

Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas

Efficacy and complications of the oral anticoagulation with warfarin in patients with heart disease

Rosa Cotrina-Pereyra¹, Abelardo Villar-Astete², Karina Quevedo-Torres³

RESUMEN

La eficacia de la terapia anticoagulante oral en la reducción de accidentes cerebrovasculares (ACV) hasta en 80% en los pacientes cardiopatas ha generado su uso sistemático en ellos aunque en nuestro medio no se ha determinado la eficacia anticoagulante en la vida real ni sus complicaciones. **Objetivo.** Determinar la eficacia del tratamiento anticoagulante oral en la prevención de ACV cardioembólico y las complicaciones hemorrágicas. **Material y Métodos.** Se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal en los pacientes cardiopatas que tomaban warfarina del Instituto Nacional del Corazón (Incor), EsSalud de Lima, en el año 2004. La mínima muestra representativa y adecuada se estimó en 170 pacientes sobre una población de unos 1 200 pacientes que toman warfarina. Se aplicó un cuestionario, se midió la presión arterial y se tomó muestras de sangre para medición del INR (Internacional Normalized Ratio). La eficacia anticoagulante fue medida por el INR de 2,0 a 3,5. También se analizó las mediciones de INR registradas tres y seis meses antes del estudio. La estratificación de riesgo cardioembólico y de hemorragia fueron realizados según los criterios de la ACC/AHA y ACCP. **Resultados.** Se evaluó a 216 pacientes de los cuales el 58,8% eran portadores de prótesis valvulares mecánicas y el 38,4% de fibrilación auricular. Se encontró eficacia anticoagulante óptima en el 47,7% de los pacientes en el día del estudio; 52,2% tres meses antes; y 52,3% seis meses antes. Para estos períodos: 38,4%, 28,3% y 33,5% de los pacientes no alcanzaron un efecto anticoagulante, respectivamente. El 37,9% y 13,9% tuvieron un nivel de INR subanticoagulante y sobreanticoagulante, respectivamente. Además, 11,1% tuvo una ACV cardioembólico y 6,0% tuvo una hemorragia mayor en algún momento de la terapia anticoagulante. Los factores de riesgo de sangrado de mayor prevalencia fueron edad mayor de 65 años, 44,9%; HTA descompensada en el 41,2% de los pacientes y un INR mayor de 3,5 (13,9%). El 46,7% y el 34,2% tuvieron uno y dos factores de riesgo de sangrado, respectivamente. La hipertensión arterial estuvo presente como factor aditivo para ACV isquémico y hemorrágico en la mayoría de esta población. **Conclusiones.** El uso rutinario de warfarina en los pacientes cardiopatas con riesgo cardioembólico brindó una protección anticoagulante efectiva en la vida real a solo, aproximadamente, 50% de los pacientes. Existe una elevada prevalencia de uno o dos factores de riesgo de sangrado (edad mayor de 65 años, hipertensión arterial y INR > 3,5).

Palabras clave: anticoagulación, warfarina, INR, accidente cerebrovascular, embolia cerebral, hipertensión arterial, fibrilación auricular.

SUMMARY

The use of warfarin in the prevention of cardioembolic is a common practice in patients with heart disease although is very difficult to keep therapeutic anticoagulant levels and to prevent major bleeding. In order to determine the prevalence of adequate anticoagulation and major bleeding as complication during the treatment with warfarin, we carried out this study. **Material and Methods.** A descriptive, prospective and transversal study was done in patients with anticoagulation therapy of the Instituto Nacional del Corazón (Incor), EsSalud, Lima, during 2004. Over a population of 1 200 warfarin users for heart diseases we calculated a significant sample of 170 patients. We applied a questionnaire, measured blood pressure and took blood samples for INR (International Normalized Ratio). The optimal INR with anticoagulant effect was considered between 2,0 and 3,5. The INR values measures at 3-mo and 6-mo earlier were considered too. The risks and variables for stroke and

hemorrhage were defined according to the ACC/AHA and ACCP. **Results.** The study included 216 patients: 58,8% with prosthetic heart valves and 38,4% with atrial fibrillation. It was found optimal anticoagulant effect in 47,7% of the patients on the day of the study; 52,2% at 3-months earlier; and 52,3% at 6-months earlier. For the same periods: 38,4%, 28,3% y 33,5% of patients were with a poorly anticoagulant effect, respectively. And, 37,9% and 13,9% had under anticoagulant and over anticoagulant effects, respectively. Besides, 11,1% had cardioembolic stroke and 6,0% had a major bleeding at any moment during oral anticoagulation. The risk of major bleeding were age > 65 years (44,9%), arterial hypertension (41,2%) and INR > 3,5 (13,9%). One bleeding risk factor (46,7%) and two (34,2%). Hypertension was present as an additive factor for ischemic and hemorrhagic stroke in the study. **Conclusions.** Only about 50% of patients have kept optimal anticoagulant effect during their follow-up. Highly prevalent risk factors for major bleeding were age > 65 years old, hypertension and INR > 3,5.

Key word: oral anticoagulation therapy, warfarin, INR, stroke, cerebral emboli, arterial hypertension, atrial fibrillation.

1. Médica Internista del Instituto Nacional del Corazón (Incor), EsSalud, Lima.

2. Médico Internista, Hospital EsSalud de Huancayo.

3. Médica Internista, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima.

INTRODUCCIÓN

La exitosa reducción del riesgo relativo del accidente cerebrovascular (ACV) isquémico hasta en un 80% en los pacientes con fibrilación auricular (FA) y hasta de un 79% en los pacientes con prótesis cardíacas mecánicas con el uso de anticoagulantes orales⁽¹⁻⁶⁾ ha generado su inclusión en las guías de prevención de ACV cardioembólico de la American College of Cardiology (ACC), de la *American Heart Association* (AHA) y en las recomendaciones de la *American Cardiology of Chest Physicians* (ACCP)^(1,4,7-8), y que se aplican en el Instituto Nacional del Corazón (Incor) EsSalud de Lima.

La eficacia del tratamiento anticoagulante oral (TAO) con warfarina, para prevenir el ACV cardioembólico requiere, en primer lugar, mantener una intensidad anticoagulante óptima; estandarizada mundialmente según Rango Normalizado Internacional (INR) de 2,0 a 3,5; y, en segundo lugar, evitar la hemorragia mayor de riesgo invalidante e incluso fatal que aún en las mejores series es de 2,2%, y la hemorragia menor que es causa de falta de adhesión y hasta abandono del tratamiento⁽⁹⁻¹¹⁾. Los niveles de INR inferiores a 2,0 no brindan efecto preventivo de ACV y los niveles superiores a 3,5 constituyen un riesgo de sangrado^(7,9,12).

La warfarina tiene interacción con innumerables medicamentos de uso común, con procesos patológicos y fisiológicos intercurrentes e incluso dieta, con factores que son aditivos y la mayoría no modificables^(3,10). Es tarea de cada centro identificar en su población anticoagulada los factores de riesgo mayores de sangrado para optimizar la prevención cardioembólica y disminuir la ocurrencia de complicaciones hemorrágicas, siendo un verdadero reto institucional ya que incluso con niveles adecuados de anticoagulación se pueden presentar eventos isquémicos y hemorrágicos⁽⁷⁾.

No habiendo encontrado publicaciones nacionales y no teniendo información real sobre la eficacia real del empleo de warfarina en la prevención de ACV cardioembólico en los pacientes de Incor, se realizó este estudio con el objetivo primario de identificar la eficacia en el mantenimiento de la intensidad anticoagulante en la prevención de ACV cardioembólico; y, como objetivos secundarios, determinar el riesgo porcentual de las complicaciones hemorrágicas en función a los factores de riesgo más comunes a esta población (edad, intensidad anticoagulante e hipertensión arterial (HTA)), y de las complicaciones cardioembólicas en función de la intensidad anticoagulante de mantenimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, prospectivo y transversal. Población de estudio: Pacientes portadores de cardiopatías con indicación para la anticoagulación oral atendidos en el Instituto Nacional del Corazón (Incor) de EsSalud, Lima, y

transferidos para su seguimiento de terapia anticoagulante oral (TAO), los cuales acudieron al laboratorio de Patología Clínica de dicho Hospital para su control de INR entre los meses de junio y julio del 2004.

Criterio de inclusión. Todo paciente adulto mayor de 18 años con patología cardíaca y que tomaba warfarina por prescripción médica como medida profiláctica de cardioembolismo.

Criterio de exclusión. Todo paciente que no aceptó firmar el consentimiento informado, con alteración del estado de conciencia y/o sin familiares que dieran información.

Tamaño de la muestra. Para un total de 3 000 egresos anuales por procedimientos quirúrgicos, intervenciones y/o clínicos cardiológico de Incor, se estimó una población de 40%; N = 1 200 pacientes, que requerían de anticoagulación oral, tolerando un error < 5% (desviación = 4%), un porcentaje estimado de 95% y un nivel de confianza de 99%, la muestra representativa y adecuada fue de 170 pacientes.

Procedimiento. Luego de obtenido el consentimiento informado, los pacientes fueron incluidos en forma secuencial, se aplicó una entrevista estructurada al paciente y/o familiar acompañante, la presión arterial fue tomada con un tensiómetro de pedestal marca Riester y un estetoscopio cardiológico Littman (*Classic Cardiology*), siguiendo las recomendaciones del VII Reporte del Comité Nacional de Prevención, Detección y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (VII JNC)⁽¹³⁾. La muestra de sangre para INR fue tomada por el personal del Laboratorio y los resultados obtenidos del cuaderno de reportes de INR del Servicio de Hematología-Departamento de Patología Clínica; además fueron tomados dos datos históricos de INR de la tarjeta de TAO (seis y tres meses previos al día de inclusión).

La intensidad anticoagulante fue medida por el INR (*International Normalized Ratio*), considerando INR óptimo de 2,0 a 3,5; subóptimo INR < 2,0 (riesgo de trombosis); y, sobreanticoagulado INR > 3,5 (riesgo de sangrado) siguiendo los criterios de las guías internacionales^(5,7,9).

Se estratificaron los riesgos de ACV cardioembólico en pacientes con fibrilación auricular (FA) siguiendo los criterios de la ACCP^(2,7-8):

- Riesgo bajo
 - Edad ≤ 65 años
 - Sin otro factor de riesgo
- Riesgo moderado
 - Edad 65-75 años
 - Diabetes mellitus
 - Enfermedad coronaria

- Riesgo alto
 - Edad > 75 años
 - Historia de hipertensión arterial
 - Disfunción ventricular izquierda
 - Más de un factor de riesgo moderado
 - Válvula prostética y/o valvulopatía mitral
 - Historia de accidente cerebrovascular isquémico, ataque isquémico transitorio, embolia sistémica.

Se consideró como factores de riesgo para sangrado aquellos propuestos por la ACC/AHA y fue considerado como sangrado mayor todo aquel que pusiera en peligro la vida del paciente, que requiriera transfusión de dos o más unidades de sangre/hemoderivados o presencia de sangrado cerebral, retroperitoneal o torácico; y, se consideró sangrado menor a todo aquel sangrado que no reuniera los criterios de sangrado mayor⁽⁹⁾.

La información fue incorporada a una base de datos diseñada para tal fin, que contenía filtros para controlar la calidad de la digitación de los datos, los que fueron analizados por SPSS y Stata. Las variables continuas fueron caracterizadas de manera descriptiva por medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar) y las variables categóricas mediante porcentajes. No fue posible evaluar el riesgo relativo porque no habría sido ético tener un grupo control; por eso, sólo se pudo estimar los riesgos porcentuales que son suficientes para alcanzar los objetivos propuestos.

Tabla 1. Características generales y complicaciones de los pacientes anticoagulados.

Variables clínicas	valor	%
• Edad		
– 20-39 años	21	9,7
– 40-64 años	98	43,3
– < 65 años	118	54,63
– 65-75 años	68	31,48
– > 75 años	30	13,89
• Sexo		
– Masculino	97	44,90
– Femenino	119	55,10
• Motivo de anticoagulación		
– Prótesis valvular mecánica	127	58,80
– Fibrilación auricular	83	38,43
– Otra cardiopatía asociada	80	37,03
• Patologías asociadas		
– ACV previo	6	2,78
– HTA (antecedente)	89	41,20
– HTA (actual)	135	62,50
– Diabetes mellitus	12	5,56
– Tromboembolismo previo	7	3,24
• Hemorragia durante la TAO		
– Hemorragia mayor	13	6,01
– Hemorragia menor	89	41,20

RESULTADOS

Fueron incluidos 216 pacientes usuarios de warfarina por alguna cardiopatía, la distribución de los pacientes por edad, sexo, motivo de anticoagulación, patologías asociadas prevalentes y complicaciones hemorrágicas se presenta en la Tabla 1.

El rango de edad estuvo entre 25 y 94 años, la edad promedio fue 60,45 años 13,99; el 54,6% de los pacientes fue menor de 65 años. La causa más frecuente de anticoagulación fue prótesis valvular mecánica (58,8%) seguida por FA; y, la suma de ambos constituyó el 97,2% del motivo de anticoagulación de los pacientes.

La categoría de riesgo de ACV cardioembólico en los 83 pacientes con FA fue riesgo alto en el 73,5% de los pacientes, riesgo moderado en el 18,1% y riesgo bajo en el 8,4% de los pacientes.

Los resultados del INR registrado seis meses antes a la inclusión fueron: INR < 2,0: 53 pacientes (33,5%), INR de 2,0 a 3,5: 83 pacientes (52,3%), INR > 3,5: 22 pacientes (13,9%). Los registros de INR tres meses antes al día de inclusión fueron: INR < 2,0: 58 pacientes (28,3%), INR de 2,0 a 3,5: 107 pacientes (52,2%), INR > 3,5: 40 pacientes (19,5%). Los resultados en el día de inclusión al estudio fueron: INR < 2,0: 83 pacientes (38,4%), INR de 2,0 a 3,5: 103 pacientes (47,7%), INR > 3,5: 30 pacientes (13,9%).

En cuanto a número de controles en rango terapéutico se halló con tres controles en rango terapéutico a 25 pacientes (11,6%), con dos controles en rango terapéutico a 72 pacientes (33,3%); y, con un control en rango terapéutico a 119 pacientes (55,0%).

Refirieron antecedente de hipertensión arterial (HTA) el 41,2% de pacientes. Al tomar la presión arterial el día de la inclusión al estudio se encontró algún grado de HTA en el 62,5% de los pacientes, de los cuales tenían rango de prehipertensión, 71 pacientes (32,9%); estadio I de hipertensión, 44 pacientes (20,4%); estadio II de hipertensión, 20 pacientes (9,3%) y presión arterial normal, en 81 pacientes (37,5%).

Al evaluar la prevalencia de eventos adversos durante la anticoagulación se encontró hemorragia mayor en 13 pacientes (6,0%), hemorragia menor en 89 pacientes (41,2%), accidente cerebro vascular isquémico en 24 pacientes (11,1%), evento tromboembólico no isquémico en dos pacientes (0,9%) y 87 pacientes (40,3%) no presentaron ningún evento adverso hemorrágico ni isquémico.

Siguiendo los criterios de riesgo de sangrado de la ACC/AHA se encontró que por lo menos tuvieron un factor de riesgo 142 pacientes (65,7%), dos factores de riesgo en 74 pacientes (34,2%) y tres factores de riesgo en 5 pacientes (2,3%); cali-

ficando como alto riesgo de sangrado el 36,5% de pacientes. La evaluación de esta calificación de riesgo de sangrado aplicada a los pacientes que presentaron sangrado evidenció al menos un factor de riesgo en cinco pacientes (38,5%), dos factores de riesgo en cuatro pacientes (30,8%) y ninguno con tres factores de riesgo.

Como factores de riesgo de hemorragia mayor se encontró: edad mayor de 65 años, 44,9%; hipertensión descompensada en el 41,2% de los pacientes y un INR mayor de 3,5 (13,9%).

DISCUSIÓN

A través de los reportes de las guías de manejo anticoagulante en cardiología^(1,8,14), se difunde los beneficios alcanzados en grandes estudios de investigación^(15,20); sin embargo, es muy escasa la literatura que reporta la eficacia del uso de warfarina en la vida real para mantener el efecto anticoagulante para una prevención efectiva de ACV cardioembólico.

Como en la mayoría de los centros cardiovasculares internacionales, los pacientes de Incor-EsSalud, luego de sus tratamientos cardiológico e iniciada la TAO, son derivados a los hospitales nacionales para su seguimiento crónico^(16,21) no teniéndose información sobre la eficacia, los factores que alteran la eficacia preventiva ni sus complicaciones, lo que motivó este estudio.

Como en otros reportes^(2,4,6), las dos mayores causas de TAO en nuestros pacientes fueron prótesis valvulares mecánicas y/o FA de alto riesgo cardioembólico⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Se ha identificado que solo el 48,2% de los pacientes mantienen protección óptima anticoagulante en un día al azar como es el día del estudio, dato que fue reafirmado por los hallazgos de INR subóptimos 3 y 6 meses antes del estudio. De tal manera que, en el último semestre de mantenimiento anticoagulante el 38,4% de pacientes estuvo en riesgo de ACV cardioembólico, de los cuales el 18,5% no tenía evidencia de efecto anticoagulante alguno.

El antecedente de HTA en el 41,2% de pacientes predisponía a un ACV isquémico o a un evento hemorrágico cualquiera, el cual se incrementó a 62,5% al tomar la presión un día al azar, incrementándose el riesgo hemorrágico por HTA no controlada.

En nuestra serie, la prevalencia de sangrado mayor fue de 6,0% y de sangrado menor fue de 41,2% mientras que otros como Turpi⁽⁹⁾ reportaron sangrado mayor en 10,3% en su serie de válvulas protésicas y el grupo SPAF⁽¹⁷⁾ reportó 1,7% de sangrado mayor en su serie de anticoagulados por fibrilación auricular.

Coincidiendo con Levine⁽⁹⁾ y Ansell⁽⁷⁾, el factor de riesgo directamente asociado con sangrado mayor fue la intensi-

dad del efecto anticoagulante $\text{INR} > 3,5$ con un riesgo porcentual de 10,0% para sangrado mayor y de 41,9% para sangrado menor. El segundo factor de riesgo prevalente asociado a sangrado en general fue la HTA, con un riesgo porcentual de 6,7% para hemorragia mayor y 37,1% para hemorragia menor, y cabe resaltar la asociación de este antecedente con el riesgo de sangrado en esta población. El tercer factor de riesgo prevalente fue la edad mayor de 65 años, expresado en un riesgo porcentual 4,1% para hemorragia mayor y de 37,1% para hemorragia menor. En el SPAF II se ha reportado un riesgo de sangrado mayor de 4,2 paciente/año en pacientes mayores de 75 años⁽⁹⁾. Otros autores consideran a esta asociación como controversial⁽⁷⁾. Otros factores de riesgo de sangrado como insuficiencia renal crónica, antecedente de hemorragia, uso de aspirina y antiinflamatorios no esteroideos han sido considerado en algunas casuísticas^(7,9) como factores importantes de sangrado pero afortunadamente de carácter individual como lo encontramos en nuestra serie.

Una limitación de este estudio ha sido no poder identificar los riesgos absolutos de ACV y sangrado porque por un principio de buena práctica clínica no se podía dejar de dar tratamiento anticoagulante preventivo a una población de alto riesgo cardioembólico.

Lo más valioso de estudio fue que ha permitido identificar el bajo porcentaje de población que realmente está protegida por la anticoagulación oral para evitar ACV cardioembólico, ha identificado el $\text{INR} > 3,5$ como un factor de riesgo de sangrado mayor, ha identificado también la alta prevalencia de HTA como un factor de riesgo de hemorragias y ha determinado una elevada prevalencia de uno y dos factores de riesgo de sangrado, factores que estarían influyendo en la eficacia anticoagulante y en las complicaciones en la población estudiada.

La aplicabilidad de los resultados de este estudio –que demuestra la baja protección de la anticoagulación profiláctica de ACV y la elevada presencia de complicaciones hemorrágicas, por factores de riesgo modificables– nos permite recomendar el monitoreo adecuado y frecuente del INR e incorporar el registro sistemática de la presión arterial en los pacientes con anticoagulación a fin de reducir las complicaciones.

De lo expuesto, podemos concluir que:

1. No todos los pacientes cardíopatas con riesgo cardioembólico reciben una protección anticoagulante efectiva (menos del 50% de los pacientes en este estudio).
2. Existe una elevada prevalencia de uno o dos factores de riesgo de sangrado, especialmente la hipertensión arterial, edad mayor de 65 años e $\text{INR} > 3,5$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1971.
2. Albers G, Dalen J, Laupacis A, et al. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2001;119:194S-206S.
3. Salem D, Daudelin D, Levine H. Antithrombotic therapy in valvular heart disease. *Chest* 2001;119:207S-219S.
4. Stein P, Alpert J, Busset H. Antithrombotic therapy in patient with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 2001;119:220S-227S.
5. Hirsh J, Dalen E, Anderson B. Oral Anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
6. Hanania G, Maroni JP, El Hajj Y. Anticoagulation of Valvular Prostheses. *Ann Cardiol et d'Angiol* 2003;52:290-296.
7. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001;119:22S-38S.
8. Rockson SG, Albers GW. Comparing the Guidelines: Anticoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:929-35.
9. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119:1085S-121S.
10. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1992;327:1406-1412.
11. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457-1463.
12. Hylek EM, Skates SJ, Sheeman MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Eng J Med* 1996;335:540-546.
13. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560.
14. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, Levin M, Sacco RL, Furie KL, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Eng J Med* 2001;345:1444-1451.
15. Van Gijn A, Algra. Aspirin and stroke prevention. *Thrombosis Research* 2003;110:349-353.
16. Fahlen OA. Oral Anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. *BMJ* 2002;325:1073-1075.
17. Hart RG, Halperin JL, Pearce LA. Lessons from the stroke prevention in atrial Fibrillation trials. *Ann Intern Med* 2003;138:831-8.
18. Donnam GA, Deway HM, Chambers BR. Warfarin for atrial fibrillation: The end of an era. *Lancet Neur* 2004;3:305-308.
19. Hart RG. Atrial fibrillation and stroke prevention. *N Eng J Med* 2004;349(11):1015-1016.
20. Hirsh J. Current anticoagulation therapy. *Thromb Res* 2003;109:S1-S8.
21. Armesen H. Oral Anticoagulation after myocardial infarction. *Thromb Res* 2003;109:163-170.

Correspondencia a: Dra. Rosa Cotrina Pereyra, e-mail: cotrinarosa@hotmail.com.