

CONTROL DE TERAPIA ANTICOAGULANTE ORAL EN EL HOSPITAL CLINICO DE LA UNIVERSIDAD DE CHILE. INFORME PRELIMINAR

Dra. Elena Nieto S., T.M. Malaquías Vargas C. y Dr. Jorge Aldunate O.

Servicio de Laboratorio Central, Hospital Clínico Universidad de Chile

SUMMARY

CONTROL OF ORAL ANTICOAGULANT THERAPY IN UNIVERSITY OF CHILE CLINICAL HOSPITAL

The data analysis of 202 patients in oral anti-coagulant therapy, the indication of therapy, the hemorrhagic complications and the basis for an efficient therapy are analyzed.

RESUMEN

La Unidad de Hematología del Laboratorio Central del Hospital Clínico de la Universidad de Chile trabaja con reactivos y un programa de control de calidad necesarios para garantizar el control de la terapia Anticoagulante Oral, además de haber desarrollado un sistema de registro de los pacientes en control, lo que permite un acceso rápido a la información de cada uno de ellos.

El análisis de los datos registrados reveló una distribución por sexo en el grupo de 202 pacientes analizado de 47,5% de mujeres y 52,5% de hombres. En 172 casos (85,1%), la indicación de terapia es permanente derivada de cuadros de: arritmia completa por fibrilación auricular crónica, plastía valvular y recambio valvular y en los 30 casos restantes la indicación es transitoria, secundaria a cuadros de: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, angioplastía coronaria e infarto agudo al miocardio reciente.

En 74 pacientes (36,6%), existe la asociación de tres o más fármacos incluido el anticoagulante oral, siendo importante destacar el alto número de pacientes que reciben diuréticos y antiarrítmicos. En el registro de complicaciones observadas durante la terapia, destaca el hecho que del total de pacientes controlados durante el período descrito, solamente tres pacientes (1,5%) presentaron complicación hemorrágica, correspondiente uno de ellos a hematuria en que no se precisó exactamente la causa, y dos pacientes presentaron cuadros de epistaxis anterior.

Los elementos necesarios para una terapia anticoagulante oral eficiente son: 1.- estandarización y control de calidad en el laboratorio con adecuado manejo del informe en INR (International Normalized Ratio), 2.- un flujo expedito de pacientes al sistema aún fuera de los controles programados, y por sobre todo, 3.- la adhesividad del paciente a la terapia mediante una óptima relación médico-paciente.

1. INTRODUCCION

La cada vez más frecuente indicación de tratamiento anticoagulante oral (1,2) derivada del mayor manejo de patologías cardiovasculares y del mejor conocimiento de los fenómenos tromboembólicos hacen necesaria una adecuada infraestructura, tanto técnica como administrativa que asegure al médico tratante un adecuado apoyo en el seguimiento y control de la Terapia Anticoagulante Oral, TAC (2).

La respuesta variable de cada paciente a la dosis de anticoagulante oral hace necesario un monitoreo periódico de Laboratorio (3). En este sentido, conviene tener presente que el éxito de la terapia cualquiera sea el fármaco utilizado depende de factores farmacocinéticos (absorción, clearance metabólico,

etc.), factores farmacodinámicos (que explican distinta respuesta hemostática a diferentes concentraciones del anticoagulante) así como factores técnicos relacionados con el laboratorio propiamente tal (2,3).

Entre los factores dependientes del laboratorio, la literatura destaca la necesidad de la mayor exactitud y reproducibilidad de la técnica usada para controlar a los pacientes. Al mismo tiempo, se señala como de la mayor importancia lo que se ha dado en llamar como "adhesividad" del paciente a la terapia, la cual está muy relacionada con la accesibilidad a su centro de Control de TAC Oral, así como a una óptima relación médico-paciente con el profesional que controla su tratamiento (3).

Basado en lo anterior, se reitera cada vez con mayor frecuencia, que es fundamental que cada centro de Control de TAC Oral disponga de un adecuado sistema de registro, así como el seguimiento oportuno de los pacientes, a fin de conocer exactamente la presencia de cuadros intercurrentes, nuevas terapias, suspensiones de las mismas u otras condiciones que determinan variaciones en el nivel de anticoagulación. Del mismo modo, es fundamental que quien controle dicha terapia maneje conceptos relacionados con la técnica y equipos de laboratorio, así como los fundamentos de la estandarización del tiempo de protombina como parámetro del control del TAC Oral, especialmente en la confección de curvas de calibración de tromboplastina, sensibilidad del reactivo utilizado y fundamentalmente con la forma de cálculo del INR, su significado y la aplicación clínica de este parámetro (4).

Como se sabe, el tiempo de protombina aumenta fundamentalmente en respuesta a la disminución de tres de los cuatro factores de la coagulación dependientes de vitamina K (protrombina, factores VII y X). La determinación del tiempo de protombina se realiza agregando una mezcla de calcio y tromboplastina a plasma citratado, lo que lleva a la activación del factor X y luego a la activación del factor VII (2, 5, 6).

Dependiendo de su mayor o menor sensibilidad, la tromboplastina varía en su capacidad de activar el factor VII, especialmente cuando las concentraciones plasmáticas de este factor están disminuidas. Es preciso destacar que la sensibilidad del reactivo depende entre otros de su origen y del método de su preparación (2,7).

De lo anterior, se desprende una conclusión muy importante, cual es que, los tiempos de protombina expresados en porcentaje realizados en distintos laboratorios con reactivos de sensibilidad diferentes o con métodos distintos no debieran compararse para la evaluación de un determinado paciente.

Con el propósito de obviar problemas derivados de diferencias interlaboratorios para un mismo paciente, se ha desarrollado el actual método de estandarización de laboratorio para Tiempo de Protombina expresado como INR (International Normalized Ratio) adoptado por la Organización Mundial de la Salud a partir de 1982.

El método consiste en relacionar el tiempo de protombina con un valor de INR calculado; este último se logra considerando la relación entre el tiempo de protombina del plasma del paciente, medido en segundos, y los valores del plasma control normal utilizado por el laboratorio (ratio), y la sensibilidad del reactivo usado. El control normal utilizado por el laboratorio corresponde al tiempo en la curva de calibración que determina un tiempo de protombina de 100%. La sensibilidad del reactivo debe ser proporcionada por el fabricante y se conoce como ISI (International Sensibility Index). A menor ISI del reactivo o más cercano a 1, mayor es su capacidad activadora de factor X ante una disminución de factores dependientes de vitamina K. Los fabricantes calibran su tromboplastina respecto a un patrón internacional entregado por la OMS al que se le ha asignado un valor de ISI de 1. El proveedor debe informar al laboratorio el ISI del reactivo, de acuerdo al número de lote y al método utilizado en la determinación del Tiempo de Protombina (7,8).

El cálculo del INR se basa en la fórmula $INR = (ratio)$

ISI, lo cual permite que distintos laboratorios que utilizan métodos y reactivos diferentes informen un tiempo de Protombina expresado en INR dentro de un mismo rango. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que aún cuando la información tienda a ser comparable, un mismo tiempo de protrombina puede reflejar niveles de anticoagulación marcadamente diferentes dependiendo del nivel del ISI (2,7).

La Unidad de Hematología del Laboratorio Central del Hospital Clínico José Joaquín Aguirre trabaja desde 1994, con reactivos de ISI 1,04 a 1,09, equipos semiautomáticos y un programa de control de calidad, necesarios para garantizar la mayor exactitud y eficiencia en el control de la terapia Anticoagulante Oral; así mismo, se ha desarrollado un sistema de registro de los pacientes en control, lo que permite un acceso rápido y un análisis oportuno de la información de cada uno de los pacientes.

2. MATERIAL Y METODO

Se analizó el registro de control de TAC oral en la Unidad de Hematología del Laboratorio Central del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 1° de abril de 1994 y el 15 de agosto de 1995, lo cual incluye a 202 pacientes en control. La información de cada paciente se registra en un PC Compaq Presario 433, en una base de datos en Microsoft Works que contiene los datos anamnésticos, el diagnóstico de base que justifica la terapia anticoagulante, el registro del control periódico realizado a cada paciente detallando fecha de control, porcentaje de protrombina, INR y dosis de acenocumarol indicado.

La base de datos creada permite un rápido acceso a los antecedentes de cada paciente, con un fácil monitoreo de su INR, así como la obtención de gráficos y de estadísticas que permiten observar claramente su estado de anticoagulación en el período analizado.

Al mismo tiempo, el uso del ordenador permite un análisis de conjunto de los pacientes en control, en cuanto a distribución por sexo, edad, indicación transitoria o permanente de terapia, distribución por ran-

go de INR asignado, y calidad del tratamiento de acuerdo al INR obtenido respecto del INR asignado en forma individual y por grupos de pacientes, así como también una correlación clínica-laboratorio que garantice al paciente y al médico tratante la mejor anticoagulación con los menores riesgos.

3. RESULTADOS

El análisis de los datos registrados reveló una distribución por sexo en el grupo analizado de 47,5% de mujeres (96 casos) y 52,5% de hombres (106 casos). La distribución etaria del grupo analizado se muestra en la Tabla N°1.

El análisis de la duración de la terapia reveló que en 172 casos (85,1%) ésta es de tipo permanente condicionada por patologías como arritmia completa por fibrilación auricular crónica, plastía valvular, recambio valvular, y en 30 casos (14,9%) la indicación es de carácter transitoria, derivada de cuadros de: trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, angioplastía coronaria, e infarto agudo al miocardio reciente. Los valores de rango de INR asignado para las diferentes patologías que motivan el TAC oral se muestran en la Tabla N° 2.

La calidad del tratamiento anticoagulante oral se objetivó evaluando el valor de INR obtenido por grupo respecto del INR asignado durante los meses observados, así como el promedio de los valores de INR obtenido para cada rango asignado. Llama la atención la presencia de INR bajos para las patologías específicas que pudiera explicarse por análisis de controles de pacientes en período previo a alcanzar su estabilización en el nivel de anticoagulación. Los resultados se observan en la Tabla N° 3.

Respecto a la frecuencia de interacciones farmacológicas destaca el hecho que en 74 pacientes (36,6%), existe la asociación de tres o más fármacos incluido el anticoagulante oral, siendo importante destacar el alto número de pacientes que reciben diuréticos y antiarrítmicos. Esta última situación obliga según la literatura a una monitorización estrecha del TAC Oral en el paciente. Los resultados se muestran en la Tabla N°4.

Tabla N°1
Distribución etaria de 202 Pacientes en Control de Tratamiento Anticoagulante.
Abril 1994 - Agosto 1995

EDAD	n	%
Menores de 30 años	6	3,0 %
30 - 45 años	26	12,8 %
46 - 60 años	49	24,3 %
Mayores de 60 años	121	59,9 %
TOTAL	202	100,0 %

Tabla N° 2
Rango INR asignado según causa del Control de Tratamiento Anticoagulante
Abril 1994 - Agosto 1995

Rango INR asignado	n	%	Indicación del TAC
2 - 3	481	73,3 %	arritmia completa por fibrilación auricular infarto agudo de miocardio coronarioplastía plastía valvular embolia sistémica tromboembolismo pulmonar trombosis venosa profunda.
2,5 - 3,5	54	26,7 %	recambio valvular

Tabla N°3
Relación de valor de INR asignado y valor de INR Obtenido en el Control de Tratamiento
Abril 1994 - Agosto 1995

INR Asignado	Rango de INR Observado	Promedio INR Observado
2 - 3	1,0 - 5,2	2,30
2,5 - 3,5	1,1 - 5,4	2,87

Tabla N° 4
Frecuencia de uso de otros fármacos concomitantemente con el Tratamiento Anticoagulante
Pacientes en Tratamiento Anticoagulante Oral.
Abril 1994 - Agosto 1995

Fármacos Usados	n	%
Digitálicos	75	37,1 %
Anticonvulsivantes	5	2,5 %
Antiarrítmicos	30	14,9 %
Hipoglicemiantes Orales	9	4,5 %
Diuréticos	40	19,8 %
Total	159	78,8 %

En el registro de complicaciones observadas durante la terapia, destaca el hecho que del total de pacientes controlados durante el período descrito, solamente tres pacientes (1,5%) presentaron complicación hemorrágica, correspondiente uno de ellos a hematuria en que no se precisó exactamente la causa, y dos pacientes presentaron cuadros de epistaxis anterior. En los tres casos con hemorragias se indicó la suspensión transitoria de la terapia anticoagulante, con un control estricto de laboratorio, manejo por el especialista respectivo y reinicio precoz del tratamiento que se mantienen hasta la fecha. En ninguno de ellos se realizó corrección del tiempo de protrombina mediante aporte de vitamina K.

4. DISCUSION

A la luz de los resultados presentados en la presente comunicación, destaca el número de pacientes que se controlan en el Centro de Control de Terapia Anticoagulante Oral del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Un gran número de pacientes recibe el tratamiento por una indicación de carácter permanente lo cual de acuerdo con la literatura obliga al Laboratorio a disponer de un sistema de registro adecuado, un expedito procedimiento administrativo y por sobre todo, una estandarización de Laboratorio y un programa de control de calidad de la más alta exigencia (5,6).

Al mismo tiempo, es imprescindible un fácil flujo del paciente y de su médico tratante al sistema de control de la terapia anticoagulante, sobre todo cuando este trabajo revela que un gran número de pacientes recibe una politerapia de mantención motivada por su patología basal con el consiguiente alto riesgo de interacciones farmacológicas (9,10); situación que obviamente determinan inestabilidad en el INR y por tanto deterioro en la calidad del tratamiento anticoagulante (9,10).

La calidad del tratamiento, sin duda, es el objetivo más importante de cualquier centro de control de Terapia Anticoagulante Oral. La forma de evaluar la calidad del tratamiento en este grupo fue a través del INR promedio observado para cada grupo. Este tra-

bajo revela que aún cuando lograr un INR estable es un hecho clínico relativamente difícil, debido principalmente a las múltiples interacciones farmacológicas que presentan los derivados cumarínicos, ello es posible de lograr (4,11-12), cuando se conjugan al menos tres condiciones : 1.- estandarización y control de calidad en el laboratorio con adecuado manejo del informe en INR, 2.- un flujo expedito de pacientes al sistema aún fuera de los controles programados, y por sobre todo, 3.- la mayor adhesividad del paciente a la terapia mediante una óptima relación médico-paciente (2,5).

Por último, es necesario hacer notar la urgente necesidad de alcanzar el más alto grado de coordinación entre los diferentes servicios clínicos y el Laboratorio del Hospital, a fin de establecer la mejor correlación clínica-laboratorio, la cual tiene como propósito el alcanzar la más alta calidad de la terapia, evitando al máximo las complicaciones, especialmente las de tipo hemorrágicas (11,12)

5. REFERENCIAS

1. Hirsh, J. and Fuster, V. : Guide to anticoagulant therapy. Part I : Heparin. *Circulation* 1994; 89 (3) :1449-1468.
2. Hirsh, J. and Fuster, V. : Guide to anticoagulant therapy. Part 2 : Oral anticoagulant. *Circulation* 1994; 89 (3) : 1469-1480.
3. Anonymous: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1985; 45 (7) : 669- 670.
4. Anonymous : The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston area anticoagulation trial for atrial fibrillation investigators. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (22) : 1505 -1511.
5. Landefeld, C.S., Rosenblatt, M.W., Goldman, L. : Bleeding in outpatients treated with warfarin: relation to the prothrombin time and important

-
- remediable lesions. *Am. J. Med.* 1989; 87 (2) : 153-159.
6. Anonymous: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154 (13) : 1449-1457.
7. Marzouka, E.: Estandarización y control de calidad de los exámenes básicos de coagulación. Instituto Salud Pública de Chile 1988.
8. Connolly, S.J., Laupacis, A., Gent; M., Robert, R.S., Cairns, J.A. and Joyner, C.: Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18 (2) : 349-55.
9. Hirsh, J. and Levine, M.: Confusion over the therapeutic range for monitoring oral anticoagulant therapy in North America. *Thrombosis and Haemostasis* 1988; 59 (2): 129-132.
10. Levine, H. J., Pauker, S. G. and Salzman E. W.: Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 1989; 95 (Suppl 2) : 98S-106S.
11. Clagett, G. P., Genton E. and Salzman, E. W. : Antithrombotic therapy in peripheral vascular disease. *Chest* 1989; 95 (Suppl 2) : 128S-139S.
12. Dunn, M., Alexander, J., de Silva, R. and Hildner, F. : Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989; 95 (Suppl 2) : 118S-127S.