

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

## Introducción del control terapéutico en el seguimiento de pacientes tratados con anticoagulantes orales

### Introduction of therapeutical control in follow-up of patients treated with oral anticoagulants

Olga Pantaleón Bernal<sup>I</sup>; Yudaisi Salazar Sotolongo<sup>II</sup>; María Eugenia Triana Mantilla<sup>III</sup>; Alfredo Aldama Figueroa<sup>IV</sup>; María Josefa Garrido Reyes<sup>V</sup>; Mireya Alonso Ríos<sup>VI</sup>

<sup>I</sup> Médico especialista en Bioquímica Clínica. Investigador auxiliar. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacología Clínica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Licenciada en Bioquímica. Investigador titular. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

<sup>IV</sup> Médico especialista en Fisiología. Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

<sup>V</sup> Técnico de Laboratorio Clínico. Post-básico en Bioquímica Clínica. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

<sup>VI</sup> Técnico de Laboratorio Clínico. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Los pacientes con tratamiento con anticoagulantes orales se balancean en el riesgo entre la posibilidad de sangrar y la posibilidad de sufrir de un tromboembolismo.

**OBJETIVO:** introducir el control terapéutico en el seguimiento de pacientes tratados con anticoagulantes orales como parte del funcionamiento de una unidad de control de esta terapéutica.

**MÉTODOS:** se realizó el seguimiento de 205 pacientes ambulatorios procedentes de la consulta externa del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular con indicación de anticoagulación oral. Para realizar el control terapéutico se tuvieron en cuenta los resultados del control de calidad del tiempo de protrombina y se calculó cada mes durante un año la proporción de determinaciones que se encontraban dentro del rango terapéutico establecido. Se evaluó el control

terapéutico teniendo en cuenta la educación del paciente anticoagulado mediante la entrega de un manual. Se determinó la proporción de pacientes (prevalencia) y de determinaciones que se encontraban dentro de rango y la proporción del tiempo mantenido por individuo dentro de su margen terapéutico.

**RESULTADOS:** la proporción de determinaciones dentro de rango se encontró por encima del 65 %. El grupo que poseía manual para anticoagulados tuvo una mayor prevalencia de individuos en rango terapéutico, un mayor número de determinaciones mantenidas dentro de rango y una mayor proporción de tiempo mantenido por individuo dentro de un margen terapéutico adecuado.

**CONCLUSIONES:** se demostró un buen control terapéutico del tratamiento anticoagulante y se perfeccionaron los servicios ofrecidos en la consulta especializada de control.

**Palabras clave:** control terapéutico, unidad de control de tratamiento anticoagulante oral.

---

## ABSTRACT

Patients under oral anticoagulants treatment are placed between possibility of bleeding and that one of a thromboembolism.

**OBJECTIVE:** to introduce therapeutical control in follow-up of patients under oral anticoagulants, as part of functioning of a control unit of this therapeutic regimen.

**METHODS:** a total of 205 ambulatory patients were followed. They came from external consultation room of National Institute of Angiology and Vascular Surgery with prescription of oral anticoagulants drugs. To perform therapeutical control we considered results of quality control of prothrombin time and each month determination ratio was estimated during a year, within established therapeutical rank. Therapeutical control was assessed according to education of patient under anticoagulant treatment through the delivery of a manual. We determined patient (prevalence) and determination ratio present within rank as well as that of time sustained by subject within its therapeutical rank.

**RESULTS:** determination ratio within rank was above 65%. Group with anticoagulant manual had a prevalence of subjects within rank, and a greater ratio of time sustained by subject within the appropriate rank.

**CONCLUSIONS:** it was possible to demonstrate a good therapeutical control of anticoagulant treatment and also to improve services offered in the consultation specialized in control.

**Key words:** Therapeutical control, control unit of oral anticoagulant treatment.

---

## INTRODUCCIÓN

El control de la terapéutica con anticoagulantes orales (ACO) tiene como finalidad verificar que el paciente se mantenga dentro del rango de hipocoagulabilidad definido como adecuado, según la patología por la cual se indicó el tratamiento.

Este control consta de 3 partes fundamentales: el control de laboratorio, el control terapéutico y la educación al paciente, de manera tal que un control de laboratorio estandarizado no es suficiente si no va acompañado de una dosificación adecuada por parte del médico y ambos aspectos no bastan si no existe colaboración por parte del paciente en cuanto a comprensión y participación en su tratamiento.<sup>1</sup>

El control terapéutico del tratamiento ACO incluye en primer lugar la definición del margen de hipocoagulabilidad o rango terapéutico apropiado según la patología de que se trate, así como la duración del tratamiento, la habilidad y pericia en la dosificación, teniendo presente aquellos factores que pueden modificar las necesidades del fármaco tales como son la edad, el sexo, las características genéticas, los estados patológicos, las asociaciones medicamentosas, así como los hábitos y estilo de vida. También incluye la verificación de los resultados del tiempo de protrombina (TP), expresados en términos de Razón Internacional Normalizada (INR), teniendo en cuenta los pacientes estabilizados en el rango terapéutico correspondiente y los que no lo mantienen, así como el establecimiento de sistemas de control de la calidad terapéuticos que permiten evaluar el comportamiento del TP en un período de tiempo dado.

Otro aspecto lo constituye la educación del paciente, el cual debe conocer el objetivo de su tratamiento, el rigor en la forma de ingerir el fármaco, la importancia que tiene la asistencia periódica a los controles y qué hacer ante determinadas situaciones.<sup>2-4</sup>

En Cuba, el control de la terapéutica con ACO presenta dificultades en los 3 aspectos que lo conforman. Existen pocas consultas especializadas que brinden un servicio integral a los pacientes anticoagulados que incluya además del control de laboratorio y el control terapéutico. El presente trabajo tiene como objetivo introducir en el seguimiento de los pacientes anticoagulados el control terapéutico, como parte del funcionamiento de una unidad de control del tratamiento con ACO.

## MÉTODOS

Se realizó el seguimiento de 205 pacientes que acudían de forma sistemática a la consulta creada para el control de tratamiento con ACO procedentes de la consulta externa del Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular (INACV). Los pacientes fueron incluidos durante un período de 2 años con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), aterosclerosis obliterante (AEO) incluyendo pacientes clasificados como AEO grado IIb, AEO grado IV, ateroscleróticos con dolor de reposo, post cirugía vascular y pacientes que padecieron de una isquemia aguda de la extremidad con diagnóstico de fibrilación auricular (FA). También fueron incluidos pacientes con FA no complicada y otros.

Los ACO prescritos fueron del tipo de los cumarínicos, tales como Acenocumarol (4mg ó 1mg), Warfarina Sódica (2 mg ó 10 mg), y Biscumacetato de etilo (300 mg), indicados en todos los casos por el angiólogo que atendía la enfermedad vascular.

El período de control de laboratorio del tratamiento con TP, osciló entre 4 y 6 sem.

El control de calidad de los TP se realizó utilizando plasma control AK NYCOMED, SA previo al procesamiento de las muestras de los pacientes y siguiendo un

procedimiento de laboratorio similar al seguido para estas. Se determinó la media de los INR del plasma control mensualmente por 2 años y se confeccionaron los gráficos de control de calidad.

A todos los pacientes se les realizó en cada consulta una entrevista personal a manera de historia clínica para obtener sus datos generales.

Para realizar el control de calidad terapéutico se calculó cada mes durante un año la proporción de determinaciones de INR que se encontraban dentro del rango. Posteriormente fueron seleccionados aleatoriamente 100 pacientes a los cuales les fue entregado un manual escrito para pacientes anticoagulados, cortesía de la ONG por el desarrollo Fernández-Lamas de España, el cual pudo ser utilizado como complemento de las explicaciones dadas por el médico en cada consulta. El resto de los pacientes realizó sus controles de la forma habitual sin poseer dicho manual. Durante un período de 6 meses y como medida del control de calidad terapéutico, se determinó en ambos grupos la proporción e intervalo de confianza de los pacientes que se encontraban dentro de rango terapéutico (prevalencia), la proporción e intervalo de confianza de las determinaciones realizadas que se mantuvieron dentro del rango así como la proporción e intervalo de confianza del tiempo mantenido por individuo en su margen terapéutico, con una probabilidad de un 95 %.

## RESULTADOS

La [tabla 1](#) recoge las indicaciones del tratamiento ACO en los pacientes atendidos en la consulta especializada. El mayor porcentaje correspondió a los pacientes con diagnóstico de AEO seguido de la ETV y la FA.

Tabla 1. Indicación del tratamiento anticoagulante oral en la consulta especializada de control del INACV.

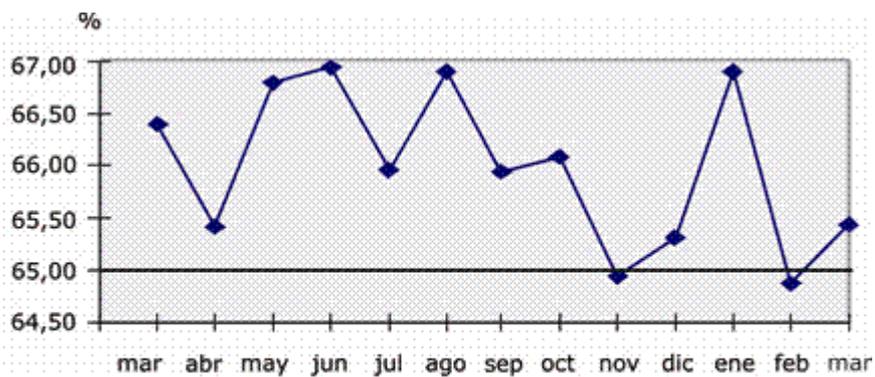
Patologías	No.	%
Ateroesclerosis obliterante	132	64,6
Enfermedad tromboembólica venosa	60	29,3
Fibrilación aricular	9	4,4
Otros	6	2,9
Total	205	100

Con respecto a los ACO empleados y la dosis media prescrita, la [tabla 2](#) muestra que el más utilizado fue el Acenocumarol (1 ó 4mg) con una dosis media de 17 mg/sem, seguido por la Warfarina Sódica (2 ó 10 mg) con una dosis media de 42,9 mg/sem, el menos utilizado fue el Biscumacetato de Etilo (300mg) con una dosis media de 1650 mg/sem.

Tabla 2. Anticoagulantes utilizados en la consulta de control del tratamiento ACO del INACV

Tipo de A.O	No.	%	Dosis media
Acenocumarol	172	84	17 mg/sem
Biscumacetato de Etilo	5	2,3	1650 mg/sem
Warfarina sódica	28	13,7	42,9 mg/sem
Total	205	100	

En la [figura](#) se observa la proporción de las determinaciones realizadas durante un período de un año, que se mantuvieron dentro del rango terapéutico por mes.



**Fig.** Proporción de determinaciones dentro de rango terapéutico realizadas mensualmente por período de un año.

La [tabla 3](#) presenta el comportamiento del control terapéutico de la calidad al utilizar información escrita dirigida a los pacientes anticoagulados, mediante el cálculo de la proporción e intervalo de confianza de los pacientes que se encontraban dentro de rango terapéutico (prevalencia), la proporción e intervalo de confianza de las determinaciones realizadas que se mantuvieron dentro del rango y la proporción e intervalo de confianza del tiempo mantenido por individuo en el margen terapéutico.

Tabla 3. Comportamiento del control terapéutico de la calidad al utilizar información escrita dirigida a los pacientes anticoagulados.

	N Pacientes	P (IC) Determinaciones en rango (%)	P (IC) Pacientes en rango (%)	P (IC) Tiempo mantenido por individuo en rango (%)
Con manual	100	68 (68,09-67,9)	74 (74,09- 73,9)	68 (68,09-60,9)
Sin manual	105	64 (64,09-63,9)	65 (65,09- 64,9)	61 (61,09-60,9)

P: Proporción

IC: Intervalo de confianza

## DISCUSIÓN

Las indicaciones del tratamiento ACO para la ETV y la sustitución de válvulas cardiacas han sido bien estudiadas y establecidas,<sup>5-7</sup> sin embargo en años recientes han surgido nuevas indicaciones gracias al caudal científico de nuevos conocimientos. La cantidad de pacientes que reciben ACO cada día va más en aumento debido a la efectividad reportada en la prevención del ictus cerebral en pacientes con FA.<sup>8</sup> Para el tratamiento preventivo de la oclusión trombotica y su progresión en la AEO de las extremidades, numerosos autores recomiendan el uso de la terapia antiagregante plaquetaria, no obstante se ha llegado a consensuar el uso de ACO en pacientes con bypass infrainguinal u otro tipo de cirugía vascular reconstructiva obteniendo buenos resultados a largo plazo.<sup>9,10</sup> En este trabajo, los pacientes con claudicación intermitente que tenían indicación de ACO refirieron verbalmente en consulta una mejoría clínica notable al concluir el período analizado.

Los rangos de INR considerados como adecuados para cada enfermedad desde el punto de vista terapéutico fueron los establecidos por consensos internacionales, fue de 2-3 para la ETV y para los que padecían de FA. En el caso de la AEO se utilizó un rango de 2,5-3,5, teniendo en cuenta que la anticoagulación indicada por patología arterial debe ser más intensa que la indicada por enfermedad venosa, debido a las características del flujo sanguíneo del sector y de la pared arterial.<sup>5</sup>

No todos los cumarínicos tienen igual tiempo de respuesta ni de eliminación del efecto anticoagulante una vez suprimida su administración. Se considera deseable que tengan un corto período de inducción de su efecto y de eliminación tras su suspensión, pero a la vez una acción lo suficientemente prolongada como para permitir una anticoagulación homogénea y con poca oscilación.<sup>11</sup> Esta condición es cumplida por el Acenocumarol, que resultó ser el ACO más utilizado en este estudio. Se ha planteado que el efecto más prolongado de la Warfarina da lugar a un nivel de anticoagulación más estable y uniforme, lo cual resultaría beneficioso en esta terapéutica. Sin embargo su larga vida media podría ser considerada como un

inconveniente en el momento de suspender el tratamiento de forma rápida, pues se necesitarían de 3 a 4 días para que los factores vitamina K dependientes remonten sus valores normales.

Muy pocos pacientes utilizaron Biscumacetato de Etilo por encontrarse en estos momentos prácticamente en desuso debido a que produce una rápida fluctuación de los factores de la coagulación. Este fármaco posee una vida media muy corta lo cual resulta peligroso por afectación de la estabilidad de su efecto anticoagulante.

La dosis media utilizada para el Acenocumarol se encontró que no difiere mucho de las cifras reportadas, las cuales oscilan entre 15,2 y 17,4 mg/sem.<sup>2</sup> Para la Warfarina se reportan dosis medias que se encuentran alrededor de los 35 mg/sem,<sup>12</sup> sin embargo en este caso los valores encontrados estuvieron por encima, alrededor de los 42,9 mg /sem. Esta diferencia en la dosificación pudiera ser debida a la variabilidad en la sensibilidad al uso del medicamento, la cual puede estar influenciada por los niveles endógenos de vitamina K o bien por variaciones en el citocromo P 450 que es la enzima hepática que metaboliza los cumarínicos.<sup>13</sup> También se debe tener en cuenta la ubicación geográfica y las variaciones étnicas,<sup>14</sup> ya que la mayoría de los reportes en este sentido corresponden a datos obtenidos de Norteamérica y Europa.

Existen varios métodos para determinar el control terapéutico. El más sencillo es tomar todos los resultados de INRs realizados en un período de tiempo y calcular la proporción que se encuentra dentro, por encima y por debajo del rango terapéutico.<sup>15</sup> Siguiendo esta metodología, los resultados obtenidos en este trabajo sugirieron un buen control terapéutico del tratamiento ACO debido a que cada mes, durante 10 meses en un año, el porcentaje de determinaciones de INRs dentro de rango se encontraba por encima del 65 %, lo cual es considerado como aceptable. Este método resulta fácil, pero tiene desventajas. Cuando un paciente está fuera de rango necesita de ajuste de dosis, así el tiempo para un nuevo control se acorta. Los pacientes con anticoagulación a largo plazo permanecen en control por un largo período de tiempo, por tanto con este método pueden registrarse un alto número de INRs fuera de rango. En el presente estudio es de señalar que, tomando en cuenta todo el año, el 66 % de los pacientes se encontraban dentro del rango terapéutico, el 24,25 % por debajo y solo un 9,76 % mostraron valores por encima.

Un método para expresar mejor el control terapéutico es calcular la proporción de pacientes que se encuentran dentro del rango terapéutico en un período de tiempo determinado (prevalencia), la proporción de determinaciones realizadas que se mantuvieron dentro del rango y la proporción del tiempo mantenido por individuo en su margen terapéutico.<sup>14,16</sup> El grupo que poseía manual para anticoagulados tuvo una mayor prevalencia de individuos en rango terapéutico, al igual que un mayor número de determinaciones mantenidas en rango y una mayor proporción de tiempo mantenido por individuo en un margen terapéutico adecuado. Estos resultados avalan lo expresado por otros autores<sup>17</sup> sobre la necesidad de instruir al paciente acerca de su enfermedad y terapéutica, lo cual lo convierte en un colaborador activo durante todo el período que dure el tratamiento, que para algunos es de por vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fernández MA. El control de la terapéutica anticoagulante, un proceso continuo: de la extracción de sangre a la dosificación. I Encuentro de Hipercoagulabilidad y

Trombosis. II Taller sobre diagnóstico y tratamiento de los estados de Hipercoagulabilidad y trombosis. La Habana: CENCREM; 1997.

2. Martínez-Brotóns F. Gestión de una unidad de control terapéutica anticoagulante oral. En: Fernández MA, editor. Simposium Internacional sobre la utilización de los anticoagulantes orales. Valencia: Immuno; 1993.p.149-58.

3. van der Besselaar AMHP, van der Meer FJM, Gerrits-Drabbe CW. Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. Am J Clin Pathol; 1998.

4. Barcellona D, Contu P, Marongiu F. Patient education and oral anticoagulant therapy. Haematologica. 2002;87:1081-6.

5. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Sixth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. CHEST. 2001;119(1):8S-21S.

6. Yetkin U, Karabay Ö, ÖnoI H. Effects of oral anticoagulation with various INR levels in deep vein thrombosis cases. Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine. 2004;5:1.

7. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease- Native and prosthetic. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy. CHEST. 2004;126(3):457S-82S.

8. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy. CHEST. 2004;126(3):429S-456S.

9. Santos FC, Menegon FTF, Giannine M, Lastória S, Thomazine-Santos IA. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with peripheral arterial diseases. Rev Bras Hematol Hemoter. 2003;25(1S):45-66.

10. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GYH, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease. The seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolitic Therapy. CHEST. 2004;126(3):609S-626S.

11. Martínez-Brotóns F. Tratamiento anticoagulante oral. Generalidades. En: Fernández MA, editor. Simposium Internacional sobre la utilización de los anticoagulantes orales. Valencia: Immuno;1993:35-41.

12. Rodgers H, Sudlow M, Dobson R, Kenny RA, Thomson RG. Warfarin anticoagulation in primary care: a regional survey of present practice and clinician's views. Br J Gen Pract. 1997;47:309-10.

13. Fitzmaurice DA, Kesteven P. How to evaluate the performance of oral anticoagulation Clinics. Br J Cardiol. 2003;10(5):370-2.

14. Kamali F, Tayyaba I, Barry P, Frearson R, Kesteven P, Wood P, et al. Contribution of age, body size, and CYP2C9 genotype to anticoagulant response to warfarin. Clin Pharmacol Ther. 2004;75:204-12.

15. van den Besselaar AMPH. Recommended method for reporting therapeutic control of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis Haemostasis*. 1990;63:316-8.
16. Fitzmaurice DA, Kesteven P, Gee KM, Murray ET, McManus R. A systematic review of outcome measures reported for the therapeutic effectiveness of oral anticoagulation. *J Clin Path*. 2003;56:48-51.
17. de Felipe Medina R. Nivel de conocimientos de los pacientes anticoagulados en un centro de salud; relación con el control terapéutico. *Aten Primaria*. 2003;32(2):101-5.

Recibido: 15 de noviembre de 2008.  
Aprobado: 10 de diciembre de 2008.

Dra. *Olga Pantaleón Bernal*. Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.  
Calzada del Cerro No. 1551 esquina a Domínguez. CP 12000. Municipio Cerro. La Habana, Cuba. Teléfono: 877 6493. E-mail: [opantal@infomed.sld.cu](mailto:opantal@infomed.sld.cu)