

Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes mayores de 18 años sobreanticoagulados en tratamiento con cumarínicos tratados en el Hospital Militar Central entre enero y diciembre de 2011

Liliana Esperanza Mejía Vidal Residente III Medicina Interna

lilita_76@hotmail.com - 3014231343

Margarita María Reyes Silva Residente III Medicina Interna

mmreyesr@hotmail.com - 3123770602

Gloria Ramos Ramos Bacterióloga - Hematología Especial

Jorge Enrique Salinas Perdomo Hematología – Oncología

Servicio: Hematología - Oncología Clínica - Hospital Militar Central

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas y socio-demográficas de los pacientes mayores de 18 años sobreanticoagulados con cumarínicos atendidos en el Hospital Militar Central del 1 de enero - 31 de diciembre del año 2011.

Metodología: Estudio descriptivo retrospectivo en una cohorte de pacientes anticoagulados con cumarínicos (transitoria/definitiva), monitorizados con INR (*International Normalized Ratio*) en el Hospital Militar Central durante el año 2011.

A partir de los registros de INR del laboratorio de Hematología especial del Hospital Militar Central se seleccionaron pacientes que se encontraban en sobreanticoagulación: INR>3.5 en ≥ 2 registros. Se revisaron historias clínicas recopilando, a través del instrumento, las variables: edad, género, diagnóstico indicativo de anticoagulación, especialidad tratante, comorbilidades asociadas, número de comorbilidades, fármacos concomitantes, complicaciones hemorrágicas, requerimiento y sitio de hospitalización, tiempo de hospitalización, tratamiento para revertir sobreanticoagulación, mortalidad, rangos de INR. Se tabularon los datos en Excel y se analizaron en STATA.

Resultados: 160 pacientes elegibles, se descartaron 81, 79 ingresaron al estudio (Grafica 1). Media de edad 64.47 años; media entre mujeres 64.5 años (64.5 ± 14.93), entre hombres 64.3 años (64.3 ± 14.93). 48.1% (n: 38) son mujeres y 51.9% (n: 41) son hombres. 51 pacientes (64.6%) los seguía Medicina Interna; n: 78 (98.7%) recibían warfarina genérica. Enfermedad trombo embolica venosa fue la indicación de anticoagulación más frecuente n: 24 (30.4%) seguida de válvula cardiaca protésica mecánica n: 21 (26.6%), fibrilación auricular n: 19 (24.1%) y trombofilia n: 13 (16.5%). Tipo de interacción más frecuente fue inhibición enzimática: n: 33 (41.8%) en general y entre los complicados n: 13 (52%). No complicaciones 68.4% (n: 54); n: 25 (31.6%) presentaron sangrado: n: 18 (22.8%) sangrado mayor, n: 14 (17.7%) sangrado menor; el sitio más frecuente fue piel y mucosas n: 11 (13.9%). Fueron hospitalizados n: 31 (39.2%); estancia en unidad de cuidados intensivos n: 5 (6.3%). Promedio de estancia hospitalaria 7.1 días. 21.6% recibieron ≥ 1 medida para revertir la sobreanticoagulación: n: 23 (29,1%) plasma

fresco congelado, n: 15 (19%) vitamina K y n: 1 (1.3%) complejo protrombínico. Se presentó 1 caso de mortalidad.

Discusión: La descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sobreanticoagulados, establece el panorama con respecto a las indicaciones de terapia anticoagulante, especialidades relacionadas con monitorización de warfarina y frecuencia de complicaciones hemorrágicas que llegan a requerir de tratamiento hospitalario. Una tasa de presentación de sangrado de 40.5%, siendo el sangrado mayor el más frecuente con el 22.8%, es un importante hallazgo que debe generar medidas que impacten en la disminución de éstas complicaciones que pueden llevar a consecuencias fatales. La creación de las clínicas de anticoagulación ha mostrado una disminución de hasta el 4,8% en la incidencia de sangrado dado el manejo organizado y sistematizado del tratamiento anticoagulante con un sistema de monitoreo y seguimiento del paciente a intervalos regulares, manteniendo registros de la medicación, condición de salud y valores de laboratorio, que permiten realizar ajustes oportunos a la terapia y así disminuir el riesgo de complicaciones que conllevan costos al sistema de salud.

Palabras clave: Anticoagulación, warfarina, INR, sangrado.

Summary

Objective: To describe the clinical and socio-demographic characteristics of the patients over 18 over anticoagulated with coumarin treated at the Central Military Hospital from January 1 features - December 31, 2011.

Methods: Retrospective descriptive study in a cohort of patients with coumarin anticoagulants (transient / short), monitored with INR (*International Normalized*

Ratio) at the Central Military Hospital in 2011. From records INR Hematology Lab Featured INR > 3.5 in ≥ 2 logs: Central Military Hospital patients who were in over-anticoagulation were selected. Medical records were reviewed to collect, through the instrument, the variables age, gender, diagnosis indicative of anticoagulation, treating specialty, comorbidities, number of comorbidities, concomitant medications, bleeding complications, requirement and site of hospitalization, length of stay, treatment to reverse over-anticoagulation, mortality ranges from INR. Data were tabulated in Excel and analyzed in STATA.

Results: 160 eligible patients, 81 were dismissed, 79 were admitted to the study (Graph 1). Mean age 64.47 years; average 64.5 years among women (64.5 ± 14.93), men 64.3 years (64.3 ± 14.93). 48.1% (n = 38) were women and 51.9% (n = 41) were men. 51 patients (64.6%) followed them Internal Medicine; No: 78 (98.7%) were generic warfarin. Venous thrombus embolic disease was the most common indication for anticoagulation No: 24 (30.4%) followed by n mechanical prosthetic heart valve 21 (26.6%), atrial fibrillation n: 19 (24.1%) and thrombophilia n: 13 (16.5%). Most frequent type of interaction was enzyme inhibition: n: 33 (41.8%) overall and among complex n: 13 (52%). No complications 68.4% (n = 54); No: 25 (31.6%) had bleeding: n = 18 (22.8%) major bleeding, n = 14 (17.7%) minor bleeding; the most frequent site was skin and mucous n 11 (13.9%). They were hospitalized No: 31 (39.2%); stay in intensive care unit n: 5 (6.3%). Average hospital stay 7.1 days. 21.6% received ≥ 1 measure to reverse over-anticoagulation: n: 23 (29.1%), fresh frozen plasma, n = 15 (19%), vitamin K and n: 1 (1.3%) prothrombin complex. 1 case of mortality occurred.

Discussion: The description of the sociodemographic and clinical characteristics of the over anticoagulated patients sets the scene with respect to indications for anticoagulant therapy specialties related to monitoring of warfarin and frequency of bleeding complications that come to require hospital treatment. A finding of bleeding 40.5%, being the most frequent with 22.8% major bleeding is an important finding that should generate measures that impact on reducing these complications that can lead to fatal consequences. Creating anticoagulation clinics has shown a decrease to 4.8% in the incidence of bleeding when organized and systematized management of anticoagulant therapy with a monitoring and patient follow-up at regular intervals, keeping records of medication, health status and laboratory values, which allow appropriate adjustments to therapy and thus reduce the risk of complications that entail costs to the health system.

Key words: Anticoagulation, warfarin, INR, bleeding.

Introducción

La terapia anticoagulante con antagonistas de la vitamina K se ha empleado para el tratamiento y la profilaxis de la enfermedad trombo-embólica en diferentes entidades hematológicas, cardiovasculares y neurológicas; su indiscutible eficacia ha convertido a estos agentes en terapia inexcusable, sin embargo encontramos que éste tratamiento conlleva un riesgo hemorrágico evidente, presenta múltiples interacciones farmacológicas y exige un costoso y complejo control que convierte a los pacientes anticoagulados en un grupo especial para todos los profesionales encargados de su manejo(1). A diferencia de otros medicamentos, los cumarínicos requieren ajustar su dosis para mantener rangos terapéuticos y así cumplir el

objetivo terapéutico, teniendo en cuenta los múltiples factores que impactan en la farmacodinamia y farmacocinética del medicamento entre los que se encuentran variables ambientales, genéticas, dietarias, interacciones farmacológicas, adherencia al tratamiento y patologías preexistentes(2,3); un inadecuado seguimiento favorece la aparición de complicaciones relacionadas con la falta de permanencia en metas de rangos de anticoagulación, conllevando la aparición de eventos que aumentan la morbimortalidad de los pacientes, en su mayoría adultos mayores.

A pesar de haber transcurrido casi 50 años de manejo clínico de los anticoagulantes orales, siguen presentándose complicaciones hemorrágicas; y se ha asociado con un riesgo anual de sangrados mayores de 0.3% a 0.5%, y un incremento de 2 a 3 veces de sangrados menores y hemorragia intracraneal en los ancianos(4–6); se ha observado que las interacciones medicamentosas con warfarina pueden ser responsables de hasta el 25% de las complicaciones hemorrágicas y que hasta el 33% de los fármacos prescritos puede tener interacción(7).

Las comorbilidades constituyen factores de riesgo para una mayor incidencia de sangrados en pacientes con terapia anticoagulante. El factor más consistentemente predictivo de hemorragia grave es la historia previa de sangrado (generalmente gastrointestinal), otros factores asociados son la edad avanzada, la presencia de cáncer, insuficiencia renal, enfermedad hepática, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular previo(8)

La incidencia anual de hemorragia mayor, está en el rango de 1,2 y 7 episodios por 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes; en estudios clínicos con poblaciones de pacientes seleccionadas, este rango está ente 0,5 y 4,2 por 100

pacientes(9) y en general se describe entre el 1% al 3%(10). Los episodios de sangrado menor que no tienen consecuencias ni costos, tienen una incidencia anual de 2 a 24 episodios por 100 pacientes(9).

La incidencia anual de mortalidad causada por la administración de warfarina ha sido estimado en 1%, sin embargo la mejora general en el control de la anticoagulación en los últimos 10 a 15 años significa que una cifra más realista es de aproximadamente 0,2%(11).

Es tarea de cada centro identificar en su población anticoagulada los factores de riesgo para sangrado mayor optimizando así la prevención cardio-embólica y disminuyendo la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas; lo que es un verdadero reto institucional ya que incluso con niveles adecuados de anticoagulación se pueden presentar eventos isquémicos y hemorrágicos. La adecuada consideración de los factores individuales que influyen el equilibrio riesgo/ beneficio de la terapia, hará que el médico optimice su indicación de tratamiento anticoagulante. De esta forma aprovechará al máximo sus beneficios y reducirá sus riesgos al mínimo tolerable.

La descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes sobreanticoagulados, permite establecer el panorama real con respecto a las indicaciones más frecuentes de terapia anticoagulante, las especialidades relacionadas con la monitorización de la warfarina y la frecuencia de complicaciones hemorrágicas que llegan a requerir de tratamiento hospitalario de éstos pacientes. De ésta manera es posible establecer si el control que están llevando los pacientes en tratamiento con warfarina atendidos en el Hospital Militar Central durante el año 2011, se realiza de una manera adecuada o si, al contrario, estamos fuera de la

frecuencia descrita en la literatura con respecto al riesgo de hemorragia relacionadas con ésta terapia. Así mismo, se crea una imagen que refleje las fortalezas y debilidades del manejo brindado en nuestra institución, para plantear las medidas necesarias que promuevan la optimización de la atención a los pacientes.

Entre las estrategias que existen para mejorar el control y monitorización de los pacientes en tratamiento con warfarina se encuentra la implementación de una Clínica de Anticoagulación que proporcionan un manejo multidisciplinario, organizado y sistematizado del tratamiento anticoagulante y una de sus fortalezas radica en disponer de un sistema de monitoreo y seguimiento del paciente con intervalos regulares, manteniendo registros de la medicación y condición de salud y de los valores de laboratorio, que permitan realizar ajustes oportunos a la terapia y reducir la aparición de efectos adversos relacionados con la terapia anticoagulante con cumarínicos(12).

Materiales y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo en una cohorte de pacientes anticoagulados con cumarínicos de manera transitoria o definitiva y monitorizados con INR (*International Normalized Ratio*) en el Hospital Militar Central durante el año 2011. A partir de los registros de reportes de INR del laboratorio de Hematología especial del Hospital Militar Central durante el año 2011 se seleccionó a aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión: mayores de 18 años, anticoagulados con cumarínicos atendidos en el Hospital Militar Central durante el año 2011, con seguimiento en el laboratorio de Hematología Especial del Hospital Militar Central y

reporte de INR>3.5 en 2 o más registros. Se excluyeron aquellos pacientes con datos incompletos de seguimiento, anticoagulados con fármacos diferentes a cumarínicos, causas no farmacológicas de prolongación de INR, seguimiento en instituciones diferentes al Hospital Militar central y con historias clínicas no disponibles en el archivo del Hospital Militar Central. Se revisaron las historias clínicas y mediante un instrumento se recopiló la información correspondiente a las variables del estudio: Características socio-demográficas: edad, género; Características clínicas: Diagnóstico indicativo de anticoagulación, Tipo de warfarina usada (Coumadin® , genérico), Especialidad tratante, Comorbilidades asociadas, Número de comorbilidades, Terapia farmacológica concomitante, Complicaciones hemorrágicas asociadas a sobreanticoagulación, Requerimiento y sitio de hospitalización derivada de la sobreanticoagulación, Tiempo de hospitalización, Tratamiento requerido para revertir sobreanticoagulación, Mortalidad, Rangos de INR. Se tabuló la información en Excel y el análisis estadístico de los datos se realizó a través del programa STATA obteniendo resultados en medidas de tendencia central, frecuencias y porcentajes.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los 79 pacientes incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1.

Características demográficas: La media de edad de todos los pacientes es 64.47 años con una distribución no normal (rango de edad 20 a 85 años); entre las mujeres la media de edad fue 64.5 años (64.5 ± 14.93) y entre los hombres de 64.3 años (64.3 ± 14.93). El 48.1% (n: 38) de los pacientes son mujeres y el 51.9% (n: 41) son

hombres. Los pacientes del estudio en seguimiento por el servicio de Medicina interna fueron n: 51 (64.6%); Cardiología n: 15 (19%) y Hematología n: 9 (11.4%). Los pacientes anti coagulados con cumarínicos del estudio recibían warfarina n: 78 (98.7%) y solo n: 1 (1.3%) estaba medicado con Coumadin®.

La enfermedad trombo embolica venosa (TVP/TEP) fue la indicación de anticoagulación más frecuente con n: 24 (30.4%) seguida de válvula cardiaca protésica mecánica n: 21 (26.6%), fibrilación auricular n: 19 (24.1%) y trombofilia n: 13 (16.5%). (Grafico 2)

Características clínicas: n: 61 (77.22%) de los pacientes presentaron comorbilidad asociada a su patología indicativa de anticoagulación: Hipertensión arterial n: 50 (63.3%), Diabetes mellitus n: 14 (17.7%), Cardiopatía n: 12 (15.2%), Endocrinológicas n: 9 (11.4%); Cáncer y Enfermedad renal crónica n: 5 (6.4%); alcanzaron un n: 4 (5.1%) Gastritis, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y Neurológicas; y con menos del 4% de frecuencia encontramos los otros diagnósticos incluidos en la Tabla 1 (Grafica 3). Así mismo, n: 18 (22.7%) no presentaron comorbilidades concomitantes y n: 47 (59.5%) presentaban entre 1 – 2 comorbilidades.

El tipo de interacción farmacológica más frecuente encontrada fue la inhibición enzimática n: 33 (41.8%), los que desplazan al cumarínico de su unión a proteínas y los que disminuyen el metabolismo hepático cada uno con n: 23 (29.1%). n: 18 (22%) no tenían terapéutica usada simultáneamente al tratamiento cumarínico o ésta no presentaba interacción (Grafico 4). Entre los pacientes que presentaron sangrado los tipos de interacciones farmacológicas con el cumarínico más frecuentes fueron: n: 13 (52%) inhibidores enzimáticos, n: 10 (40%) asociados a

desplazamiento de su unión a proteínas, n: 5 (20) disminución del metabolismo hepático. n: 6 (24%) pacientes presentaron complicaciones sin interacciones farmacológicas con la warfarina y ningún paciente que presentó complicación asociada a la sobre anticoagulación era usuario de fármacos que realizaran inducción enzimática.

Los pacientes del estudio no presentaron complicaciones secundarias en un 68.4% (n: 54); sin embargo entre los que presentaron sangrado asociado, n: 18 (22.8%) presentaron sangrado mayor y n: 14 (17.7%) sangrado menor; los sitios más frecuentemente encontrados fueron sangrado de piel y mucosas con n: 11 (13.9%), seguidos de hemorragia gastrointestinal y hematuria cada una un n: 8 (10.1%). La hemorragia cerebral parenquimatosa y la presencia de hematoma retroperitoneal se presentaron cada una en un solo paciente (1.3% cada una) (Grafica 5). Las complicaciones presentaron una distribución similar entre mujeres y hombres, n: 10 (12.6%) y n: 15 (18.9%) respectivamente.

25 pacientes presentaron sangrado asociado a la sobreanticoagulación, entre éstos la hipertensión arterial fue la comorbilidad más frecuente n: 21 (84%); dos pacientes sin comorbilidad asociada presentaron sangrado: uno con sangrado mayor, hematuria, anticoagulación indicada por enfermedad trombo embolica y otro con sangrado menor, hematoma muscular, en anticoagulación por presencia de válvula cardíaca protésica.

En cuanto al sitio de tratamiento, n: 48 pacientes (60.8%) no requirieron hospitalización y n: 31 (39.2%) fueron hospitalizados; dentro de éste último grupo n: 5 (6.3%) requirieron estancia en unidad de cuidados intensivos (Grafica 6).

La estancia promedio de los pacientes hospitalizados fue de 7.1 días, permaneciendo entre 1 a 7 días n: 21 (67.74%), sin embargo cinco pacientes que constituyen el 16.12% requirieron más de 22 días de estancia.

En cuanto al tratamiento, n: 57 (72.2%) de los pacientes fueron tratados con la suspensión de dosis para revertir el episodio de sobre anticoagulación. 49.4% de los pacientes requirieron administración de medidas farmacológicas específicas distribuidos de la siguiente manera: n: 23 (29,1%) plasma fresco congelado, n: 15 (19%) vitamina K y a un paciente (1.3%) se le aplicó complejo protrombínico (Gráfica 7). Por lo tanto se establece que el 21.6% de los pacientes del estudio recibieron más de una medida terapéutica específica para revertir el efecto del cumarínico. De los 79 pacientes del estudio, n: 42 (53.2%) de los casos de sobre anticoagulación tenían un INR entre 4,5 y 10, ubicándose en segundo lugar de frecuencia el INR >10 con n: 25 (31.6%) y por último 12 pacientes presentaron INR < 4,5 equivaliendo al 15,2%.

Se presentó solo un caso de mortalidad asociada a la sobre anticoagulación, de un paciente con sangrado cerebral intraparenquimatoso quien recibió plasma fresco congelado y requirió 39 días de estancia en unidad de cuidados intensivos.

Discusión

Dentro de las características sociodemográficas de los pacientes sobre anticoagulados del estudio se encontró que la media de edad de pacientes sobre anticoagulados es de 64.4 años y en el subgrupo de los que presentaron complicaciones tenían una media de 70.3 años, similar al resultado obtenido en el estudio realizado por la Universidad de la Sabana cuya edad media fue de 67.2

años y 77.23 años en los que presentaron sangrado(13) y menor a las cifras reportadas en la población costarricense(14); (14); siendo la edad avanzada (mayores de 60 años) un factor de riesgo para encontrar INR mayores al rango terapéutico dada la disminución del 30% del contenido del citocromo p450(15) y los cambios de homeostasis asociada al envejecimiento(16) y además la edad avanzada también se considera uno de los factores predictivos de hemorragia grave(8,17).

En la distribución por género de los pacientes sobre anticoagulados, no se encontró predominancia estadísticamente significativa en ninguno de los dos grupos (48,1% mujer y 51.9% hombre), continuándose esa misma tendencia en el subgrupo de paciente sobre anticoagulados con presencia de complicación; por lo que teniendo en cuenta la descripción de la literatura que uno de los factores de estabilidad del INR en estudios anteriores fue el ser hombre(8,18), no se encontró representación de esos datos en éste estudio.

Dentro de los antecedentes tóxicos, el cigarrillo y alcohol no fueron evaluados, pues al tener un diseño descriptivo retrospectivo la dificultad de encontrar este tipo de información en todas las historias clínicas limitaba la evaluación de estos factores de riesgo que proporcionan aumento del metabolismo hepático de la warfarina por un efecto inductor sobre el citocromo P450, requiriéndose dosis mayores del fármaco para lograr rangos terapéuticos de INR y disminución de la dosis del mismo al discontinuarse el tóxico ante la labilidad subsecuente del INR y el riesgo de sobre anticoagulación(8,19).

Los principales diagnósticos indicativos de anticoagulación encontrados en el estudio fueron enfermedad trombo embolica venosa con 30,4%, la presencia de

válvula protésica cardíaca 26,6%, fibrilación auricular 24,1% y trombofilia 16,5%; a diferencia del estudio publicado éste año en una Clínica de Chía-Colombia(13) y el realizado en Perú(17) en los que el diagnóstico más frecuente para anticoagulación fue la presencia de válvula cardíaca protésica(13). Sin embargo, éstos diagnósticos evidencian la importancia del tratamiento multidisciplinario de éste tipo de pacientes ya que las indicaciones están relacionadas con patologías de manejo médico y quirúrgico, y éste tipo de enfoque terapéutico conlleva el éxito del tratamiento haciendo posible la adhesión y el alcance de los niveles ideales de anticoagulación; reduciendo la morbilidad y mortalidad en pacientes con terapia de largo plazo(20). Dados los diagnósticos mencionados anteriormente que indican la necesidad de anticoagulación, las especialidades responsables del control de éstos pacientes que encontramos en el estudio son Medicina Interna en el 64,6% de los casos, en segundo lugar Cardiología en el 19% y Hematología en el 11,4% de pacientes; por tanto deben ser las especialidades encargadas de realizar programas educacionales a los pacientes enfatizando en la correcta forma de tomar las medicaciones, la prevención e identificación de los principales eventos adversos y la interacción entre fármaco y dieta que son indispensables para mantener la adherencia y las metas terapéuticas(20).

Evaluando las características clínicas de los pacientes del estudio se pone en evidencia que el 59,5% presentaban una o más comorbilidades asociadas, de las cuales la más frecuente fue la hipertensión arterial en un 63.3%, siendo esto relacionado probablemente con la prevalencia de esta enfermedad en la población en general, que para Colombia se encuentra en 18%(21) encontrándose una predominancia de ésta comorbilidad con frecuencia similar del 73.3% en el estudio

de la Universidad de la Sabana(13), el 62.5% en el estudio peruano(17) y 37.6% en el reporte de Costa Rica(14). Así mismo el 17.7% de los pacientes presentaba diabetes mellitus la cual se ha visto asociada como factor de inestabilidad del INR y por ende con mayor riesgo de sangrado(8,22,23). En un no despreciable tercer lugar se encuentra la presencia de enfermedad coronaria que está asociada al uso de fármacos que alteran la función plaquetaria los cuales son fundamentales como prevención secundaria pero que tienen importantes interacciones con los cumarínicos.

Otros factores predictores de hemorragia grave son la presencia de otras comorbilidades como cáncer e insuficiencia renal que en nuestro estudio alcanzaron 6.4%, enfermedad hepática con un 2.6% y accidente cerebrovascular previo con 3,8%(8). Es de anotar que solo 2 pacientes que presentaron complicación asociada a la sobre anticoagulación no presentaban comorbilidades asociadas, reforzando aún más que la presencia de comorbilidades está asociada con una mayor labilidad del INR y por ende mayor riesgo de sangrado(8,22,23).

El 77.2% de los pacientes del estudio presentaban alguna interacción farmacológica con warfarina y el tipo de interacción más frecuente corresponde al grupo de los inhibidores enzimáticos con una frecuencia del 41.8%; en este grupo de interacciones medicamentosas se encuentran antimicrobianos como macrólidos, azoles, fluoroquinolonas y otros de frecuente en pacientes clínicos como son omeprazol y estatinas(8) Éstos resultados se correlacionan con estudios previos que muestran que hasta un 25% de las complicaciones hemorrágicas están asociadas a la presencia de interacciones farmacológicas(7) y al número de

fármacos usados concomitantemente como es el caso del estudio de Costa Rica en que 80.9% de pacientes usaron ≥ 5 medicamentos(14).

En nuestro estudio se encontraron 6 pacientes sin interacciones farmacológicas y de los cuales dos no tenían comorbilidades, pero presentaron complicaciones hemorrágicas, lo cual sugiere que existen otras variables no medidas como el tipo de dieta o el objetivo terapéutico de INR mayor a 3, relacionado a una meta de INR hasta 3.5 en válvula protésica, como es el caso de uno de estos pacientes(8,22,23).

Se ha encontrado que alimentos con alto contenido en vitamina k como los vegetales de hojas verdes (espinaca, col, col de Bruselas, coliflor, brócoli, perejil, habas, nabo, acelga, berro, alcachofa, endibia, guisante, lechuga, espárrago, apio y tomate verde) y suplementos dietarios que contengan vitamina k crean resistencia adquirida a la warfarina y como consecuencia, se necesitarán dosis más altas para lograr la anticoagulación deseada y la suspensión este tipo de alimentos crea labilidad del INR y riesgo de sobre anticoagulación(7,8).

Se encontró una tasa de presentación de sangrado como complicación de la sobre anticoagulación en el 40.5% de los pacientes, siendo el sangrado mayor el más frecuente con el 22.8% y principalmente el sangrado cerebral intraparenquimatoso y el hematoma retroperitoneal - considerado sangrado mayor que amenaza la vida - obtuvieron el 2,6%, que si bien está dentro del rango de la frecuencia anual de éste tipo de complicaciones registradas en la literatura(10); es un importante hallazgo que debe generar medidas que impacten en la disminución de éstas complicaciones que pueden llevar a consecuencias fatales. El sitio más frecuente de sangrado en términos generales fue de piel y mucosas con 13.9% que ha

mostrado frecuencias similares haciendo parte del sangrado menor que predominó en estudios similares(13,17).

Dentro de las medidas de impacto, la creación de las clínicas de anticoagulación ha mostrado una disminución de hasta el 4,8% en la incidencia de sangrado dado el manejo organizado y sistematizado del tratamiento anticoagulante con un sistema de monitoreo y seguimiento del paciente a intervalos regulares, manteniendo registros de la medicación y condición de salud y de los valores de laboratorio, que permiten realizar ajustes oportunos a la terapia(15,18) y de ésta manera disminuir el riesgo de complicaciones que conllevan costos al sistema de salud(13).

El requerimiento de hospitalización asociada a la presencia de complicación se presentó en el 41.7% de los pacientes y de éstos el 54.83% requirieron atención intra-institucional entre 1 a 5 días, por tanto la presencia de sangrado menor que esta descrita en hasta el 24% de los pacientes(9) se estima en un porcentaje mucho menor en nuestra serie dado el importante número de pacientes que requirieron hospitalización y; teniendo en cuenta la clasificación de Fihn y col.(24) en la que la necesidad de hospitalización hace parte de la definición de sangrado mayor, el número de pacientes que se clasificarían en el grupo de sangrado mayor llega a 18 pacientes que equivalen al 22.8% que estaría muy por encima del promedio mencionado en la literatura(10).

Con respecto al tratamiento requerido para revertir la sobre anticoagulación, el 72,2% de los pacientes fueron indicados con suspensión de la dosis, el 19% se les administro vitamina K, porcentaje similar al encontrado en el estudio de la Universidad de la Sabana(13); y al 29,1% se le transfundió plasma fresco congelado, por ende se infiere que los pacientes con complicaciones hemorrágicas

recibieron más de una medida terapéutica como se indica en las guías de tratamiento. El 53.2% de los pacientes tenían un INR entre 4.5 – 10 en los que está indicada la suspensión de dosis y administración de vitamina K si no hay sangrado, pero si éste se presenta se indica el uso de plasma fresco congelado o complejo concentrado de protrombina. En el caso del paciente que presentó sangrado intraparenquimatoso cerebral se administró complejo concentrado de protrombina como se indica en la literatura (8,10).

La mortalidad evidenciada en el trabajo es de 1,2% correspondiente a un paciente con hemorragia cerebral intraparenquimatoso, que si bien está en relación con la frecuencia mencionada en algunos reportes; es importante enfatizar que en algunos centros la mejora general en el control de la anticoagulación en los últimos 10 a 15 años ha significado que una cifra más realista actualmente debería estar en aproximadamente 0,2%(11).

Referencias:

1. Vázquez E, Castroviejo R De, José M, Barranco M, Rubio AM, Pineda AF, et al. Cambios en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados durante la década de los noventa. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55(1):55–60.
2. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther M a, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J Thromb Haemost.* 2010 Apr;8(4):744–9.
3. Witt DM, Delate T, Clark NP, Martell C, Tran T, Crowther M a, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):952–6.
4. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):257S–298S.
5. Anderson FA, Hirsh J, White K, Fitzgerald RH. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001: findings from the Hip and Knee Registry. *Chest.* 2003 Dec;124(6 Suppl):349S–356S.
6. Hylek EM, Chang YC, Skates SJ, Hughes R a, Singer DE. Prospective study of the outcomes of ambulatory patients with excessive warfarin anticoagulation. *Arch Intern Med.* 2000 Jun 12;160(11):1612–7.
7. Quintero-gonzález JA. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina . *Investig clínica* 2010. 2010;51(2):269–87.
8. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e44S–88S.
9. SOCIEDAD COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA Y CIRUGÍA CARDIOVASCULAR. Anticoagulación. 2005.
10. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S–84S.

11. Fitzmaurice D a, Blann AD, Lip GYH. Bleeding risks of antithrombotic therapy. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):828–31.
12. Go A, Hylek EM, Phillips K a., Borowsky LH, Henault LE, Chang Y, et al. Implications of Stroke Risk Criteria on the Anticoagulation Decision in Nonvalvular Atrial Fibrillation : The Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation*. 2000 Jul 4;102(1):11–3.
13. Garcia Casallas JC. Título: Estudio costo-enfermedad de la sobre anticoagulación por Warfarina en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Intell unisabana*. 2014;
14. Villalobos-masis C. Original Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta Med Costarric*. 2011;53(4):176–81.
15. Garcia D, Regan S, Crowther M, Hughes R a, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2049–56.
16. Meegaard PM, Holck LH V, Pottegård A, Madsen H, Hallas J. Excessive anticoagulation with warfarin or phenprocoumon may have multiple causes. *Dan Med J*. 2012 Mar;59(2):A4383.
17. Cotrina-pereyra R, Villar-astete A, Quevedo-torres K. Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardíopatas. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2007;20(3):95–9.
18. 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 Jun;133(6 Suppl):160S–198S.
19. Van der Meer FJ, Briët E, Vandenbroucke JP, Srámek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol*. 1997 Sep;98(4):893–900.
20. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Artículo Original Uso Crónico de Anticoagulante Oral Implicaciones para el Control de Niveles Adecuados. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(5):538–42.
21. Salud ADS De. Análisis de Situación de Salud. Colombia, 2013. Minist Salud y Protección Soc. 2013

22. Panneerselvam S, Baglin C, Lefort W, Baglin T. Analysis of risk factors for over-anticoagulation in patients receiving long-term warfarin. *Br J Haematol.* 1998 Nov;103(2):422–4.
23. Lindh JD, Holm L, Dahl M-L, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. *J Thromb Thrombolysis.* 2008 Apr;25(2):151–9.
24. Fihn SD, McDonnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation: A Multicenter Study. *Ann Intern Med.* 1993;118:511–20.

Figuras y tablas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variable	Número de pacientes (n:79)
Edad ($\bar{x} \pm DS$)	64.47 \pm 14.93
Género n (%)	
Hombre	41(51.9)
Mujer	38 (48.1)
Diagnóstico indicativo de anticoagulación n (%)	
Fibrilación auricular	19 (24.1)
Trombofilia	13 (16.5)
Trombo embolica venosa	24 (30.4)
Válvula protésica	21 (26.6)
Trombo intracardiaco	2 (2.5)
ECV cardioembolico sin FA	1 (1.3)
Tipo de warfarina que está recibiendo n (%)	
Coumadin ®	1 (1.3)
Warfarina genérica	78 (98.7)
Especialidad tratante n (%)	
Medicina Interna	51 (64.6)
Cardiología	15 (19)
Hematología	9 (11.4)
Neurología	0 (0)
Neumología	0 (0)
Cirugía cardiovascular	1 (1.3)
Cirugía vascular	3 (3.8)
Comorbilidades asociadas n (%)	
Hipertensión arterial (HTA)	50 (63.3)
Diabetes mellitus	14 (17.7)
Cardiopatía (Enfermedad coronaria e Insuficiencia cardiaca congestiva)	12 (15.2)
Endocrinológicas (Hipotiroidismo, Dislipidemia)	9 (11.4)
Cáncer (incluido Mieloma múltiple)	5 (6.4)
Enfermedad renal crónica (ERC)	5 (6.4)
Enfermedad cerebro-vascular (ECV)	3 (3.8)
Neurológicas (Epilepsia, Enfermedad de Parkinson, Miastenia gravis)	4 (5.1)
Gastritis	4 (5.1)
Hepatopatía	2 (2.6)

Arritmias (Enfermedad del nodo, Bloqueo aurículo-ventricular)	2 (2.6)
Colitis Ulcerativa	1 (1.3)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4 (5.1)
Reumatológica (Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico)	2 (2.6)
Ninguna	18 (22.8)
Número de comorbilidades n (%)	
0. Ninguna comorbilidad	18 (22.7)
1-2. Una a dos comorbilidades.	47 (59.5)
3-4. Tres a cuatro comorbilidades	13 (16.5)
≥ 5. Cinco o más comorbilidades.	1 (1.3)
Uso de fármacos concomitantes n (%)	
Inductores enzimáticos	2 (2.5)
Inhibidores enzimáticos	33 (41.8)
Disminución de la absorción	2 (2.5)
Desplazamiento de su unión a proteínas	23 (29.1)
Disminución de disponibilidad de vitamina K	15 (19)
Disminución de síntesis de factores de coagulación	9 (11.4)
Aumento síntesis de factores de coagulación	5 (6.3)
Disminución metabolismo hepático	23 (29.1)
Desplazados por warfarina de su unión a proteínas	0 (0)
Aumento de concentración de factores de coagulación	9 (11.4)
Ninguno o sin interacción	18 (22)
Complicaciones asociadas a la sobre anticoagulación n (%)	
Ninguna	54 (68.4)
Sangrado Mayor	18 (22.8)
Hemorragia cerebral intraparenquimatosa	1 (1.3)
Sangrado gastrointestinal	8 (10.1)
Hematoma retroperitoneal	1 (1.3)

Hematuria	8 (10.1)
Sangrado Menor	14 (17.7)
Sangrado piel y mucosas	11 (13.9)
Otros sangrados	3 (3.8)
Hospitalización n (%)	
No Hospitalización	48 (60,8)
Si hospitalización	31 (39.2)
Observación/sala general	28 (35.4)
Unidad de cuidados intensivos	5 (6.3)
Tiempo de hospitalización n (%)	
1 – 7 días	21 (67.74)
8 – 14 días	2 (6.45)
15 – 21 días	3 (9.67)
>22 días	5 (16.12)
Tratamiento para revertir sobre anticoagulación n (%)	
Suspensión de dosis	57 (72.2)
Vitamina k	15 (19)
Plasma fresco congelado	23 (29.1)
Complejo concentrado de protrombina	1 (1.3)
Mortalidad asociada a la sobre anticoagulación n (%)	
Si	1 (1.3)
No	78 (98.7)
Rango de INR ($\bar{x} \pm DS$)	
< 4.5	12
4.5 – 10	42
>10	25

Grafico 1. Flujograma selección de pacientes del estudio.

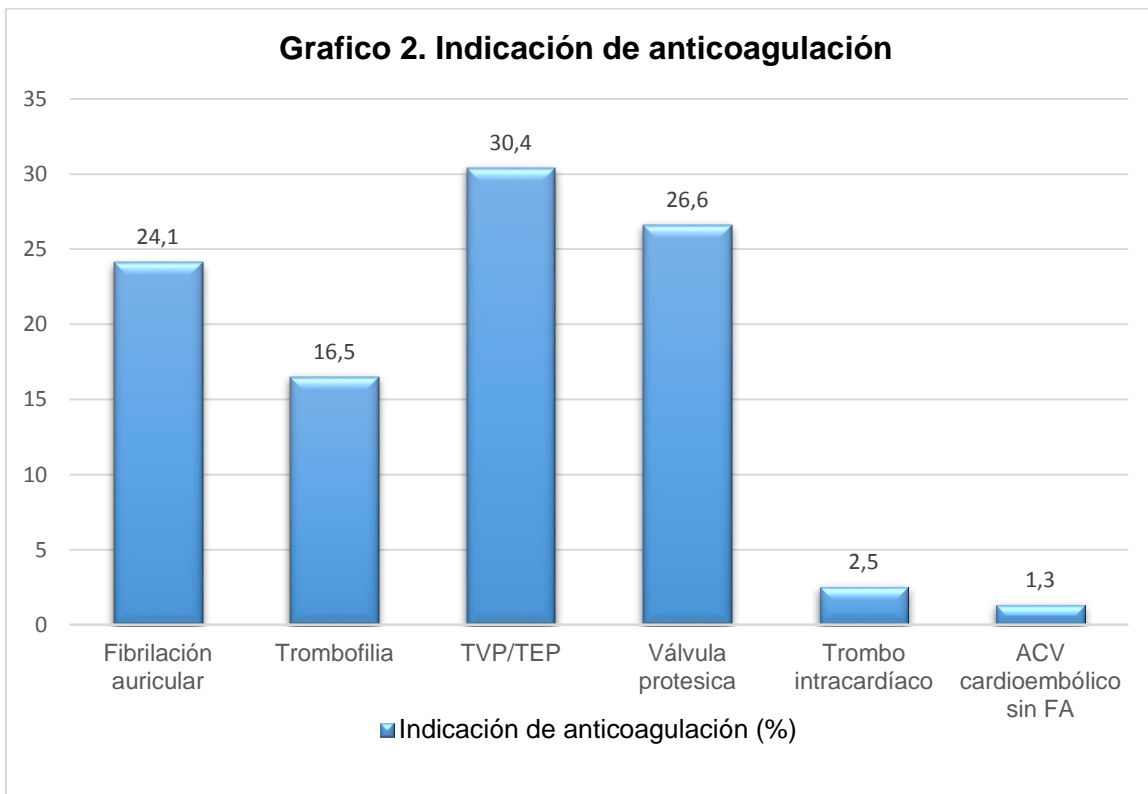
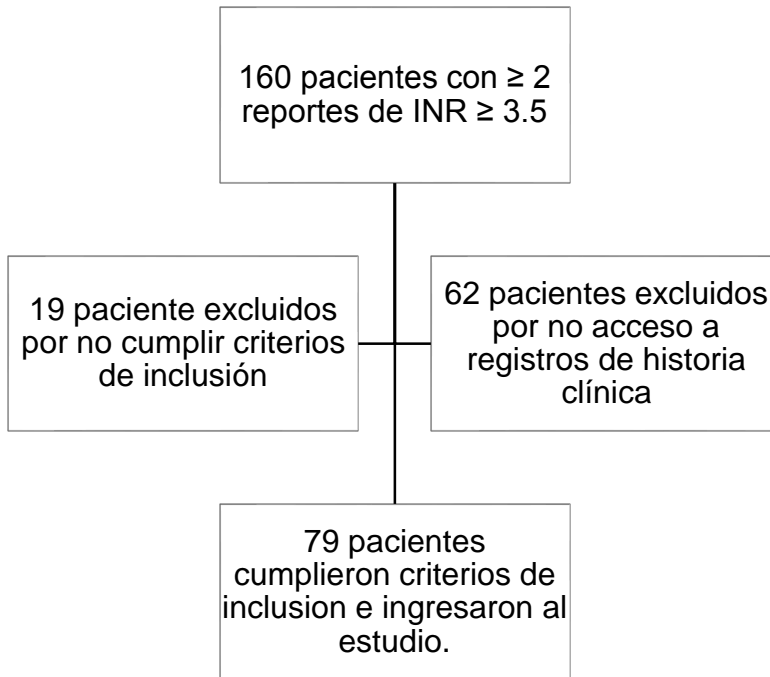


Grafico 3. Comorbilidades concomitantes (%)

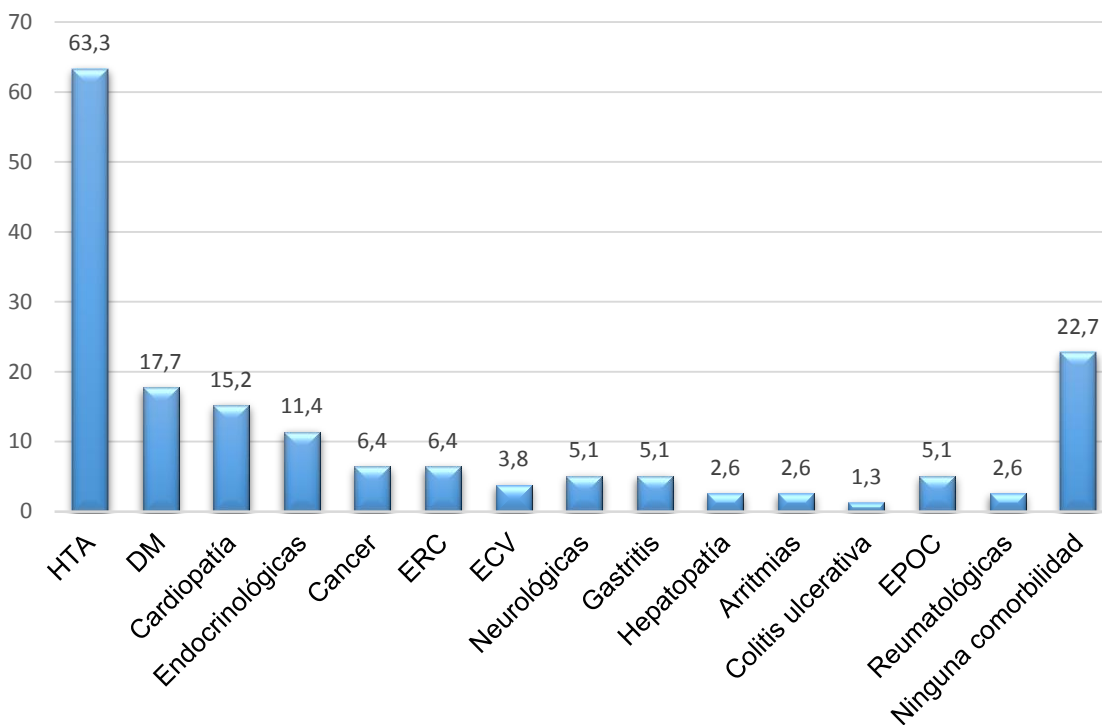
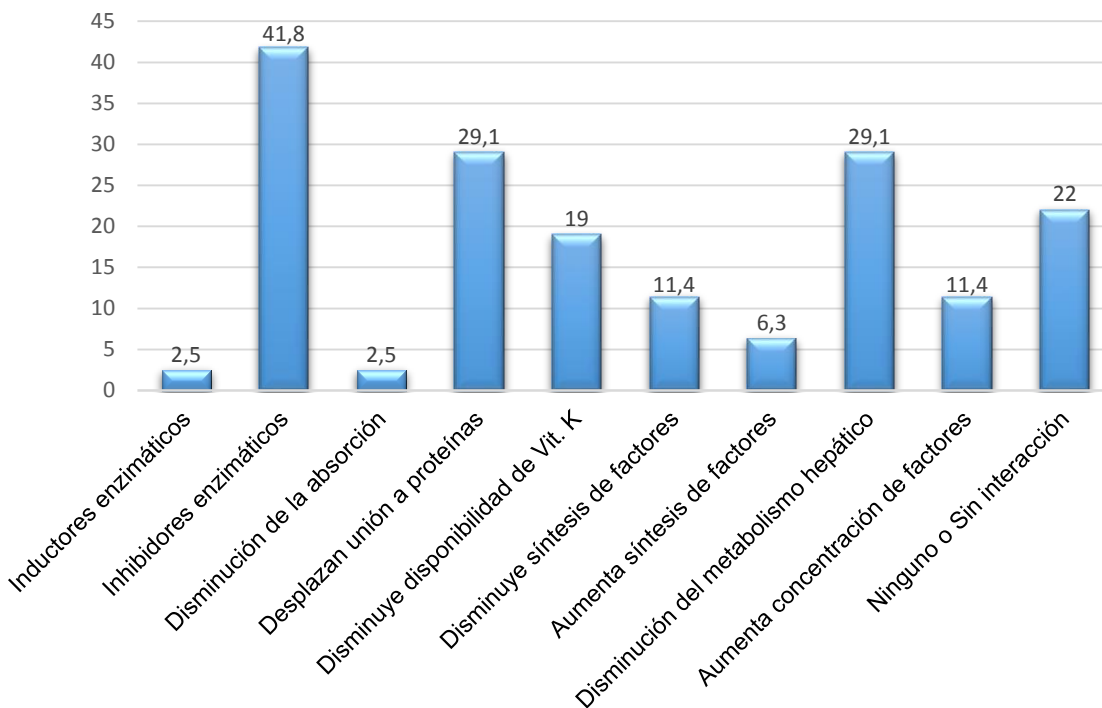
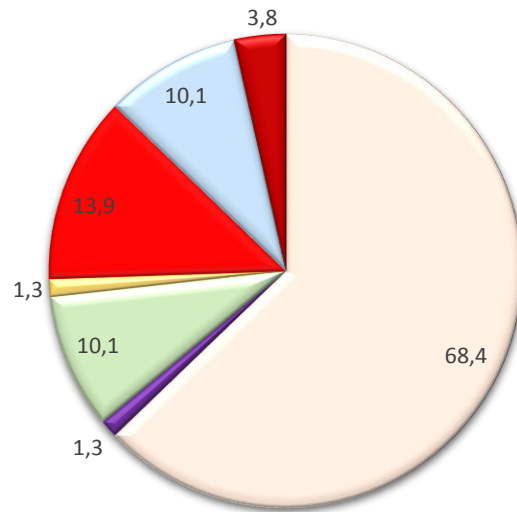


Grafico 4. Fármacos concomitantes (%)

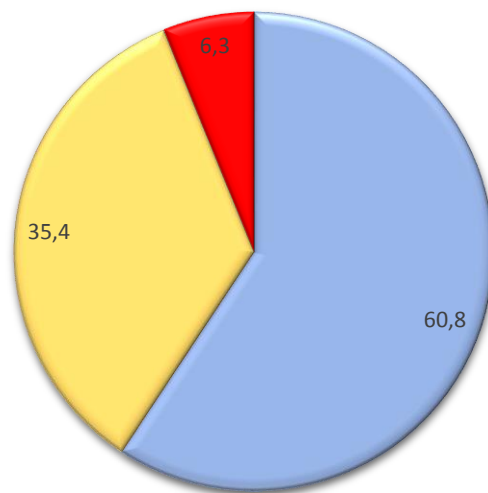


Grafica 5. Complicaciones (%)



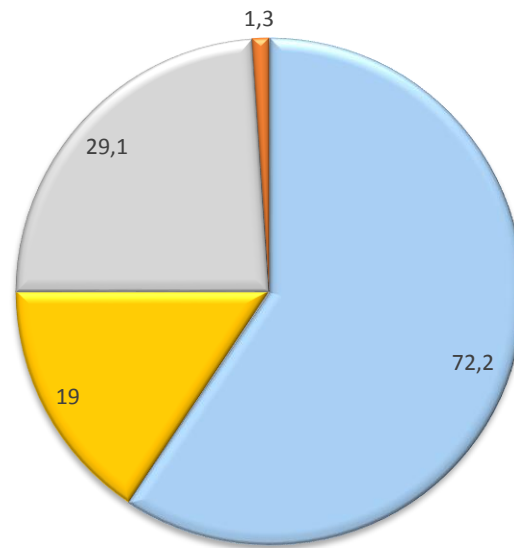
- Ninguna
- Hemorragia cerebral parenquimatosa
- Sangrado gastrointestinal
- Hematoma retroperitoneal
- Sangrado de piel y mucosas
- Hematuria
- Otros sangrados

Grafico 6. Requerimiento de hospitalización (%)



- No hospitalizados
- Hospitalización general
- Unidad de cuidados intensivos

Grafica 7. Tratamiento requerido (%)



- Suspensión de dosis
- Vitamina K
- Plasma fresco congelado
- Complejo protrombínico