en este rango de obesidad, pero la distribución en los otros grados establecidos por la OMS, dando seguimiento a partir de último reportado, de la siguiente manera: Obesidad grado II 5 pacientes, grado I 15 pacientes, sobrepeso 17 pacientes y 14 con peso normal (1.9%, 9.6%, 28.8%, 32.7% y 26.9%, respectivamente). Es de recalcar que el 73.1% de los pacientes no tienen un IMC normal.

Además del problema de peso mencionado, el resto de antecedentes careció de importancia. En 6 pacientes se reportó tabaquismo de intensidad no especificada, 2 pacientes tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, 1 solo con hipertensión arterial sistémica, 3 con consumo de bebidas alcohólicas a intensidad no especificada, 2 con síndrome de ovario poliquístico, 3 con sangrado uterino y miomatosis, y asiladamente teratoma ovárico, trombosis venosa profunda, hipotiroidismo, panhipopituitarismo por resección transnasal endoscópica de macroadenoma hipofisiario (varios años antes del evento de interés), así como uno con artritis reumatoide tratado con metotrexate e hidroxicloroquina, entre otros con aún menor importancia.

De los 49 pacientes que no se abordaron de manera ambulatoria, el promedio de días de estancia en el hospital fue de 14.8, con una estancia máxima de 72 días y una mínima de 0 (un caso de síntomas leves y buena escala funcional, diagnosticado y con inicio de tratamiento en urgencias y enviado a seguimiento en la consulta externa); la mediana y moda de esta variable fue de 10 días. El tiempo promedio requerido para llegar al diagnóstico en los 49 pacientes que requirieron hospitalización fue de 0.91 días, con un máximo de días de 11 en un paciente, pero con la mediana y moda de 0 días. Debido a la presentación inespecífica e insidiosa que dificultan la sospecha diagnóstica, el rango de días entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 0 y 1532 días (aproximadamente), que arrojaron un promedio de 48.2 días, y que contrasta mucho con la mediana y moda de 8 días para llegar al diagnóstico. A su llegada al instituto, la mayoría de los pacientes tenían solo síntomas sin una discapacidad significativa, es decir, escala modificada de Rankin de 1, en un total de 26 pacientes, y por otro lado 10 con incapacidad severa (mRS 5); 5 pacientes ingresaron con mRS de 4, 3 con escala de 3, y 7 con escala de 2.

La mayoría de los pacientes tuvieron más de 1 seno venoso afectado, encontrando afección única en 17 pacientes, y siendo el seno sagital superior (SSS) el principal, como lo dice la literatura, con 10 casos, seguido del seno transversal izquierdo (STI) con 4 casos. Tomando en cuenta también los casos con múltiples senos afectados, el SSS continuó siendo el más

predominantemente afectado, al encontrarlo en 28 pacientes (53.8%), seguido del seno transversal izquierdo (STI) en 24 pacientes, el transversal derecho (STD) en 20, el seno sigmoideo izquierdo en 12, seno sagital inferior (SSI) en 7, y el resto en menor cantidad.

En el abordaje etiológico durante la hospitalización o su seguimiento en consulta externa, con seguimientos de hasta más de 3 años y medio en algunos casos, se encontró que la causa más frecuente de TVC fue uso de medicamentos hormonales en el 30.8% de los casos (16 pacientes), seguida de causa no identificada o idiopática en el 25% (13), y en tercer lugar secundario a embarazo o puerperio en el 19.2% de los casos (10); las otras causas definidas fueron genéticas en 9.6% (5), enfermedades autoinmunes en el 7.7% (4), y con 3.8% (2) cada una causas **infecciosas y "otras" (cirugía reciente y secundario a embolización de fístula dural)**.

Para el tratamiento de los pacientes, solo uno no recibió ningún tipo de tratamiento antes de iniciar los AVK como manejo a largo plazo, y solo uno de ellos recibió antiagregantes plaquetarios previamente, aunque éste último también recibió heparina de bajo peso molecular, al igual que el resto de los 50 pacientes.

Siendo el objetivo principal de nuestro estudio, encontramos que el porcentaje de pacientes con un porcentaje de **TTR óptimo ( $\geq 70\%$ ) fue de 19.2% (10/52)**, por un 80.8% con un TTR subóptimo. El TTR promedio en nuestros pacientes fue de 39.69% con un mínimo reportado de 0 hasta un máximo de 100%. El promedio de total de días de duración de la anticoagulación oral fue de 407.4 (10-1453, con mediana de 331), que contrastó mucho con los 60.8 días (2-254, mediana 39.5) en promedio que representó el periodo de tiempo durante el cual se contó para generar este TTR, al descarte de los otros INR por pasar más de 60 días entre cada uno. El promedio de INR utilizados por cada paciente, para generar el TTR, fue de 5.6 por paciente (2-19, mediana de 4). El total de INR fue de 291, de los cuales, solo el 38.6% se encontró en el rango deseado (2-3), con una mediana del 33.3%; no encontramos diferencia en relación al porcentaje

de INR terapéutico del total sin descartar los intervalos mayores a 60 días (415 resultados de INR con 37.1% de éstos en rango).

Con esta anticoagulación, en el desenlace de los pacientes, encontramos que en solo el 26.9% de los pacientes se reportó recanalización completa (14), siendo más predominante la recanalización parcial (38.5%, 20 pacientes), con 5 pacientes en los que no se reportó recanalización (9.6%); en el resto de los 13 pacientes (25%), no se tuvieron datos para definir este desenlace. Analizando su relación con el porcentaje de TTR, encontramos que solo el 7.1% de los 42 pacientes que no lograron un TTR óptimo ni tuvieron ningún tipo de recanalización, y el 66.7% lograron recanalización parcial o completa a pesar de esto; por el lado contrario, de los pacientes que tuvieron un TTR óptimo, el 20% no tuvo ningún tipo de recanalización (2/10) (Tabla 1<sup>a</sup>), pero después del análisis estadístico se demostró que no hubo una relación entre el porcentaje de TTR y la recanalización ( $p=0.618 X^2$ ) (Tabla 1b).

<b>Tabla 1a. Relación TTR - Recanalización</b>							
			RECANALIZACIÓN				TOTAL
			Completa	Parcial	Sin recanalización	No especificado	
TTR ÓPTIMO	NO	Recuento:	11	17	3	11	<b>42</b>
		% dentro de TTR sub-óptimo	26,2%	40,5%	7,1%	26,2%	100,0%
		% dentro de recanalización	78,6%	85,0%	60,0%	84,6%	80,8%
		% del total	21,2%	32,7%	5,8%	21,2%	80,8%
	SI	Recuento	3	3	2	2	<b>10</b>
		% dentro de TTR óptimo	30,0%	30,0%	20,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de recanalización	21,4%	15,0%	40,0%	15,4%	19,2%
		% del total	5,8%	5,8%	3,8%	3,8%	19,2%
TOTAL	<b>Recuento</b>		<b>14</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>13</b>	<b>52</b>
	<b>% dentro de TTR</b>		<b>26,9%</b>	<b>38,5%</b>	<b>9,6%</b>	<b>25,0%</b>	<b>100,0%</b>
	<b>% dentro de recanalización</b>		<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
	<b>% del total</b>		<b>26,9%</b>	<b>38,5%</b>	<b>9,6%</b>	<b>25,0%</b>	<b>100,0%</b>

**Tabla 1b. Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
Chi-cuadrado de Pearson	1,786 <sup>a</sup>	3	,618	,716		
Razón de verosimilitudes	1,564	3	,668	,771		
Estadístico exacto de Fisher	1,994			,618		
Asociación lineal por lineal	,007 <sup>b</sup>	1	,933	1,000	,534	,122
N de casos válidos	52					

a. 5 casillas (62,5%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,96.

b. El estadístico tipificado es -,084.

Concordando con la bibliografía reportada, encontramos que el desenlace funcional de los pacientes es bueno, ya que, con la escala de Rankin modificada medida a los 6 meses del diagnóstico, la mayoría de los pacientes se encontrada en un grado 0 (asintomáticos), representado por 29 pacientes para un 52, 55.7%. 17 pacientes tuvieron mRS de 1 (32.7%), y encontramos en mRS de 2, 3 y 4 al 3.8%, para cada grado (2 pacientes). Para una relación más confiable de la escala funcional al TTR, decidimos dicotomizar la escala, creando un grupo de desenlace “favorable” para los grados 0 y 1, y uno de desenlace “desfavorable” para los grupos 2 a 6. Con lo anterior encontramos que en el grupo de pacientes con TTR sub-óptimo, la mayoría tuvo un desenlace favorable (85.7%) en contra del 6% que tuvo en desenlace desfavorable. Llamó la atención que de los 10 pacientes con TTR óptimo, ninguno tuvo un desenlace desfavorable. Sin embargo, al realizar el análisis estadístico no encontramos que esto fuera significativo ( $p=0.58 X^2$ ) (Tabla 2).

		mRS6		Total	
		Favorable	Desfavorable		
TTR ÓPTIMO	NO	Recuento	36	6	42
		% dentro de TTR sub- óptimo	85,7%	14,3%	100,0%
		% dentro de mRS6	78,3%	100,0%	80,8%
		% del total	69,2%	11,5%	80,8%
	SI	Recuento	10	0	10
		% dentro de TTR óptimo	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de mRS6	21,7%	0,0%	19,2%
		% del total	19,2%	0,0%	19,2%
Total	Recuento	46	6	52	
	% dentro de TTR óptimo	88,5%	11,5%	100,0%	
	% dentro de mRS6	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	88,5%	11,5%	100,0%	

Valor  $p=0.58 X^2$ .

Tratando de encontrar una relación que explique el gran porcentaje de TTR sub-óptimo en nuestros pacientes se hizo el análisis estadístico con el IMC, manteniendo los grupos mencionados previamente de “normal” con IMC de 18 a 24.9, “sobrepeso” con IMR de 25 a 29.9, “obesidad grado I” entre 30 y 34.5, obesidad grado II entre 35 y 39.9, y finalmente “obesidad mórbida con IMR  $\geq$ 40. Aquí encontramos porcentajes llamativos en el grupo de obesidad mórbida, pero al tratarse de solo 1 paciente, y encontrar el resto de los grupos similares, concordó con la ausencia de significancia estadística en el análisis. (Tabla 3)

Tabla 3. Relación TTR – IMC			IMC ORDINAL					Total
			NORMAL	SOBREPESO	OBESIDAD GRADO 1	OBESIDAD GRADO 2	OBESIDAD MÓRBIDA	
TTR ÓPTIMO	NO	Recuento	11	14	14	2	1	42
		% dentro de TTR sub-óptimo	26,2%	33,3%	33,3%	4,8%	2,4%	100,0%
		% dentro de IMC ordinal	78,6%	82,4%	93,3%	40,0%	100,0%	80,8%
		% del total	21,2%	26,9%	26,9%	3,8%	1,9%	80,8%
	SI	Recuento	3	3	1	3	0	10
		% dentro de TTR óptimo	30,0%	30,0%	10,0%	30,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de IMC ordinal	21,4%	17,6%	6,7%	60,0%	0,0%	19,2%
		% del total	5,8%	5,8%	1,9%	5,8%	0,0%	19,2%
		<b>Recuento</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>52</b>
Total	<b>% dentro de TTR DICOTOMIZADO</b>	<b>26,9%</b>	<b>32,7%</b>	<b>28,8%</b>	<b>9,6%</b>	<b>1,9%</b>	<b>100,0%</b>	
	<b>% dentro de IMC ordinal</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	
	<b>% del total</b>	<b>26,9%</b>	<b>32,7%</b>	<b>28,8%</b>	<b>9,6%</b>	<b>1,9%</b>	<b>100,0%</b>	

Tomando en cuenta la labilidad por interacciones o los cambios fisiológicos por la edad, también buscamos una relación del porcentaje de TTR con la edad, utilizando estadísticos de grupo basados en medias, en donde encontramos una media de 31.98 ( $\pm$ 10.8) en el grupo de TTR sub-óptimo y 30.5 ( $\pm$ 9.1) en el grupo de TTR óptimo, lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0.062$ ). (Tabla 4) Buscamos una relación entre el nivel socioeconómico de los pacientes, definidos por el personal de Trabajo Social en categorías del 1 al 6, donde 1 es un nivel bajo, y 6 es alto; sin embargo, encontramos que no existe una significancia estadística en esta relación con un análisis de correlación de Pearson ( $p=0.245$ ). (Tabla 5)



**Tabla 4. Estadísticos de grupo (Edad)**

	TTR ÓPTIMO	N	Media	Desviación t <sub>íp.</sub>	Error t <sub>íp.</sub> de la media
EDAD	NO	42	31,98	10,826	1,670
	SI	10	30,50	9,156	2,895
VALOR P: 0,692					

**Tabla 5. Correlaciones: TTR - Nivel socioeconómico (NS)**

		NS	TTR DICOTOMIZADO
NS	Correlación de Pearson	1	-,164
	Sig. (bilateral)		,245
	N	52	52
TTR DICOTOMIZADO	Correlación de Pearson	-,164	1
	Sig. (bilateral)	,245	
	N	52	52

Suponiendo que cuando se inicia tratamiento en una unidad hospitalaria hay vigilancia más estrecha de la evolución, consideramos esto a analizarse. Sin embargo, encontramos que los porcentajes de pacientes que no tienen un porcentaje de TTR óptimo al iniciar tratamiento en consulta externa es el mismo que en los pacientes en los que se inicia intrahospitalariamente (75% vs. 81.2%, respectivamente). No encontramos diferencia significativa entre estos grupos ( $p=0.1$   $X^2$ ). (Tabla 6)

<b>Tabla 6. Relación TTR – Lugar de inicio de tratamiento (Inicio Tx)</b>					
			INICIO TX		Total
			HOSPITAL	CONSULTA EXTERNA	
TTR ÓPTIMO	NO	Recuento	39	3	<b>42</b>
		% dentro de TTR sub-óptimo	92,9%	7,1%	<b>100,0%</b>
		% dentro de Inicio Tx	81,2%	75,0%	<b>80,8%</b>
		% del total	75,0%	5,8%	<b>80,8%</b>
	SI	Recuento	9	1	<b>10</b>
		% dentro de TTR óptimo	90,0%	10,0%	<b>100,0%</b>
		% dentro de Inicio Tx	18,8%	25,0%	<b>19,2%</b>
		% del total	17,3%	1,9%	<b>19,2%</b>
Total	Recuento	<b>48</b>	<b>4</b>	<b>52</b>	
	% dentro de TTR	<b>92,3%</b>	<b>7,7%</b>	<b>100,0%</b>	
	% dentro de Inicio Tx	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	
	% del total	<b>92,3%</b>	<b>7,7%</b>	<b>100,0%</b>	

Valor  $p=0.1$  *chi cuadrada*

Una vez iniciado el AVK (1 caso con warfarina, los otros 51 con acenocumarina), el tiempo promedio para alcanzar la anticoagulación meta (INR 2-3) fue de 18.9 días, con un mínimo de 2, y casos en los que nunca se logró. Debido a la necesidad de contar con un número para hacer el análisis, en éstos últimos pacientes establecimos el total de días como el total de días con AVK (tiempo de término – tiempo de inicio). Con una mediana de 10.5 días (IQ 3-42) para aquellos con porcentaje de TTR sub-óptimo, y de 3.5 días (IQ 2-6.25) para aquellos con porcentaje de TTR óptimo, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la relación, con una  $p=0.024$  por U Mann-Whitney.

**Tabla 7. Percentiles: Relación TTR – Tiempo a anticoagulación meta (T.Antic)**

		TTR ÓPTIMO	Percentiles						
			5	10	25	50	75	90	95
Promedio ponderado(definición 1)	T.ANTIC.	NO	2,00	2,30	3,00	10,50	42,75	173,40	327,10
		SI	2,00	2,00	2,00	3,50	6,25	135,70	.
Bisagras de Tukey	T.ANTIC.	NO			3,00	10,50	42,00		
		SI			2,00	3,50	6,00		

Con mira tratar de clasificar el seguimiento realizado a los pacientes, definimos la “frecuencia de consultas”, **obteniendo en primer lugar el número de días** comprendidos en el periodo entre la fecha de egreso del paciente y la fecha de la última consulta, y en segundo lugar con una división de éste número entre el número de consultas del periodo. El promedio para todos los pacientes fue de 1 consulta cada 85 días, con una mínima de 0 (por un caso en que solo se realizó una consulta pero sin documentar la fecha), hasta un máximo de 238 días. La media de frecuencia de consulta en los pacientes con TTR sub-óptimo fue de 82.46 ( $\pm 42.7$ ), comparada contra los pacientes con TTR óptimo, la cual fue de 95.96 ( $\pm 64.6$ ). Paradójicamente encontramos controles médicos con mayor frecuencia en el grupo de TTR sub-óptimo, pero a pesar de esto no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.242$  T-student). (Tabla 8

Tabla 8. Descriptivos: TTR – Frecuencia de consultas (FREC.CON)					
		TTR DICOTOMIZADO		Estadístico	Error t <sub>íp.</sub>
FREC.CON	NO	Media		82,463188	6,5891999
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	69,156028	
			Límite superior	95,770347	
		Media recortada al 5%		81,221619	
		Mediana		79,750000	
		Varianza		1823,537	
		Desv. t <sub>íp.</sub>		42,7028961	
		Mínimo		,0000	
		Máximo		211,0000	
		Rango		211,0000	
		Amplitud intercuartil		54,3181	
		Asimetría		,703	,365
		Curtosis		1,133	,717
		SI	Media		95,960000
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	49,689839	
			Límite superior	142,230161	
	Media recortada al 5%		92,288889		
	Mediana		94,800000		
	Varianza		4183,661		
	Desv. t <sub>íp.</sub>		64,6812249		
	Mínimo		20,0000		
	Máximo		238,0000		
	Rango		218,0000		
	Amplitud intercuartil		91,9429		
	Asimetría		,984	,687	
	Curtosis		1,720	1,334	

No encontramos casos reportados de hemorragias de sistema nervioso central o hemorragias sistémicas en alguno de los 52 pacientes; solamente se reportaron 2 hemorragias menores, gingivorragia y hematuria, ambas autolimitadas, sin lograr guiar a una relación con el TTR, ya que la primera estuvo en el contexto de un paciente con porcentaje de TTR óptimo (98%), y el segundo en el de uno sub-óptimo (30%). Así mismo, solo se reportaron 3 casos de exacerbaciones, todas asintomáticas y sin cambio en la escala funcional mRS al momento de su documentación, y las 3 en pacientes con porcentaje de TTR sub-óptimo (1 de ellos ya no acudió a seguimiento posteriormente).

## **8. DISCUSIÓN**

Inicialmente la posibilidad de utilizar los nuevos anticoagulantes orales como tratamiento para TVC, partiendo de que ya está demostrado su efectividad y seguridad en otras enfermedades venosas tromboticas (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) o en otras enfermedades neurovasculares (prevención de infartos cerebrales cardioembólicos por FA. Los estudios comparativos del uso de los NOACs contra los AVK desde hace ya algunos años utilizan al TTR para definir una anticoagulación con AVK como óptima, y plantear metas de efectividad y eficacia mayores a los NOACs. No encontramos ningún estudio que establezca el porcentaje de TTR con uso de AVK en TVC, por lo que consideramos fundamental definir esto para identificar si nuestros estándares de tratamiento son los óptimos, o si necesitamos implementar medidas para mejorar la calidad de anticoagulación y, por lo tanto, el desenlace de nuestros pacientes. Así mismo, conocer el porcentaje de TTR en nuestra población con miras a mejores estudios comparativos al intentar utilizar los NOACs como tratamiento.

Insistiendo en el hecho de que no hay estudios que reporten el porcentaje de TTR y su asociación con el desenlace en TVC, nuestras comparaciones tendrán que estar guiadas a otras enfermedades, en este caso hacia la prevención de infartos cardioembólicos en pacientes con FA. Es fundamental señalar que esta comparación puede generar un sesgo en el desenlace, ya que la historia natural de la TVC es generalmente con un buen pronóstico en la mayoría de los casos. Es difícil también la comparación debido a que los estudios en FA son con periodos de anticoagulación prolongados al ser esta una enfermedad persistente en la mayoría de los casos, por el contrario en la TVC, las principales etiologías que están bien definidas (uso de medicamentos hormonales y asociada a embarazo/puerperio) son transitorias, lo que lleva a periodos de anticoagulación más cortos. Esto es demostrado al encontrar una duración de anticoagulación de 407.4 días (poco más de 1 año), con una mediana incluso menor (331). Así mismo, al tratarse de una enfermedad mucho más rara y más difícil de diagnosticar que los infartos cerebrales cardioembólicos, dificulta encontrar muestras grandes, lo cual se ve reflejado en el total de 87 pacientes en un periodo de 6

años. Consideramos que al tener manifestaciones menores posterior al tratamiento agudo, hay mayor pérdida de pacientes en el seguimiento, y con seguimientos más esporádicos cuando se llevan, lo cual pudo ser uno de los principales causantes de los casos que tuvimos que descartar.

A pesar de ser una enfermedad de difícil diagnóstico, y que por las manifestaciones clínicas que en ocasiones son subjetivas se retrasa la sospecha diagnóstica necesaria para llegar a este, tuvimos que en nuestro hospital el tiempo que se necesitó para llegar al diagnóstico después del ingreso del paciente fue de 0.91 días, con la mayoría de los casos diagnosticados dentro de las 24 horas. A pesar de esto, veremos más adelante que la calidad de anticoagulación de nuestros pacientes en esta enfermedad no es la adecuada, pero esto puede apoyar el hecho que esto dependa más de las características de los pacientes a depender de los médicos. El tiempo para llegar al diagnóstico a partir de los síntomas refleja más la dificultad para sospechar el diagnóstico en médicos no entrenados o en centros donde esta enfermedad se encuentra de manera más esporádica, siendo el promedio de días de 48.2; cabe señalar que este porcentaje fue en gran medida generado por 2 casos en los cuales se tardó mucho tiempo, al tratarse de una TVC crónica con síntomas atípicos o inespecíficos, pero es de notar que la mediana fue de 8 días para llevar al diagnóstico a partir del inicio de los síntomas. Lo anterior puede ser explicado a la elevada frecuencia en la que los médicos de primer contacto refieren a los pacientes a un centro especializado como el nuestro, en la mayoría de las veces sin siquiera sospechar del diagnóstico sino solo por los síntomas que presentan. Podremos pensar que esto tiene un beneficio en esta patología, pero en realidad en la mayoría de los casos son patología que no requieren atención en un tercer nivel.

En los datos demográficos encontramos datos similares a los reportados ya en múltiples bibliografías revisadas: es una enfermedad mucho más frecuente en mujeres jóvenes, con proporción 5.5:1 y edad media de 31.7 años. El sesgo de nuestro instituto de atender solo pacientes mayores de 15 años casi exclusivamente no tiene peso en esta enfermedad, al ser una enfermedad

rara en menores de edad. El nivel socioeconómico predominante de nuestros pacientes es bajo, esperada para nuestro hospital, pero que refleja de manera cercana la situación del país; si consideramos los niveles 1 y 2 como estado socioeconómico bajo o medio bajo, concluimos que el 67.3% de nuestros pacientes se encuentran en este nivel. Esto también puede ser una causa de la pérdida de seguimiento ya mencionado.

El grupo estudiado no mostró antecedentes de importancia, encontrando solo de manera aislada enfermedades que incluso son comunes (DM2, HTA, hipotiroidismo). Esto sí se puede explicar por el tipo de pacientes atendidos en el instituto, que en gran medida no tienen enfermedades concomitantes graves o descompensadas, o con complicaciones sistémicas, pero también por el grupo de edad que abarca la enfermedad. El dato epidemiológico, o incluso mencionándolo como enfermedad asociada, que sí encontramos con gran frecuencia, es el sobrepeso y obesidad. Por la epidemia y por numerosos factores que ya conocemos en el país no es de sorprender, pero de nuestros pacientes el promedio de peso se encontró en rango de sobrepeso (28%), con solo 26.9% de nuestros pacientes en un peso adecuado; 28.8% y 32.7% de los pacientes estaban en rango de obesidad grado I y sobrepeso, respectivamente (62% en conjunto). Por la diferente distribución del agua corporal y tejido adiposo en estos pacientes, y los malos hábitos alimenticios consideramos la posibilidad que éste se asociara a un porcentaje de TTR inadecuado, pero no se encontró asociación estadísticamente significativa.

Encontramos que es difícil en ocasiones definir exactamente el o los senos venosos afectados (en 67% de los casos más de 1 seno afectado), pero al final definimos que el más frecuentemente afectado fue el SSS, como lo dice la literatura. Las etiologías que encontramos también son las reportadas: uso de medicamentos hormonales o asociada a embarazo o puerperio (50% en conjunto, 30.8% para el uso de hormonales), aunque sin determinar la etiología como 2ª en importancia (25%), que también es frecuentemente reportada; a estas etiologías le siguieron, con discretas variaciones dependiendo de la bibliografía reportada, las enfermedades genéticas,

**autoinmunes, infecciosas y, finalmente, “otras”. De las genéticas encontramos 5: deficiencia de proteína C, mutación del factor Leiden, hiperhomocisteinemia, mutación del gen de protrombina y mutación MTHR. Las 4 autoinmunes fueron 2 casos de SAF, 1 caso de LES y 1 de colagenopatía no especificada. De las causas infecciosas fue neuroinfección no especificada y una infección parameningea (sinusitis). Las 2 restantes fueron asociadas de excéresis de MAV temporal derecha y secundaria a embolización de fístula dural.**

Tomando nuestro objetivo principal, encontramos que solo el 19.2% de los pacientes tuvieron un porcentaje de TTR óptimo (>70%), con un promedio de 39.7% de TTR en nuestra población. Incluso si nos bajamos aún más del nivel óptimo sugerido por centros suizos, estamos muy lejos del 65% que otros centros consideran óptimo. Considero que estamos sumamente lejos de una posibilidad de lograr esto tomando en cuenta que países desarrollados, como EUA, reportan su promedio de TTR en 59%, que aún está por debajo de lo deseado (Piccini et.al.). Si mencionamos ya la dificultad para inclusión de pacientes por el seguimiento, es aún más difícil una frecuencia óptima en la toma de INR; debido a que la medición de TTR pierde validez posterior a los 60 días (en algunos centros, aunque la minoría, se permitió hasta 90 días), solo se tomó un promedio de días de anticoagulación de 60.8 (desde 2 ya logró generar información para INR, con máximo de días de 254), con un total de INRs de 291, con una frecuencia de 5.6 por pacientes pero que varió desde 2 hasta 19. Aunque lo ideal para poder relacionar un porcentaje de TTR de grupo es que sea calculado con TTRs individuales similares, esto aquí, y en cualquier lugar será difícil, por lo que considero que lo más importante es una relación al desenlace funcional, que discutiremos a continuación.

Debido a este pequeño porcentaje de tiempo de anticoagulación en que nuestros pacientes están en la meta deseada de INR entre 2 y 3, debiéramos suponer que nuestros pacientes tendrían que estar teniendo frecuentemente eventos hemorrágicos o exacerbaciones o recurrencias de la TVC, o que tendrían escalas funcionales bajas. Sin embargo, en nuestra investigación

encontramos que más de la mitad de los pacientes se encuentran asintomáticos (mRS 0) a los 6 meses seguimiento, y en nuestra dicotomización para definir un desenlace favorable (añadiendo mRS 1) este porcentaje incrementa aún más, hasta 88% de los pacientes. Lo podemos plantear también diciendo que, a pesar de la baja calidad de anticoagulación de nuestro pacientes, menos del 12% tuvieron un desenlace desfavorable a los 6 meses (mRS 2-6, incluso sin reporte de defunción).

Lo anterior lo podemos explicar por el buen pronóstico de la enfermedad, que previamente ya habíamos comentado, pero también es bien sabido que, la frecuencia de INR y seguimiento de nuestros pacientes anticoagulados es mucho más estrecho en las primeras semanas de su egreso de lo que refleja el expediente clínico, debido a las citas informales o los estudios tomados en laboratorios externos para comodidad del paciente, y los ajustes del tratamiento que se hace de la misma manera. Ante esto considero que deberemos implementar un método para documentar oficialmente todos estos resultados y ajustes, para tener información más apegada a la práctica.

Ha sido reportado previamente en el instituto que no encontró relación entre el grado de recanalización con la funcionalidad del paciente, y esto también lo podemos asumir en nuestro estudio al analizar la relación de TTR con recanalización y no encontrar significancia estadística, y tampoco encontrarla en la relación de TTR con escala de funcional mRS. Por lo anterior asumimos de manera indirecta esto que previamente ya se conocía.

No tuvimos datos suficientes para relacionar al porcentaje de TTR con una exacerbación de la TVC o con eventos hemorrágicos de sistema nervioso central o sistémico debido a que no se presentaron estos 2 últimos, y los 3 casos que reportaron una aparente exacerbación solo fueron por imagen y no por manifestaciones, no afectó el estado funcional del paciente, aunque podemos mencionar que los 3 casos ocurrieron en el grupo de anticoagulación sub-óptima. Solo se



reportaron 2 hemorragias menores autolimitadas, y una incluso sucedió en un paciente con TTR óptimo.

Finalmente, y cubriendo el objetivo de encontrar asociación del porcentaje de TTR para emplear medidas y lograr una mejoría en esto, solo encontramos un resultado estadísticamente significativo en el tiempo empleado en lograr una anticoagulación meta (INR 2-3). Esto arroja que, mientras más pronto lleguemos a esta meta, mayor probabilidad tenemos de lograr un adecuado porcentaje de TTR a largo plazo, o, por el contrario, mientras más dificultad tengamos para llegar al primer INR, será más probable que la mayor parte del tiempo el paciente permanecerá fuera de este rango. Esto puede estar en medida de algún factor específico. Es importante saber que, en países desarrollados, de manera rutinaria realizan pruebas genéticas para detectar resistencia a los AVK y desde el inicio se utilizan dosis más altas en estos pacientes, por lo que se podría implementar esto en nuestro instituto.

Finalmente, no encontramos otra posible causa que afecte al porcentaje de TTR, es decir, asociación entre este y otras variables estudiadas. Se buscó asociación con el inicio de la anticoagulación en hospitalización o en consulta externa pero no se encontró, tampoco en relación a la edad pensando en la labilidad de las personas mayores (aunque los pacientes con esta enfermedad son jóvenes, como ya se mencionó previamente). No encontramos relación con el nivel socioeconómico, el IMC y tampoco con la frecuencia de consultas de seguimiento posterior al egreso del paciente.

Considero el dato más relevante que el porcentaje de TTR no se relaciona con el desenlace funcional de los pacientes, por lo que, desde este punto, pidiéramos pensar que no se justifica intensificar las medidas para mejorarlo. Sin embargo, en mira de comparar una anticoagulación óptima con otras opciones de tratamiento, sí se requerirá el TTR de nuestros pacientes lo más alto posible. El primer paso será corroborar que nuestro TTR es real, ya que es probable que esté sub-

estimado debido a que no está documentado un seguimiento más estrecho que en realidad sí se está realizando con consultas informales pero no se están reportando. Debido a que por la saturación de consultas no es posible que estas revisiones breves sean oficiales, otras medidas podrían ser implementadas: una clínica de anticoagulación para el seguimiento estandarizado, revisión estudios, ajuste de tratamiento y documentación de lo acontecido, aunque implicaría contar con contratar a alguien capacitado y tener un lugar donde llevar a cabo esto. La segunda opción, que me parece la más factible al momento, es generar una hoja de registro y utilizarla de manera rutinaria, para que ahí se reporte todo lo necesario: Día de atención, dosis del medicamento, fecha y resultado del estudio INR, ajuste realizado y fecha de la próxima revisión; este documento deberá estar en manos del paciente y otro igual en el expediente, para que se actualicen los datos siempre que sea necesario; la otra opción es que el documento lo tengan los médicos que habitualmente hacen la revisión de estos estudios y después ellos mismos los anexen al expediente, aunque considero más probable que funcione la primer variante de esta segunda opción.

## **9. CONCLUSIONES**

Menos de la quinta parte de nuestros pacientes tienen un TTR óptimo (solo 19.2%). Más de la mitad (60%) del tiempo que dura la anticoagulación, nuestros pacientes no están en el rango terapéutico, pero hasta el momento esto no se ha relacionado con un mal desenlace como complicaciones hemorrágicas o exacerbación de la trombosis. A pesar que nuestros pacientes “no están adecuadamente anticoagulados”, no tiene secuelas que ocasione alteraciones funcionales, incluso no presentan síntomas posteriores.

Estos valores pueden no ser reales. A juzgar por la probable causa, por las pocas complicaciones y la buena evolución de la enfermedad, es probable que los valores sean más altos: Sabemos que después de las primeras semanas de su egreso, la mayoría de los pacientes tienen visitas a los médicos para revisar su nivel de anticoagulación y hacer los ajustes necesarios en caso que sea necesario, pero no se puede documentar en el expediente clínico porque se hace de manera informal debido a la saturación de la consulta, y porque no todas las muestras se toman en nuestro laboratorio por la accesibilidad de otros lugares a los pacientes.

Debido a que lo único que aparentemente puede mejorar el TTR es el tiempo en lograr la anticoagulación meta, debemos tener un seguimiento y ajuste de tratamiento más estrecho e intenso durante la hospitalización y/o durante los primeros días posteriores a su egreso.

Es necesario mejorar el registro de la información alrededor de la anticoagulación en el expediente clínico, y la posible solución es tan simple como emplear de manera rutinaria un formato que tenga el paciente y llene el médico que lo valore informalmente, y que sea información que se documente en el expediente clínico en las consultas oficiales del paciente.

Son necesarios estudios específicos en trombosis venosa cerebral en otros centros para aumentar nuestro conocimiento de la relación del TTR directamente con la esta enfermedad, y generar muestras más grandes para obtener datos que tengan más peso estadístico.

## **10. REFERENCIAS**

1. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association, *“Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis”*, Stroke. 2011;42:1158-1192.
2. EFNS Task Force/CME Article, *“EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis”*, European Journal of Neurology, 2006, 13: 553-559.
3. Lexicomp, *“Acenocoumarol: Drug information”*; UpToDate 2014.
4. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, Bankhead C, Xu Y. *“Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review”*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008;1:84–91.
5. Estes NA III, Halperin JL, Calkins H, Ezekowitz MD, Gitman P, Go AS, McNamara RL, Messer JV, Ritchie JL, Romeo SJ, Waldo AL, Wyse DG. *“ACC/AHA/Physician Consortium 2008 clinical performance measures for adults with nonvalvular atrial fibrillation or atrial flutter”*. Circulation. 2008;117:1101–1120.
6. Singer DE, Chang Y, Fang MC, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, Go AS. *“Should patient characteristics influence target anticoagulation intensity for stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation? The ATRIA study”*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:297–304.
7. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van der Meer FJM, and Briet E, *“A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy”*. Thrombosis and Haemostasis 69 (3) 236-239,1993.
8. Hylek EM, M.D., M.P.H., Go AS, M.D., Chang Y, Ph.D., Jensvold NG, M.P.H., Henault LE, M.P.H., Selby JV, M.D., M.P.H., Singer DE, M.D. *“Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation”*. N Engl J Med 2003;349:1019-26.
9. Baker WL, Cios DA, Sander SD, Coleman CI. *Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States*. J Manag Care Pharm. 2009;15(3):244-252.
10. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al; ACTIVE W Investigators. *Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range*. Circulation. 2008;118 (20):2029-2037.
11. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, Singer DE. *Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation*. N Engl J Med. 2003;349:1019–1026.
12. Samsa GP, Matchar DB. *Relationship between test frequency and outcomes of anticoagulation: a literature review and commentary with implications for the design of randomized trials of patient self-management*. J Thromb Thrombolysis. 2000;9:283–292.
13. Piccini JP MD, MHS et. al. *“Relationship Between Time in Therapeutic Range and Comparative Treatment Effect of Rivaroxaban and Warfarin: Results From the ROCKET AF Trial”*. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000521.

14. Samsa GP, Matchar DB. Relationship Between Test Frequency and Outcomes of Anticoagulation: A Literature Review and Commentary with Implications for the Design of Randomized Trials of Patient Self-Management. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 9,283–292,2000)
15. Björck F, MD; Renlund H, PhD; Lip GYH, MD, PhD; Wester P, MD, PhD; Svensson PJ, MD, PhD; Själander A, MD, PhD **“Outcomes in a Warfarin-Treated Population With Atrial Fibrillation”**. *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2016.0199 Published online April 20, 2016.
16. Wieloch M, Själander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J.* 2011;32(18):2282-2289
17. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: current status and perspectives (section III): position paper of the ESC Working Group on Thrombosis–Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(6):1087-1107
18. Victoria Jacobs, NP et. al. **“Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia”**; *Heart Rhythm* 2014;11:2206–221,2014.)
19. Gallego P, MD, PhD et.al. **“SAME-TT2R2 Score, Time in Therapeutic Range, and Outcomes in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation”**. *The American Journal of Medicine* (2014) 127, 1083-1088.
20. Pokorney SD et.al. **“Patients’ time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry”**; *Am Heart J* 2015;170:141-148.e1.

## **APÉNDICE 1: Escala de Rankin modificada**

<b>Escala de Rankin Modificada</b>	
<b>0</b>	<b>SIN SÍNTOMAS.</b>
<b>1</b>	<b>SIN INCAPACIDAD SIGNIFICATIVA.</b> A pesar de síntomas realiza actividades cotidianas.
<b>2</b>	<b>INCAPACIDAD LEVE.</b> Incapaz de realizar las actividades previas pero capaz de hacer algunas actividades sin asistencia.
<b>3</b>	<b>INCAPACIDAD MODERADA.</b> Requiere alguna ayuda pero capaz de caminar sin ayuda.
<b>4</b>	<b>INCAPACIDAD MODERADAMENTE SEVERA.</b> Incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de realizar sus necesidades corporales sin ayuda.
<b>5</b>	<b>INCAPACIDAD SEVERA.</b> Confinado a cama, incontinente y requiere cuidado constante de enfermería.
<b>6</b>	<b>DEFUNCIÓN.</b>



**Asociación Mexicana de  
Enfermedad Vascular Cerebral, A.C.**