

VALVULOPATÍA/MIOCARDIOPATÍA/PERICARDIO

Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía

Román Freixa, Pedro Blanch, Montse Ibernón, Jaume Padró, Javier Delso, José Luis Sobrepera, Elena Salas, Laura Dos y Pere Codinach

Servicio de Cardiología. Hospital Creu Roja. Barcelona. España.

Fundamento. Pocos estudios han examinado la evolución clínica o la identificación de los factores responsables del mal control de pacientes con cardiopatía que han recibido tratamiento anticoagulante.

Objetivos. Determinar la incidencia de enfermos con un exceso de anticoagulación en una población de pacientes con cardiopatía tratados con dicumarínicos, analizar los factores relacionados con esta sobredosificación e identificar las complicaciones hemorrágicas.

Pacientes y método. Se trata de un estudio observacional y prospectivo en pacientes con cardiopatía anticoagulados con acenocumarol, controlados ambulatoriamente y con un período de seguimiento de 7 meses. Incluía un grupo de estudio ($n = 55$), pacientes excesivamente anticoagulados ($\text{INR} > 5$), y un grupo control ($n = 49$): pacientes con INR estrictamente dentro del intervalo terapéutico

Resultados. Se realizaron 3.683 determinaciones de INR en 512 pacientes. Se identificaron 77 tests con $\text{INR} > 5$, que corresponden al 2% del total. En total fueron 55 pacientes con $\text{INR} > 5$, y el 31% de ellos (17 pacientes) tuvo más de un test > 5 durante el período de estudio. El análisis multivariado identificó 4 variables predictoras independientes de excesiva anticoagulación: pacientes portadores de prótesis valvular mecánica, mal cumplimiento terapéutico, adición de nuevos fármacos con interferencia y enfermedad intercurrente en el último mes. Los pacientes con $\text{INR} > 5$ presentaron más hemorragias totales (21,8 frente a 4,08%; $p = 0,008$). Sólo un paciente sufrió una hemorragia mayor.

Conclusiones. La incidencia de excesiva anticoagulación en pacientes con cardiopatía controlados de modo ambulatorio es aceptable. Los pacientes con $\text{INR} > 5$ presentan una incidencia más elevada de hemorragias totales, la mayoría de las cuales es menor. Debe tenerse especial precaución cuando se realiza tratamiento anticoagulante a pacientes portadores de prótesis mecánicas, con nuevos fármacos añadidos que interfieran con la anticoagulación, con enfermedad intercurrente en el último mes y si hay sospecha de que exista un incorrecto cumplimiento.

Palabras clave: Anticoagulantes. Pacientes. Test.

Correspondencia: Dr. D. Román Freixa.
Servicio de Cardiología. Hospital Creu Roja.
Dos de Maig, 301. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: roman.freixa@consorcicreuroja.es

Recibido el 4 de febrero de 2002.

Aceptado para su publicación el 19 de agosto de 2002.

Identification of Factors Responsible for Oral Over-Anticoagulation in Outpatients with Heart Disease

Background. Few studies have attempted to investigate the clinical course or identify factors responsible for excessive anticoagulation in patients with heart disease.

Objectives. To determine the incidence of excessive anticoagulation in outpatients with heart disease treated with acenocoumarol, analyze the factors related with over-anticoagulation, and identify bleeding complications.

Patients and method. This 7-month prospective observational study included consecutive outpatients anticoagulated with acenocoumarol. They were seen in an anticoagulation unit. The high INR group of 55 over-anticoagulated patients had at least one test with $\text{INR} > 5$. The control group of 49 patients had INR results strictly within therapeutic range.

Results. A total of 3,683 INR determinations were made in 512 patients. Seventy-seven tests had an $\text{INR} > 5$ (a 2% overall incidence of high-INR). In the group of 55 $\text{INR} < 5$ patients, 31% had more than one INR determination > 5 during follow-up. Multivariate analysis identified four variables as independent predictors of over-anticoagulation: artificial heart valve, poor treatment compliance, addition of potentially interactive new drugs, and illness in the last month. The high-INR group patients had more bleeding episodes (21.8 vs 4.08%; $p = 0.008$), one of which was major.

Conclusion. The incidence of excessive oral anticoagulation in our outpatient population was similar to that reported in other studies. Patients with $\text{INR} > 5$ had more total bleeding complications, mostly minor. It is recommended to proceed carefully with oral anticoagulant therapy in patients with an artificial heart valve, suspected poor treatment compliance, addition of potentially interactive new drugs, and illness in the last month.

Key words: Anticoagulants. Patients. Test.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La anticoagulación oral se prescribe ampliamente en los pacientes afectados de cardiopatía. Las condiciones ideales para esta medicación son, entre otras, que el efecto-dosis y la dosis individual de manteni-

ABREVIATURAS

FA: fibrilación auricular.

INR: International Normalized Ratio.

miento sean predecibles. Sin embargo, ningún anticoagulante oral reúne las anteriores condiciones. Estos fármacos se caracterizan por una variabilidad dosis-efecto de la que se deriva una variabilidad individual, incluso en el mismo paciente, causando frecuentes fluctuaciones en la acción anticoagulante. De este modo, la relación dosis-respuesta es impredecible para un individuo concreto y puede ser inestable a lo largo de tratamientos prolongados. Esta variabilidad da lugar a una «encrucijada» entre la búsqueda de una anticoagulación suficiente y el peligro de una hemorragia. Para ello es necesario el control estricto de la terapia anticoagulante, el cual supera el simple dato analítico, constituyéndose en una auténtica actuación médica de asistencia, prevención, ayuda y consejo para el paciente. No obstante, el médico, colocado en la encrucijada anteriormente citada, teme de forma especial la hemorragia, sobre todo en pacientes con INR (International Normalized Ratio) elevado porque sus consecuencias acostumbran ser más deletéreas que las de la embolia. Es bien conocido que una elevada intensidad de anticoagulación se relaciona con un riesgo mayor de hemorragia. Diversos autores han sugerido que los valores de INR > 5 se relacionan con un incremento del riesgo de hemorragia respecto a los pacientes que están dentro del rango terapéutico¹⁻³.

Entre las cardiopatías que con mayor frecuencia condicionan el inicio del tratamiento con anticoagulantes se encuentra la fibrilación auricular (FA). Se han publicado múltiples estudios en FA no reumática para evaluar la reducción de acontecimientos tromboembólicos con medicación anticoagulante. En un metaanálisis de los cinco primeros estudios (AFASAK, BAATAF, CAFA, SPAF-I y SPINAF)⁴, la tasa anual de hemorragias mayores del grupo control no difirió significativamente respecto al grupo anticoagulado (1 frente a 1,3%, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de hemorragias severas en el metaanálisis ha sido criticada: la incidencia en AFASAK I⁵ es sorprendentemente baja cuando el rango de INR establecido era 2,8-4,2. El estudio realizado por el mismo grupo AFASAK II⁶ con rango de INR 2-3 tuvo una incidencia de hemorragias severas muy superior. Además, los estudios BAATAF⁷ y SPINAF⁸ se realizaron con un rango terapéutico de INR < 2.

La relación entre edad avanzada y un riesgo superior de hemorragias parece razonable, dado que esta

población presenta un mayor número de enfermedades concomitantes. Esta teoría está avalada por los hallazgos del estudio SPAF-II⁹, que valoró la incidencia de hemorragias en pacientes anticoagulados afectados de FA no reumática en función de la edad. Se observó que los pacientes mayores de 75 años tenían una tasa anual de hemorragias mayores significativamente superior que la de los pacientes con edad menor de 75 años (4,2 frente a 1,7%, respectivamente).

Otros estudios valoran la incidencia de hemorragias en pacientes ambulatorios tratados con anticoagulantes orales con enfermedades diversas, sean o no cardiológicas. El estudio ISCOAT¹⁰, que es multicéntrico, prospectivo e incluyó a 2.745 pacientes, objetivó una incidencia de hemorragias fatales de 0,25, mayores de 1,1 y mayores/menores de 7,6 por 100 pacientes/año. Sin embargo, existen dificultades para valorar la incidencia real de las complicaciones hemorrágicas en los diferentes estudios, entre las cuales conviene destacar las siguientes: limitaciones metodológicas, estudios realizados antes de la introducción del INR, algunos de ellos son retrospectivos y sin una cohorte bien definida y el distinto rango terapéutico entre los diferentes estudios.

Pocos trabajos han examinado la identificación de factores responsables de un valor de INR excesivamente elevado en los pacientes con cardiopatía anticoagulados, con lo cual en la actualidad persiste una controversia sobre este aspecto¹¹⁻¹³. Entre estos factores cabe destacar: edad, medicación concomitante, alcoholismo, inicio reciente de tratamiento anticoagulante y variaciones en las dosis previas.

Los objetivos del presente estudio son los siguientes: *a*) valorar la incidencia de excesiva anticoagulación (INR > 5) en pacientes con cardiopatía tratados con acenocumarol (Sintrom®) y visitados de forma ambulatoria; *b*) comparar la población de pacientes excesivamente anticoagulados con un grupo control para identificar los factores relacionados con esta sobredosificación, y *c*) observar la incidencia y el tipo de hemorragias en los pacientes mal controlados.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

El estudio es un diseño observacional prospectivo durante un período de seguimiento de 7 meses. Se inició en enero de 2000 y finalizó en julio de 2000. La población incluyó a pacientes con cardiopatía anticoagulados con acenocumarol de modo ambulatorio durante el tiempo de estudio. El servicio de cardiología de nuestro centro se encargó de administrar la pauta de tratamiento anticoagulante a 512 pacientes con cardiopatía durante el período de estudio en una unidad específica. Los pacientes que tuvieron un INR dentro del intervalo terapéutico continuaron con la misma pauta,

y se realizó un nuevo control al cabo de un mes.

El grupo de estudio o de excesiva anticoagulación incluyó a 55 pacientes que habían presentado como mínimo una determinación de INR > 5 durante el período de seguimiento. Se ha considerado este valor como punto de corte por haberse descrito en la bibliografía que a partir del valor de INR > 5 parece existir un incremento en el riesgo de hemorragia¹⁻³. El grupo control estaba formado por 49 pacientes con INR estrictamente dentro del intervalo terapéutico, según las guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología (INR = 2-3)¹⁴, durante el período de estudio. Los restantes enfermos, hasta el total de 512, no cumplía los requisitos para ser incluido en alguno de los dos grupos.

Se realizó una entrevista personal a todos los pacientes incluidos en el estudio el día que acudían a la visita de control, en la que se valoraba la evolución clínica posterior en los casos de excesiva anticoagulación hasta que el resultado del test estuviera dentro del rango terapéutico. Se recogieron los siguientes datos: edad, peso, sexo, si el paciente vivía sólo, existencia de persona que supervisase la medicación, motivo para anticoagular, ser portador de prótesis cardíaca, dosis semanal, fecha de inicio de la anticoagulación, adición o retirada de una medicación y si ésta interfería con Sintrom®, medicación concomitante (número y tipo), insuficiencia cardíaca actual, consumo de alcohol, hepatopatía, insuficiencia renal, malnutrición, enfermedad intercurrente o ingreso hospitalario en el mes previo al control, cumplimiento correcto (dosis y horario) y hemorragias o embolias en el seguimiento.

Control de la anticoagulación

La anticoagulación oral se monitorizaba con el tiempo de protrombina expresado como INR. Las tromboplastinas utilizadas en el laboratorio tenían un ISI (International Sensitivity Index) < 1,05. Los pacientes acudían al laboratorio para la determinación del INR y seguidamente se les facilitaba la pauta terapéutica de acenocumarol. Si el INR se encontraba dentro del rango terapéutico, los pacientes acudían a control al cabo de 30 días.

A todos los pacientes que siguen el control de anticoagulación de nuestro centro se les entrega un folleto explicativo de recomendaciones para el paciente que recibe tratamiento anticoagulante oral¹⁵. Esta guía incluye los fármacos que no deben ser utilizados por interferir con el tratamiento con acenocumarol y aquellos que se pueden asociar de forma segura; asimismo, se les facilita un teléfono de contacto con la unidad para resolver las dudas del paciente.

Se aconsejó a los pacientes excesivamente anticoagulados (INR > 5) que suspendieran el acenocumarol el día que acudían al control, y se les citaba al día si-

guiente para realizar un nuevo análisis. Se recomendó la administración de vitamina K oral o intravenosa según el valor de INR o las manifestaciones hemorrágicas. Se realizaron controles clínicos y analíticos periódicos hasta conseguir el rango terapéutico.

Complicaciones hemorrágicas

Se consideró hemorragia mayor aquella que requirió hospitalización o transfusión. El resto fue contabilizado como hemorragias menores, y se describió el tipo de hemorragia que presentaba el paciente.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico con el programa SPSSwin. Las variables cuantitativas se expresaron como media ± desviación estándar y las variables cualitativas, como proporciones (porcentajes). La comparación entre las dos medias se realizó con el test de la t de Student y la comparación entre proporciones, mediante el test de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis multivariado se llevó a cabo mediante análisis de regresión logística.

RESULTADOS

La población total estudiada (104 pacientes) tenía una edad media de 70,8 años (rango, 44-95 años) y las razones que motivaron el inicio de la anticoagulación fueron las siguientes: fibrilación auricular o flúter auricular en el 77% de la población (80 pacientes), aurícula izquierda dilatada y FA en el 70,2% (73 pacientes), valvulopatía mitral asociada o no a FA en el 66,5% (69 pacientes), insuficiencia cardíaca o depresión de la función ventricular asociada o no a FA en el 46,1% (48 pacientes), hipertensión arterial asociada a FA en el 39,4% (41 pacientes), prótesis mecánicas valvulares en el 34,6% (36 pacientes), cardiopatía isquémica y FA en el 21,1% (22 pacientes). La diabetes mellitus asociada a FA, el accidente cerebrovascular asociado o no a FA, la embolia arterial periférica asociada o no a FA, la tromboembolia pulmonar y la trombosis intracavitaria fueron otras causas menos frecuentes de anticoagulación (fig. 1).

Durante el período de estudio se realizaron 3.683 determinaciones de INR a los 512 pacientes que siguieron controles periódicos en nuestro centro. Se identificaron 77 tests con INR > 5, que equivalen al 2% del total de determinaciones y corresponden a 55 pacientes. El 31% de la población excesivamente anticoagulada (17 pacientes) tuvo más de un test > 5 durante el período de estudio (13 pacientes en 2 ocasiones, 3 pacientes en tres ocasiones y un paciente tuvo 4 determinaciones superiores a 5 en el seguimiento) (fig. 2).

El valor medio de INR en el grupo excesivamente

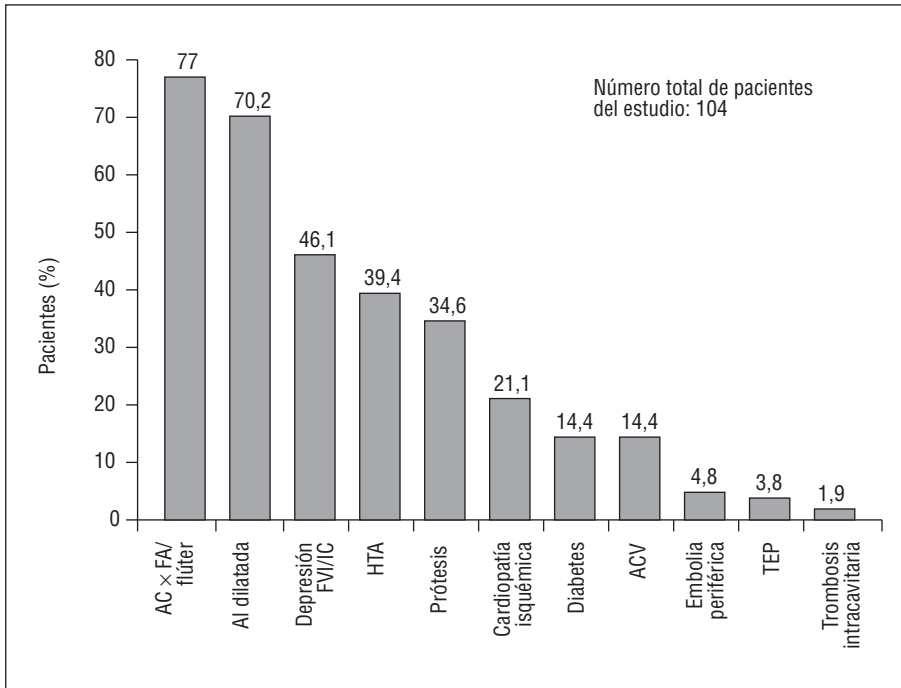


Fig. 1. Motivo de anticoagulación en la población total (grupo control + grupo excesivamente anticoagulado). FA: fibrilación auricular; AI: aurícula izquierda; FVI/IC: función ventrículo izquierdo/insuficiencia cardíaca; HTA: hipertensión arterial; C. isquémica: cardiopatía isquémica; ACV: accidente cerebrovascular; TEP: tromboembolia pulmonar.

anticoagulado fue de 5,94 (rango, 5,01-8,24). La mayoría de estos pacientes (36 enfermos, que representan el 65,5% del grupo de estudio) tenía cifras de INR entre 5 y 6 (fig. 3). Únicamente el 0,5% de los tests realizados durante todo el seguimiento presentaron un valor de INR > 6.

Las variables clínicas de cada uno de los grupos se

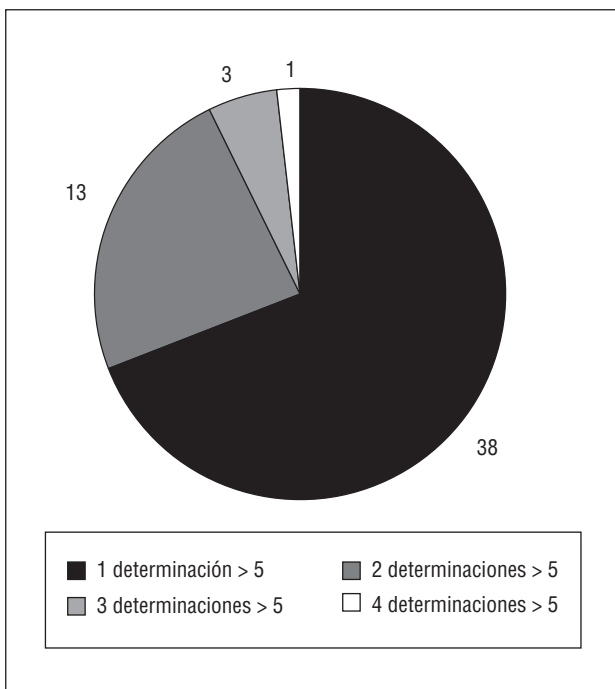


Fig. 2. Número de ocasiones en que los pacientes excesivamente anticoagulados tuvieron INR > 5.

exponen en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en las variables edad, dosis semanal de Sintrom® en mg, cifras de creatinina (mg/dl), supervisión por otra persona de la dosis prescrita, retirada de algún fármaco en los días previos o el consumo de alcohol. El grupo de pacientes excesivamente anticoagulados se caracterizaba por presentar una mayor proporción de mujeres (67,3 frente a 47%; p = 0,04), menor peso corporal (67,3 frente a 74,6 kg; p = 0,01), mayor número de fármacos prescritos (5,2 frente a 4,1; p = 0,04), mayor número de nuevos fármacos al tratamiento en el último mes (47,2 frente a 14,2%; p < 0,001) y una mayor propor-

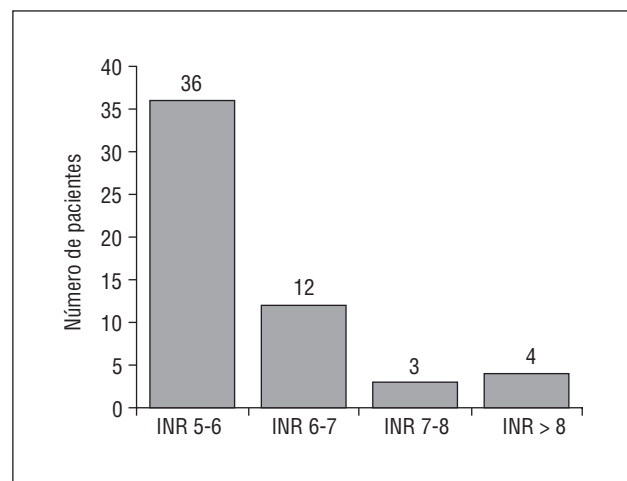


Fig 3. Distribución de los pacientes excesivamente anticoagulados según el resultado del INR.

TABLA 1. Resultados

	Grupo control (n = 49)	Grupo INR > 5 (n = 55)	p
Edad (años)	70.3	71.2	NS
Peso (kg)	74.6	67.3	0,01
Dosis semanal (mg)	14.7	14.2	NS
Creatinina (mg/dl)	1.1	1.1	NS
Número de fármacos	4.1	5.2	0,04
Vive solo, % (pacientes)	6,1 (3)	23,6 (13)	0,01
Supervisión, % (pacientes)	28,5 (14)	30,9 (17)	NS
Adición fármaco, % (pacientes)	14,2 (7)	47,2 (26)	< 0,001
Adición fármaco que interfiere, % (pacientes)	0 (0)	14,5 (8)	0,006*
Retirada fármaco, % (pacientes)	4 (2)	12,7 (7)	NS
Sexo mujer, % (pacientes)	47 (23)	67,3 (37)	0,04
Prótesis, % (pacientes)	12,2 (6)	38,1 (21)	0,03*
Ingreso reciente, % (pacientes)	2 (1)	20 (11)	0,005
Cumplimiento, % (pacientes)	100 (49)	85,4 (47)	0,006*
Alcohol, % (pacientes)	12,2 (6)	5,4 (3)	NS
Enfermedad intercurrente, % (pacientes)	10,2 (5)	49,1 (27)	< 0,001*

*Variables significativas en el análisis multivariado.

ción de los fármacos añadidos tenían interacción con acenocumarol (14,5 frente a 0%; $p = 0,006$), un mayor número de pacientes que vivían solos (23,6 frente a 6,1%; $p = 0,01$), había un mayor número de pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas (38,1 frente a 12,2%; $p = 0,03$), tenían un peor cumplimiento de la dosis de acenocumarol prescrita (85 frente a 100%; $p = 0,006$), presentaron más enfermedades intercurrentes en el último mes (49,1 frente a 10,2%; $p < 0,001$), período en el que se registró un mayor número de ingresos hospitalarios (20 frente a 2%; $p = 0,005$). El análisis multivariado identificó como variables pre-

dictoras independientes de una excesiva anticoagulación a los pacientes portadores de prótesis valvular mecánica, el mal cumplimiento de la medicación prescrita, la adición de nuevos fármacos que interferían con acenocumarol y la enfermedad intercurrente en el último mes.

Como se ha mencionado previamente, un 47,2% de los pacientes excesivamente anticoagulados (26 pacientes) recibió un mayor número de nuevos fármacos en el tratamiento durante el mes previo al control. Los grupos farmacológicos más comúnmente añadidos fueron antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. El resto de los fármacos añadidos se detalla en la figura 4.

Los pacientes con INR > 5 presentaron una incidencia significativamente mayor de hemorragias totales respecto el grupo control (21,8 frente a 4,08%; $p = 0,008$) durante todo el seguimiento (7 meses), lo que corresponde a una tasa anual de hemorragias totales del 37,6% de los pacientes en el grupo de pacientes excesivamente anticoagulados. En nuestra población, la mayoría de las hemorragias fueron menores (fig. 5). Sólo un paciente del grupo de estudio presentó una hemorragia mayor (hemorragia digestiva baja que requirió transfusión sanguínea). No se registró ningún proceso embólico.

DISCUSIÓN

Pocos estudios han intentado investigar la causa de la sobredosificación de los pacientes con tratamiento anticoagulante^{11,12,16}, y en alguno de ellos se han obtenido resultados contradictorios. La mayoría de la información publicada se refiere al uso de warfarina, y hay muy pocos estudios con acenocumarol¹⁶⁻¹⁹. El estudio ISCOAT¹⁰ incluyó a 2.745 pacientes que recibieron tratamiento anticoagulante, principalmente con

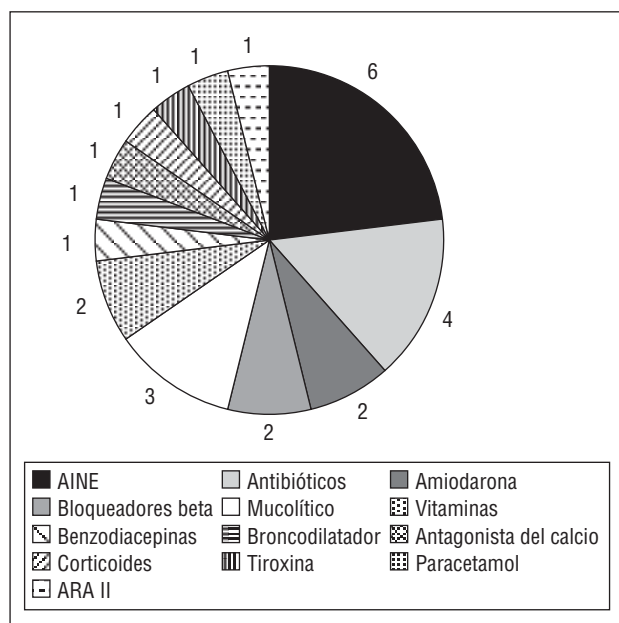


Fig. 4. Relación de los fármacos añadidos en el último mes a los pacientes excesivamente anticoagulados.

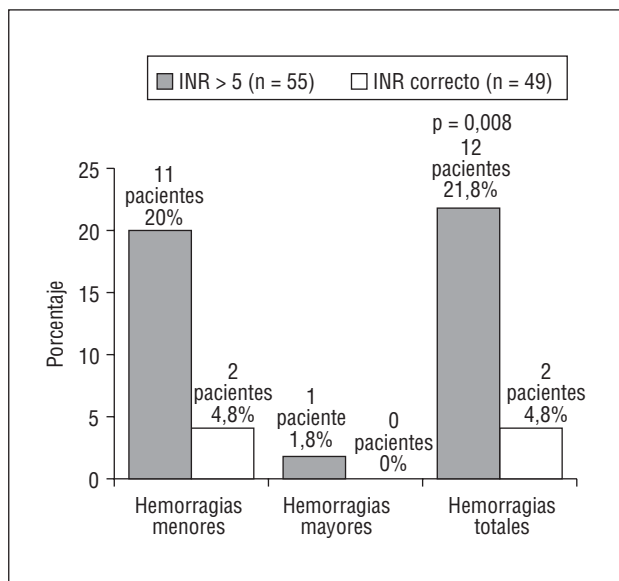


Fig. 5. Relación de fenómenos hemorrágicos en los pacientes que participan en el estudio.

warfarina (64% de los pacientes incluidos) y el resto con acenocumarol. El presente trabajo trata de identificar los factores que causaron la excesiva anticoagulación en pacientes tratados con este último fármaco. Los estudios referidos en la bibliografía sobre cohortes de pacientes anticoagulados habitualmente incluyen a enfermos afectados de cardiopatía, enfermedades vasculares o neurológicas. Nuestra serie únicamente incluyó a pacientes anticoagulados por causa cardiológica.

Factores predictores de INR elevado

Algunos autores han encontrado una mayor tendencia a presentar complicaciones hemorrágicas en pacientes ancianos^{9,20,21}, mientras que otros no consideran la edad como factor de riesgo independiente²²⁻²⁴. En nuestro estudio no hubo diferencias de edad entre los dos grupos. Otros investigadores, específicamente, encontraron que la variabilidad del control de anticoagulación en pacientes ancianos no resultaba afectada por estatus social, movilidad, agudeza visual o supervisión domiciliar de la medicación^{25,26}. En el presente trabajo, el hecho de vivir solo o la existencia de supervisión no fueron factores de riesgo independientes para una excesiva anticoagulación, aunque el factor «vivir solo» fue significativo en el análisis univariado.

El presente estudio es comparable con lo publicado en la bibliografía respecto a las interacciones farmacológicas como factor de riesgo de sobredosificación^{12,27}. Los fármacos que con mayor frecuencia se añadieron en los diversos estudios fueron los antibióticos¹². Asimismo, en nuestro trabajo, la medicación que más habitualmente se incorporó al tratamiento fueron los

antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Como se ha mencionado anteriormente, todos los pacientes reciben una guía de recomendaciones para el tratamiento con anticoagulantes orales en la que se incluyen las interacciones farmacológicas y los medicamentos que se puede utilizar de forma segura.

En ambos grupos de estudio se constató la administración de un elevado número de fármacos concomitantes, que fue de 5,2 fármacos de media en los pacientes con INR elevado y de 4,1 en el grupo control. Este hecho no sorprende, dada la edad media de la población (70,8 años), que habitualmente se asocia a pluriopatología y polimedicación. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Nosotros, al igual que otros autores^{12,28}, hemos hallado que el mal cumplimiento terapéutico (dosis u horario incorrectos) se revela como un factor mayor de inestabilidad en el control ambulatorio de pacientes anticoagulados.

La presencia de enfermedad intercurrente en el mes previo fue objetivada como factor de riesgo de sobredosificación. En el estudio de Bridgen et al¹², en el grupo de INR elevado (> 6) se identificó una posible causa de excesiva anticoagulación en 44 pacientes, fue en cuatro de ellos que una enfermedad sistémica descompensada.

Uno de los factores de riesgo identificado en el análisis multivariado fue la presencia de prótesis mecánicas valvulares. El estudio de Bridgen et al¹² también puso de manifiesto que el grupo de pacientes con INR elevado en exceso contenía significativamente más pacientes con prótesis cardíacas artificiales. En nuestro estudio, todos los pacientes portadores de prótesis cardíacas mecánicas tenían un rango de anticoagulación para un INR entre 2,5 y 3,5, mientras que en los no portadores de prótesis se aconsejaba un nivel de anticoagulación para un INR entre 2 y 3. Por tanto, dado que ser portador de prótesis va asociado a un nivel de anticoagulación mayor, creemos que el factor predictor de sobredosificación es el intervalo de INR aconsejado y no el hecho de utilizar prótesis mecánica valvular.

Nivel de excesiva anticoagulación

El nivel de INR a partir del cual existe un mayor riesgo de presentar una hemorragia es motivo de debate^{29,30}. El estudio ISCOAT¹⁰ documentó una mayor incidencia de hemorragias cuando el INR era > 4,5. Varios estudios han sugerido que hay un riesgo de hemorragia inconsistente para valores de INR < 5. Cuando el INR es > 5 parece que hay un pequeño incremento en el riesgo hemorrágico con respecto a los pacientes que están dentro del rango terapéutico¹⁻³. Éstos fueron los motivos por los que se decidió establecer el límite de INR > 5 para identificar a los pacientes

excesivamente anticoagulados.

La mayoría de estos enfermos presentaba INR entre 5 y 6 (65% de los pacientes). La incidencia global de sobredosificación fue del 2% de todos los tests, y solamente el 0,5% de los tests durante el seguimiento fue > 6. Estos datos no difieren excesivamente del estudio de Brigden et al¹², en el que se audita la frecuencia de la excesiva anticoagulación (INR > 6) en un elevado número de tests (29.000), que resultó del 0,2%.

Incidencia de hemorragias

La incidencia global de hemorragias totales (mayores y menores) en pacientes con INR > 5 en nuestro estudio fue de 21,8%, cifra dos veces superior a la descrita por Brigden et al¹² en pacientes con INR > 6 (10,7%). Debemos tener en cuenta que este último estudio es una revisión, por lo que es posible que se haya infravalorado las hemorragias menores. Nosotros realizábamos una entrevista personal al paciente cuando acudía al control de Sintrom® y se le interrogaba específicamente para identificar la presencia de hemorragias menores (epistaxis, gingivorragias, etc.). En nuestro estudio encontramos una tasa anual de hemorragias totales del 37,6% de los pacientes en el grupo de excesiva anticoagulación (INR > 5). En el estudio ISCOAT¹⁰, cuando analizamos la tasa de hemorragias en pacientes con INR entre 4,5 y 7, observamos que es del 40,5% de los pacientes, incidencia similar a la encontrada en nuestro estudio.

Limitaciones del estudio

Una de las limitaciones de nuestro trabajo reside en el criterio de inclusión de los pacientes del grupo control. Se consideró como pacientes control a aquellos en quienes los valores de INR estuvieron estrictamente dentro del intervalo terapéutico aconsejado durante todo el estudio y en los 3 meses previos a la inclusión. Así, fueron excluidos los pacientes que habían iniciado de manera reciente la anticoagulación oral y, de este modo, uno de los factores predictores de excesiva anticoagulación descrito en la bibliografía, como es el inicio reciente de tratamiento, no pudo ser analizado en nuestro estudio.

Las múltiples variaciones en la dosificación de la anticoagulación han sido implicadas como un riesgo significativo de control inestable y hemorragias asociadas^{12,22}. Por la misma razón antes mencionada en cuanto a la inclusión de pacientes en el grupo control, no ha podido analizarse este factor.

CONCLUSIONES

En nuestra población de pacientes con cardiopatía que reciben tratamiento con acenocumarol controlados ambulatoriamente se observa una tasa de excesiva anticoagulación aceptable, que no difiere de la publicada

en la bibliografía.

Los pacientes con INR > 5 presentaron una incidencia significativamente mayor de hemorragias totales respecto al grupo control, que en su mayoría fueron hemorragias menores. Sólo un paciente presentó una hemorragia mayor.

Debe tenerse especial precaución cuando se realice tratamiento anticoagulante a pacientes portadores de prótesis mecánicas, a los que se añadan nuevos fármacos que interfieran con acenocumarol, aquellos que hayan presentado enfermedad intercurrente en el último mes y cuando se sospeche que no hay un correcto cumplimiento de la medicación prescrita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:1-7.
2. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990;323:1505-11.
3. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995;333:5-10.
4. Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-57.
5. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-9.
6. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study, Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Arch Intern Med* 1999;159:1322-8.
7. Kistler JP, Singer DE, Millenson MM, Bauer KA, Gress DR, Barzegar S, et al. Effect of low-intensity warfarin anticoagulation on level of activity of the hemostatic system in patients with atrial fibrillation. BAATAF Investigators. *Stroke* 1993;24:1360-5.
8. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992;327:1406-12.
9. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
10. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996;348:423-8.
11. Pindur G, Mörsdorf S, Schenk J, Kricschek B, Heinrich W, Wenzel E. The overdosed patient and bleedings with oral anticoagulation. *Semin Thromb Hemostas* 1999;25:85-8.
12. Bridgen M, Kay C, Le A, Graydon C, McLeod B. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an out-patient population. *Am J Hematol* 1998;59:22-7.
13. Shepherd AMM, Christopher LJ, Stevenson IH, Henney CR, Brown Y. A prospective study of the factors affecting anticoagu-

- lant control in a hospital out-patient clinic. *Postgrad Med J* 1978; 54:784-8.
14. Heras M, Fernández A, Gómez JA, Iriarte JA, Lidón R-M, Pérez F, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento anti-trombótico en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:801-20.
 15. Tratamiento anticoagulante oral, información para el paciente. 1.ª ed. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1998.
 16. Casais P, Sánchez Luceros A, Meschengieser S, Fondevila C, Santarelli M, Lazzari M. Bleeding risk factors in chronic oral anticoagulation with acenocumarol. *Am J Hematol* 2000;63:192-6.
 17. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, Santarelli MT, Lazzari MA. Low intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin *versus* high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:910-6.
 18. Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E, D'Ortencio O, Manzanel R, de la Fuente L, et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:427-31.
 19. Butchart EG, Lewis PA, Bethel JA, Breckenridge IM. Adjusting anticoagulation to prosthesis thrombogenicity and patient risk factors. *Circulation* 1991;84:III61-III9.
 20. Van de Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 1996;76:12-6.
 21. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997;242:497-503.
 22. Fihn SD, Mc Donnell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993;118:511-20.
 23. Gitter MJ, Jaeger TM, Petterson TM, Gersh BJ, Silverstein MD. Bleeding and thromboembolism during anticoagulant therapy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1995;70:725-33.
 24. Fihn SD, Callhan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124: 970-9.
 25. Wickramasinghe LSP, Basu SK, Bansal SK. Long-term oral anti-coagulant therapy in elderly patients. *Age Ageing* 1988;17:388-96.
 26. Gladman JR, Dolan G. Effect of age upon the induction and maintenance of anticoagulation with warfarin. *Postgrad Med J* 1995;71:153-5.
 27. Phillips WS, Smith J, Greaves M, Preston FE, Channer KS. An evaluation and improvement program for inpatient anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1997;77:283-8.
 28. Kumar S, Haigh JR, Rhodes LE, Peaker S, Davies JA, Roberts BE, et al. Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1989;62:729-32.
 29. Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L, Busey H. Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1995;108:231S-43S.
 30. British Society for Haematology. British Committee for Standards in Haematology. Haemostasis and Thrombosis Task Force. Guidelines on oral anticoagulation. 2nd ed. *J Clin Pathol* 1990; 43:177-83.