



**Universidad de Concepción del Uruguay**

Facultad de Ciencias Médicas

Dr. Bartolomé Vasallo

Tesina para acceder al título de  
Licenciado en Hemoterapia e Inmunohematología

**Tiempo en Rango Terapéutico de los Pacientes Anticoagulados por  
Fibrilación Auricular No Valvular con Antagonistas de la Vitamina K del  
Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria**

Estudiante: Emiliano Walter Gallo

Tutor: Carlos Daniel de la Vega Elena

Rosario – Santa Fe

Año 2020

# ÍNDICE

1-Resumen .....	4
2-Palabras clave .....	5
3-Introducción .....	6
4-Objetivos .....	9
4.1-Objetivo general .....	9
4.2-Objetivos específicos .....	9
5-Planteamiento del problema .....	10
5.1-Hipótesis .....	10
5.2-Operacionalización de la variable .....	11
6-Marco de referencia .....	12
6.1-Antecedentes .....	12
6.2-Marco teórico .....	13
6.2.1-El Sistema de Coagulación .....	14
6.2.2-Antagonistas de Vitamina K .....	16
6.2.2-La Fibrilación Auricular .....	29
7-Diseño metodológico .....	42
7.1-Tipo de estudio .....	42
7.2-Tipo de diseño .....	42
7.3-Unidad de análisis, población y muestra .....	42
7.4-Métodos, Fuentes y Procedimientos .....	42
7.5-Análisis de datos .....	43
7.6-Consideraciones Éticas .....	43
8-Resultados .....	44

8.1-Comparación del TTR entre grupos de riesgo .....	44
8.2-Comparación entre métodos de cálculo del TTR .....	56
8.3- Incidencia de reversión transfusional de la TAO .....	59
9-Conclusión .....	63
10-Bibliografía .....	64
11-Glosario .....	68
12-Anexos .....	69
12.1-Anexo 1: Pruebas de homogeneidad de la variable TTR .....	69
12.2-Anexo 2: Comparativa del TTR en pacientes con permanencia en el tratamiento .....	70
12.3-Anexo 3: Consentimiento de las autoridades del HEEP .....	71
12.4-Anexo 4: Consideraciones accesorias .....	73

## RESUMEN

Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK), también llamados dicumarínicos, son ampliamente utilizados desde mediados del siglo XX hasta la actualidad en la prevención del riesgo tromboembólico. Entre los eventos tromboembólicos de mayor gravedad y causales de discapacidad y mortalidad, se encuentra el Accidente Cerebro-Vascular (ACV). La fibrilación auricular (FA) es un trastorno crónico del ritmo cardíaco, el más común en adultos, y es causante de un importante aumento del riesgo de ACV isquémico. El uso controlado de AVK reduce significativamente el riesgo tromboembólico y mediante el control periódico de valoración de la Razón Internacional Normalizada (RIN), parámetro que se busca mantener dentro de un rango de valor de 2 a 3, para la mencionada patología. Diferentes estudios internacionales establecen que el Tiempo en Rango Terapéutico (TTR, de *Time in Therapeutic Range*) no debe ser menor al 60% para asegurar una disminución significativa del riesgo de tromboembolismo sin elevar el riesgo de sangrado.

## **PALABRAS CLAVE**

- TTR
- AVK
- Coagulación
- Tromboembolismo
- ACV
- Anticoagulación oral
- Acenocumarol
- Warfarina
- Fibrilación auricular

# INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K (AVK), también llamados dicumarínicos, son ampliamente utilizados desde mediados del siglo XX hasta la actualidad en la prevención del riesgo tromboembólico por su eficacia comprobada, bajo costo, fácil reversión de su efecto anticoagulante y ausencia de efectos secundarios de relevancia. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol. La primera es la elección en los Estados Unidos y el Reino Unido, mientras que el acenocumarol es el más utilizado en los demás países europeos y en nuestro país (Iglesias, et al., 2015) (Barrios, et al., 2015) (Granger, et al., 2011). La disponibilidad, desde hace aproximadamente una década, de anticoagulantes orales de nueva generación (NOACs, por *Novel Oral AntiCoagulants*), llamados también de acción directa porque actúan por inhibición específica de un factor de coagulación, plantea la necesidad de una estrategia al momento de la elección del tratamiento farmacológico, basada en la valoración del riesgo de eventos tromboembólicos y del riesgo de sangrado respecto a los antecedentes personales de cada paciente (Ceresetto, 2016).

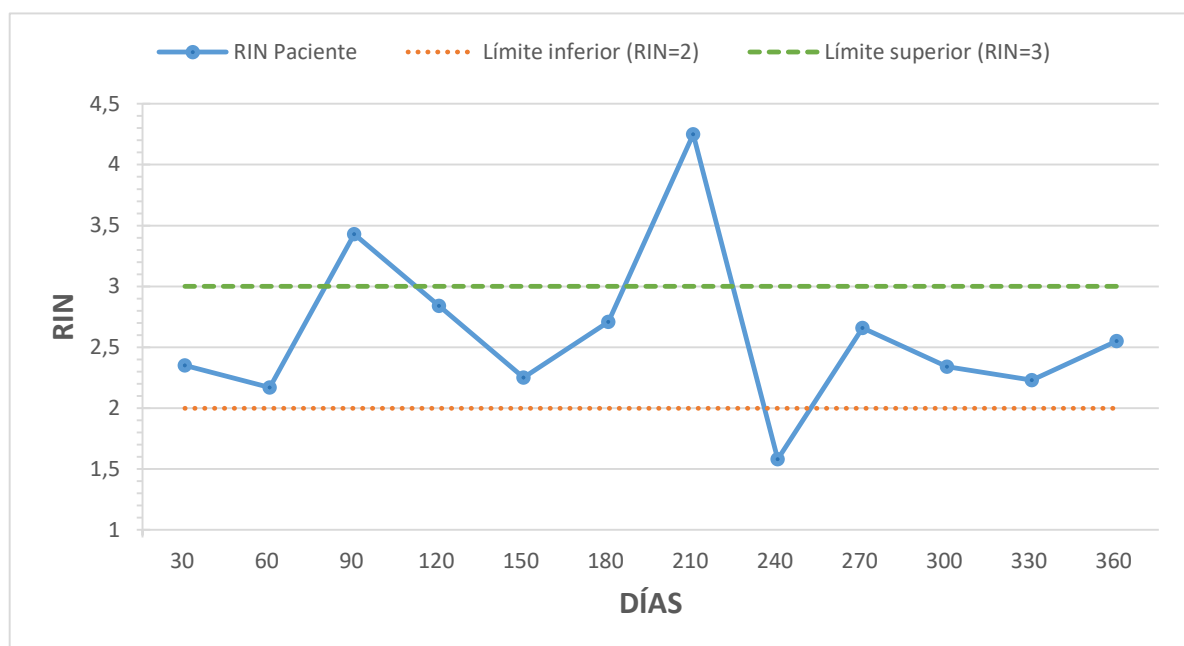
Entre los eventos tromboembólicos de mayor gravedad y causales de mortalidad se encuentra el Accidente Cerebro-Vascular (ACV), también llamado ictus, siendo en nuestro país la primera causa de discapacidad adquirida y la séptima causa de muerte definida, representando el 6% de las muertes totales. El ACV isquémico es aquel causado por la embolización de coágulos (trombos) en los vasos arteriales que irrigan el cerebro y representa el 75% de los casos de ACV, siendo el 25% restante del tipo hemorrágico (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2018).

La fibrilación auricular (FA) es el trastorno crónico del ritmo cardíaco más común en adultos y provoca un aumento significativo del riesgo de accidente cerebro vascular (ACV) isquémico y demás eventos tromboembólicos, por producir un aumento significativo del riesgo de formación de coágulos de origen cardiogénico. La terapia de anticoagulación oral reduce el riesgo de ACV por embolias sistémicas en pacientes con FA. Sin embargo, dicho tratamiento puede complicarse por aumento del riesgo de sangrado (You, et al., 2012).

El TTR se propone como indicador de calidad y medida de prevención de efectos adversos por anticoagulación oral con AVK, ya sea por déficit o por exceso de dosis y efecto. La eficacia del tratamiento anticoagulante está estrechamente relacionada a una baja tasa de episodios isquémicos y hemorrágicos, por lo que habitualmente se asocia a un buen control de la anticoagulación determinado por un porcentaje elevado de TTR (You, et al., 2012) (Akins,

et al., 2007) y los controles periódicos de determinación de la RIN como el correcto ajuste de la dosis y educación del paciente para optimizar la adherencia al tratamiento, son decisivos para el beneficio del mismo, al contribuir a lograr la mayor permanencia posible en rango terapéutico. El proceso de educación es bidireccional: tanto el paciente como el profesional tratante deben aprender uno del otro; el paciente, asimilando las pautas de adherencia y el profesional dispensándolas y comprobando periódicamente la calidad de la adhesión a las mismas. (Rodrigues Marcatto, et al., 2018).

El método patrón propuesto para la valoración del control de la anticoagulación por AVK mediante evaluación del TTR es el método de Rosendaal et al. (Rosendaal, Cannegieter, Van der Meer, & Ernest, 1993). El mismo parte de la premisa de que existe un comportamiento lineal de la evolución de la RIN entre 2 valores obtenidos en controles separados no más de 56 días, estimando entonces el TTR para valorar el tiempo que el paciente permanece en las cotas de menor riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos (*figura 1*). Otro método a considerar es el llamado TTR cociente, en el que se obtiene el porcentaje de TTR calculando el cociente entre el número de controles en que se obtuvo un valor de RIN dentro del rango terapéutico y el número total de controles (Fornos Garrigós, et al., 2018).



**Figura 1** – Gráfico típico de evolución de la RIN en controles mensuales, asumiendo la interpolación lineal entre valores sucesivos (Rosendaal, Cannegieter, Van der Meer, & Ernest, 1993)

Diversos estudios nacionales e internacionales coinciden en la utilización del TTR como indicador de la calidad del tratamiento anticoagulante. El estudio realizado por especialistas para el Registro TERRA (Tiempo en Rango de la República Argentina) arrojó resultados

alentadores respecto a ausencia de eventos en niveles de TTR superiores al 65%, obteniendo un promedio de TTR de 66,6% en su estudio multicéntrico (Tajer, Ceresetto, Bottaro, Martí, & Casey, 2016), mientras que en Colombia un estudio llevado a cabo en 2012 determinó que el TTR objetivo a lograr es del 60%, indicando además un bajo TTR en aquellos pacientes con controles demasiados espaciados y ausencia a los mismos (Miranda, Osorio, Giraldo, Julieta Duque, & Tobón, 2016), aunque el estudio ACTIVE-W de 2006, informe que el efecto protector de la warfarina no sea suficiente cuando el TTR es menor al 58% (Connolly, et al., 2006). El Registro Unificado de Fibrilación Auricular de Gran Canaria (RUFIAN) indicó en su publicación de 2017, una clara tendencia a la elección de AVK para tratamiento anticoagulante de la FANV, a pesar de que las últimas guías orienten hacia el uso de NOACs (Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2018) (Pulido González, et al., 2017), motivados por estudios de comparación de poblaciones de pacientes con FANV tratados por una parte con warfarina, y por otra parte con dabigatrán (estudio RE-LY), con rivaroxabán (estudio ROCKET-AF) y con apixabán (estudio ARISTOTLE), que coincidieron en que los NOACs presentaron similar disminución de eventos tromboembólicos que la warfarina, sin aumentar el número de eventos hemorrágicos e incluso presentando un número menor de algunos eventos específicos de sangrado mayor, como la hemorragia intracraneal (Granger, et al., 2011) (Patel, et al., 2011) (Connolly, et al., 2011). Por último, cabe destacar un estudio de 2016 realizado en pacientes del Hospital Italiano de Rosario, antecedente del presente trabajo, en donde se obtuvo una media de TTR de 65,96% (Siffredi, et al., 2017). De los trabajos referidos, se extrae que a partir valores de TTR entre 60 y 65%, puede considerarse como exitoso el tratamiento respecto a la prevención de ACV sin incurrir en aumento del riesgo de sangrado.



# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Determinar el TTR – Tiempo en Rango Terapéutico – de los pacientes anticoagulados con acenocumarol a causa de Fibrilación Auricular No Valvular, en el Servicio de Hematología del Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar la comparación del TTR entre el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico (edad  $\geq 75$  años, más score CHADS2  $\geq 3$ ) y el grupo de menor riesgo
- Evaluar la comparación del TTR obtenido por el sencillo método de cálculo directo, frente al método de interpolación lineal de Rosendaal et al., considerado universalmente como gold estándar (método patrón)
- Determinar cualitativa y cuantitativamente la demanda de transfusión de plasma fresco como agente de reversión de anticoagulación oral por AVK

# **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## **IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA**

Los avances médicos y farmacológicos de los últimos tiempos, han traído respuesta y tratamiento a numerosos problemas de la salud. Constantemente, el surgimiento de nuevos tratamientos plantea la necesidad de revisar su efectividad frente a los tratamientos clásicos, considerando la relación costo-beneficio, fundamentalmente en el ámbito de la salud pública en donde los recursos son preciosos y limitados.

El tratamiento anticoagulante oral con AVK necesita de monitoreo periódico de los tiempos de coagulación y de una buena adhesión por parte del paciente y del profesional tratante, entre los cuales se establece un vínculo de aprendizaje mutuo. El surgimiento, a partir de mediados de la década pasada, de nuevas terapias anticoagulantes que no necesitan de seguimiento y control, brindó una nueva perspectiva respecto a las dificultades de determinados pacientes de adherir al tratamiento clásico, pero por su alto costo, no está al alcance del presupuesto de la salud pública, así como también de numerosas obras sociales y pacientes de medicina prepaga, quienes deben afrontar un porcentaje del valor de la medicación.

## **FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

Se plantea entonces, como problema, la necesidad de conocer la calidad del tratamiento anticoagulante de una muestra de la población, mediante el cálculo del TTR.

“¿Es la calidad de anticoagulación de los pacientes del Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria, la suficiente para considerar al tratamiento como óptimo y protector?”

### **Interrogantes accesorios al problema**

¿Hay alguna relación entre la calidad de la anticoagulación y los factores de riesgo de los pacientes?

¿Los métodos de cálculo de permanencia en rango terapéutico arrojan resultados relacionados o disímiles?

## **HIPÓTESIS**

*Los valores de TTR de los pacientes anticoagulados con acenocumarol por fibrilación auricular no valvular en el Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria, son similares a los reportados en la literatura nacional e internacional referida a estudios precedentes.*

## **OPERACIONALIZACIÓN DE LA VARIABLE**

### **VARIABLES IDENTIFICADAS**

**RIN:** variable independiente, cuantitativa, continua y simple

**TTR:** variable dependiente, cuantitativa, continua y compleja

**Score CHADS<sub>2</sub>:** variable dependiente, cuantitativa, discreta y policotómica

**Edad:** variable independiente, cuantitativa y continua

**Sexo al momento de nacer:** variable independiente, cualitativa, dicotómica

### **DIMENSIONES DE LA VARIABLE COMPLEJA**

Cálculo por el método directo o cociente, y por el método de Rosendaal et al.

### **INDICADORES:**

Calidad de adhesión al tratamiento. La misma puede calificarse mediante la observación de los siguientes parámetros de comportamiento:

- El paciente adhiere a las pautas de interacciones alimentarias, medicamentosas y de horario de administración de la medicación, y las tiene presentes en todo momento
- Asistencia al control de RIN en las fechas estipuladas, con interés manifiesto en el control periódico y comportamiento responsable frente a inasistencias y situaciones excepcionales
- Manejo responsable del formulario de registro de controles y dosis
- Información voluntaria a profesionales de otras especialidades médicas acerca del tratamiento de anticoagulación

## MARCO DE REFERENCIA

### ANTECEDENTES

Tajer, C., Ceresetto, J., Bottaro, F., Martí, A., & Casey, M. (2016). Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. Registro TERRA (Tiempo en Rango de la República Argentina). *Sociedad Argentina de Hematología*, p9-26.

Siffredi, V., Piani Decastelli, C., De La Vega, C. D., Raillon, M. A., Antonione, F., & Chialvo, L. (2017). Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) de los pacientes anticoagulados por FA en el Hospital Italiano Garibaldi de Rosario. *Hematología - Revista de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH)*, p42.

El primer trabajo se diferencia del presente por tratarse de un estudio multicéntrico a gran escala y realizado por los profesionales quienes son referencia actual en nuestro país de la disciplina que aquí tratamos. El segundo, fue el trabajo final para optar al título de Especialista en Hematología de la Médica Virginia Siffredi, quien es codirectora del actual trabajo.

Este tipo de estudios no pierden vigencia, ya que mantienen actualizada la estadística acerca del TTR de las distintas zonas y centros de salud de nuestro país.

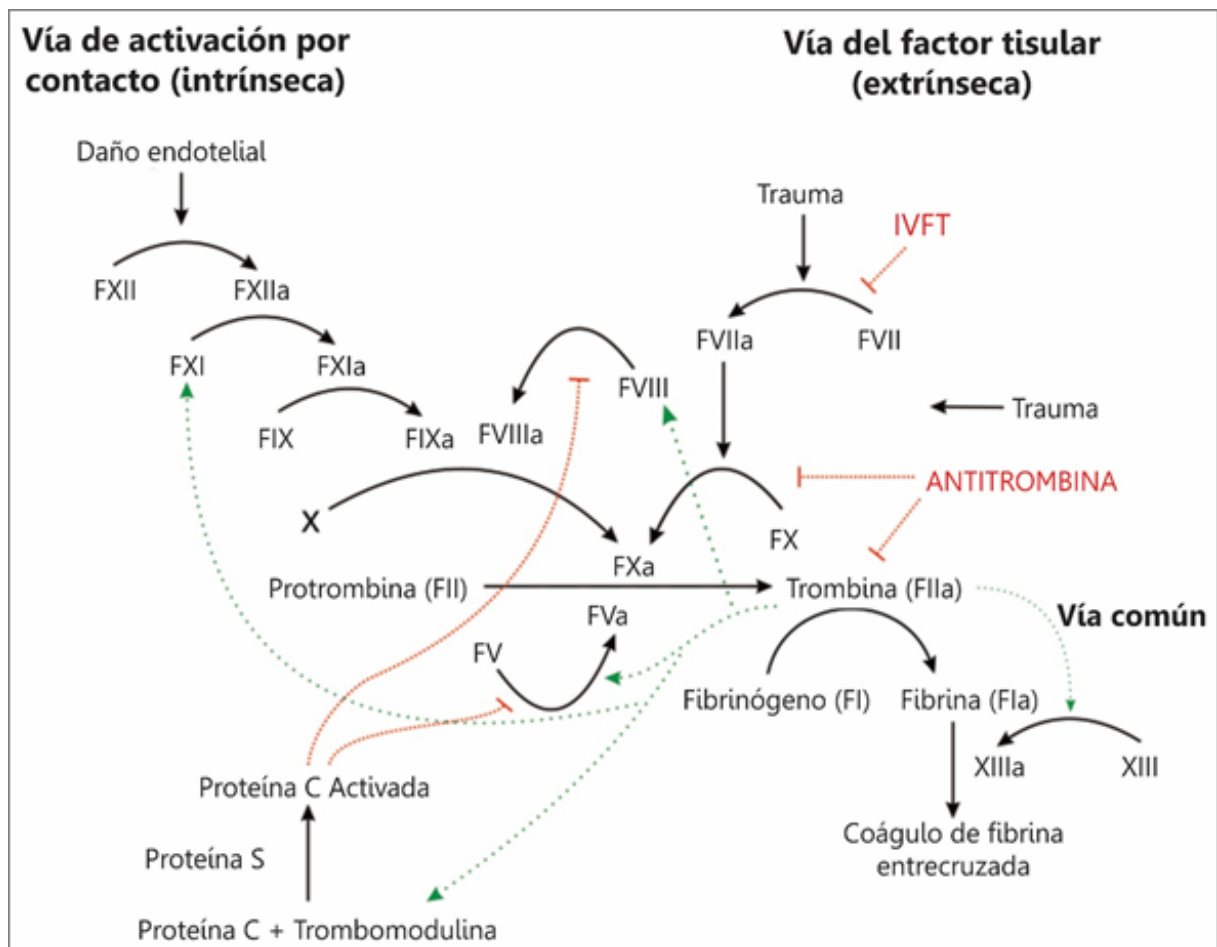
# MARCO TEÓRICO

## EL SISTEMA DE COAGULACIÓN

### HEMOSTASIA

El término *hemostasia* refiere al conjunto de interacciones entre determinados componentes de la sangre y los de la pared vascular, que impiden la fuga de la sangre de dicho compartimiento mediante un proceso dinámico y complejo en el que participan numerosas proteínas del plasma conocidas como factores (denominados con una F y un número romano para identificarlos) y cofactores de la coagulación. La mayoría de los factores se encuentran bajo la forma de precursores enzimáticos denominados zimógenos, es decir, enzimas inactivas que deben ser activadas previamente por otras enzimas. Al ser activados, se transforman en serinoproteasas (enzimas hidrolasas con un grupo serina en su sitio activo, esencial para la catálisis de la reacción) con capacidad enzimática (Martinuzzo, 2017) (Mathews, Van Holde, & Ahern, 2003). De la misma manera ocurre con los cofactores, los cuales circulan como profactores que deben ser activados enzimáticamente para cumplir su función. Dado que en el proceso de la coagulación se producen reacciones en cadena y en varios pasos se presentan situaciones de amplificación de la reacción, se lo denomina cascada de la coagulación (*figura 2*) y su principal función es la activación de la protrombina o factor II (FII) a trombina o factor II activado (FIIa). Lograda una concentración necesaria de FIIa, se llega al evento final, la transformación del fibrinógeno en fibrina, la cual consolida el trombo plaquetario formado previamente en la llamada hemostasia primaria por agregación y activación de las plaquetas alrededor del sitio de la lesión. Dependiendo de la forma en que este proceso se inicia, en un principio se esquematizaron dos modelos o vías de activación, de acuerdo a las reacciones que se llevaron a cabo en ensayos *in vitro*. La “vía intrínseca”, entonces llamada así porque todos los componentes necesarios para iniciarla se encontrarían ya presentes en la sangre, y la “vía extrínseca”, cuya iniciación dependía de la exposición a un componente no presente en la sangre, el factor tisular (FT) de la pared vascular, que en combinación con fosfolípidos aniónicos presentes en los tejidos forman la tromboplastina tisular. Se propuso para la vía intrínseca que la acción de cargas aniónicas fuertemente negativas, como las presentes en el vidrio de los materiales de laboratorio, iniciaba el proceso a través de la activación del FXII, el cual promovía a su vez al FXI a FXIa, que llevaría luego a la activación del FX a FXa. Para el caso de la vía extrínseca, el contacto con tromboplastina era capaz de provocar la autoactivación del FVII a FVIIa, que luego produciría también la activación del FX a FXa. Como se observa,

ambas vías llegaban a un final común, la producción de FXa, el cual continuaba con el camino común del resto de reacciones de la cascada de coagulación (Aris Cancela, et al., 2013).



**Figura 2** – Cascada de la coagulación: las líneas de puntos cercanos representan retroalimentación positiva, y las de puntos distanciados, negativa (Martinuzzo, 2017)

La mencionada teoría de las dos vías de activación de la cascada es válida para reacciones *in vitro*, pero se conoce que en el proceso de coagulación *in vivo*, la anteriormente llamada vía intrínseca, se activa cuando la sangre entra en contacto con un medio diferente al endotelio vascular. Por ejemplo, al producirse una lesión vascular, la membrana basal del endotelio o las fibras colágenas de tejido conectivo proporcionan el material extraño que provocará la iniciación del proceso. Se denomina entonces a esta fase del proceso como “vía de activación por contacto”, siendo además considerada como una fase de amplificación del proceso total (Furie & Furie, 2005).

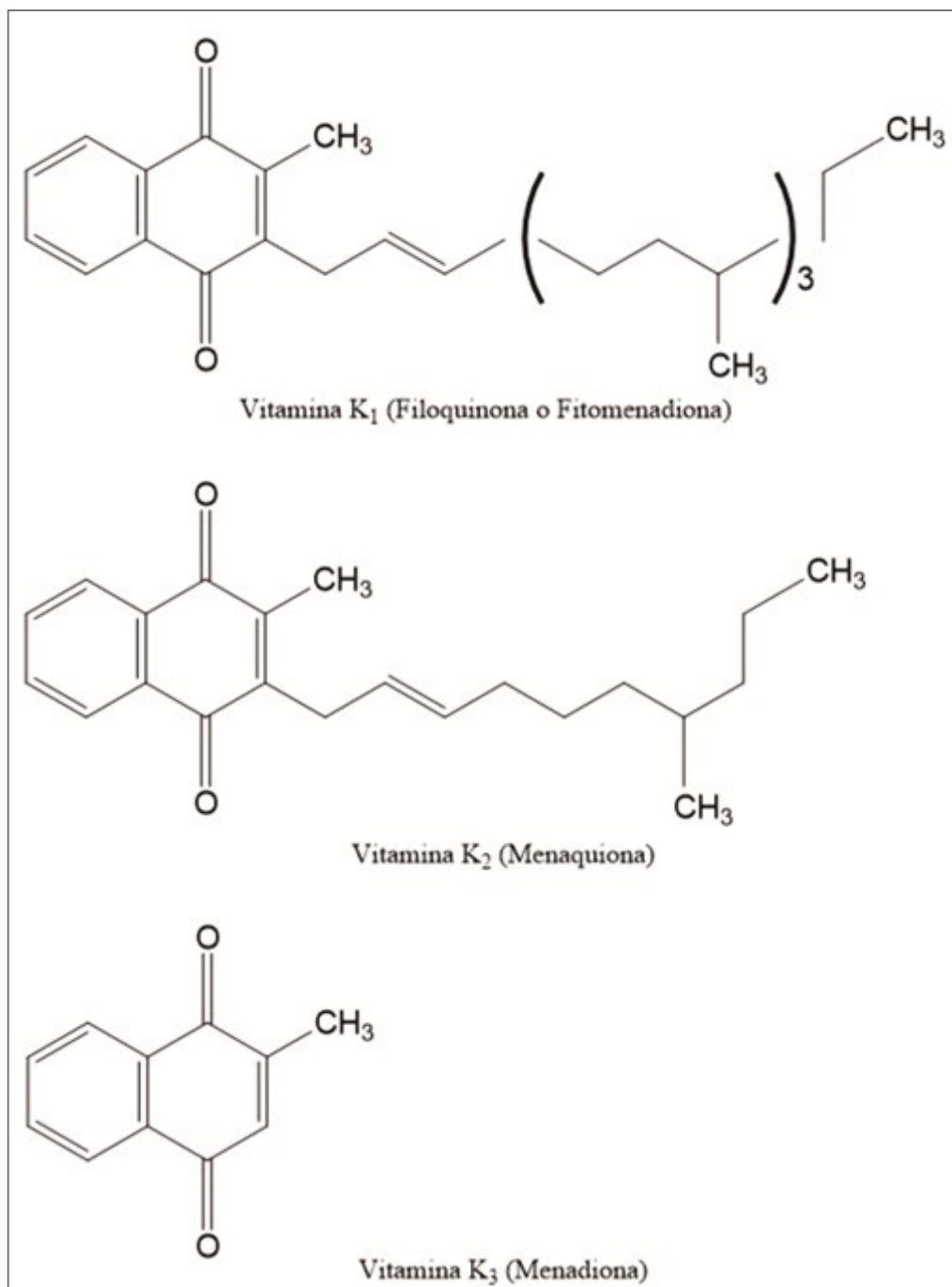
### FACTORES DE COAGULACIÓN DEPENDIENTES DE VITAMINA K

Los también llamados Factores K dependientes, poseen la particularidad de necesitar de la vitamina K para sufrir una modificación hepática post traduccional, esencial para adquirir su

funcionalidad. La misma es una  $\gamma$ -carboxilación enzimática a través del sistema de óxido-reducción de la vitamina K. Este agregado de un grupo carboxilo se produce en el residuo Glu del extremo amino-terminal de la molécula (*figura 3*), donde su presencia producirá una zona de concentración de carga negativa llamada dominio Gla, que permite la unión, mediante puentes de cationes calcio, a los polos negativos de los fosfolípidos aniónicos, transformándose de esta manera en proteínas con capacidad funcional. Estos factores son los FII (protrombina), FVII, FIX y FX, así como también algunas proteínas inhibitorias de la coagulación, que actúan limitando las reacciones y manteniendo el equilibrio hemostático, que son las proteínas C, S y Z (Aris Cancela, et al., 2013).

En 1935, en el contexto de un estudio sobre el metabolismo del colesterol, el danés Henrik Dam observó que en un experimento con pollos a cuyo alimento se le habían extraído los esteroides, los animales desarrollaban hemorragias internas espontáneas. Ese cuadro desaparecía cuando les era suministrado alimento normal, particularmente, alfalfa. Postuló entonces la existencia de una nueva vitamina que estaría siendo retirada del alimento en el proceso de extracción de los esteroides y la llamó *K*, por el término danés *koagulation*. Más tarde, Edward Doisy confirmó la presencia de dicho compuesto en la alfalfa, y su estructura química (Sadler, 2004) (Grand, 2018). La vitamina K pertenece al llamado grupo de vitaminas liposolubles, en particular a una serie de sustancias naturales derivadas químicamente de las naftoquinonas, con capacidad de intervenir directamente en la producción de los mencionados factores K dependientes, o de ser precursores directos de ellos. Estas son la vitamina K<sub>1</sub> o fitomenadiona, que se incorpora en la alimentación con alimentos vegetales y también está disponible como suplementos orales; la vitamina K<sub>2</sub> o menaquinona, la cual es sintetizada por las bacterias coliformes de la flora intestinal habitual; por último, la vitamina K<sub>3</sub> o menadiona, la más sencilla de los compuestos de síntesis, que es precursora de la vitamina K<sub>2</sub> y es base de suplementos medicinales de vitamina K para tratar el déficit u otras patologías (Hernández Rodríguez, et al., 1999) (*figura 3*).

La cantidad de vitamina K que puede absorberse en el intestino es muy variable, dependiendo de la cantidad de alimento graso ingerido y también de la actividad de la secreción biliar. La fitomenadiona es absorbida en duodeno y yeyuno proximal, requiriendo la presencia de ácidos biliares. La absorción de la menaquinona es pasiva y se produce en el colon (Hernández Rodríguez, et al., 1999).



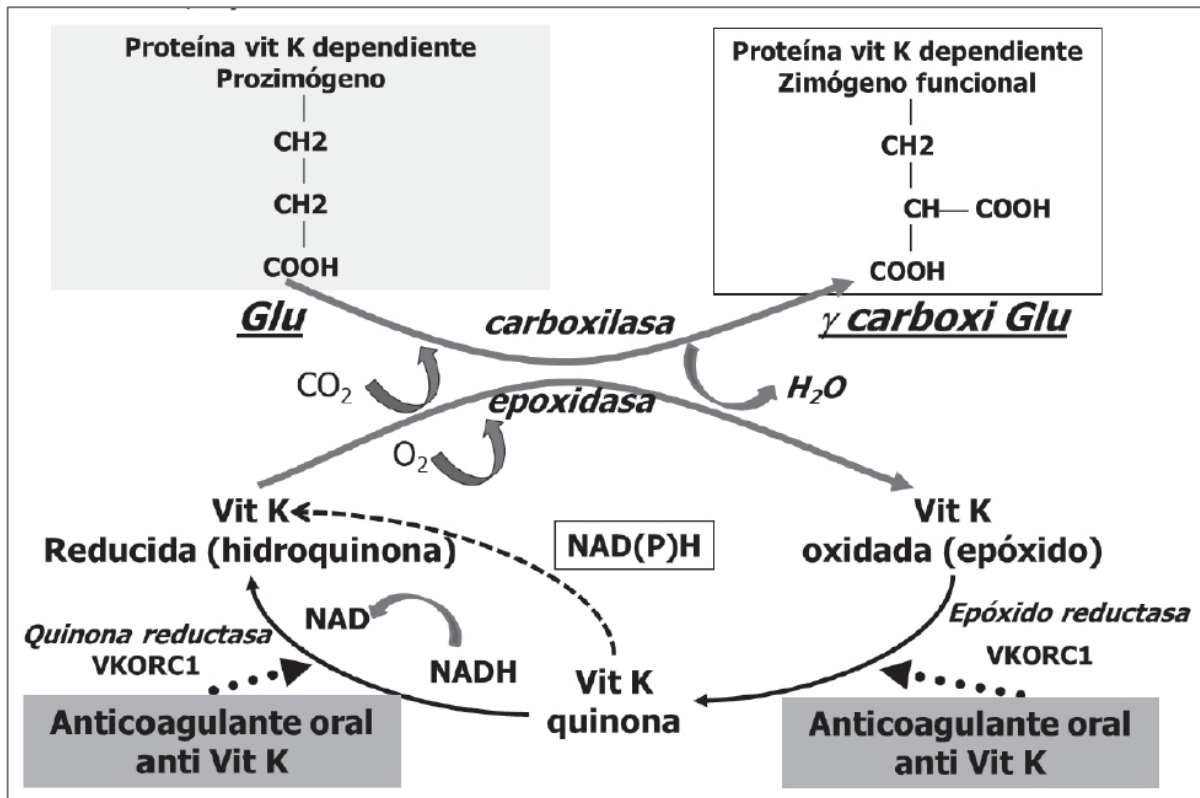
**Figura 3** – Estructura molecular de la vitamina K en sus tres variantes  
(Hernández Rodríguez, et al., 1999)

## ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Existen sustancias capaces de interferir y bloquear el ciclo de óxido-reducción de la vitamina K, impidiendo el proceso que da lugar al dominio Gla en los factores K dependientes. Se denominan antagonistas de la vitamina K (AVK), y actúan impidiendo la interconversión cíclica de la vitamina K y su 2,3 – epóxido (Aris Cancela, et al., 2013) (*figura 4*). Las proteínas precursoras de FII, FVII, IX y FX continúan siendo sintetizadas en concentraciones normales, pero al no producirse para la totalidad de las mismas la  $\gamma$ -carboxilación necesaria para



transformarlos en factores funcionales, se liberan al torrente sanguíneo como proteínas PIVKA (de *Protein Induced by Vitamin K Absence*), que no tienen acción biológica directa sobre la coagulación, pero se comportan como inhibidores competitivos de los factores de los cuales son profactores, además de producir cierta interacción con algunos factores de la coagulación (Barrantes B., 1982).



**Figura 4** – Ciclo de la vitamina K y detalle de la  $\gamma$ -carboxilación hepática que sucede en los factores II, VII, IX y X, y en las proteínas C, S y Z (Martinuzzo, 2017)

Los AVK derivan químicamente de la cumarina (figura 5), un compuesto naturalmente hallado en algunas plantas forrajeras como el falso trébol dulce (sus variedades *melilotus alba* y *melilotus officinalis*), el cual a principios del S. XX comenzó a ser utilizado en el norte de EE.UU. como alimento para el ganado. En ocasiones, las reservas de forraje enmohecían por la humedad, y al ser consumidas por el ganado, producían en los animales una enfermedad hemorrágica, detectada por los criadores y veterinarios. Particularmente, en 1922 y en 1924 Frank Schofield, un veterinario canadiense, informó acerca de la enfermedad hemorrágica del ganado, observando la notable demora en la coagulación, y también observó que la misma remitía al quitar de la dieta ese tipo de alimento echado a perder y transfundiendo a los animales afectados. Más tarde, el agrónomo Karl Paul Link recibió financiación de la W.A.R.F. (*Wisconsin Alumni Research Foundation*) y junto a Harold Campbell observaron que, en el trébol dulce almacenado, en condiciones de humedad y en presencia de un moho de la variedad

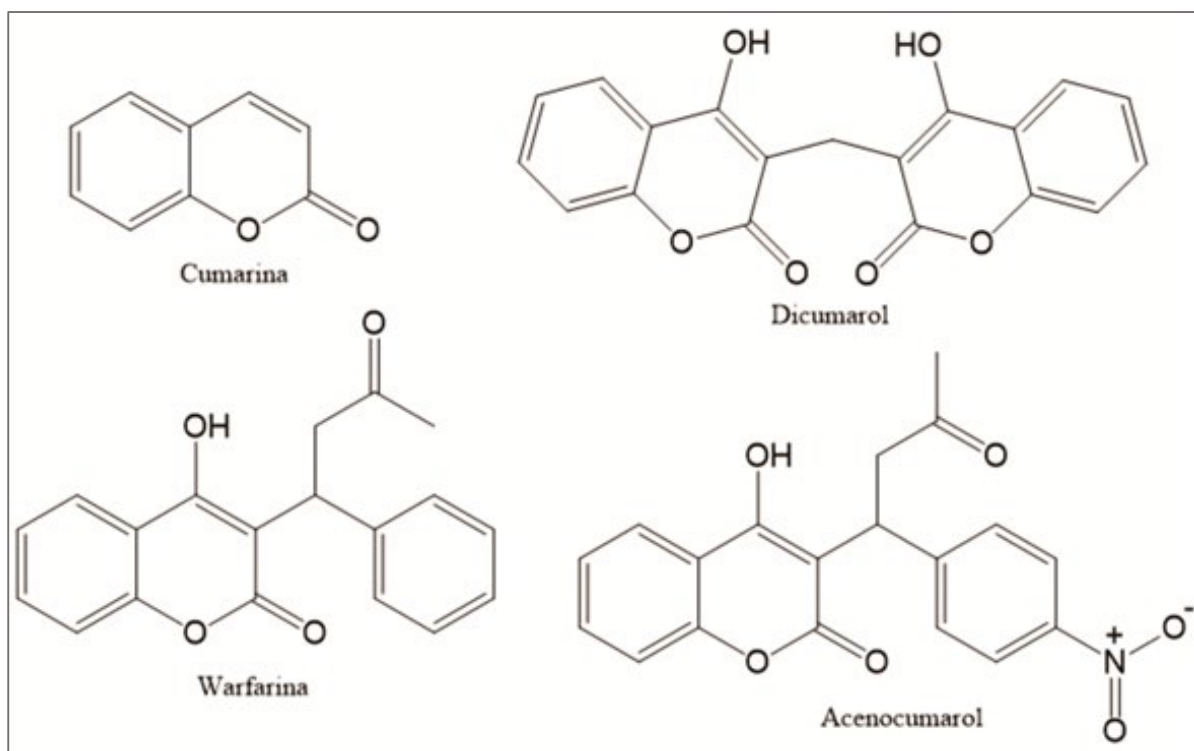
*aspergillus*, la cumarina presente en el forraje almacenado sufría la oxidación a 4-hidroxicumarina, y luego en presencia de formaldehído y de otra molécula de cumarina se producía dicumarol, descubriéndose así el primer antagonista de la vitamina K, utilizado por primera vez en 1942 (Grand, 2018), e introducido masivamente a la práctica clínica en 1943 (Brafield, 1959).

En 1948, Link condujo la investigación hacia la síntesis de la 3-fenil-acetiletil, 4-hidroxicumarina, denominada *warfarina* por las siglas de la entidad financiadora del estudio (W.A.R.F.). En un principio, la warfarina se usó como veneno rodenticida, por la ventaja de producir la muerte de los roedores de forma diferida a la ingestión del cebo y la incapacidad de éstos de relacionar su ingesta con la causa de muerte. Posteriormente, estudios realizados sobre un paciente que ingirió una elevada dosis de warfarina en un intento de suicidio y logró recuperarse en base a tratamiento transfusional y a administración de vitamina K, determinaron en 1955 que era segura para ser indicada, en dosis adecuadas, como tratamiento en seres humanos con fines anticoagulantes (Grand, 2018). La warfarina demostró ser mejor alternativa que el dicumarol, desplazándolo como el anticoagulante oral de referencia, al actuar más rápidamente y tener una vida media más corta (Brafield, 1959). Su indicación de uso en 1955 en la persona del presidente de los Estados Unidos de América, Dwight Eisenhower, con profilaxis antitrombótica luego de sufrir un síndrome coronario agudo, contribuyó enormemente al prestigio de la warfarina y a la confianza en su utilización (Korin, 2015).

En 1953 William Stoll y Franz Litvan sintetizaron la 3-alfa-(4'-nitrofenil)-8-acetiletil-4-hidroxicumarina. Llamada en un principio nicoumalone, posteriormente se adoptó el nombre de acenocumarina, para finalmente denominarse acenocumarol. Esta droga se caracterizó por una mayor rapidez de acción y menor vida media que la warfarina (Brafield, 1959).

#### **METODOS DE CONTROL: TP Y RIN**

La anticoagulación oral con AVK plantea la necesidad de efectuar un control periódico de los tiempos de coagulación, con el fin de ajustar la dosis de administración de los mismos. Inicialmente, los tratamientos con dicumarol fueron controlados dosando la concentración plasmática de protrombina (FII), considerándose un rango de 10 a 30% de concentración de FII como efectivo en la prevención del tromboembolismo y seguro respecto a la ocurrencia de eventos hemorrágicos (Barker, Hines Jr, Kvale, & Van Allen, 1947). Este método continuó utilizándose, aun tras el desarrollo y aplicación de los derivados dicumarínicos más modernos.



**Figura 5** – Estructura molecular de la cumarina y de los derivados cumarínicos con propiedades antagonistas de la vitamina K (Grand, 2018) (Barker, Hines Jr, Kvale, & Van Allen, 1947) (Brafied, 1959)

El tiempo de protrombina (TP) fue introducido por Armand Quick en 1935, incluso antes del descubrimiento de los anticoagulantes AVK. Consiste en la activación, in vitro y a 37° C, de la vía extrínseca por el agregado de iones calcio (recalcificación) a la muestra de plasma del paciente previamente anticoagulada por sustracción de calcio, en presencia de un potente factor procoagulante como es la tromboplastina obtenida por extracto de tejidos animales. Durante la época de uso de dicumarol, se observó la prolongación del TP en los pacientes que lo utilizaban. La prueba de TP no podía garantizar buena calidad de anticoagulación, al diferir los resultados según el origen del reactivo utilizado, por lo que se concluyó en que la ejecución de la prueba de TP conllevaba problemas técnicos. El TP es más sensible a la disminución de FVII y FX que a la de FII y los extractos de tromboplastina diferían notablemente en el tiempo que demoraban en coagular la muestra de plasma, dependiendo de su origen. Para resolverlos, se procedió a efectuar encuestas de control, estandarización de las técnicas, calibración de tromboplastina, y estudios comparativos entre diferentes tromboplastinas. Por entonces, se utilizaba tromboplastina extraída de diferentes tejidos, y con el tiempo se descubrió que las que menores sesgos inducían en la prueba eran las extraídas de cerebro, humano o de animales. El rol de las proteínas PIVKA cobró notoriedad en este contexto, porque interferían al FXa menor o mayormente, según el origen de la tromboplastina utilizada en la prueba. Por todo esto, se dedujo que la tromboplastina no es un reactivo uniforme y que distintos extractos podían

producir diferentes reacciones en una misma muestra de plasma. Los resultados evidenciaron la necesidad de utilizar una tromboplastina estandarizada, de forma de obtener resultados confiables y no variantes respecto a reactivo (Barrantes B., 1982).

La estandarización del TP comenzó en 1962 con el reconocimiento, por la Sociedad Británica de Hematología, de una tromboplastina de cerebro humano preparada por el Manchester Reagent, como patrón nacional. Finalmente, tras un estudio de participación internacional, pudo desarrollarse un modelo de calibración de tromboplastinas de diferentes especies y el sistema RIN fue adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1983. La RIN deriva del ISI (de *International Sensitivity Index*), el cual es una medida cuantificada de la capacidad de respuesta individual de las diferentes tromboplastinas disponibles y su valor es detallado en el inserto provisto con el reactivo. Se especifica un valor ISI para detección electromecánica o para detección fotoóptica, que se denomina ISI genérico. Un mismo reactivo tendrá distintos valores de ISI dependiendo del instrumento donde se lo utilice, por esta razón es que se recomienda en lo posible utilizar una tromboplastina con ISI instrumento específico (Dubosq & Martinuzzo, 2019). Asimismo, el reactivo debe probarse contra una muestra de plasma estandarizada, que represente a la media de la población. Se utilizó, en un principio, la prueba contra las muestras de plasma de un mínimo de 20 voluntarios, adultos sanos de ambos sexos, en las mismas condiciones con las que se efectuaría la prueba contra la muestra de plasma de un paciente. La media geométrica (no debe usarse la aritmética) del TP de todas las pruebas constituye el llamado “testigo de protrombina” o MNPT en inglés (de *Mean Prothrombin Time*). El cociente entre el TP de la prueba contra la muestra de plasma de un paciente y el testigo de protrombina, da como resultado lo que se denomina *ratio*, o razón. Ese valor indica cuantas veces se ha prolongado el TP de un paciente, respecto al valor testigo, pero como ya se ha mencionado, los diferentes reactivos basados en tromboplastina no tienen la misma reactividad, por lo que el ISI es utilizado como factor de corrección para validar la razón entre el TP paciente y el TP testigo. Elevando el *ratio* o razón al valor del ISI, se obtiene la Razón Internacional Normalizada, llamada así por tratarse de un valor obtenido en una prueba de TP utilizando reactivos calibrados según normas internacionales (Poller, 2004).

$$RIN = \left( \frac{TP \text{ paciente}}{TP \text{ testigo}} \right)^{ISI}$$

La OMS provee detallados informes para la preparación de reactivos en base a tromboplastina, en las llamadas Preparaciones Internacionales de Referencia, tanto para la

industria médica como para aquellos laboratorios que preparen sus propios reactivos (World Health Organization, 2013). En la actualidad, el uso de técnicas de ingeniería genética ha logrado producir tromboplastina recombinante humana de origen monoclonal (valor ISI = 1) lo que redundará en resultados más exactos y reduce aún más la variabilidad del TP y de la RIN entre diferentes ensayos y laboratorios (Favaloro, 2017). Es altamente recomendable que la prueba se realice con una tromboplastina cuyo ISI para el sistema de detección utilizado sea menor a 1,4. Cuanto más cercano a 1 sea el valor ISI, más sensible es la tromboplastina al grado de deficiencia funcional de los factores K dependientes (Dubosq & Martinuzzo, 2019). De todas maneras, actualmente se continúan ensayando correcciones y métodos en base a modelos matemáticos y estadísticos para el tratamiento de las pequeñas variabilidades aún existentes entre los resultados de distintos laboratorios y unidades POCT (de *Point of Care Testing*) de control personal, basadas principalmente en distintos métodos y diferencias calibración de instrumentos (Favaloro, 2017).

### **WARFARINA Y ACENOCUMAROL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

Ambos compuestos llevan casi 7 décadas siendo utilizados en el campo de la anticoagulación oral, existiendo vasta experiencia en su manejo, dosificación, control, adecuación a patologías y reversión de sus efectos. Por otra parte, son drogas de bajo costo, accesibles para el promedio de la población afectada a su uso y los programas de salud pública. La anticoagulación oral con acenocumarol o con warfarina, respecto a los NOACs, presenta una serie de ventajas y desventajas (*tabla 1*). Estos AVK están indicados para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración < 15 ml/h), obligatoriamente si se trata de pacientes con prótesis mecánicas de válvulas cardíacas (Iglesias, et al., 2015) y actualmente, salvo casos de justificable excepción, es el tratamiento de anticoagulación oral de referencia por parte de los servicios de salud pública y obras sociales de nuestro país.

Tanto el acenocumarol como la warfarina son altamente influenciados por la dieta. El consumo de alimentos ricos en vitamina K no debe realizarse en grandes cantidades, sino de forma medida y con regularidad, para compensar la dosis terapéutica y mantener una ingesta base. También sufren interacciones con otras medicaciones de forma que incrementan o decrecen en su efecto. No hay diferencias significativas entre ambos respecto a estos puntos (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013).

Los criterios de dosificación para el inicio del tratamiento son variados según los autores, pero coinciden generalmente en administrar dosis que son promedio entre la población,

sin utilización de dosis de carga ya que la calidad de la anticoagulación dependerá del descenso parejo de la concentración de los factores K dependientes. Una alta dosis inicial provocará una caída abrupta del FVII, de vida media más corta, pero los FII y FX seguirán elevados a comparación (Aris Cancela, et al., 2013). Se sugieren controles de RIN frecuentes en los primeros días hasta alcanzar el rango terapéutico indicado para el respectivo caso clínico.

ANTICOAGULANTE	AVK	DABIGATRAN	RIVAROXABAN	APIXABAN
TOMAS DIARIAS	UNA	DOS	UNA	UNA A DOS
DOSIS	VARIABLE SEGÚN CONTROL	FIJA	FIJA	FIJA
VIDA MEDIA	8 A 11 Hs (ACENOCUMAROL) 31 A 51 Hs (WARFARINA)	14 a 17 Hs	5 a 13 Hs	9 a 14 Hs
COSTO	ACCESIBLE	ELEVADO	ELEVADO	ELEVADO
ACCIÓN	ANTAGONISTA VITAMINA K	INHIBIDOR DE TROMBINA	INHIBIDOR DE FXa	
INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS	SIGNIFICATIVAS	NO SIGNIFICATIVAS EXCEPTO CASOS PUNUALES		
INTERACCIÓN CON ALIMENTOS	SIGNIFICATIVAS CON ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA K	NO		
NECESIDAD DE CONTROL	SI (TP/RIN)	NO (PUEDE ESTIMARSE LA DOSIS TERAPÉUTICA POR CLEARANCE DE CREATININA DEL PACIENTE)		
REVERSIÓN Y/O ANTÍDOTO	INMEDIATA CON PFC O CCP 10 A 24 Hs CON VITAMINA K COSTO ACCESIBLE	INMEDIATA (DARUCIZUMAB) COSTO ELEVADO	INMEDIATA (ANDEXANET ALFA) COSTO ELEVADO NO DISPONIBLE AUN EN NUESTRO PAIS	

*Tabla 1 – Diferencias entre AVK y NOACs (Iglesias, et al., 2015) (Barrios, et al., 2015) (Dean, 2012)*

## Warfarina

*Posología:* Se recomienda iniciar una dosis diaria de 5 mg, con una corrección de  $\pm 50\%$  sujeta a criterio médico por las características particulares de cada paciente como la edad, peso, estado hemodinámico, estado nutricional, anticoagulación previa, patologías, etc (Dubosq & Martinuzzo, 2019). De bibliografía de EEUU y el Reino Unido (países donde se utiliza casi exclusivamente warfarina) se extrae que, según la clasificación del paciente, se utilizan dosis de carga de hasta 10 mg e incluso un screening genético, para predecir el efecto de la droga (You, et al., 2012) (Raggio, Neira, Esperón, Lorenzo, & Stoll, 2005).

*Farmacocinética:* la warfarina alcanza un pico de concentración plasmática a las 4 hs de su ingestión, con una tasa de unión a proteínas de un 99%. Su efecto anticoagulante comienza a las 24 horas de su ingestión, pero alcanza el máximo efecto entre las 72 a 96 horas, por lo que se estipula el plazo de actividad de una sola dosis, de entre 2 a 5 días. La vida media aproximada de la warfarina es de 40 horas, pudiendo variar entre 31 y 51 horas. Este plazo prolongado de vida media hace que el comienzo de la acción sea lento, por lo que se aconseja el primer control de RIN para no antes de los 4 días de iniciado el tratamiento, ajustando la

dosis según el resultado y programando el próximo control para los siguientes 3 a 4 días, hasta alcanzar y mantener la RIN dentro del rango terapéutico objetivo (Iglesias, et al., 2015).

La warfarina se presenta como una mezcla racémica de enantiómeros R- y S-, siendo el S- de 3 a 5 veces más potente que el R- en su efecto anticoagulante por la inhibición de la enzima vitamina K-epóxido-reductasa. El mecanismo de eliminación es hepático: el enantiómero S- lo hace a través del citocromo P450, grupo de proteínas codificadas por los genes del grupo *CYP2C* con loci en el cromosoma 10, particularmente la isoenzima oxidasa *CYP2C9*, la cual cataliza su hidroxilación a dos metabolitos inactivos. El gen de *CYP2C9* es polimórfico y sus variantes alélicas se asocian a una menor tasa de eliminación y a requerimientos de dosis menores a las del promedio o a las esperadas dadas las particularidades físicas del paciente. Otro gen de gran interés, el *VKORC1*, codifica la enzima epóxido-reductasa responsable del reciclado de la vitamina K, la molécula blanco de los AVK, y los pacientes portadores de sus variantes también se caracterizan por requerir menores dosis (Raggio, Neira, Esperón, Lorenzo, & Stoll, 2005) (Whirl-Carrillo, et al., 2012). El enantiómero R-, a pesar de su menor actividad, posee una vía metabólica de eliminación más compleja, siendo necesaria la participación de una mayor variedad de enzimas oxidasas-hidroxilasas, producto de la expresión de varios grupos génicos además del grupo *CYP2C* (Whirl-Carrillo, et al., 2012).

### **Acenocumarol**

El acenocumarol es utilizado en nuestro país en un 95% de los pacientes que utilizan AVK, correspondiendo la warfarina sólo al 5% restante (Iglesias, et al., 2015). Se ha establecido que es más potente que la warfarina en la relación dosis/capacidad anticoagulante, como lo demuestra un estudio comparativo de 2004 en el que se estableció un rango de relación de dosis de  $2.18 \pm 0.78$  veces respecto a acenocumarol/warfarina (Lengyel, 2004). Para el ámbito de la práctica clínica, se ha convenido en que una unidad de dosis de acenocumarol equivale aproximadamente al doble de dosis de warfarina (Aris Cancela, et al., 2013).

*Posología:* En el inicio de tratamiento se recomienda una dosis de 2 a 4 mg, a criterio del hematólogo tratante acerca de los mismos puntos observados para la warfarina respecto a las características del paciente (Aris Cancela, et al., 2013) (Trailokya, et al., 2016).

*Farmacocinética:* la absorción del acenocumarol ocurre rápidamente, alcanzándose el pico de concentración plasmática de 2 a 3 horas tras la ingestión, con gran porcentaje (98%) de unión a proteínas, principalmente a albúmina, siendo observada en algunos estudios una mayor

concentración plasmática en pacientes añosos. La vida media se ha establecido entre 8 y 11 horas, eliminándose desde el plasma a partir de ese plazo un 29% a través de las heces y un 60% por la orina (Thijssen, Flinois, & Beaune, 2000). Esta corta vida media proporciona la ventaja de un rápido inicio de acción, por lo que se sugiere controlar la RIN a partir del tercer día de tratamiento, si bien ya un estudio de 1957 determinó que el 94% de un grupo de pacientes, alcanzó el nivel de anticoagulación deseado a las 43 horas de ingerida la primera dosis (Brafield, 1959) y estudios más modernos indicaron hipoprotrombinemia terapéutica adecuada a partir de entre 36 y 48 hs (Thijssen, Flinois, & Beaune, 2000). Estas características han sugerido que el efecto anticoagulante del acenocumarol podría ser inestable, especialmente respecto a las variaciones de concentración del FVII dada la muy breve vida media (4 a 6 hs) de este factor (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013), aunque se ha efectuado un estudio que determinó que la concentración de FVII, medida tras 16 horas y 24 horas de haberse administrado la dosis de acenocumarol, no tuvo variaciones significativas en la población de pacientes, indicándose a la vitamina K ingerida con la dieta cotidiana como la mayor causa de inestabilidad del rango de anticoagulación (Thijssen, Flinois, & Beaune, 2000).

El acenocumarol es, como la warfarina, una molécula quiral y se presenta como una mezcla racémica de enantiómeros R- y S-. En este caso es el enantiómero R- el más activo (Brafield, 1959). Gran parte de la eliminación se produce también por la vía del citocromo P450-2C9, produciéndose la hidroxilación del S- acenocumarol hasta a una tasa 6 veces mayor que la del enantiómero R-, lo cual explica que la acumulación de R- acenocumarol sea la responsable de la actividad y efecto anticoagulante. Los metabolitos son formas hidroxiladas de la molécula original, las cuales no tienen efecto conocido, eliminándose por orina y vía biliar. El enantiómero R-, además de por *CYP2C9*, es también hidroxilado e inactivado por *CYP1A2* y *CYP2C19* (Horn & Hansten, 2008). Las variantes alélicas de *CYP2C9* y de *VKORC1* afectan también a sus portadores respecto a la dosificación. Es requerida una dosis menor y aumenta grandemente el riesgo de sobreanticoagulación y sangrado, por lo que una adecuada frecuencia de controles al inicio del tratamiento es necesaria para descubrir de forma temprana a estos posibles casos (Korin, 2015) (Horn & Hansten, 2008).

### **SIMILITUDES, INTERACCIONES Y ANTIDOTOS**

Ambos fármacos tienen en común las interacciones, medicamentosas y alimentarias, las contraindicaciones, y los síntomas y el tratamiento de la sobredosificación.



*Interacciones medicamentosas:* las drogas que afecten a la vía metabólica del citocromo P450, particularmente a la isoenzima *CYP2C9*, responsable de la eliminación del acenocumarol y de la warfarina, producirán alteraciones en la concentración plasmática del anticoagulante, ya sea por competencia (sustratos), inhibición o por inducción de *CYP2C9*. Determinados antibióticos pueden tener una doble acción, al afectar tanto a *CYP2C9* como a la flora intestinal productora de vitamina K (*tabla 2*) (Díaz Rodríguez, et al., 2014).

DROGAS QUE AUMENTAN EL EFECTO DE LOS AVK	DROGAS QUE DISMINUYEN EL EFECTO DE LOS AVK
AINES (AAS, PIROXICAM, CELECOXIB)	BARBITÚRICOS
ALCOHOL (INGESTA AGUDA)	COLESTIRAMINA
AMIODARONA	ESTRÓGENOS
ATB DE AMPLIO ESPECTRO <sup>(I)</sup>	RIFAMPICINA
CICLOSPORINA	RITONAVIR
CLOPIDOGREL	VITAMINA K <sup>(II)</sup>
COTRIMOXAZOL	
ESOMEPRAZOL	
FIBRATOS	
FLUCONAZOL	
FLUVOXAMINA	
KETOCONAZOL	
LACTULOSA	
LANZOPRAZOL	
LEVOTIROXINA	
METILPREDNISOLONA	
MICONAZOL	
OXIMETOLONA	
PENTOXIFILINA	

**Tabla 2** – Interacciones medicamentosas de los AVK

(I) Interacción indirecta por acción bactericida sobre la flora intestinal productora de vitamina K y eventual inhibición de *CYP2C9*, según el ATB

(II) Aumento de concentración de vitamina K por ingesta

(Whirl-Carrillo, et al., 2012) (Thijsenn, Flinois, & Beaune, 2000) (Díaz Rodríguez, et al., 2014)

*Interacciones alimentarias:* el consumo de alimentos con alto contenido de vitamina K, producirá un incremento la concentración plasmática y hepática de esta vitamina, compitiendo con el AVK y desplazándolo de su función antagonista (Thijsenn, Flinois, & Beaune, 2000).

*Contraindicaciones:* insuficiencia renal severa, insuficiencia hepática severa, embarazo, hipersensibilidad a dicumarínicos y situaciones donde el riesgo de ocurrencia de

eventos hemorrágicos mayores sea superior al potencial beneficio de la anticoagulación (Fornos Garrigós, et al., 2018) (Thijsenn, Flinois, & Beaune, 2000). Como contraindicaciones de carácter no orgánico, se deben observar la imposibilidad/incapacidad del paciente de adherir al tratamiento por inasistencia a los controles, olvidos de dosis o esquemas de dosificación, respeto de la dieta indicada, dificultades para la comprensión de la terapéutica que se le está indicando, etc. (Bartolomé Navarro, Amores Valenciano, Gómez Garrido, Navarro Carrillo, & Romero Cebrián, 2012)

*Antídoto – Reversión de efectos:* la prolongación excesiva del tiempo de protrombina determinado por una RIN por encima del rango terapéutico de hasta un valor de 5, puede solucionarse por disminución u omisión de una dosis, suficiente para la normalización de la RIN a valores terapéuticos. En caso de valores muy elevados de RIN (>8), la reversión de la anticoagulación mediante la ingesta de 1 a 5 mg de vitamina K es relativamente rápida (8 a 12 hs en pacientes sin hepatopatías), no debiéndose utilizar dosis mayores ya que pueden producir refractariedad a la anticoagulación, de ser necesaria de continuarse (Thijsenn, Flinois, & Beaune, 2000). En casos agudos tales como hemorragia intracraneal, trauma severo y/o cirugías de emergencia, se busca la reversión total de la anticoagulación mediante la reposición de los factores de coagulación en defecto, efectuando la elección de tratamiento de forma jerárquica respecto a costos, disponibilidad y riesgos transfusionales, eligiéndose concentrado de complejo protrombínico (CCP) o transfusión de plasma fresco (PF) para una reversión inmediata, además de la administración de vitamina K que mantendrá la reversión en el tiempo (Carrillo Esper, et al., 2015).

Algunos autores sugieren el uso de FVII recombinante (rFVIIa), el cual produce un rápido efecto hemostático en el sitio de sangrado, una disminución del TP y limita el crecimiento de un eventual hematoma (Robinson, Rabinstein, Meschia, & Freeman, 2010)<sup>43</sup>. Sin embargo, debido a que provoca complicaciones trombóticas y a su elevado costo (Xavier, Ceresetto, & Fassi, 2007), no es una opción usual a tener en cuenta en los centros de salud de nuestro país.

#### **TRATAMIENTO TRANSFUSIONAL PARA LA REVERSIÓN DE URGENCIA**

El CCP presenta ventajas respecto al PF (*tabla 3*), pero dado su costo, no es fácilmente accesible y no suele formar parte del stock disponible en las farmacias de nuestros centros de salud pública. Cabe además la posibilidad de que, dada la escasa ocurrencia de eventos de urgencia donde sea necesario revertir el efecto anticoagulante de los AVK (o también de

reponer factores de coagulación por una coagulopatía de causas diversas), el hemoderivado quede almacenado sin utilizarse hasta su vencimiento. Es por ello que la opción más utilizada en los centros de salud pública de nuestro país, sea la de reposición de factores K dependientes por transfusión de PF.

La transfusión de PF debe cumplir las normativas especificadas por los entes reguladores. La unidad debe ser transfundida dentro de las 4 horas posteriores a su descongelación, si fue mantenido a temperatura ambiente ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), o dentro de las 24 horas si se mantuvo refrigerado ( $4 \pm 2^\circ\text{C}$ ), y debe cumplir con las reglas de compatibilidad respecto al receptor: compatibilidad ABO y ausencia de anticuerpos irregulares, evidenciables en las pruebas de panel celular y de compatibilidad mayor. De ser posible, es preferible seleccionar una unidad que haya permanecido en almacenamiento hasta comprobación de una segunda donación por parte del mismo donante, para prolongar la chance de un supuesto período de ventana y disminuir el riesgo de ITT (Dirección de Sangre y Hemoderivados, 2015).

Componente/Derivado	PF	CCP
<b>Ventajas</b>	Bajo costo y fácil disponibilidad	Reversión más rápida por su bajo volumen Menor riesgo transfusional que el PF y no requiere pruebas de compatibilidad
<b>Desventajas</b>	Corta duración de acción, debe usarse combinado con vitamina K Los niveles de FIX suelen permanecer bajos Riesgo transfusional (sobrecarga de volumen, ITT, necesidad de pruebas de compatibilidad, reacciones transfusionales)	Costo elevado No aporta proteínas C y S, lo que incrementa levemente el riesgo trombótico

**Tabla 3** – Comparativa entre PF y CCP como recursos para la reversión de urgencia de la anticoagulación oral por AVK (Galván Talamantes & Carrillo Esper, 2014)

El llamado plasma normal, plasma de banco o plasma pobre en crioprecipitado, que es la fracción de plasma sobrenadante de la preparación y fraccionamiento de crioprecipitado

(Dirección de Sangre y Hemoderivados, 2015), también es factible de utilizarse como fuente de reposición de factores K dependientes, aunque se prefiere PF porque ante demanda elevada o complicaciones hemorrágicas, puede producirse pérdida de factores lábiles como FV y FVIII (Salazar, 2003). En las situaciones de urgencia y de emergencia, es muy frecuente no disponer de los datos completos del paciente, como por ejemplo el peso, ni tampoco está indicado por normativas el efectuar un dosaje preciso de la concentración de factores en las unidades de plasma a transfundir, por lo cual se conviene en la estimación de una concentración de 1 UI/ml de plasma para cada factor a reponer. Se busca lograr una concentración mínima de factores de coagulación como para afrontar un procedimiento quirúrgico o detener un evento de sangrado activo mediante hemostasia, lo cual es plausible de suceder a partir de un valor de RIN < 1,5. La fórmula que se utiliza para estimar la RIN resultante posterior a la transfusión de una unidad de PF, es: (Fakheri, 2013)

$$RIN_{post} = - \left[ \frac{(57 * RIN_{prev} - 72)}{100} - RIN_{prev} \right]$$

Esta fórmula se utiliza con fines estimativos y no sirve aplicarla en otras patologías que conlleven indicación de transfusión de PF si no existe una coagulopatía por disminución de factores K dependientes con un importante aumento de la RIN, dado que dicho valor tiene un límite inferior y fisiológico, de 0,8. (Dubosq & Martinuzzo, 2019)

### **INDICACIONES DE ANTICOAGULACION ORAL**

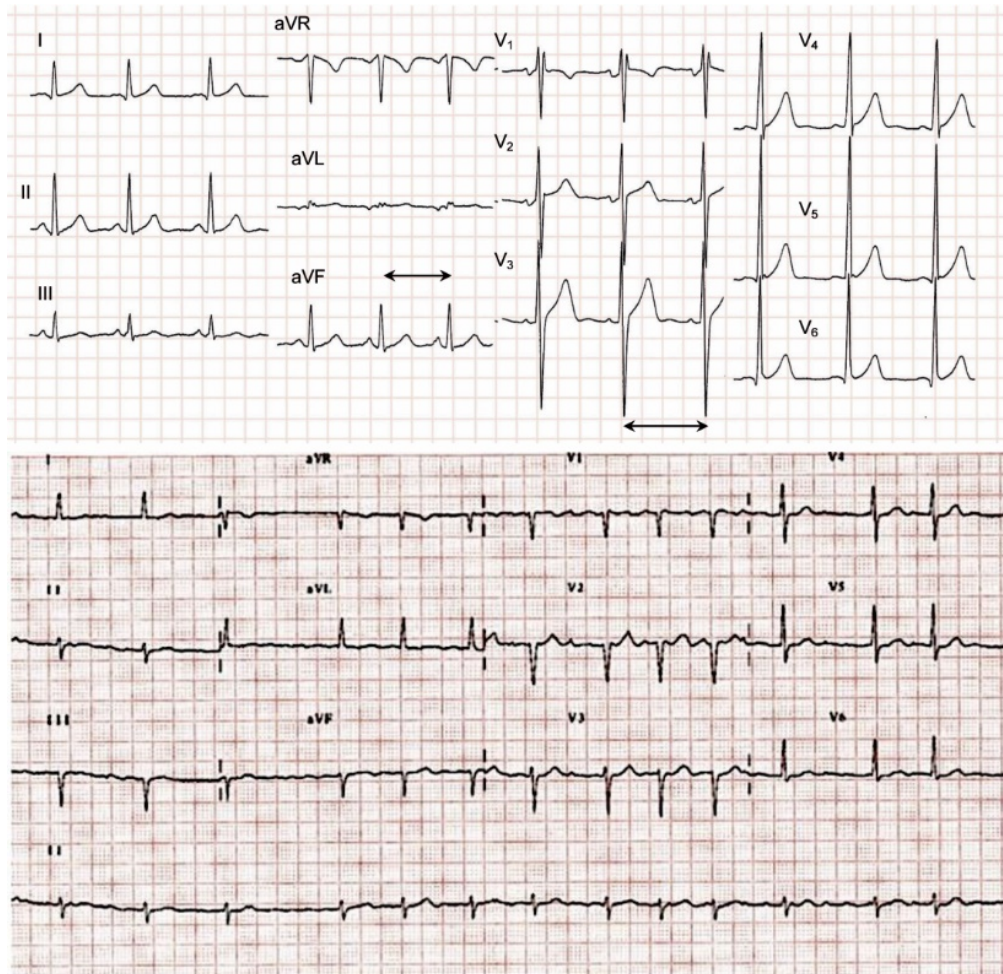
La terapia de anticoagulación oral (TAO) está indicada en los siguientes casos: como prevención del riesgo tromboembólico en fibrilación auricular (FA), valvulopatías cardíacas con o sin recambio valvular mecánico, foramen oval permeable (FOP), miocardiopatía dilatada e hipertensión pulmonar primaria. Luego, como tratamiento y posterior prevención de recurrencias en episodios de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), ACV isquémico, infarto de miocardio con o sin trombofilia asociada, tromboembolismo arterial central y periférico, síndrome coronario agudo con biomarcadores cardíacos elevados y oclusión aguda arterial o venosa de retina, en pacientes jóvenes con trombofilia asociada. Los episodios de trombosis venosa superficial (TVS) y tromboflebitis, son controversiales respecto a la decisión de utilizar TAO (Bartolomé Navarro, Amores Valenciano, Gómez Garrido, Navarro Carrillo, & Romero Cebrián, 2012) (Kirchhof, et al., 2016).

## LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA está definida como una taquiarritmia supraventricular caracterizada por una descoordinada activación auricular, con el consecuente deterioro de la función mecánica de ambas aurículas (también llamadas *atrios*) y cuyos episodios tienen al menos 30 segundos de duración, según las últimas guías europeas y norteamericanas. Es la arritmia sostenida más prevalente, afectando a un 1,5 a 2% de la población general, particularmente a la más añosa (menos del 1% de pacientes menores a 60 años y más del 12% mayores a 75 años), asociándose a un significativo aumento de la comorbilidad. El ritmo ventricular “irregularmente irregular” es causado por una anormal cantidad y frecuencia de impulsos eléctricos originados en el miocardio auricular que llegan al nódulo aurículoventricular (nódulo AV) (Iglesias, et al., 2015), los cuales en su mayoría encuentran al mismo despolarizado por un impulso previo que lo ha dejado refractario por un lapso de tiempo, situación denominada “conducción oculta” (Korin, 2015). La FA provoca el acortamiento del período refractario auricular, siendo característicos de la FA un ciclo auricular variable de duración menor a 200 ms (correspondiente a una frecuencia superior a 300 lpm) y la ausencia de ondas P, mientras que en su lugar aparecen unas ondas rápidas, variables en forma y frecuencia, llamadas “ondas f” (January, et al., 2014) (Kirchhof, et al., 2016). Se observan, además, intervalos R-R irregulares y actividad auricular irregular en el electrocardiograma (ECG – *figura 6*) de superficie. La contractilidad ventricular no es constante durante la FA debido a la variabilidad de los tiempos de llenado diastólico. En comparación con el ritmo sinusal, a igual frecuencia cardíaca, es posible observar una disminución del volumen minuto y aumento de las presiones de llenado. Esta disminución del gasto cardíaco es causa de que el síntoma más común de la FA sea la fatiga, seguida de disnea, palpitaciones, hipotensión y episodios sincopales causados por eventos tromboembólicos o por descompensación hemodinámica secundarios a la arritmia (Iglesias, et al., 2015).

## FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La fisiopatología de la FA es multifactorial y aún muy compleja, siendo ello la causa principal de que su tratamiento no esté todavía totalmente establecido y presente dificultades para los profesionales de la salud. La FA se produce cuando existen anomalías morfológicas o funcionales (factores electrofisiológicos desencadenantes, también llamados



**Figura 6** – Arriba, ECG de ritmo sinusal normal. Abajo, ECG que evidencia FA. Se observa la irregularidad característica del intervalo R-R y la onda P ausente, reemplazada por la onda f caótica, propia de la actividad auricular anormal de alta frecuencia (Asociación Española de Imagen Cardíaca, n.d.)

disparadores), que alteran el tejido del miocardio auricular, provocando anomalías en la formación y propagación del impulso eléctrico. Algunos factores extracardíacos que pueden promover la FA son el hipertiroidismo, la obesidad, la apnea del sueño, determinadas adicciones, fármacos adrenérgicos, el alcoholismo, el tabaquismo y patologías infiltrativas como la amiloidosis, la hemocromatosis y la sarcoidosis. Existe una estrecha relación entre FA y el sistema nervioso autónomo, pudiendo distinguirse origen vagotónico y simpaticotónico o adrenérgico, siendo de importancia su diferenciación ya que se tratan de distinta manera (Iglesias, et al., 2015) (Rodríguez Lucci & Ameriso, 2018).

Entre el 20 y el 30% de pacientes con Síndrome del intervalo QT corto y Síndrome de Brugada, desarrollan FA. Otros estudios genómicos han revelado una predisposición genética a través de mutaciones que promueven la fibrosis del tejido cardíaco y diversos polimorfismos

en factores de transcripción, los cuales regulan canales de potasio, niveles de concentración de péptidos natriuréticos y el funcionamiento del nódulo sinusal, modificando el período refractario de la conducción del estímulo eléctrico. Asociados a variaciones hemodinámicas y del tono de inervación, promueven FA cuando están presentes factores desencadenantes tales como vainas musculares anormales con actividad ectópica (especialmente aquellas que se prolongan desde el miocardio auricular hacia las venas pulmonares y cava), procesos inflamatorios o estímulos cardíacos exógenos. La FA con origen focal puro constituye sólo el 10% de los casos. Puede progresar por diversas patologías adquiridas, como daño estructural mediado por moléculas inflamatorias, fibrosis, cambios eléctricos, endocrinopatías, enfermedades pulmonares y estímulos externos que actúan sobre una base genética existente para producir FA. En conjunción con factores de riesgo que favorecen la enfermedad cardiocoronaria, como diabetes, dislipidemia e hipertensión arterial, se producen una serie de eventos retroalimentados que conducen a un proceso de remodelación auricular, con consecuencias tales como eventos tromboembólicos cerebrales y sistémicos, compromiso de la función ventricular, insuficiencia cardíaca, deterioro de la calidad de vida y aumento de la mortalidad (Iglesias, et al., 2015) (Korin, 2015).

## **CLASIFICACIÓN DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

La FA puede clasificarse de acuerdo con la duración del episodio (Iglesias, et al., 2015) (Kirchhof, et al., 2016):

*Paroxística:* episodio de FA que finaliza de forma espontánea (autolimitado) o con intervención, dentro de los 7 días de su aparición.

*Recurrente:* episodios a repetición, generalmente de FA paroxística

*Persistente:* episodio de FA que permanece por más de 7 días, siendo altamente probable que se prolongue en el tiempo, de no mediar terapia farmacológica o eléctrica

*Persistente de larga evolución:* episodio de FA que continua luego de 12 meses

*Permanente o Crónica:* cuando, tanto de parte del personal médico tratante como del paciente, se convino en no hacer más intentos de restablecer y/o mantener el ritmo sinusal.

*Silente o paroxística oculta:* caso en el que la FA cursa en episodios aislados y asintomáticos de tipo paroxístico, recurrentes a largo plazo, siendo detectada a través de estudios realizados por sospecha tras un episodio de AIT o de ACV isquémico

*No valvular:* cuando la FA se da sin mediar estenosis mitral reumática, recambio valvular mecánico o biológico, o reparación de válvula mitral.

Estas condiciones de la FA no son excluyentes una de las otras. Por ejemplo, un paciente puede sufrir primero un episodio paroxístico, y una vez desaparecido éste, darse en el mismo paciente un episodio de tipo persistente (January, et al., 2014)

Por su parte, las guías de manejo de la FA de la ACC/AHA/ESC (*American College of Cardiology – American Heart Association – European Society of Cardiology*), la clasifican además según la respuesta ventricular medida en frecuencia, describiendo:

*Menos a 60 lpm:* FA con respuesta ventricular lenta

*Entre 60 y 100 lpm:* FA con respuesta ventricular adecuada

*Mayor a 100 lpm:* FA con respuesta ventricular rápida

(Kirchhof, et al., 2016) (January, et al., 2014)

### **TROMBOEMBOLISMO EN LA FIBRILACIÓN AURICULAR**

Entre el 20 a 25% de los eventos vasculares cerebrales agudos isquémicos (ACV y AIT) son de origen cardioembólico. La FA es la causa más frecuente. El riesgo de un evento isquémico cerebral o sistémico agudo es de 5 a 7 veces mayor en un paciente con FA que sin esa condición (Iglesias, et al., 2015). La FA supone un escenario de factores que alteran el flujo y favorecen la estasis sanguínea, conduciendo a la formación de un trombo. Tales son, la dilatación progresiva de la aurícula izquierda (AI), cambios en el endocardio, las particularidades anatómicas de la orejuela auricular izquierda y la falla sistólica auricular sostenida (Aris Cancela, et al., 2013).

El riesgo tromboembólico no es el mismo para cada paciente que presente FA, por lo que es evaluado individualmente por escalas de puntaje, o *score*. Estas suponen una serie de condiciones plausibles de darse en un determinado paciente, en forma de variables, y otorgan un determinado puntaje a cada condición. La suma del puntaje total está relacionada con un porcentaje de riesgo, directamente proporcional al valor total. En los principales estudios internacionales se utilizó la escala CHADS<sub>2</sub> (Granger, et al., 2011) (Patel, et al., 2011) (Connolly, et al., 2011), aunque en la actualidad la misma está siendo sustituida por la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (*tablas 3 y 4*), que añade tres variables de riesgo a fin de lograr una mayor sensibilidad en la clasificación entre bajo y moderado riesgo, y tomar mejores decisiones acerca del tratamiento. Las variables son el sexo, dos puntajes diferentes atribuibles a la edad y la enfermedad vascular periférica, además del agregado de una inclusión a la variable de insuficiencia cardíaca, que es la consideración de riesgo positivo a la insuficiencia ventricular



asintomática, con fracción de eyección ventricular izquierda igual o menor a 40% (Iglesias, et al., 2015). Estas variables pueden clasificarse según sus posibilidades de modificarse según la conducta terapéutica o del modo de vida del paciente (Kirchhof, et al., 2016).

- *No modificables*: edad, sexo, factores congénitos y antecedente de evento tromboembólico previo
- *Modificables (terapéuticamente y por cambios en el estilo de vida del paciente)*: hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad vascular.

FACTOR DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO	PUNTAJE	RIESGO ANUAL DE TROMBOEMBOLISMO SEGÚN ESCALA DE VALORACIÓN CHADS <sub>2</sub>
<b>C</b> (Insuficiencia Cardíaca <u>C</u> ongestiva)	1 punto	0 puntos: 1,9%
<b>H</b> ( <u>H</u> ipertensión arterial)	1 punto	1 punto: 2,8%
<b>A</b> (Edad ≥ 75 años - <u>A</u> ge)	1 punto	2 puntos: 4,0%
<b>D</b> ( <u>D</u> iabetes)	1 punto	3 puntos: 5,9%
<b>S<sub>2</sub></b> (Tromboembolismo previo - <u>S</u> troke)	2 puntos	4 puntos: 8,5%
		5 puntos: 12,5%
		6 puntos: 18,2%

**Tabla 3** – Escala CHADS<sub>2</sub> de valoración de riesgo tromboembólico. Cada condición, de presentarse en el sujeto en estudio, suma el puntaje respectivo al total (You, et al., 2012)

FACTOR DE RIESGO DE TROMBOEMBOLISMO	PUNTAJE	RIESGO ANUAL DE TROMBOEMBOLISMO SEGÚN ESCALA DE VALORACIÓN CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc
<b>C</b> (Insuficiencia Cardíaca <u>C</u> ongestiva)	1 punto	0 puntos: 0,3%
<b>H</b> ( <u>H</u> ipertensión arterial)	1 punto	1 punto: 0,9%
<b>A<sub>2</sub></b> (Edad - <u>A</u> ge)	1 punto (entre 65 y 74 años)	2 puntos: 2,9%
	2 puntos (≥ 75 años)	3 puntos: 4,6%
<b>D</b> ( <u>D</u> iabetes)	1 punto	4 puntos: 6,7%
<b>S<sub>2</sub></b> (Antecedente de evento tromboembólico)	2 puntos	5 puntos: 10,0%
<b>VA</b> (Enfermedad <u>v</u> ascular preexistente)	1 punto	6 puntos: 13,6%
<b>VA</b> (Enfermedad <u>v</u> ascular preexistente)	1 punto	7 puntos: 15,7%
<b>Sc</b> ( <u>S</u> exo Femenino)	1 punto	8 puntos: 15,2% <sup>(III)</sup>
		9 puntos: 17,4%

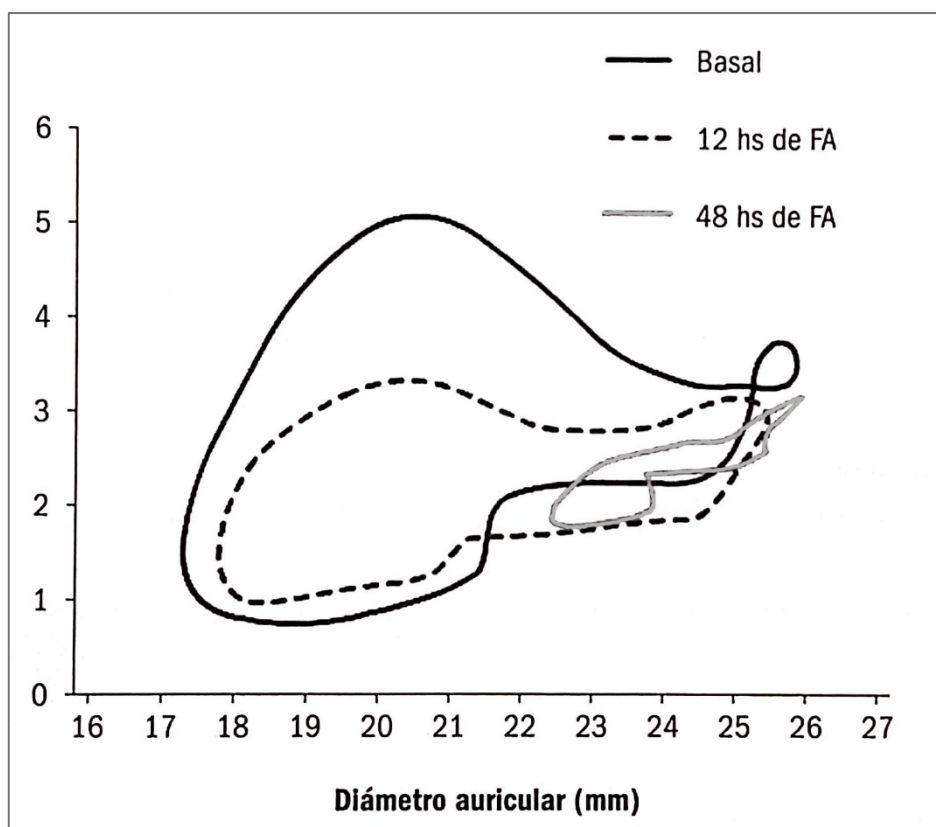
**Tabla 4** – Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de valoración de riesgo tromboembólico. Cada condición, de presentarse en el sujeto en estudio, suma el puntaje respectivo al total. Nótese que, para un puntaje de 8, el riesgo es menor que para el grupo de 7 puntos, siendo solamente una particularidad estadística dada en los grupos de individuos sobre los cuales se realizó el estudio <sup>(III)</sup>. (You, et al., 2012)

## FISIOPATOLOGÍA DE LA TROMBOGÉNESIS

El proceso de remodelación auricular produce cambios drásticos en el endocardio auricular, aumentando significativamente el riesgo de formación de trombos. El 90% de los trombos auriculares se originan en un saco derivado de la pared auricular primaria, denominada orejuela auricular izquierda. Sus características fisiológicas y estructurales son diferentes a las de la AI (Iglesias, et al., 2015). Rouvière y Delmas describen a la orejuela izquierda como *“contorneada en forma de hipocampo o de S horizontal (~). Presenta, en efecto, en su unión con el atrio, una profunda escotadura que establece un límite claro entre éste y la orejuela. Su extremo anterior, en forma de gancho, está separado del resto de la orejuela por otra escotadura abierta inferiormente. La orejuela izquierda se enrolla sobre la cara lateral izquierda del tronco pulmonar”*. La estasis sanguínea que ocurre en la aurícula izquierda, y particularmente en la orejuela izquierda durante los episodios de FA, se acrecienta a medida que perdura el episodio (*figura 7*) y es predictora de trombosis si la velocidad del flujo disminuye a valores menores a 0,2 m/s y la arritmia persiste por más de 48 horas. La forma y número de lóbulos de la orejuela izquierda y la disfunción y/o apoptosis del endocardio auricular característicos de la FA, serían las causas más probables de la formación de trombos cardiogénicos (Iglesias, et al., 2015) (You, et al., 2012).

Los trombos intracavitarios son evidenciables mediante ecografía transesofágica y son causantes de embolismos arteriales, al lograr pasar desde la AI al ventrículo izquierdo y ser eyectados al circuito arterial. Los trombos de pequeño y mediano tamaño son los que pueden provocar embolismos del SNC (ACV y AIT), que son los que revisten la mayor gravedad por sus consecuencias discapacitantes y causales de muerte. Los trombos de mayor tamaño sobrepasan los ostium carotídeos y se alojan en el trayecto de la aorta abdominal (Iglesias, et al., 2015) (Korin, 2015). La presencia de trombos intracavitarios también puede ser revelada por altas concentraciones plasmáticas de dímero-D (D-D) y  $\beta$ -tromboglobulina, mientras que concentraciones bajas de estos marcadores pueden ser interpretados como un bajo riesgo tromboembólico (Aris Cancela, et al., 2013).

La fibrosis del miocardio auricular es un rasgo dominante del proceso. Se ha descrito como “endocardio rugoso” a una serie de modificaciones atribuibles principalmente a la fibrosis, como edema, denudación del endotelio, hipertrofia de los miocitos, necrosis, agregación y activación plaquetaria con expresión de factor tisular sobre el endocardio, e infiltrado de neutrófilos (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013). Estos últimos liberan



**Figura 7** – Efecto de la persistencia de un episodio de FA sobre el volumen y la contractibilidad auricular. A mayor duración del episodio, menor contractibilidad del miocardio auricular, menor variación del volumen intraauricular y mayor estasis sanguínea (Iglesias, et al., 2015)

mieloperoxidasa contenida en sus gránulos, la cual es causal de fibrosis subendocárdica (Korin, 2015), resultando esta situación en un ejemplo de retroalimentación del mencionado ciclo degenerativo de modificación auricular. El fin del proceso es, finalmente, la trombosis (figura 8). Estos fenómenos degenerativos de la matriz extracelular del tejido auricular no sólo producen la alteración de su estructura, sino también de la conducción de los impulsos eléctricos. Se demostró que los pacientes con FA presentan concentraciones plasmáticas anormales de metaloproteinasas, de su inhibidor tisular y de factores de crecimiento. Estas proteínas son claves para asegurar la integridad de la matriz extracelular del tejido auricular. Estos fenómenos se acentúan si se combinan con hipertensión arterial. El riesgo de embolismo se ve incrementado con el aumento de la edad, con un gasto cardíaco bajo y con la existencia de evento tromboembólico previo. En la FA se observan los tres elementos de la tríada de Virchow para el desarrollo de trombosis: estasis sanguínea, daño estructural y/o disfunción del endotelio o endocardio, y alteraciones de la hemostasia. Por esta razón, se sostiene que la sola arritmia auricular propia de la FA no es causal *per se* de trombosis, lo que se comprueba por la

baja tasa de eventos tromboembólicos observados en la llamada FA aislada, o LAF, de *Lone Atrial Fibrillation* (Aris Cancela, et al., 2013).

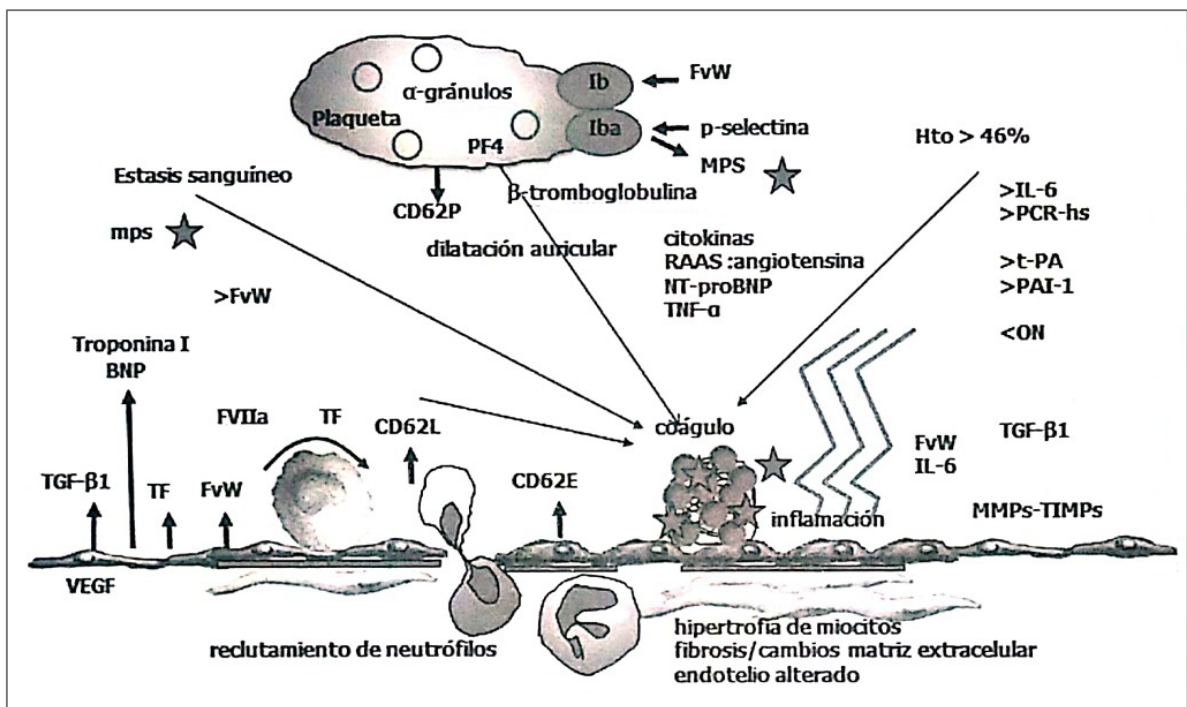


Figura 8 – Factores de trombogénesis intraauricular en FA (Aris Cancela, et al., 2013)

## TERAPÉUTICA DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR

### Abordaje del paciente

Dado que la FA suele ser asintomática (FA silente), cobra importancia el control integral en servicios de emergencias y guardias médicas para la detección, fundamentalmente cuando el paciente acude al servicio por síntomas ajenos a una posible FA, o aun los mismos siendo de origen cardiovascular, enmascaran la presencia de FA. La Sociedad Europea de Cardiología, conjuntamente con la Asociación de Cirugía Cardiorácica, propone 5 aspectos objetivos para la evaluación en los pacientes con hallazgo de FA:

- 1) Inestabilidad hemodinámica o síntomas limitantes graves
- 2) Presencia de factores precipitantes y entidades cardiovasculares subyacentes
- 3) Riesgo de ACV y necesidad de anticoagulación
- 4) Frecuencia cardíaca y necesidad de control de la frecuencia
- 5) Evaluación de los síntomas y decisiones sobre el control del ritmo cardíaco

Con ello se busca, en primer lugar, asegurar la supervivencia del paciente frente al riesgo mayor de compromiso hemodinámico, y posteriormente la mejora de la calidad de vida mediante el tratamiento de los síntomas y prevención de riesgos (Kirchhof, et al., 2016).

Cabe destacar que, de los casos de episodios de FA detectados en consulta de guardia, aproximadamente el 50% remiten espontáneamente dentro de las 8 horas. De los restantes casos, un número significativo lo hará en las 48 horas siguientes. Para episodios que no cedan pronto a cumplirse las 48 horas, o de mayor duración aun, es necesario iniciar anticoagulación y evaluar estrategias para lograr el retorno del ritmo sinusal normal, y eventualmente estudios de imágenes para evidenciar posibles trombos intracavitarios (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013).

### **Reversión de la fibrilación auricular: cardioversión**

La gama de síntomas de la FA es amplia, variando desde fatiga leve, disnea, palpitaciones, hasta compromiso hemodinámico severo con isquemia e insuficiencia cardíaca. La repercusión clínica de la FA llevará a la evaluación de la necesidad de restaurar el ritmo sinusal mediante el proceso de cardioversión, eléctrica o farmacológica. El compromiso hemodinámico severo requiere de cardioversión eléctrica temprana, siendo no recomendable la administración de fármacos. En los casos menos graves, la edad del paciente, los antecedentes de episodios previos de FA, duración de los mismos, la evidencia de causantes reversibles (medicamentos, exposición o ingestión de tóxicos, isquemia, etc.) y la evaluación clínica general, son los factores a interpretar en la toma de decisión sobre el modo de restauración del ritmo sinusal (Iglesias, et al., 2015) (Gowda, Shah, & Steimberg, 2005).

*Cardioversión eléctrica:* se basa en la despolarización del tejido cardíaco por el pasaje de una corriente continua en el momento de la sístole y sincronizada con la onda R del electrocardiograma. Tras el choque eléctrico, el tejido involucrado se torna refractario a las señales eléctricas del fenómeno de reentrada característico de la arritmia, en donde el miocardio se ve excitado dos o más veces por un único estímulo, siendo incapaz de propagar o generar nuevas señales de reentrada.

Este método de reversión de la arritmia es más efectivo que el farmacológico, aunque requiere sedación anestésica y equipo de soporte respiratorio, aunque muy rara vez es necesaria la intubación orofaríngea. Entre otros inconvenientes, podemos enumerar:

- 1 a 2% de riesgo de tromboembolia (hasta 6% si el paciente no se encontraba previamente anticoagulado, generalmente procedimientos de emergencia en casos de inestabilidad hemodinámica causada por la FA)
- Quemaduras en la piel por el pasaje de corriente a través de los electrodos
- Paro sinusal prolongado con necesidad de administración de inotrópicos (particularmente de riesgo para pacientes añosos)
- Arritmias ventriculares
- Hipotensión o hipoxemia relacionadas con la sedoanalgesia previa al procedimiento (Iglesias, et al., 2015) (Gowda, Shah, & Steimberg, 2005)

Entre un 70 y 90% de los procedimientos de cardioversión eléctrica son exitosos. Esta variación de ocurrencia se explica a través de lo que se entienda por éxito de la cardioversión, es decir, el tiempo de permanencia en ritmo sinusal, dado que la FA puede recurrir, de forma inmediata, temprana o tardía<sup>51</sup>. Entre las tres diferenciaciones se toman minutos, horas y días de diferencia. Generalmente aquellos pacientes más sintomáticos y con episodios de FA previamente más recurrentes y prolongados, son los más propensos a sufrir recurrencia inmediata o temprana luego de la cardioversión, por lo que el tratamiento suele ser acompañado por indicación de fármacos para prevenir la recurrencia. En casos más aislados, la recurrencia inmediata o temprana de la FA puede ser inducida por actividad ectópica de fibras miocárdicas extendidas en las venas cava y pulmonar, lo que puede ser tratado mediante ablación de las mismas (Iglesias, et al., 2015) (Gowda, Shah, & Steimberg, 2005). En los casos en que se produzca una respuesta ventricular de elevada frecuencia refractaria a fármacos betabloqueantes, puede ser necesaria la ablación del nódulo aurículoventricular (nodo AV), mediante la implantación de un marcapasos definitivo (Iglesias, et al., 2015).

La cardioversión eléctrica también es factible de realizarse sobre pacientes no descompensados en los que ha fallado el intento previo de cardioversión farmacológica, aunque existen estudios que revelan la inexistencia de beneficios clínicos en mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA crónica y refractaria, sobre los que se ha intentado cardioversión repetidamente y utilizan antiarrítmicos supresivos, control de ritmo y anticoagulación de calidad (Iglesias, et al., 2015) (Gowda, Shah, & Steimberg, 2005).

*Cardioversión farmacológica:* el objetivo de esta terapéutica es mejorar la calidad de vida mediante la disminución de la frecuencia y de la duración de los episodios de FA. La tasa de reversión con drogas antiarrítmicas es más baja que la de la cardioversión eléctrica, pero

tiene la ventaja de no precisar de sedación y de la posibilidad de ser aplicada en pacientes que permanecen arrítmicos tras varios días, con patologías que hacen no viable al método eléctrico o que han fallado en el intento del mismo. Es más eficaz si es iniciada dentro de los 7 días del comienzo del episodio de FA (Iglesias, et al., 2015). Dadas las características del individuo, es posible elegir la droga antiarrítmica y de la misma forma intentar prevenir la recurrencia. La desventaja radica en que, en nuestro país, algunas de las drogas más modernas no se comercializan (ibutilida, vernakalant), mientras que otras drogas son incompatibles con cardiopatía estructural (flecainida, propafenona). La amiodarona es una droga antiarrítmica muy utilizada en la actualidad, ya que puede utilizarse en pacientes con cardiopatía estructural con disfunción ventricular, pero se debe tener la precaución de monitorear frecuentemente los tiempos de coagulación si es que el paciente ha iniciado anticoagulación con AVK, dado que es una potente inhibidora de la enzima *CYP2C9*, aumentando los niveles plásmaticos del AVK y por ende la RIN y el tiempo de coagulación. Otra desventaja es la posibilidad de ocurrencia de arritmias farmacológicas secundarias al tratamiento, bradiarritmias y taquicardias ventriculares con prolongación del intervalo QT, dado que los fármacos no son estrictamente selectivos del miocardio auricular enfermo, sino que afectan también el funcionamiento del tejido sano (Gowda, Shah, & Steimberg, 2005) (January, et al., 2019).

## **ANTICOAGULACION EN FIBRILACIÓN AURICULAR**

### **Criterios de selección de tratamiento**

La decisión de iniciar anticoagulación y la elección del tratamiento anticoagulante, no están basadas solamente en la evaluación del riesgo tromboembólico del paciente. También es necesario contemplar el riesgo de eventos hemorrágicos graves, conocidos como sangrado mayor. Se entiende como tal al evento de sangrado que produce riesgo inminente de vida o de secuelas incapacitantes. Comprende sangrado intracraneal, retroperitoneal y/o descenso del hematocrito a valores iguales o menores a 12%<sup>(6,48)</sup>, que se verá incrementado por el uso de los fármacos anticoagulantes. Tal como se utilizan las mencionadas escalas de evaluación de riesgo tromboembólico, CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, existen también escalas predictoras de riesgo de sangrado (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013).

La escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES, propuesta en 2006 por el Dr. Brian Gage y col., presentó una exactitud predictiva de pobre a moderada (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013) y fue desestimada en el tiempo por su complejidad frente a las nuevas escalas y por ser dependiente de pruebas de laboratorio de resultados inmediatos. Sin embargo, se caracterizó

por evaluar como factor de riesgo al antecedente de malignidad (neoplasias), lo cual es interesante de tener en cuenta dado que la FA ocurre a edades compatibles con un incremento en la posibilidad de su aparición (Iglesias, et al., 2015).

FACTOR DE RIESGO DE SANGRADO	PUNTAJE	RIESGO ANUAL DE HEMORRAGIA SEGÚN ESCALA DE VALORACIÓN HAS-BLED
<b>H</b> ( <u>H</u> ipertensión arterial, >160 mm/Hg sistólica)	1 punto	0 puntos: 0,9% <sup>(V)</sup> - 1,13% <sup>(VI)</sup>
<b>A</b> ( <u>A</u> lteración hepática o renal)	1 punto por cada condición	1 punto: 3,4% <sup>(V)</sup> - 1,02% <sup>(VI)</sup>
		2 puntos: 4,1% <sup>(V)</sup> - 1,88% <sup>(VI)</sup>
<b>S</b> (Tromboembolismo previo – <u>S</u> troke)	1 punto	3 puntos: 5,8% <sup>(V)</sup> - 3,72% <sup>(VI)</sup>
<b>B</b> (Sangrado previo – <u>B</u> leeding)	1 punto	4 puntos: 8,9% <sup>(V)</sup> - 8,70% <sup>(VI)</sup>
<b>L</b> ( <u>L</u> abilidad de la RIN)	1 punto	5 puntos: 9,1% <sup>(V)</sup> - 12,50% <sup>(VI)</sup>
		6 puntos: > 10% <sup>(VII)</sup>
<b>E</b> (Edad ≥ 65 años)	1 punto	7 puntos: > 10% <sup>(VII)</sup>
		8 puntos: > 10% <sup>(VII)</sup>
<b>D</b> (Uso de <u>D</u> rogas que interfieren con los AVK, o abuso de alcohol )	1 punto por cada condición	9 puntos: > 10% <sup>(VII)</sup>

**Tabla 5** – Escala HAS-BLED de valoración de riesgo de sangrado. Cada condición, de presentarse en el sujeto en estudio, suma el puntaje respectivo al total.

(V) Según estudio de Lip, G.Y. en 2011

(VI) Según estudio de Pisters, R. en 2010

(VII) Puntajes mayores a 5 fueron escasos para determinar estadísticamente el riesgo, pero se estima que tendrán valores superiores al 10%

(You, et al., 2012)

La escala ATRIA, (Dr. Daniel Singer, 2013) se caracteriza por incluir la condición de anemia preexistente como factor, no de riesgo de sangrado, sino de riesgo de agravante de un episodio de sangrado. No obstante, no ofrece ventajas significativas, siendo la escala HAS-BLED (Dr. Ron Pisters, et al., 2010) la más valorada y utilizada en la actualidad (You, et al., 2012) (January, et al., 2019) (tabla 5). La capacidad predictiva global de las escalas no logra mayor certeza que anticipar un 70% de las hemorragias (Korin, 2015), pero son herramientas útiles para tener presentes a los factores de riesgo de hemorragia e identificar a los individuos con alto riesgo en los que la conducta en el tratamiento anticoagulante debe ser vigilada estrictamente (Iglesias, et al., 2015) (Aris Cancela, et al., 2013).



En determinados pacientes pueden combinarse las condiciones en que, tanto anticoagulantes tipo AVK como NOACS, estén contraindicados. La opción de terapia con doble antiagregación plaquetaria, por utilización de clopidogrel conjuntamente con aspirina, ha demostrado validez en la prevención de eventos tromboembólicos frente a la de ninguna medida de tratamiento, aunque aumentando el riesgo de sangrado (Connolly, et al., 2006). Asimismo, la terapia con antiagregantes está indicada en pacientes de bajo riesgo tromboembólico (score CHADS<sub>2</sub> ≤ 1, score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc ≤ 2), aunque con mucha frecuencia, pacientes del grupo de bajo riesgo tromboembólico también corresponden al grupo de bajo riesgo de sangrado (Aris Cancela, et al., 2013).

# DISEÑO METODOLÓGICO

## TIPO DE ESTUDIO

Estudio de corte observacional (no experimental) y analítico cuantitativo.

## TIPO DE DISEÑO

Diseño retrospectivo y transversal.

## UNIDAD DE ANALISIS

Cada uno de los pacientes con diagnóstico de FA no valvular, mayores de 18 años de edad, anticoagulados con acenocumarol para un rango terapéutico objetivo de valores entre 2 y 3 de RIN, que acudieron regularmente al Servicio de Hematología del Hospital Escuela “Eva Perón” a control de RIN y eventual ajuste de dosis.

## POBLACION Y MUESTRA

Muestra casual, compuesta por 85 pacientes. Fueron incluidos todos los pacientes que cumplieran con al menos 3 meses de tratamiento desde su primer control de RIN y que no hayan espaciado sus controles de RIN por más de 56 días. Aquellos pacientes que no cumplieron con alguna de las condiciones, fueron excluidos del estudio.

## MÉTODOS, FUENTES Y PROCEDIMIENTOS

**Fuente:** Se analizaron los registros de las carpetas de historia clínica y registros informatizados de laboratorio central (fuente primaria).

**Instrumento de recolección de datos:** los datos recabados de las historias clínicas y del archivo informático de laboratorio central, se volcaron a una planilla de cálculo de sistema ofimático.

**Método:** Los 4 períodos analizados son de 12 meses y están comprendidos entre:

- 1° de marzo de 2014 al 29 de febrero de 2015
- 1° de marzo de 2015 al 28 de febrero de 2016
- 1° de marzo de 2016 al 28 de febrero de 2017
- 1° de marzo de 2017 al 28 de febrero de 2018

Se clasificó a cada unidad de análisis de acuerdo a edad, sexo, score CHADS<sub>2</sub>, TTR.

El TTR se determinó por el método de Rosendaal, el cual se basa en la interpolación lineal entre dos determinaciones continuas de RIN, lo que permite calcular el porcentaje de tiempo que el paciente ha permanecido en rango objetivo. Se empleó para su cálculo, una planilla de hoja de cálculo, validada (Dr. Adam Rose, Universidad de Boston).

También se calculó el TTR por el método directo o cociente, obtenido por el cálculo del cociente entre el número de controles con resultado dentro del rango terapéutico objetivo y el número total de controles del todo el período bajo estudio.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas, de tipo univariante, calculando la frecuencia y el porcentaje de las variables cualitativas, además de la media y la desviación estándar en las variables cuantitativas.

Dado el bajo número poblacional de algunos períodos analizados, se analizó la homogeneidad de la variable TTR a través del estudio de normalidad con la Prueba de Shapiro–Wilk, y la homocedasticidad del modelo propuesto mediante la prueba F-test de comparación de varianzas, para asegurar la viabilidad de la aplicación de las pruebas de comparación de hipótesis a continuación.

Para analizar el contraste de hipótesis, se utilizaron la prueba *t* de Student para comparación de medias de muestras independientes y la prueba de Wilcoxon para la comparación de medianas de muestras independientes, respecto al TTR observado en grupos clasificados según riesgo por score CHADS<sub>2</sub> y a grupos etarios según límite de riesgo de 75 años de edad.

Como medida de la correlación entre ambos métodos de cálculo del TTR, Rosendaal y cociente, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson.

Para todas las pruebas de comparación de hipótesis, se utilizó un coeficiente de significatividad alfa de 0,05.

El cálculo estadístico fue realizado con el software RStudio Desktop.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se contó con la autorización de la jefa de servicio y de las autoridades del Hospital Escuela “Eva Perón” para el acceso a las historias clínicas de los pacientes. Se tomaron los recaudos necesarios para la preservación de la identidad de los pacientes, empleándose la información sólo para los fines del proyecto.

El presente trabajo se ajusta a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (1964) sobre ética en relación a la investigación biomédica en seres humanos, y se encuentra aprobado por el comité de Docencia y Ética del Hospital Escuela “Eva Perón”, el 5 de noviembre de 2018 (expediente n° 25090, ver anexo en página 71), y por el comité de Ética y Bioética del Instituto Universitario Italiano de Rosario.

El presente trabajo fue realizado en el ámbito de la salud pública, donde el único tratamiento disponible es el de AVK. Existe la posibilidad de tramitar, por vía de excepción, alternativas de tratamiento con anticoagulantes directos para aquellos pacientes que presenten razones de contraindicación absoluta de AVK, o por situaciones particulares que les impidan acudir a efectuar el monitoreo de la RIN de forma regular.

# RESULTADOS

## COMPARACIÓN DEL TTR ENTRE GRUPOS DE RIESGO

### PERÍODO 2014 – 2015

De un total de 27 pacientes anticoagulados con acenocumarol por FANV, se analizaron a los 11 que cumplieron los requisitos del proyecto (40,74% del total). La edad promedio fue de 70,09 años (DE =  $\pm$  9,75 años). El 36,36% (4 de 11) fueron mujeres, mientras que el porcentaje de pacientes con riesgo cardioembólico significativo ( $\geq$  75 años, CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3) fue de 63,64% (7 de 11).

#### **Determinación del Tiempo en Rango Terapéutico de los pacientes es estudio:**

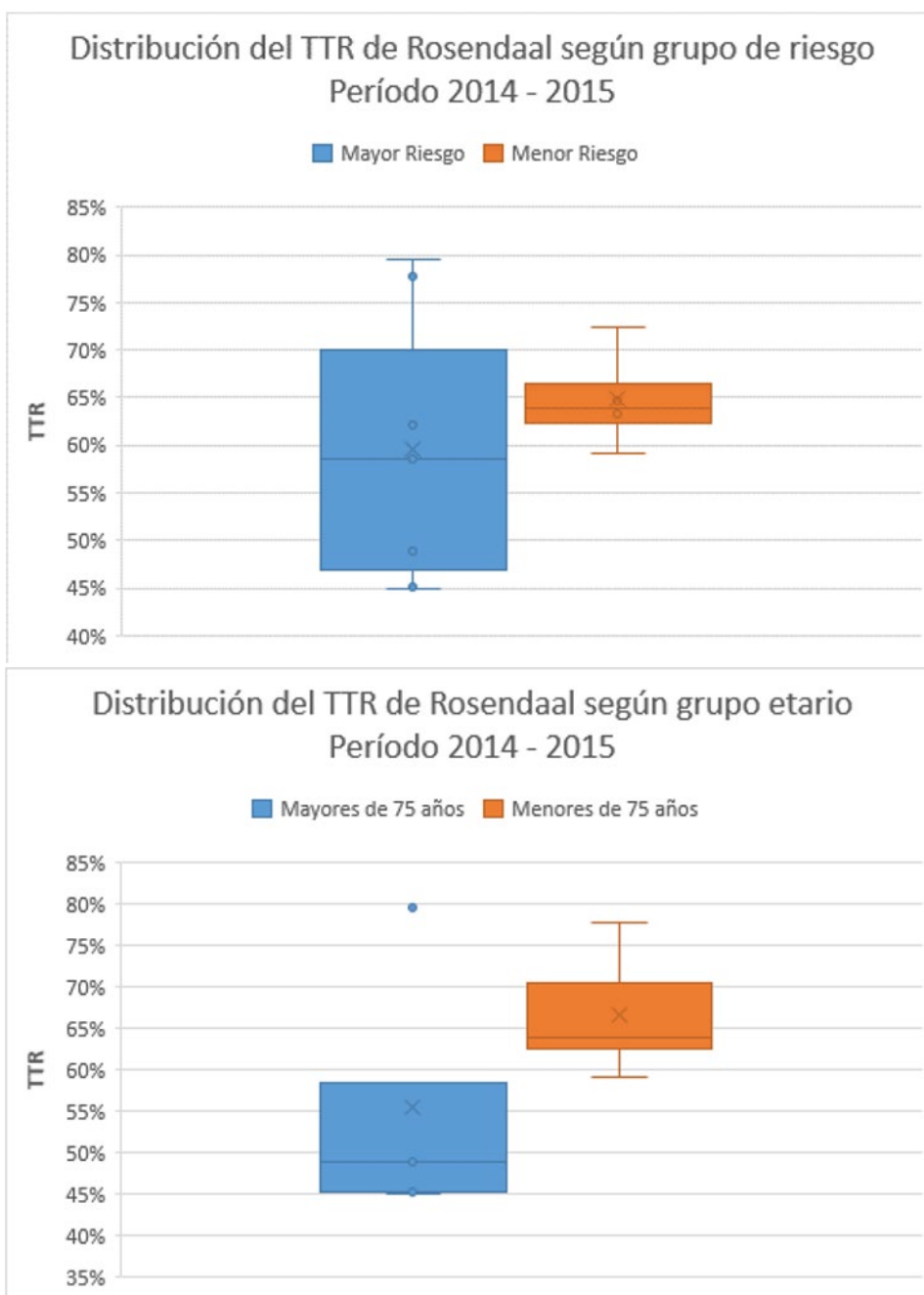
Los valores del TTR calculado a partir del método de Rosendaal variaron entre un mínimo de 44,90% y un máximo de 79,60%, arrojando un promedio de 61,49% (DE =  $\pm$  12,01%) para la población total analizada en el período 2014 – 2015.

#### **Comparación entre los grupos de mayor y menor riesgo cardioembólico:**

La media del TTR obtenido por el método de Rosendaal para el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico respecto a pacientes con score CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3, fue de 59,73% (DE =  $\pm$  14,64%), mientras que para el grupo de menor riesgo con CHADS<sub>2</sub>  $<$  3 fue de 64,58% (DE =  $\pm$  5,68%). Comparando según la edad, se obtuvo para pacientes menores a 75 años una media del TTR de 66,57% (DE =  $\pm$  7,07%), mientras que para los mayores a 75 años la media del TTR fue de 55,40% (DE =  $\pm$  14,60%)

Entre los grupos de pacientes mayores y menores a 75 años de edad, la aplicación de la prueba *t* de Student, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las medias y las medianas del TTR, con un valor *p* de 0,1729, ni lo hizo la prueba de Wilcoxon con un valor *p* de 0,1255. De la misma manera, tampoco se encontró diferencia significativa entre las medias y las medianas del grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico (CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3) y el grupo de menor riesgo, siendo el valor *p* de 0,4573 para la prueba *t* de Student y de 0,5273 para la prueba de Wilcoxon (*tabla 6*).

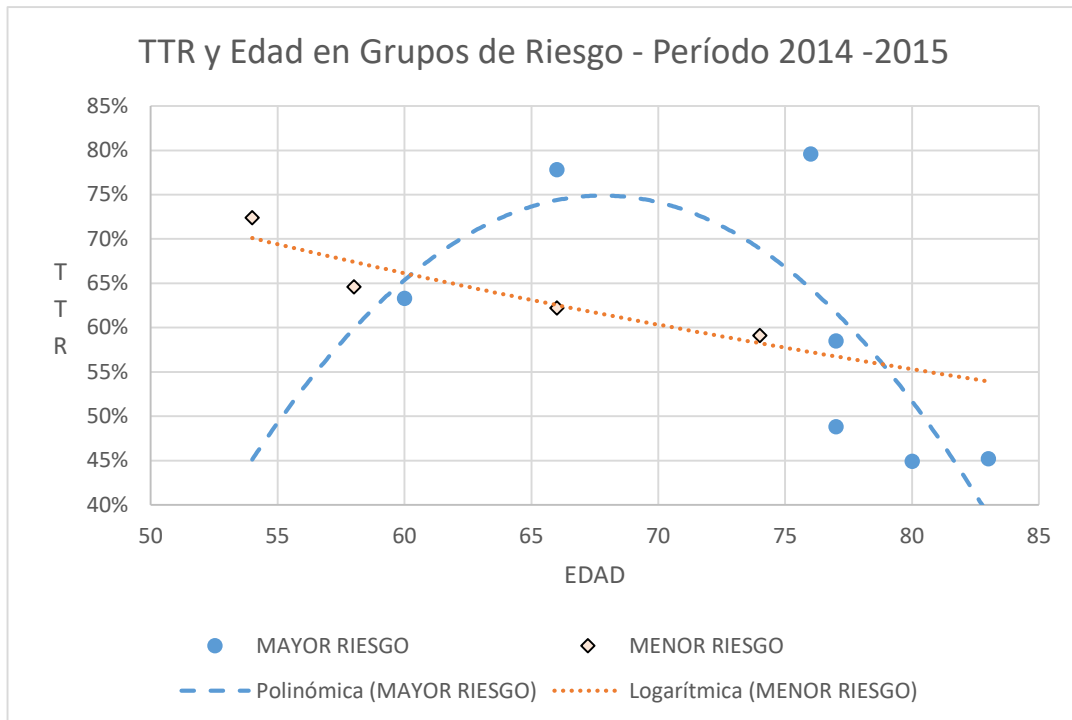
Los pacientes con mayor riesgo cardioembólico según el score CHADS<sub>2</sub> tuvieron los valores extremos del rango y una mayor dispersión, mientras que los pacientes de menor riesgo aparecen más agrupados alrededor de la media, como se observa en el gráfico 1. Los gráficos 2 y 3, tipo *boxplot* o diagramas de caja-bigotes, representan la distribución por cuartiles alrededor



*Gráficos 2 y 3 – Boxplot de la distribución del TTR de Rosendaal según clasificación de grupos de pacientes*

de la mediana, de los valores del TTR según grupo etario y de riesgo respectivamente, y evidencian valores atípicos u *outliers*, los cuales tienden a quitarle representatividad a la media. Observamos uno en el grupo de mayores de 75 años.

Clínicamente, se observó un evento tromboembólico cerebrovascular en una paciente de alto riesgo ( $CHADS_2 = 5$ ), en el mes de marzo de 2014, la cual efectuaba controles en otro centro, con registros de RIN frecuentemente fuera del rango terapéutico.



**Gráfico 3 - Distribución del TTR de Rosendaal en los grupos de riesgo respecto de la edad en el período 2014 – 2015**

### PERÍODO 2015 – 2016

De un total de 43 pacientes anticoagulados con acenocumarol por FANV, se analizaron a los 26 que cumplieron los requisitos del proyecto (60,47% del total). La edad promedio fue de 65,35 años (DE =  $\pm$  9,30 años). El 30,77% (8 de 26) fueron mujeres, mientras que el porcentaje de pacientes con riesgo cardioembólico significativo ( $\geq$  75 años, CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3) fue de 53,85% (14 de 26).

#### Determinación del Tiempo en Rango Terapéutico de los pacientes es estudio:

Los valores del TTR calculado a partir del método de Rosendaal variaron entre un mínimo de 25,10% y un máximo de 88,20%, arrojando un promedio de 56,12% (DE =  $\pm$  16,76%) para la población total analizada en el período 2015 – 2016.

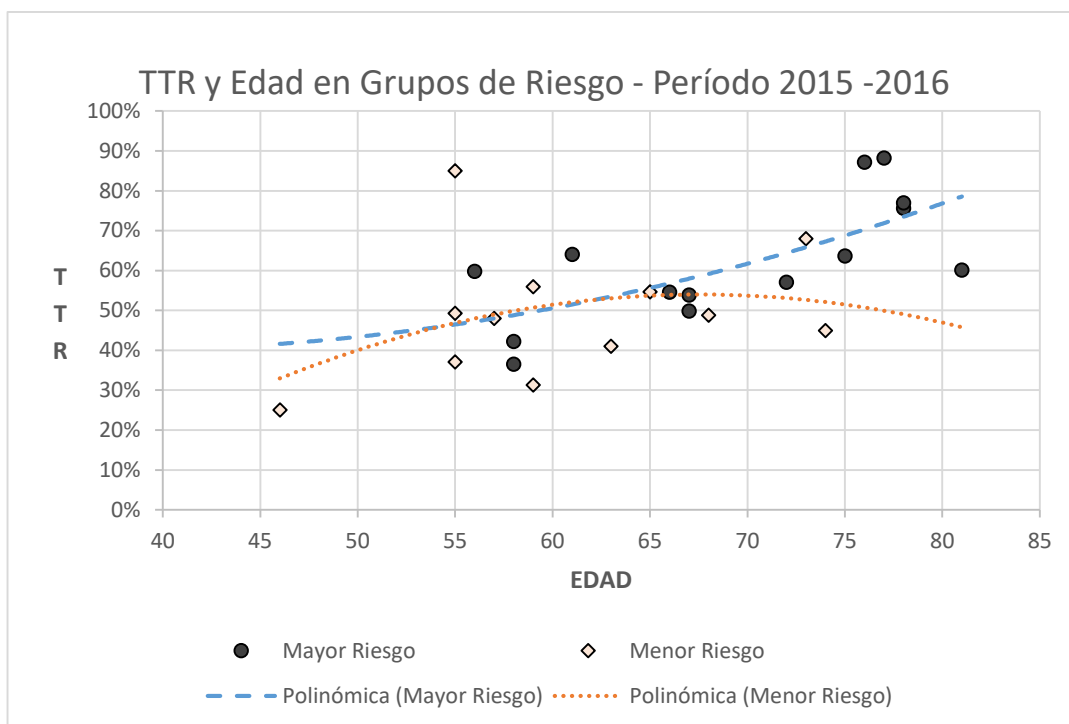
#### Comparación entre los grupos de mayor y menor riesgo cardioembólico:

La media del TTR obtenido por el método de Rosendaal para el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico respecto a pacientes con score CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3, fue de 62,14% (DE =  $\pm$  15,39%), mientras que para el grupo de menor riesgo con CHADS<sub>2</sub> < 3 fue de 49,11% (DE =  $\pm$  16,08%). Comparando según la edad, se obtuvo para pacientes menores a 75 años una

media del TTR de 50,37% (DE = ± 13,53%), mientras que para los mayores a 75 años la media del TTR fue de 75,30% (DE = ± 11,63%)

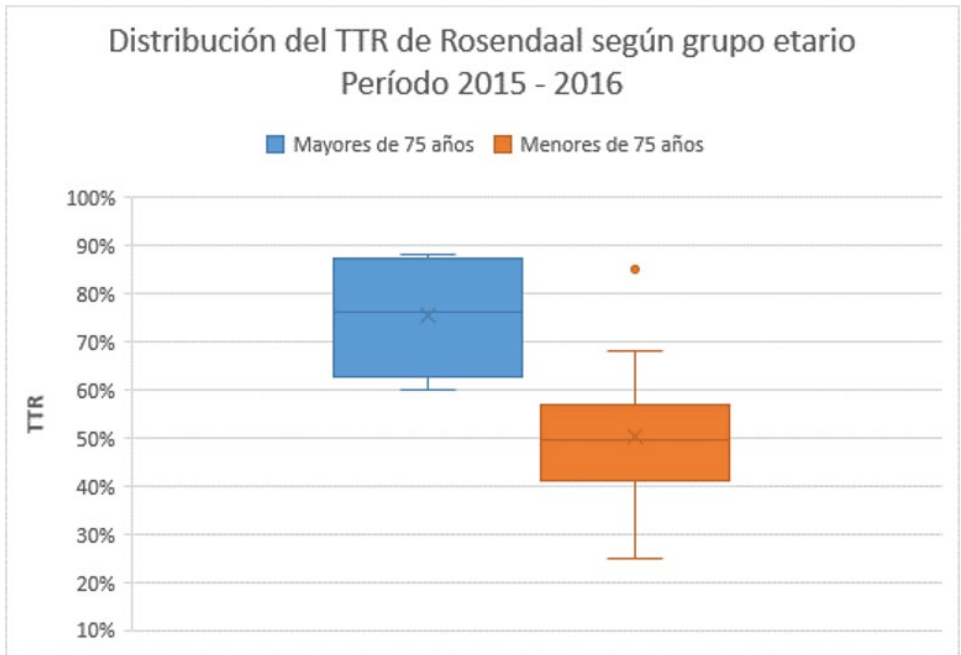
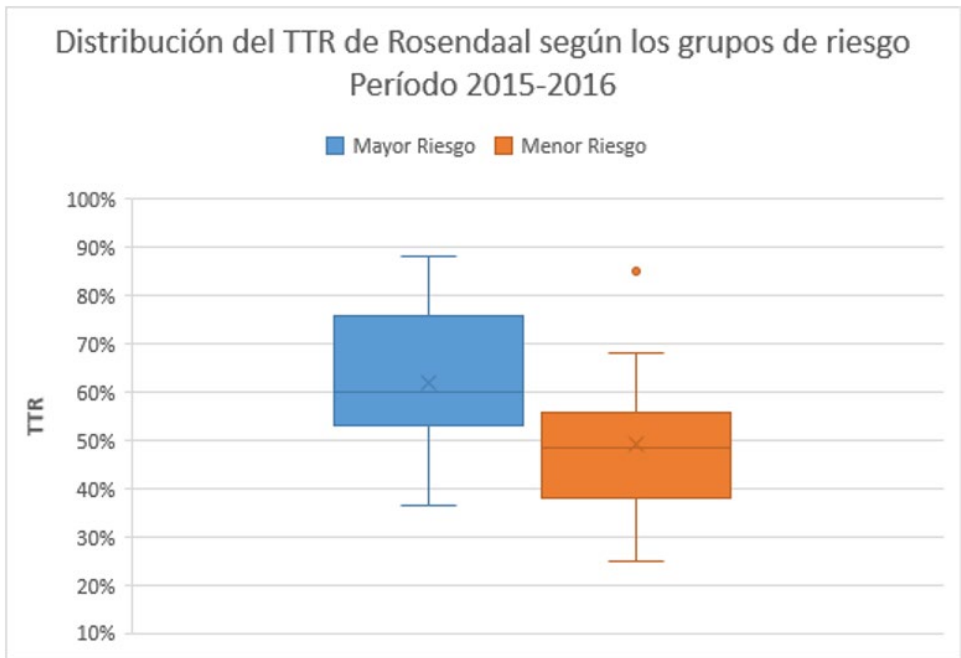
Entre los grupos de pacientes mayores y menores a 75 años de edad, la aplicación de la prueba *t* de Student reveló diferencias estadísticamente significativas entre las medias y las medianas del TTR, con un valor *p* de 0,0015 y también lo hizo el resultado de la prueba de Wilcoxon en lo referido a la comparativa de medianas, resultando en un valor de *p* de 0,0006. De la misma manera, se encontraron diferencias levemente bajo el límite de tolerancia, entre el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico (CHADS<sub>2</sub> ≥ 3) y el grupo de menor riesgo, siendo el valor *p* de 0,0469 para la prueba *t* de Student de comparación de medias y de 0,031 para la prueba de Wilcoxon de comparación de medianas (*tabla 6*).

Se observa una tendencia entre los pacientes con mayor riesgo cardioembólico según el score CHADS<sub>2</sub> y el grupo de menor riesgo. La distribución es dispersa para ambos grupos, hallándose más pacientes con valores inferiores de TTR dentro del grupo de menor riesgo, probablemente obedeciendo al ingreso reciente de pacientes no añosos, cursando poco tiempo de tratamiento y escasa educación sobre la adherencia al tratamiento (*gráfico 4*). Los diagramas de caja (*gráficos 5 y 6*) muestran un caso de valor atípico en el grupo de menor riesgo y en el grupo de menores de 75 años.



**Gráfico 4** – Distribución del TTR de Rosendaal en los grupos de riesgo respecto de la edad en el período 2015 – 2016





**Gráficos 5 y 6** – Boxplot de la distribución del TTR de Rosendaal según clasificación de grupos de pacientes

## **PERÍODO 2016 – 2017**

De un total de 58 pacientes anticoagulados con acenocumarol por FANV, se analizaron a los 28 que cumplieron los requisitos del proyecto (48,28% del total). La edad promedio fue de 67,82 años (DE =  $\pm$  8,28 años). El 39,29% (11 de 28) fueron mujeres, mientras que el porcentaje de pacientes con riesgo cardioembólico significativo ( $\geq$  75 años, CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3) fue de 50% (14 de 28).

### **Determinación del Tiempo en Rango Terapéutico de los pacientes es estudio:**

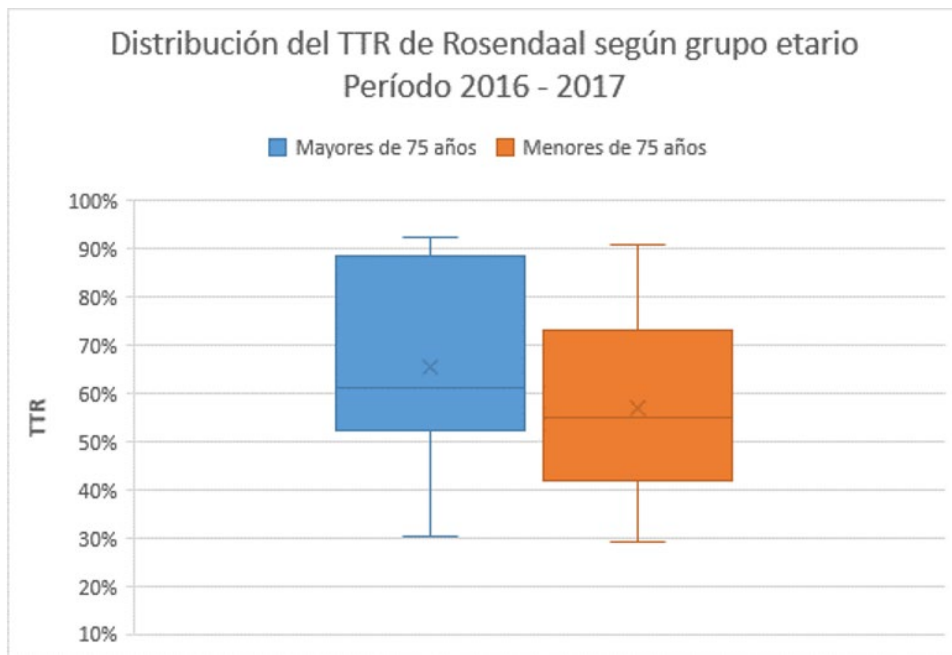
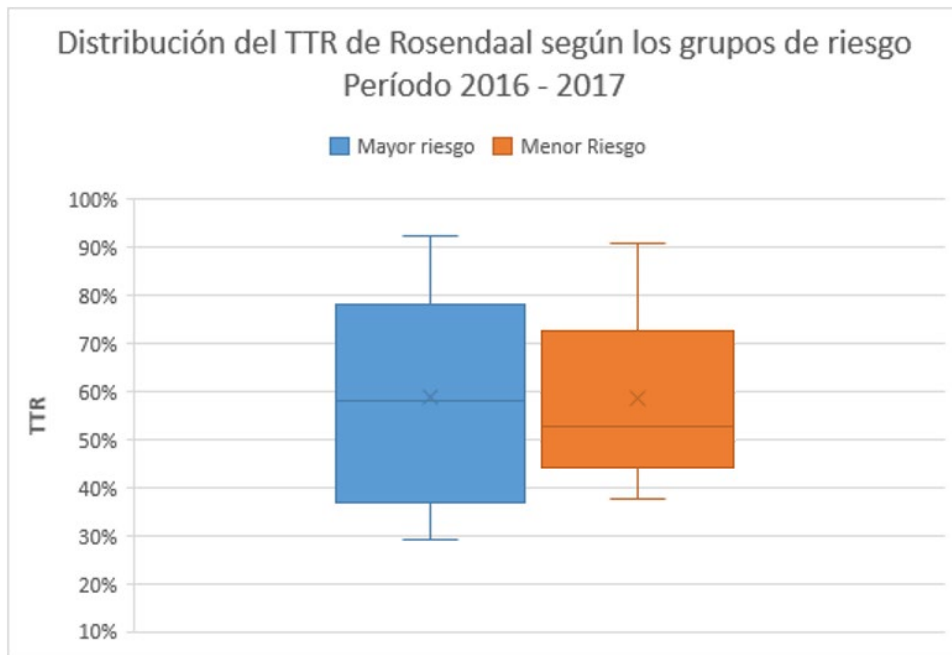
Los valores del TTR calculado a partir del método de Rosendaal variaron entre un mínimo de 29,20% y un máximo de 92,40%, arrojando un promedio de 58,93% (DE =  $\pm$  19,08%) para la población total analizada en el período 2016 – 2017.

### **Comparación entre los grupos de mayor y menor riesgo cardioembólico:**

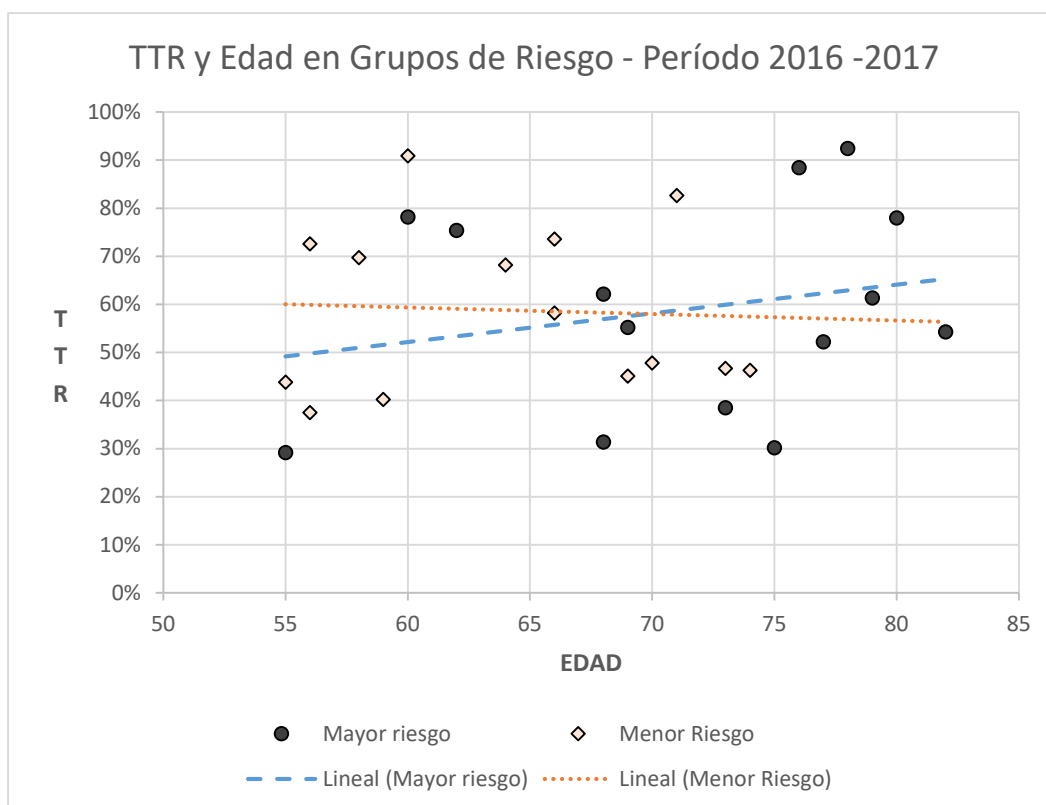
La media del TTR obtenido por el método de Rosendaal para el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico respecto a pacientes con score CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3, fue de 59,06% (DE =  $\pm$  21,44%), mientras que para el grupo de menor riesgo con CHADS<sub>2</sub>  $<$  3 fue de 58,80% (DE =  $\pm$  17,21%). Comparando según la edad, se obtuvo para pacientes menores a 75 años una media del TTR de 55,61% (DE =  $\pm$  18,46%), mientras que para los mayores a 75 años la media del TTR fue de 65,26% (DE =  $\pm$  22,25%)

Entre los grupos de pacientes mayores y menores a 75 años de edad, la aplicación de la prueba *t* de Student, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las medias del TTR, con un valor *p* de 0,3876, ni lo hizo la prueba de Wilcoxon con un valor *p* de 0,3478. De la misma manera, tampoco se encontró diferencia significativa entre las medias y las medianas del grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico (CHADS<sub>2</sub>  $\geq$  3) y el grupo de menor riesgo, siendo el valor *p* de 0,9724 para la prueba *t* de Student y de 0,91 para la prueba de Wilcoxon (*tabla 6*).

El grupo de pacientes con mayor riesgo cardioembólico según el score CHADS<sub>2</sub> tuvo valores de TTR por debajo del 30%, pero asimismo más valores por encima del 75% que el grupo de menor riesgo. Se observa tendencia a mejores registros de TTR en los pacientes de más edad en el grupo de mayor riesgo, y la tendencia opuesta en pacientes del grupo de menor riesgo (*gráfico 7*). Los diagramas de caja (*gráficos 8 y 9*) indican cuartiles simétricos en el grupo de mayor riesgo y un rango mayor, siendo los del grupo de menor riesgo de menor rango y más asimétricos.



*Gráficos 5 y 6 – Boxplot de la distribución del TTR de Rosendaal según clasificación de grupos de pacientes*



**Gráfico 7 - Distribución del TTR de Rosendaal en los grupos de riesgo respecto de la edad en el período 2016 - 2017**

## PERÍODO 2017 - 2018

De un total de 64 pacientes anticoagulados con acenocumarol por FANV, se analizaron a los 39 que cumplieron los requisitos del proyecto (60,94% del total). La edad promedio fue de 69,74 años (DE = ± 8,47 años). El 38,46% (15 de 39) fueron mujeres, mientras que el porcentaje de pacientes con riesgo cardioembólico significativo ( $\geq 75$  años, CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$ ) fue de 58,97% (23 de 39).

### **Determinación del Tiempo en Rango Terapéutico de los pacientes es estudio:**

Los valores del TTR calculado a partir del método de Rosendaal variaron entre un mínimo de 24% y un máximo de 100%, arrojando un promedio de 61,83% (DE = ± 18,62%) para la población total analizada en el período 2017 - 2018.

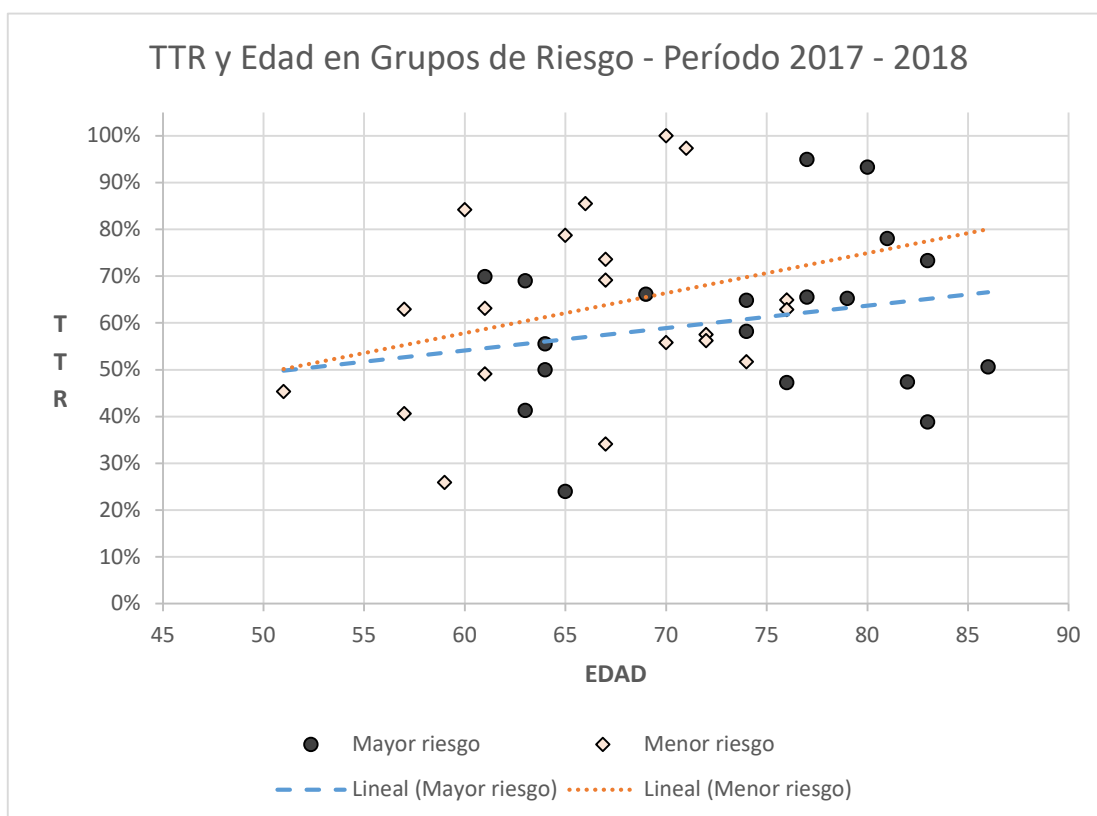
### **Comparación entre los grupos de mayor y menor riesgo cardioembólico:**

La media del TTR obtenido por el método de Rosendaal para el grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico respecto a pacientes con score CHADS<sub>2</sub>  $\geq 3$ , fue de 60,68% (DE = ± 17,87%), mientras que para el grupo de menor riesgo con CHADS<sub>2</sub>  $< 3$  fue de 62,92% (DE = ± 19,70%). Comparando según la edad, se obtuvo para pacientes menores a 75 años una

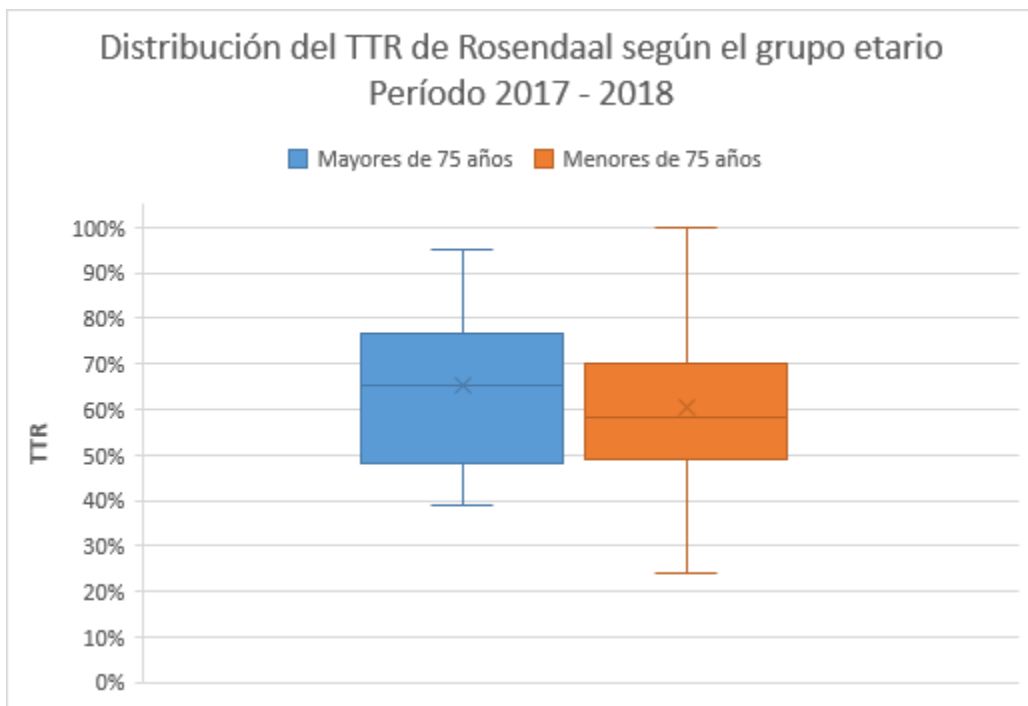
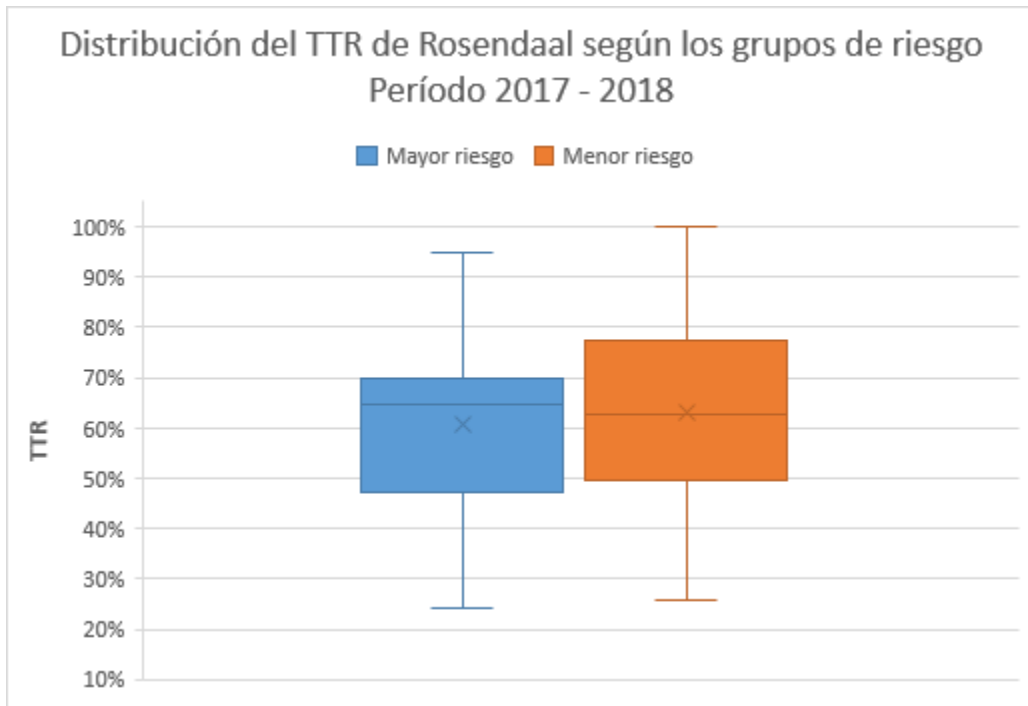
media del TTR de 60,35% (DE = ± 19,14%), mientras que para los mayores a 75 años la media del TTR fue de 65,16% (DE = ± 17,73%)

Entre los grupos de pacientes mayores y menores a 75 años de edad, la aplicación de la prueba *t* de Student, no reveló diferencias estadísticamente significativas entre las medias y las medianas del TTR, con un valor *p* de 0,4534, ni lo hizo la prueba de Wilcoxon con un valor *p* de 0,5748. De la misma manera, tampoco se encontró diferencia significativa entre las medias y las medianas del grupo de pacientes de mayor riesgo cardioembólico (CHADS<sub>2</sub> ≥ 3) y el grupo de menor riesgo, siendo el valor *p* de 0,713 para la prueba *t* de Student y de 0,8134 para la prueba de Wilcoxon (*tabla 6*).

Puntualmente, uno de los pacientes del grupo con mayor riesgo cardioembólico según el score CHADS<sub>2</sub> presentó el valor más bajo de TTR, mientras que el grupo de menor riesgo se destacó por presentar más valores por encima del 70%. Ambos grupos tuvieron la misma cantidad de registros por debajo del 60%. (*gráfico 10*).



**Gráfico 10** – Distribución del TTR de Rosendaal en los grupos de riesgo respecto de la edad en el período 2017 – 2018



*Gráficos 11 y 12 – Boxplot de distribución del TTR de Rosendaal según clasificación de grupos de pacientes*

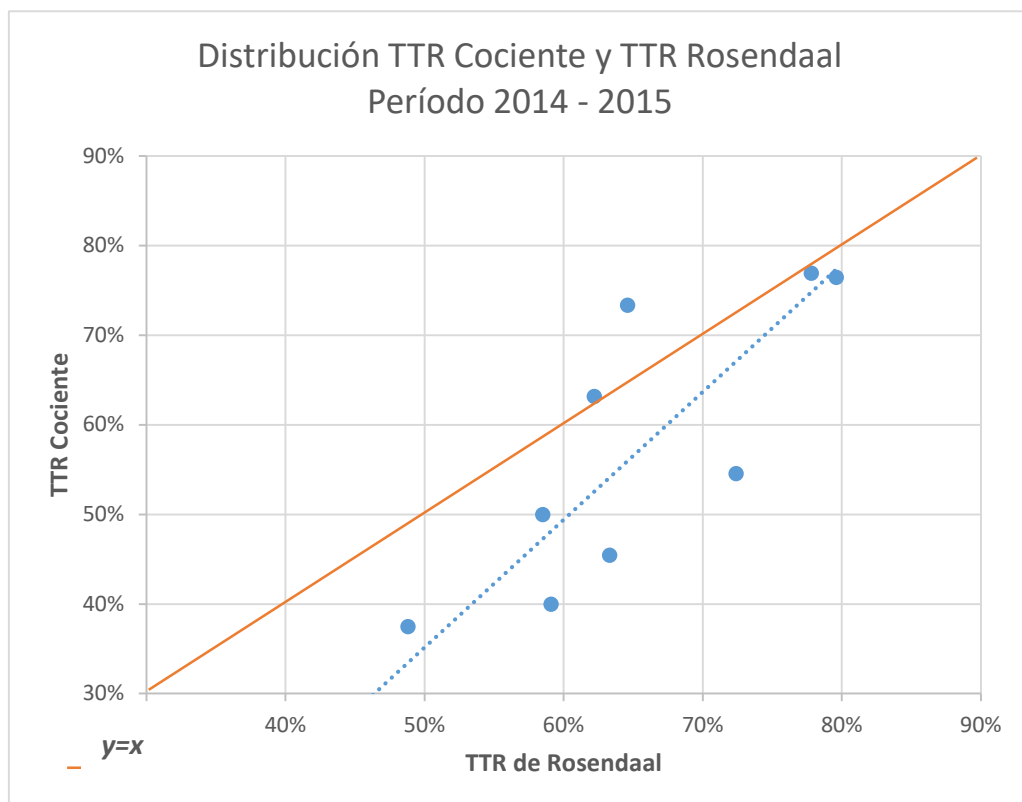
PERÍODO	VARIABLES		Número de pacientes	Media del TTR de Rosendaal (± Desvío estándar)	Mediana del TTR de Rosendaal	Prueba t de Student (comparativa de medias no relacionadas)	Prueba de Wilcoxon (comparativa de medianas)
03/2014 - 02/2015	Grupo Etario	Menores de 75 años	6	65,98% ± 10,23%	63,95%	p = 0,1729	p = 0,1255
		Igual o mayores de 75 años	5	55,40% ± 14,60%	48,80%		
	Grupo de Riesgo	Mayor riesgo cardioembólico	7	59,73% ± 14,64%	58,50%	p = 0,4573	p = 0,5273
		Menor riesgo cardioembólico	4	66,57% ± 7,07%	63,40%		
03/2015 - 02/2016	Grupo Etario	Menores de 75 años	20	50,37% ± 13,53%	49,60%	p = 0,0015	p < 0,001
		Igual o mayores de 75 años	6	75,30% ± 11,63%	76,30%		
	Grupo de Riesgo	Mayor riesgo cardioembólico	14	62,14% ± 15,39%	59,95%	p = 0,0469	p = 0,031
		Menor riesgo cardioembólico	12	49,11% ± 16,08%	48,40%		
03/2016 - 02/2017	Grupo Etario	Menores de 75 años	21	65,98% ± 10,23%	58,20%	p = 0,3876	p = 0,3478
		Igual o mayores de 75 años	7	55,40% ± 14,60%	61,30%		
	Grupo de Riesgo	Mayor riesgo cardioembólico	14	59,06% ± 21,44%	58,25%	p = 0,9724	p = 0,91
		Menor riesgo cardioembólico	14	58,80% ± 17,21%	53,00%		
03/2017 - 02/2018	Grupo Etario	Menores de 75 años	26	65,16% ± 17,73%	58,20%	p = 0,4534	p = 0,5784
		Igual o mayores de 75 años	13	60,35% ± 19,14%	64,90%		
	Grupo de Riesgo	Mayor riesgo cardioembólico	19	60,68% ± 17,87%	64,80%	p = 0,713	p = 0,8134
		Menor riesgo cardioembólico	20	62,92% ± 19,70%	62,85%		

**Tabla 6** – Análisis estadístico de los períodos estudiados

## COMPARACION DE LOS METODOS DE CALCULO DE TTR ROSENDAAL Vs COCIENTE: PERÍODO 2014 – 2015

En valores absolutos, la diferencia mínima entre los valores obtenidos fue de 0,88% y la máxima fue de 24,37%, con una media de 11,73% (DE =  $\pm 7,98\%$ ). No hubo coincidencias exactas entre ambos métodos, resultando el valor del TTR de Rosendaal mayor para 9 casos y menor para 2 casos.

La media del TTR Cociente fue de 51,53% (DE =  $\pm 19,30\%$ ), resultando menor a la calculada por el método de Rosendaal. Al aplicar la prueba *t* de Student para comparación de medias de muestras emparejadas, la misma arroja un valor p de 0,0093 (media de las diferencias = 9,97%), mientras que la prueba de correlación de Pearson resulta en un valor p menor a 0,001 ( $r = 0,886 \neq 0$ ). Ambos resultados indican diferencias significativas entre los valores resultados obtenidos por ambos métodos de cálculo.



**Gráfico 12** – Distribución de los valores de TTR Cociente respecto a los de TTR Rosendaal. La recta de pendiente 1 que corta a los ejes en el origen, representa el supuesto en que ambos valores coincidieran. Ídem para los gráficos 13, 14 y 15.

En las *tablas 7 y 8* se observan los resultados de las diferencias entre los valores del TTR obtenidos por ambos métodos y los resultados del análisis estadístico de correlaciones, para cada período estudiado. En el *gráfico 12* se observa la distribución de los valores de TTR

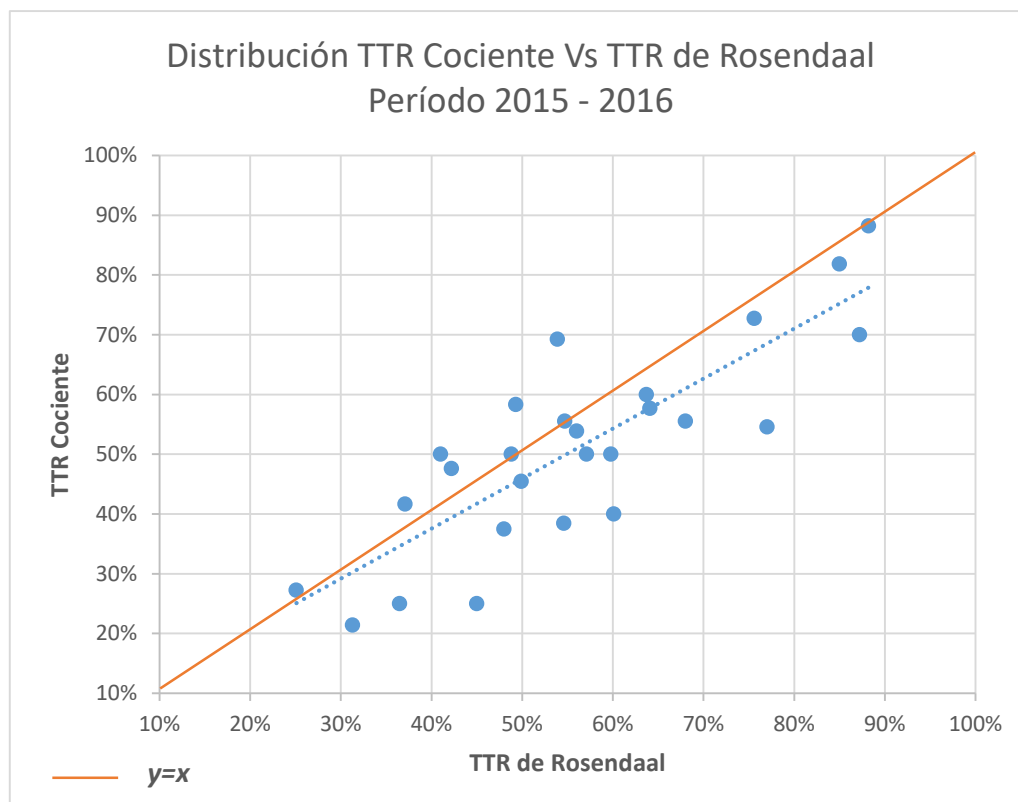


Cociente, correlativos cada uno con su valor por el método de cálculo de Rosendaal. En todos estos gráficos de distribución, se ha añadido la recta de pendiente 1 que pasa por el origen (función  $x = y$ ) que representa el TTR de Rosendaal e ilustra la divergencia con la línea de tendencia del TTR Cociente.

### PERÍODO 2015 – 2016

En valores absolutos, la diferencia mínima entre los valores obtenidos fue de 0,04% y la máxima fue de 22,45%, con una media de 8,75% (DE =  $\pm 6,53\%$ ). No hubo coincidencias exactas entre ambos métodos, resultando el valor del TTR de Rosendaal mayor para 18 casos y menor para 8 casos. La media del TTR Cociente fue de 51,04% (DE =  $\pm 16,88\%$ ), resultando menor a la media calculada por el método de Rosendaal. Al aplicar la prueba  $t$  de Student para comparación de medias de muestras emparejadas, la misma arroja un valor  $p$  de 0,0136 (media de las diferencias = 5,09%), mientras que el coeficiente de correlación de Pearson resulta en un valor  $p$  menor a 0,001 ( $r = 0,831 \neq 0$ ). Ambos resultados indican diferencias significativas entre los valores obtenidos por ambos métodos de cálculo.

En el *gráfico 13* se observa la distribución de los valores de TTR Cociente, correlativos cada uno con su valor por el método de cálculo de Rosendaal.



**Gráfico 13**

## PERÍODO 2016 – 2017

La diferencia mínima entre los valores absolutos obtenidos fue de 0,01% y la máxima fue de 24,37%, con una media de 6,39% (DE = ± 5,71%). No hubo coincidencias exactas entre ambos métodos, resultando el valor del TTR de Rosendaal mayor para 14 casos y menor para los 14 casos restantes.

La media del TTR Cociente fue de 56,77% (DE = ± 18,66%), resultando menor a la calculada por el método de Rosendaal. Al aplicar la prueba *t* de Student para comparación de medias de muestras emparejadas, la misma arroja un valor *p* de 0,1828 (media de las diferencias = 2,16%), mientras que el coeficiente de correlación de Pearson resulta en un valor *p* menor a 0,001 ( $r = 0,901 \neq 0$ ). La prueba *t* indicó semejanza entre medias. Ésta se atribuye al evento estadístico que ocurrió en este período, donde hubo distribución semejante entre diferencias positivas y negativas del TTR cociente comparado con el método patrón de Rosendaal. Respecto al cálculo del coeficiente de correlación de Pearson, indicó diferencia significativa entre los valores obtenidos por ambos métodos de cálculo.

En el *gráfico 14* se observa la distribución de los valores de TTR Cociente, correlativos cada uno con su valor por el método de Rosendaal.

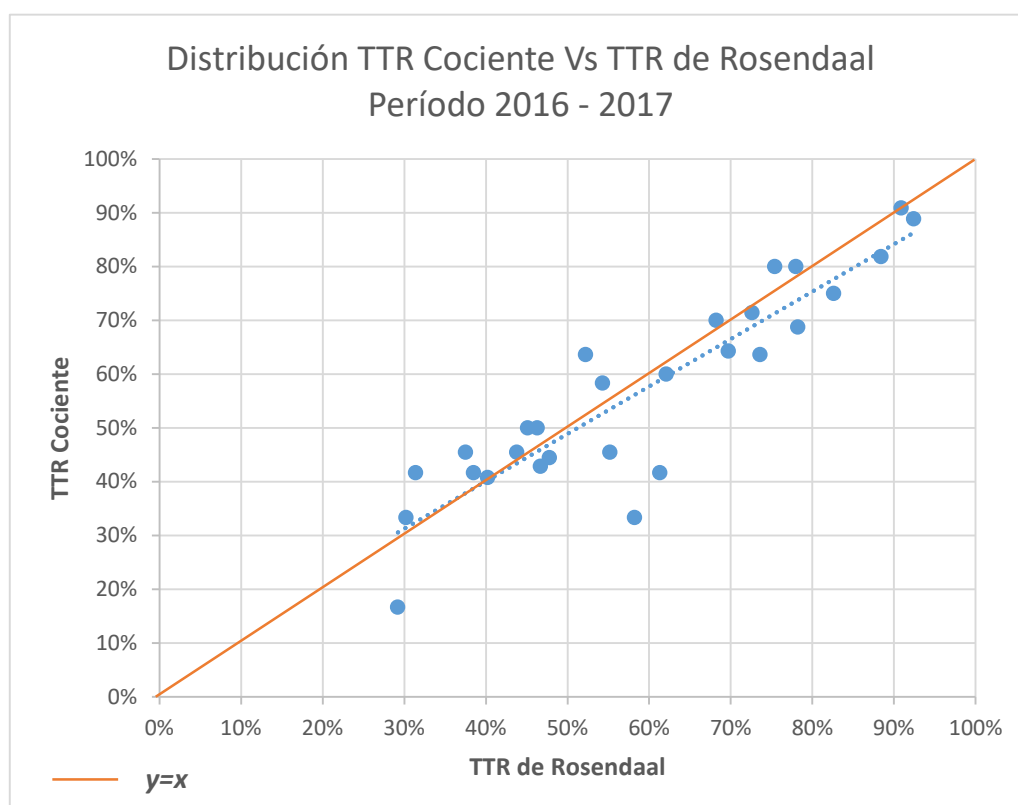


Gráfico 14

## PERÍODO 2017 – 2018

En este período hubo una coincidencia entre ambos métodos de cálculo, que fue un valor correspondiente a 100% de TTR (nótese que tanto para valores de TTR correspondientes a 0 y a 100%, la coincidencia entre Rosendaal y Cociente es matemáticamente obligatoria). En valores absolutos, hubo una diferencia máxima de 30,53%, con una media de 10,66% (DE = ± 8,28%). El valor del TTR de Rosendaal fue mayor para 24 casos y menor para 14 casos.

La media del TTR Cociente fue de 56,10% (DE = ± 20,90%), resultando menor a la media calculada por el método de Rosendaal. Al aplicar la prueba *t* de Student para comparación de medias de muestras emparejadas, la misma arroja un valor *p* de 0,006 (media de las diferencias = 5,73%), mientras que el coeficiente de correlación de Pearson resulta en un valor *p* menor a 0,001 ( $r = 0,812 \neq 0$ ). Ambos resultados indican diferencias significativas entre los valores obtenidos por ambos métodos de cálculo. En el *gráfico 15* se observa la distribución de los valores de TTR Cociente, correlativos cada uno con su valor por el método de Rosendaal.

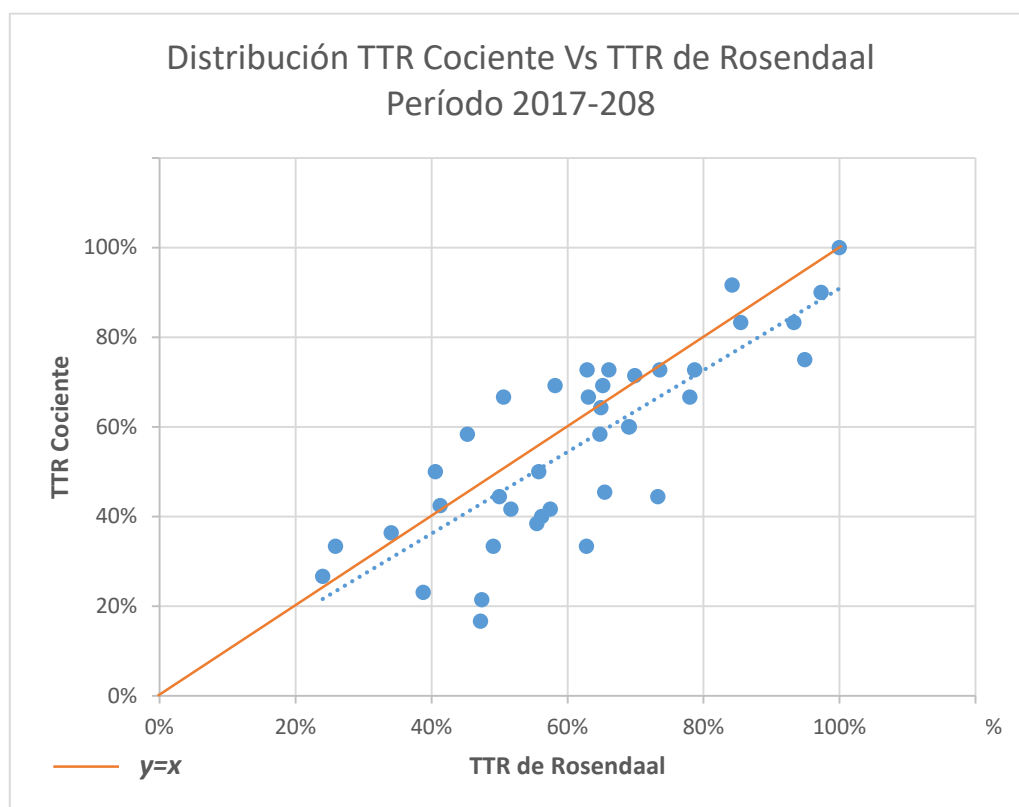


Gráfico 15

PERÍODO	Media del TTR de Rosendaal ( $\pm$ desvío)	Media del TTR Cociente ( $\pm$ desvío)	Diferencias negativas (Ros. < Coc.)	Diferencias positivas (Ros. > Coc.)	Coincidencia de valores (Ros. = Coc.)	Población estudiada (n)
03/2014 - 02/2015	61,49% $\pm$ 12,01%	51,53% $\pm$ 19,30%	2	9	0	11
03/2015 - 02/2016	56,12% $\pm$ 16,76%	51,04% $\pm$ 16,88%	8	18	0	26
03/2016 - 02/2017	58,93% $\pm$ 19,08%	56,77% $\pm$ 18,66%	14	14	0	28
03/2017 - 02/2018	61,83% $\pm$ 18,62%	56,10% $\pm$ 20,90%	14	24	1	39

**Tabla 7** – Análisis estadístico de los valores de TTR obtenido por ambos métodos de cálculo

PERÍODO	Media de las diferencias	Prueba t de Student (comparativa de medias relacionadas)	Coefficiente de Correlación de Pearson
03/2014 - 02/2015	9,97%	p = 0,0093	p < 0,001 r = 0,886
03/2015 - 02/2016	5,09%	p = 0,0136	p < 0,001 r = 0,831
03/2016 - 02/2017	2,16%	p = 0,1828	p < 0,001 r = 0,901
03/2017 - 02/2018	5,73%	p = 0,006	p < 0,001 r = 0,812

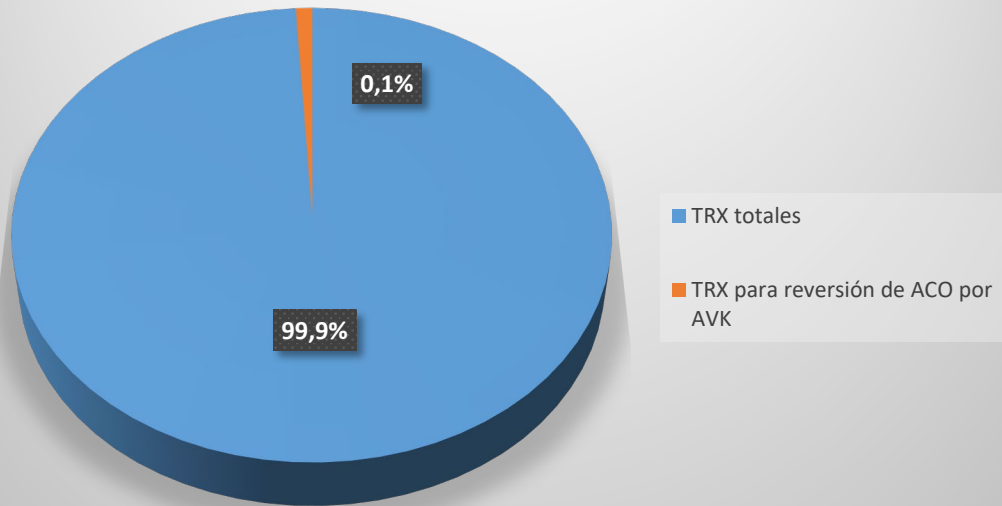
**Tabla 8** – Continuación del análisis estadístico de los valores de TTR obtenido por ambos métodos de cálculo

## INCIDENCIA DE REVERSIÓN TRANSFUSIONAL DE LA TAO

No se reportaron casos de sangrado mayor o de necesidad de reversión inmediata mediante transfusión de PF entre los pacientes del estudio. En el lapso de tiempo que abarcó el presente trabajo, se efectuaron en la institución 1.555 transfusiones de PF, de las cuales sólo 14 tuvieron el fin de revertir el efecto anticoagulante de los AVK mediante el aporte de factores de coagulación (*gráfico 18*). A su vez, de esas mencionadas 14 transfusiones, una sola fue realizada a un paciente en control por el servicio de Hematología de la institución, quien no pertenece al grupo en estudio por deberse la indicación de anticoagulación a otra patología no inherente a FA (*gráfico 19*), siendo las demás realizadas a pacientes en tránsito o ingresados por primera vez a la institución.

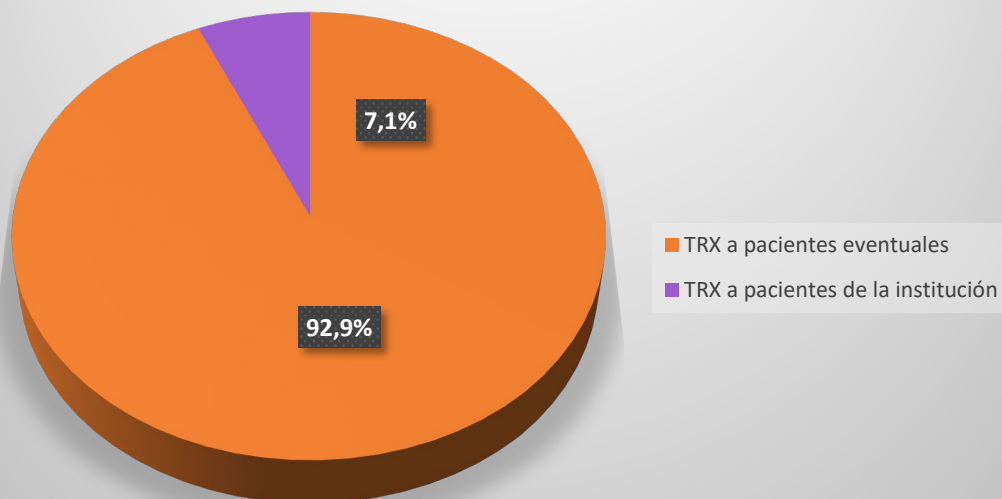
La proporción de transfusiones de PF para reversión de TAO con AVK resultó ser la menor entre las causas de la mencionada indicación (*gráfico 20*).

### TRX DE PF ENTRE MARZO 2014 Y FEBRERO 2018

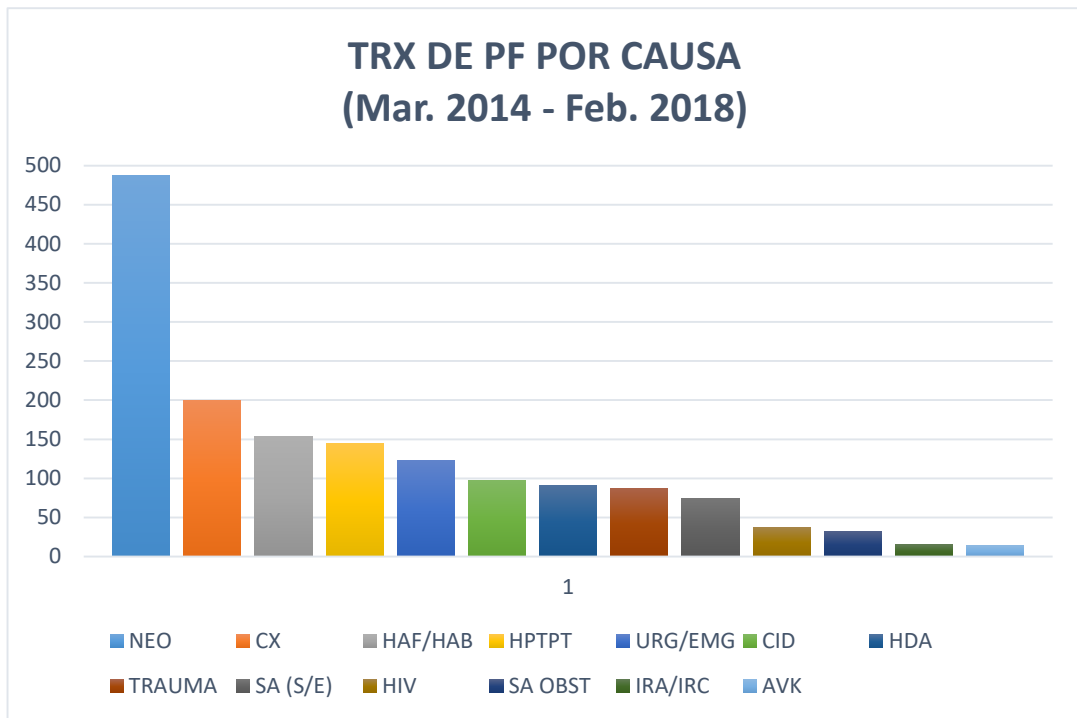


**Gráfico 18** – Comparación del porcentaje de unidades de plasma fresco transfundidas en total respecto de las unidades transfundidas para revertir el efecto de los AVK

### TRX DE PF PARA REVERSIÓN DE ANTICOAGULACIÓN POR AVK, ENTRE MARZO 2014 Y FEBRERO 2018



**Gráfico 19** – Comparación del porcentaje de unidades de plasma fresco utilizadas para pacientes anticoagulados con AVK de la institución respecto a pacientes eventuales, de urgencia o emergencia



**Gráfico 19** – Transfusiones de plasma fresco según causa de indicación, registradas en el libro diario del Servicio de Hemoterapia del HEEP.

NEO: Neonatología

CX: Cirugía

HAF/HAB: Herida de Arma Blanca o Arma de Fuego (trauma de origen violento)

HPTPT: Hepatopatía, abarca abdomen agudo y pancreatitis

URG/EMG: solicitudes de urgencia o emergencia, generalmente efectuadas por guardia

CID: Coagulación Intravascular Diseminada

HDA: Hemorragia Digestiva Aguda

TRAUMA: Trauma de origen variado, abarca accidentes domésticos y de la vía pública

SA (S/E): Sangrado activo sin especificar

HIV: complicaciones causadas por Virus de Inmunodeficiencia Humana

SA OBST: Sangrado de origen obstétrico

IRA/IRC: Insuficiencia Renal Aguda o Crónica (abarca pacientes en diálisis)

AVK: Tiempos de coagulación prolongados por uso de Antagonistas de Vitamina K

## CONCLUSIÓN

Los registros de TTR del Servicio de Hematología del Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria, correspondiente a pacientes con FANV que siguen TAO con acenocumarol, son similares a los reportados en la literatura nacional e internacional.

No se observaron diferencias significativas entre las medias y las medianas del TTR de los subgrupos de menor y mayor riesgo tromboembólico.

Se observó que el TTR tiende a mejorar a medida que aumenta el tiempo de permanencia de los pacientes en el tratamiento.

La comparativa entre los métodos de Rosendaal y cociente para el cálculo del TTR, mostró una correlación pobre y de baja especificidad, por lo que se concluye que el método de Rosendaal es la manera más recomendable para llevar a cabo estos registros.

Es recomendable, además, la utilización de la planilla validada para el cálculo del TTR de Rosendaal en el consultorio, lo que permite el seguimiento individual del paciente y la disponibilidad de los datos globales del centro de salud para futuros estudios.

Ninguno de los pacientes del estudio debió someterse a reversión de urgencia de su anticoagulación mediante transfusión de PF. El número de transfusiones de PF con el fin de revertir el efecto de AVK resultó una fracción muy pequeña del total.

## BIBLIOGRAFÍA

- Akins, P. T., Feldman, H. A., Zoble, R. G., Newman, D., Spitzer, S. G., & Diener, H.-C. (2007). Secondary Stroke Prevention With Ximelagatran Versus Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke*, 38, 874-880.
- Aris Cancela, M. E., Bonadeo, J., Bottaro, F. J., Celebrin, L., Ceresetto, J. M., & C., C. C. (2013). *Guía de Tratamiento Antitrombótico en Fibrilación Auricular*. Buenos Aires: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT).
- Asociación Española de Imagen Cardíaca. (n.d.). Retrieved from Fibrilación Auricular: <https://ecocardio.com/documentos/manual-ecocardiografia-basica/1233-fibrilacion-auricular.html>
- Barker, N. W., Hines Jr, E. A., Kvale, W. F., & Van Allen, E. (1947). Dicumarol: Its action, clinical use and effectiveness as an anticoagulant drug. *The American Journal of Medicine*, 2, 634-642.
- Barrantes B., A. (1982). El uso de reactivos estandarizados y el control de calidad en el método para el tiempo de protrombina. *Revista Costarricense de Ciencia Médica*, 13, 41-50.
- Barrios, V., Escobar, C., Prieto, L., Osorio, G., Polo, J., & Lobos, J. M. (2015). Control de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular no valvular asistidos en atención primaria en España. Estudio PAULA. *Revista Española de Cardiología*, 66, 769-776.
- Bartolomé Navarro, M. T., Amores Valenciano, P., Gómez Garrido, M., Navarro Carrillo, A., & Romero Cebrián, A. (2012). Uso del complejo protrombínico en pacientes anticoagulados con hemorragia intracraneal. *Emergencias*, 24, 130-133.
- Brafield, A. J. (1959). Nicoumalone: a new anticoagulant. *British Medical Journal*, 1, 1211-1213.
- Carrillo Esper, R., Espinoza, I., Rosales Gutiérrez, A. O., Zepeda Mendoza, A. D., Alonso Martínez, D., & Sánchez Moreno, M. A. (2015). Concentrado de complejo protrombínico en el perioperatorio. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 26, 35-43.
- Ceresetto, J. M. (2016). Valoración del riesgo de sangrado en el paciente anticoagulado. En G. C. (CAHT), *Guía de Sangrado: Diagnóstico y Tratamiento*. Buenos Aires: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT).
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., & Parekh, A. (2011). Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation - RE-LY Study. *New England Journal of Medicine*, 364, 1139-1151.
- Connolly, S. J., Pogue, J. M., Hart, R. G., Hohnloser, S. H., Pfeffer, M., & Chrolavicius, S. (2006). Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 368, 1903-1912.
- Dean, L. (2012, Marzo 8). *Medical Genetics Summaries*. Retrieved from National Center for Biotechnology Information: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK84174/>
- Díaz Rodríguez, A., García Frade, L. J., Herrero Velázquez, S., López Ballesteros, L. M., Matía Cubillo, A. C., & Sánchez Fuentes, D. (2014). *Guía Clínica de Consenso de Anticoagulación Oral De Castilla y León*.



- Dirección de Sangre y Hemoderivados. (2015). *Normas Administrativas y Técnicas RM 797/13 – 139/14 – 1507/15*. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación.
- Dubosq, C., & Martinuzzo, M. (2019). El laboratorio en el control de las drogas antitrombóticas. In G. C. (CAHT), *Guías del grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis*. Buenos Aires.
- Fakheri, R. J. (2013). Formula for Fresh Frozen Plasma Dosing for Warfarin Reversal. *Mayo Clinical Procedures*, p640.
- Favaloro, E. J. (2017). *PubMed.gov*. Retrieved from National Library of Medicine: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28804818/>
- Fornos Garrigós, A., Marco Franco, J., Fácila Rubio, L., Montoro Martí, F. J., López Pavía, M., & Pons Amate, J. M. (2018). *Ruta asistencial para la prevención del tromboembolismo en el paciente con fibrilación auricular*. Valencia: IA SIST.
- Furie, B., & Furie, B. C. (2005). Thrombus formation in vivo. *Journal of Clinical Investigation*, p3355-3362.
- Galván Talamantes, Y., & Carrillo Esper, R. (2014). Reversión de la anticoagulación en cirugía de urgencia. *Revista Mexicana de Anestesiología*, p407-413.
- Gowda, S. A., Shah, A., & Steimberg, J. S. (2005). Cardioversion of Atrial Fibrillation. *Program of Cardiovascular Diseases*, p88-107.
- Grand, B. (2018). Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales: una serendipia con perseverancia". *Hematología - Sociedad Argentina de Hematología SAH*, p95-102.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., D., L. R., M., H. E., & Michael, H. (2011). ARISTOTLE - Apixaban Vs Warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 981-992.
- Hernández Rodríguez, M., Sastre Gallego, A., Alemany Lamana, M., Álvarez Hernández, J., Alonso Franch, M., & Aranceta Batrina, J. (1999). *Tratado de nutrición*. Madrid: Ediciones de Díaz de Santos S.A.
- Horn, J. R., & Hansten, P. D. (1 de Marzo de 2008). *Pharmacy Times*. Obtenido de Get to know an enzyme: CYP2C9: <https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2008/2008-03/2008-03-8462>
- Iglesias, R., Pozzer, D., Vita, N., Amerise, S., Amuchástegui, M., & Astesiano, A. (2015). *Fibrilación Auricular, Respuestas a Interrogantes Actuales*. Olivos: EDIMED Ediciones Médicas SRL.
- January, C. T., Wann, S. L., Alpert, J. S., Calkins, H., Cigarroa, J. E., & Cleveland, J. C. (2014, Marzo 28). *2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation*. Retrieved from <http://circ.ahajournals.org>: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/cir.0000000000000041>
- January, C. T., Wann, S. L., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., & Cleveland Jr, J. E. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, pp:e125-e151.

- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., & Casadei, B. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, p2893-2962.
- Korin, J. (2015). Anticoagulación en fibrilación auricular. *Hematología - Sociedad Argentina de Hematología (SAH)*, p194-201.
- Lengyel, M. (2004, Diciembre 26). *PumMed.gov*. Retrieved from Warfarin or acenocumarol is better in the anticoagulant treatment of chronic atrial fibrillation?: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15724697>
- Martínez, V. B., Anguita Sánchez, M., & Cequier Fillat, Á. (2014). Comparación del control de la anticoagulación oral con AVK entre el método de Rosendaal y el método directo en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Revista Española de Cardiología*, p212.
- Martinuzzo, M. (2017). Sistema de Coagulación - Fisiología de la Hemostasia Normal. *Hematología - Sociedad Argentina de Hematología (SAH)*, p31-42.
- Mathews, C. K., Van Holde, K. E., & Ahern, K. G. (2003). *Bioquímica 3era Edición*. Massachusetts: Pearson Adison Wesley.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. (2018). *Argentina.gob.ar - Ministerio de Salud*. Obtenido de Evitar los factores de riesgo de ACV: <http://www.msal.gob.ar/ent/index.php/archivo/noticias/461-evitar-los-factores-de-riesgo-de-acv>
- Miranda, H., Osorio, S., Giraldo, D. P., Julieta Duque, C. J., & Tobón, L. I. (2016). Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. *Acta Médica Colombiana*, 42-48.
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., & Hacke, W. (2011). Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 883-891.
- Poller, L. (2004). International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, p849-860.
- Pulido González, I., Ramos Gómez, I., Martín Armas, J., Merián Hermida, A., Conde Martel, A., & Suárez Ortega, S. (2017). ¿Cómo manejamos la anticoagulación en los pacientes con fibrilación auricular de nuestro servicio? Datos del Registro Unificado de Fibrilación Auricular de Gran Canaria (RUFIAN). *Revista Clínica Española*.
- Raggio, V., Neira, P., Esperón, P., Lorenzo, M., & Stoll, M. (2005). Respuesta terapéutica inadecuada a la warfarina en un paciente genéticamente susceptible. *Revista Médica de Uruguay*, p242-246.
- Robinson, M. T., Rabinstein, A., Meschia, J. F., & Freeman, W. D. (2010). Safety of recombinant activated factor VII in patients with warfarin-associated hemorrhages of the central nervous system. *Stroke - American Heart Association*, p1459-1463.
- Rodrigues Marcatto, L., Sacilotto, L., Camargo Tavares, L., Facin, M., Olivetti, N., & Cassaro Strunz, C. M. (2018). Pharmaceutical Care Increases Time in Therapeutic Range of Patients With Poor Quality of Anticoagulation With Warfarin. *Frontiers in Pharmacology*.
- Rodríguez Lucci, F., & Ameriso, S. F. (2018). Accidente cerebrovascular embólico de origen incierto: El concepto ESUS. *Hematología - Sociedad Argentina de Hematología (SAH)*, p177-182.

- Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., Van der Meer, F. J., & Ernest, B. (1993). A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulation Therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 236-239.
- Rouvière, H. y Delmas, A. (2005). *Anatomía humana descriptiva, gráfica y funcional*, 11ª edición. Barcelona: Editorial Masson
- Sadler, J. E. (2004). K is for Koagulation. *Nature*, p493-494.
- Salazar, M. (2003). Guías para la Transfusión de Sangre y sus Componentes. *Revista Panamericana de Salud Pública*, p183-190.
- Siffredi, V., Piani Decastelli, C., De La Vega, C. D., Raillon, M. A., Antonione, F., & Chialvo, L. (2017). Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) de los pacientes anticoagulados por FA en el Hospital Italiano Garibaldi de Rosario. *Hematología - Revista de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH)*, 42.
- Tajer, C., Ceresetto, J., Bottaro, F., Martí, A., & Casey, M. (2016). Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. Registro TERRA (Tiempo en Rango de la República Argentina). *Sociedad Argentina de Hematología*, 9-26.
- Thijsenn, H. K., Flinois, J.-P., & Beaune, P. H. (2000). Cytochrome P4502C9 is the principal catalyst of racemic . *Drug Metabolism And Disposition*, p1284-1290.
- Trailokya, A., Hiremat, J. S., Sawney, J. P., Kanhere, V., Srinivasa, R., & Mangesh, T. (2016). Acenocoumarol: A Review of Anticoagulant Efficacy and Safety. *Journal of The Association of Physicians of India*, p88-93.
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Herbert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., & Thorn, C. F. (2012). Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology Therapy*, p414-417.
- World Health Organization. (2013). Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. In *Technical Report Series - Annex 6*.
- Xavier, D. L., Ceresetto, J. M., & Fassi, D. (2007). Controversia en Hemostasia y Trombosis. *Hematología - Sociedad Argentina de Hematología (SAH) - Suplemento 1*, p22-26.
- You, J. J., Singer, D. E., Howard, P. A., Lane, D. A., Eckman, M. H., & Fang, M. C. (2012). *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians*. Retrieved from Chest 9th Edition: <https://www.chestpubs.org>

## GLOSARIO

**ACV:** Accidente cerebro vascular.

**AIT:** Accidente isquémico transitorio.

**AVK:** Antagonista de la vitamina K.

**D-D:** Dímero D.

**ECCG:** Electrocardiograma.

**FA:** Fibrilación auricular.

**FANV:** Fibrilación auricular no valvular.

**FOP:** Foramen oval permeable.

**ISI:** Índice de sensibilidad internacional.

**MNPT:** Tiempo testigo de protrombina, de *Mean Normal Prothrombine Time*.

**NOAC:** Nuevo anticoagulante oral, de *Novel Oral AntiCoagulant*, actualmente llamados DOACs, de *Direct Oral AntiCoagulant*, por su acción de inhibición directa de un factor de coagulación específico.

**PF:** Plasma fresco.

**PIVKA:** Proteína inducida por ausencia de vitamina K, de *Protein induced by vitamin K absense*.

**POCT:** Referido a equipos llamados ELA en español por “Examen en lugar de atención”, de *Point of Care Testing*.

**RIN:** Razón internacional normatizada.

**TAO:** Terapia anticoagulante oral.

**TEP:** Tromboembolismo pulmonar.

**TP:** Tiempo de protrombina.

**TRX:** Transfusión.

**TTR:** Tiempo en rango terapéutico, de *Time in Therapeutic Range*.

**TVP:** Trombosis venosa profunda

**TVS:** Trombosis venosa superficial

## ANEXOS

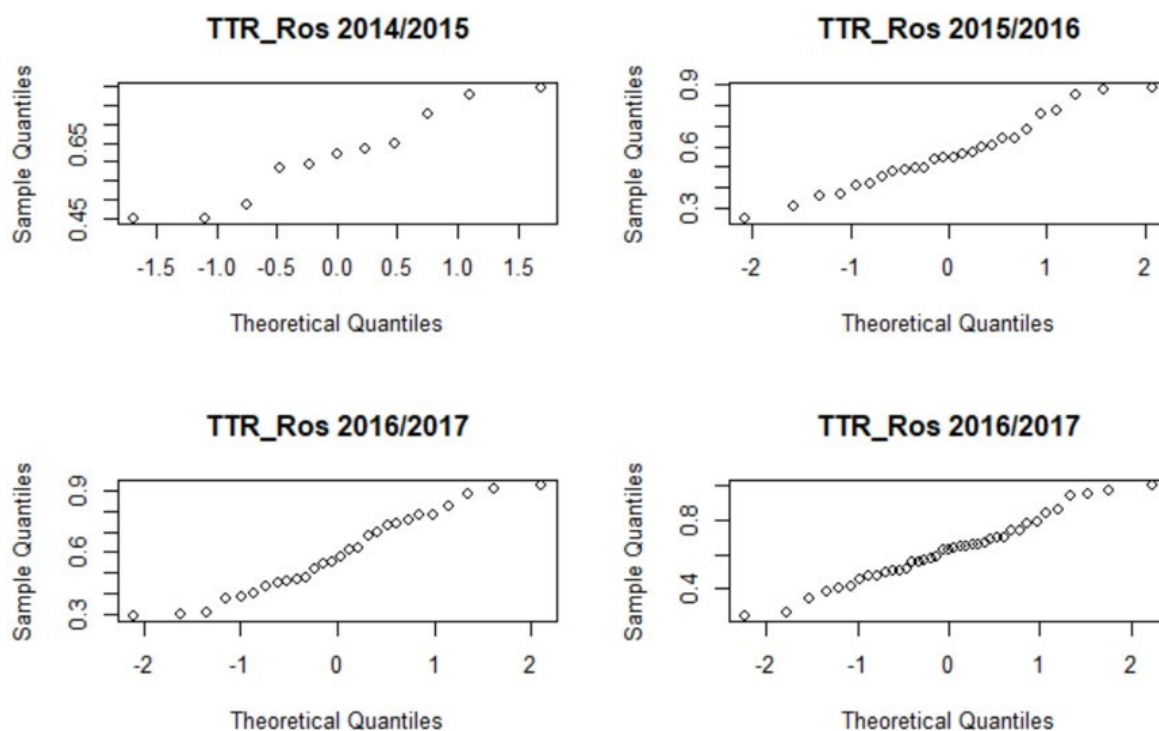
### ANEXO I: PRUEBAS DE HOMOGENEIDAD DE LA VARIABLE TTR

Se obtuvieron los siguientes valores p de las pruebas de Shapiro-Wilk y F-Test, para los correspondientes períodos estudiados (ver *tabla 9*):

PERÍODO	PRUEBA SHAPIRO – WILK (NORMALIDAD)	F-TEST ENTRE GRUPOS SEGUN CHADS <sub>2</sub> (HOMOCEASTICIDAD)	F-TEST ENTRE GRUPOS SEGUN EDAD (HOMOCEASTICIDAD)
2014 – 2015	$p = 0,4706$	$p = 0,1489$	$p = 0,1430$
2015 – 2016	$p = 0,5853$	$p = 0,8689$	$p = 0,7934$
2016 – 2017	$p = 0,2903$	$p = 0,4386$	$p = 0,4405$
2017 – 2018	$p = 0,7679$	$p = 0,6813$	$p = 0,8235$

*Tabla 9 – Resultados de las pruebas de homogeneidad de la variable TTR de Rosendaal*

No se obtuvieron valores de p bajo el límite de significatividad de 0,05. Ello indica que es admisible que la muestra provenga de una población normalmente distribuida (*figura 1a*) y que las varianzas entre ambos grupos guardan relación, dando viabilidad a la realización de las pruebas de comparación de hipótesis que fueron utilizadas en el presente trabajo.



*Figura 1a – Gráficos probabilísticos de normalidad para la variable TTR de Rosendaal*

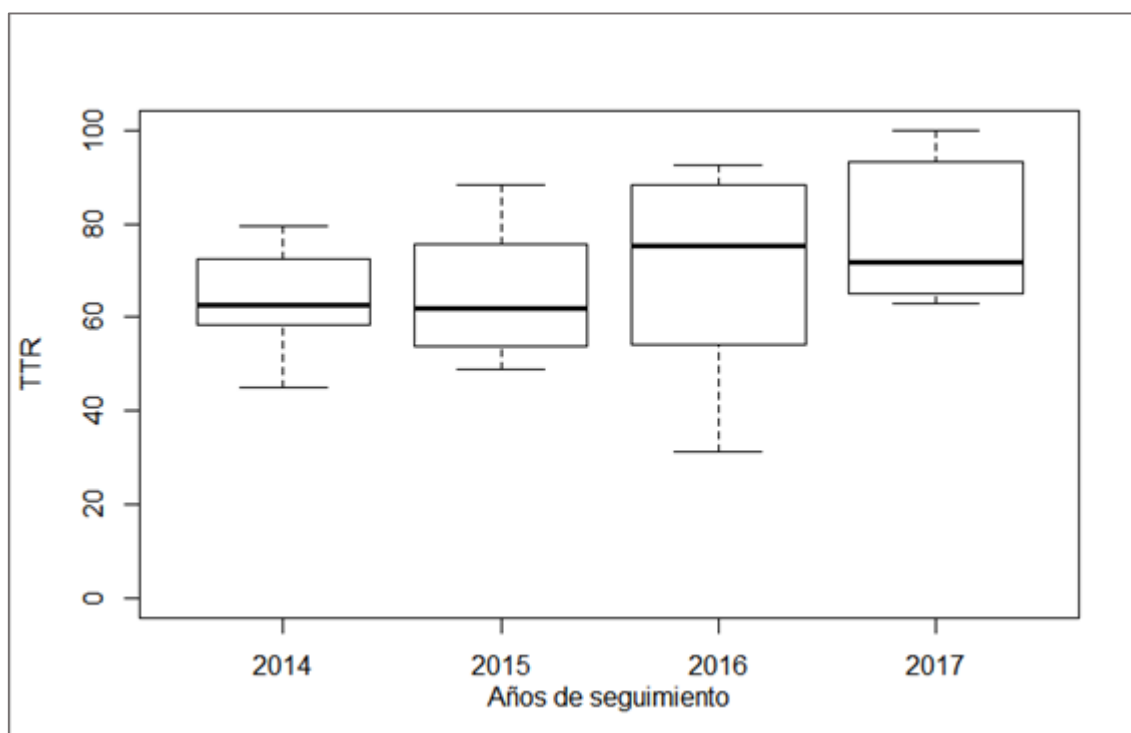
## ANEXO 2: ANÁLISIS DE LA COMPARATIVA DEL TTR POR PERÍODO EN PACIENTES CON PERMANENCIA EN EL TRATAMIENTO

En el gráfico de perfiles, se observa que la respuesta de los pacientes en general mejora a través del tiempo, a excepción de los pacientes 1 y 2 que muestran un TTR menor en el tercer período que en los dos primeros.

Para hacer una conclusión más general, es interesante observar los gráficos boxplot (*gráfico 18*) correspondientes a las 10 mediciones hechas en cada período anual. Allí se observa que la respuesta mediana asume valores más altos en el tercer y cuarto año de seguimiento. Es importante destacar que en el año 2017 la distribución de los valores está más concentrada en torno a la mediana (71.6), con un valor mínimo de 62.9 y un máximo de 100.

Período	2014 – 2015	2015 – 2016	2016 – 2017	2017 – 2018
Mínimo	44.90%	48.80%	31.40%	62.90%
1er Cuartil	58.65%	54.42%	56.05%	65.42%
Mediana	62.75%	61.90%	75.30%	71.60%
Media	63.12%	63.67%	69.26%	76.67%
3er Cuartil	70.45%	72.72%	85.85%	89.47%
Máximo	79.60%	88.20%	92.40%	100.00%

*Tabla 10 – Compendio del análisis de los valores de TTR de pacientes con 4 años de permanencia en el estudio*



*Gráfico boxplot 18 – Distribución de los valores alrededor de la mediana*

### ANEXO 3: CONSENTIMIENTO DE LAS AUTORIDADES DEL HEEP PARA LA REALIZACIÓN DEL PRESENTE TRABAJO

Gdro. Baigorria, 03 de Octubre de 2018

Sr. Director de HEEP

Dr. Ariel González

De mi mayor consideración:



Al cabo de cuatro años y medio del inicio de las actividades en el Servicio de Hematología del Hospital Escuela Eva Perón, es de interés del mencionado servicio el llevar a cabo un relevamiento estadístico de las diferentes patologías en consulta y tratamiento, así como también de los resultados de dicho tratamiento.

Abordando el caso de pacientes con diagnóstico de Fibrilación Auricular Crónica que tienen prescrita anticoagulación con antagonistas de la vitamina K, nos es propuesto por parte del Instituto Universitario Italiano Rosario, a través del Dr. Daniel de la Vega y de la Dra. Virginia Siffredi, un trabajo científico de cálculo del tiempo de permanencia en rango terapéutico (TTR) de dichos pacientes respecto al tiempo que llevan en tratamiento. Dicho trabajo sería presentado además como Tesina de aspirante al título de Licenciado en Hemoterapia e Inmunohematología por la Universidad de Concepción del Uruguay, del Sr. Emiliano Walter Gallo, Técnico Superior en Hemoterapia e Inmunohematología.

El efectuar el trabajo descripto llevaría a obtener datos relevantes y conclusiones sobre la efectividad del tratamiento y sería base de futuras investigaciones acerca de la variabilidad de los resultados según características sociales, culturales y económicas de los pacientes. Cabe destacar que en la institución, el de antagonistas de la vitamina K es el único tratamiento anticoagulante oral disponible, dado que las autoridades aún no han dispuesto la disponibilidad de los llamados anticoagulantes orales directos o de nueva generación.

Quedando a la espera de pronta y favorable respuesta, saludo a Ud. muy Atte.

Dra. Jorgelina Karantzias

Hematología


MP 11.150

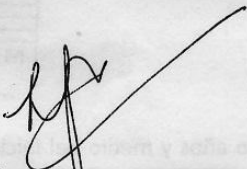
5/11/18 fue a Comité de Ética e investigación

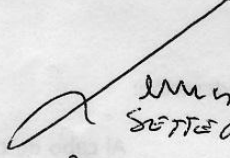
Dr. ARIEL G. GONZÁLEZ  
DIRECTOR  
Hospital Escuela "Eva Perón"

Orizónia 07/11/2018

Se acepta el desarrollo de este relevamiento en la Institución.

  
Dr. GABRIEL H. DUBRAWSKI  
SUBDIRECTOR  
Hospital Escuela "Eva Perón"

  
Bióq. LAURA COLOMBO  
SECRETARIA COMITÉ DOCENCIA  
E INVESTIGACION  
Hospital Escuela "Eva Perón"

  
LMM  
SETEMO  
COMITÉ DE  
DOCENCIA E  
INVESTIGACION

HOSPITAL ESCUELA  
"EVA PERÓN"  
- 7 NOV 2018  
CASA DE ENTRA  
--ENTRO--

Pro. Saig. 4-11-18.

Con conocimiento de Dra Karantziás de lo informado por el Comité Ampliado, archivar.

HOSPITAL ESCUELA  
"EVA PERÓN"  
- 8 NOV 2018  
CASA DE ENTRADAS  
Pase a: P/NOTIFICAR.

  
Dr. ARIEL G. GONZÁLEZ  
DIRECTOR  
Hospital Escuela "Eva Perón"



#### **ANEXO 4: CONSIDERACIONES ACCESORIAS**

La necesidad de evaluar la eficacia de la TAO con AVK para la prevención del ACV y del tromboembolismo sistémico en pacientes con FANV, tiene en el cálculo del TTR una herramienta de práctica aplicación, tanto para el seguimiento individual de cada paciente como para el cálculo del promedio del centro de salud en estudio, como parámetro de calidad de anticoagulación.

En el presente trabajo, se obtuvieron resultados de 4 períodos anuales estudiados. La media del TTR calculado por el método de Rosendaal et al. fue, para cada uno de los períodos, de 61,49% (2014 – 2015), 56,12% (2015 – 2016), 58,93% (2016-2017) y 61,82% (2017 – 2018). Los resultados de este estudio monocéntrico resultan comparables, y pueden ubicarse dentro el rango de los resultados obtenidos en los grandes ensayos clínicos nacionales e internacionales de referencia. Los estudios SPORTIF-III y V (año 2006), señalan un riesgo casi duplicado de morbilidad por ACV para valores de TTR menores al 60% (Akins, et al., 2007). En el estudio ACTIVE-W, del año 2007, el promedio de TTR del grupo de estudio fue de 63,8%, pero uno de sus subgrupos, compuesto por individuos de reciente inicio de TAO con warfarina, obtuvo una media de 57,2%. En este estudio, un umbral de al menos un 58% de permanencia en rango terapéutico, es necesario para que el tratamiento con warfarina, el AVK de referencia en los EEUU, sea superior al tratamiento de doble antiagregación plaquetaria con aspirina y clopidogrel (Connolly, et al., 2006).

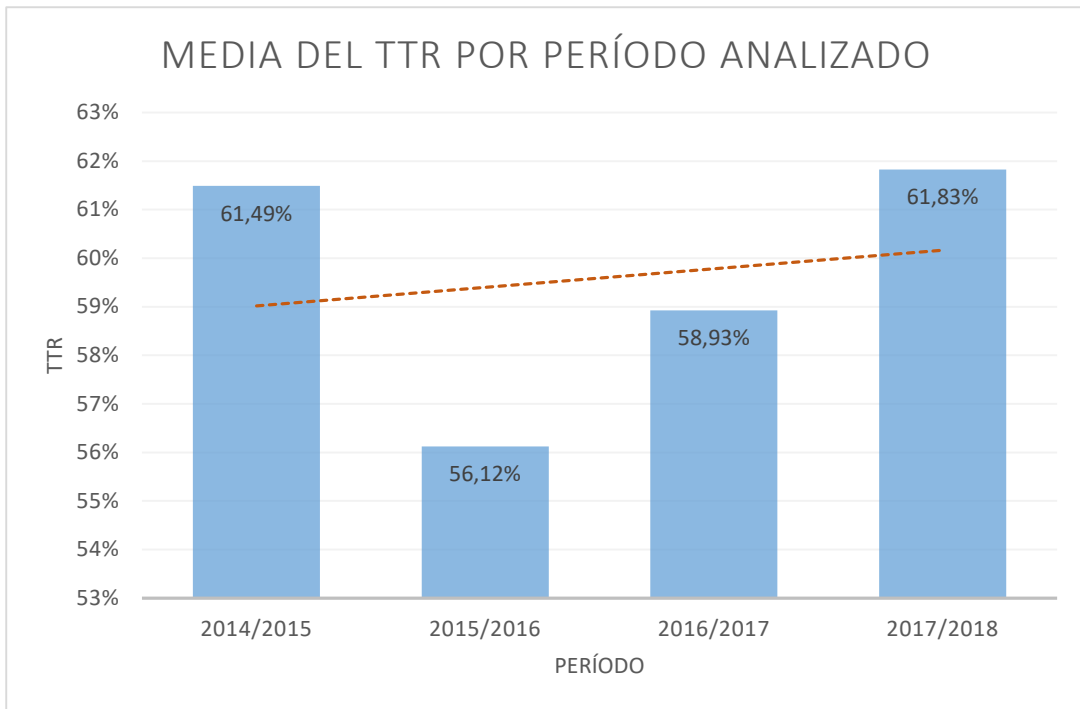
El estudio RE-LY, realizado con datos de múltiples países, arrojó un medio glo Por su parte, el estudio ROCKET-AF (2010) refiere un TTR de un 55% para el grupo en tratamiento con warfarina (Patel, et al., 2011).

El grupo TERRA, en su estudio multicéntrico de 2016 en nuestro país, obtuvo un 66,6%, aunque sus centros de salud estudiados tuvieron un rango comprendido entre 57,7% y 87,7%. Cita también que, de los grandes estudios internacionales previos, se extrae que para un TTR menor al 60%, la eficacia del tratamiento anticoagulante con AVK cae al nivel de la eficacia del tratamiento de doble antiagregación, asociándose a un incremento significativo en la tasa de eventos de sangrado y de ACV (Tajer, Ceresetto, Bottaro, Martí, & Casey, 2016). También de nuestro país, y de la ciudad de Rosario, el estudio monocéntrico realizado en 2016 por Siffredi V. et al., obtuvo un resultado de 65,96%, en 207 pacientes anticoagulados con acenocumarol por FANV, estudiados en el Hospital Italiano de Rosario, no reportándose casos de sangrado o de tromboembolismo durante el período estudiado (Siffredi, et al., 2017).

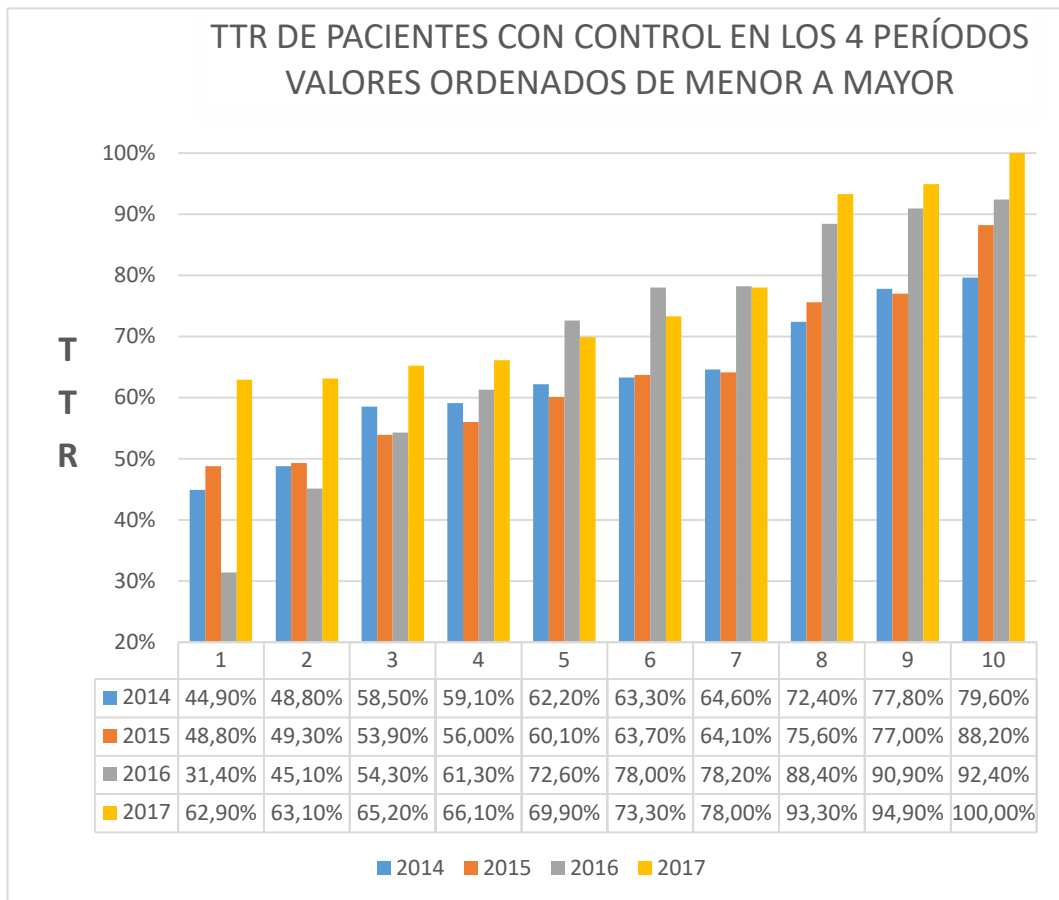
De otros importantes ensayos precedentes, tales como los estudios RE-LY y ARISTOTLE, se trasladó un estándar de valor de TTR protector, situado en una cota de 60 a 65%, hacia las guías europeas de manejo de la FA (Kirchhof, et al., 2016) (January, et al., 2019).

Los resultados obtenidos están posicionados dentro del rango de resultados de la literatura nacional e internacional precedente. No podemos dejar de observar que, en dos de los períodos analizados, 2015 – 2016 y 2016 – 2017, no se alcanzó el umbral mínimo a partir del cual el tratamiento se considera efectivo en la minimización de los riesgos tromboembólicos y hemorrágicos. Sin embargo, tal como lo sucedido en el estudio ACTIVE-W con los individuos recientemente anticoagulados que presentaron los valores de TTR más bajos del estudio, los períodos 2015 – 2016 y 2016 – 2017, se caracterizaron por presentar un número elevado de ese tipo de pacientes, ya que el Servicio de Hematología comenzó a operar en marzo de 2014, momento a partir del cual comienza el seguimiento de los pacientes de nuestro trabajo. Ese predominio de pacientes recién iniciados en la TAO, produjo que en el período 2015 - 2016 se produjeran algunas discrepancias con los demás períodos, como las de comparativas entre grupos de riesgo, que se observan en la *tabla 6*. Paradójicamente, el TTR promedio obtenido en el período 2014 – 2015 superó la barrera del 60%, a pesar de haber sido el primer período analizado. Ello tiene su explicación en que los pacientes que comenzaron a concurrir para control de RIN al recientemente inaugurado consultorio de hematología, ya llevaban tiempo efectuando TAO y eran monitoreados anteriormente por clínica médica y/o por cardiología. El *gráfico 16* muestra la comparación de la media del TTR por cada período analizado, mientras que en el *gráfico 17* puede observarse la comparación del TTR de los 10 pacientes que cumplieron con la adherencia al tratamiento en los cuatro períodos.

Se analizó una posible correlación del TTR obtenido por el método directo o cociente, mucho más sencillo de calcular que por el método de Rosendaal, ya que sólo implica una operación matemática básica. Sin embargo, la correlación entre ambos fue de baja especificidad, además de las limitaciones matemáticas implícitas en el método. La correlación elevada podría tener que ver con mala calidad de anticoagulación y bajos valores de TTR (Martínez, Anguita Sánchez, & Cequier Fillat, 2014). Por lo tanto y en concordancia con la bibliografía, el método de Rosendaal resultó la herramienta más adecuada para llevar registros del TTR y calcular una aproximación de la RIN en un momento particular entre cada control mediante interpolación lineal.



**Gráfico 16** – La tendencia muestra la mejora del TTR a través de los periodos, a pesar del bajo valor obtenido en el segundo



**Gráfico 17** – Comparación del TTR de los 10 pacientes que adhirieron al tratamiento durante los 4 periodos analizados. La mejora de los valores revela el efecto de la permanencia en el tratamiento

de controlarse periódicamente, presentan un TTR bajo el margen recomendable. El Hospital Escuela “Eva Perón” de Granadero Baigorria, es el centro de salud más importante de la zona norte del departamento Rosario, e incluso es el centro de derivación de referencia de numerosas localidades situadas en los departamentos San Lorenzo, Iriondo y San Jerónimo. Ello da la pauta de la dificultad de acceso a la salud en las zonas comprendidas entre Rosario y la capital de la provincia de Santa Fe. Es necesario profundizar en la problemática del paciente respecto a este tipo de tratamiento, a fin de mejorar la adherencia a través de controles y ajustes de dosis más frecuentes, o alternar la terapéutica con otras opciones de TAO, como es la doble antiagregación o los NOACs, si el perfil clínico del paciente es adecuado y el presupuesto del centro de salud o de la cobertura médica lo permite.