

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON WARFARINA EN PACIENTES DE LA POLICLINICA DE ANTICOAGULACION ORAL

<https://doi.org/10.35954/SM2000.22.1.4>

Q.F. Lena A., T.Lab. Luján M., T.Lab. De Lorenzi P., T.Lab. Etcheverry A.

Hospital Central de las Fuerzas Armadas

RESUMEN

PALABRAS CLAVE: *anticoagulación, warfarina, respuesta, dosis.*

El propósito del siguiente artículo es considerar algunas generalidades de la terapia con anticoagulantes orales, la importancia de la respuesta al tratamiento con warfarina en pacientes de la policlínica de anticoagulación oral, así como la presentación de un estudio realizado en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Militar con la colaboración de la policlínica de anticoagulación oral, con el objetivo de determinar la dosis promedio de warfarina necesaria para mantener un INR entre 2 y 3 en pacientes de la Policlínica de anticoagulación oral.

En cada paciente se seleccionó la dosis a la cual se estabiliza el INR entre 2 y 3, valor recomendado para obtener una adecuada anticoagulación.

Las dosis más usadas son 35 mg y 25 mg, y el 75% de los pacientes requiere dosis menores de 35 mg.

SUMMARY

KEY WORDS: *anticoagulation; warfarin; response; dose.*

The purpose of this article is to consider some general aspects of the oral anticoagulant therapy, the significance of the response to the treatment with warfarin in patients from the oral anticoagulation clinic, as well as to present a study performed by the Clinical Analysis Laboratory of the Military Hospital with the cooperation of the oral anticoagulation clinic. The purpose is to determine the average dose of warfarin required to maintain a INR between 2 and 3 in patients from the oral anticoagulation clinic.

In each patient it was selected a dose in which the INR stabilized between 2 and 3, this value was recommended in order to obtain an adequate anticoagulation.

The most used doses are 35 mg and 25 mg, and 75% of the patients require a dose below 35mg.

INTRODUCCION

Recordaremos algunos aspectos relacionados con la anticoagulación con warfarina, que nos ayudarán a entender mejor los objetivos, los resultados y muchos factores que influyen en un estudio de esta naturaleza, que involucra pacientes, fármacos y respuesta de los pacientes a un determinado fármaco.

Al abordar el tema con los fines antes mencionados surgen una serie de interrogantes en forma casi espontánea, como ser :

1. ¿cuál será la población involucrada en el estudio?
2. ¿por qué es muy importante la dosis de warfarina a administrar? y cómo se hace el control terapéutico del tratamiento con warfarina?

3. ¿por qué es difícil alcanzar un INR deseado y mantenerlo?

4. ¿cuál es la dosis promedio de warfarina para mantener un INR entre 2 y 3 ?

¿CUAL ES NUESTRA POBLACION EN ESTUDIO?

Pensemos en qué casos se indica la warfarina, para considerar las características clínicas generales de los pacientes de la población estudiada.

La warfarina se indica para proteger eficazmente la progresión o desarrollo de trombosis que puede generar embolias con consecuencias como la muerte o severa discapacidad.

La warfarina es una de las opciones farmacológicas más usadas, junto con la heparina, para compensar estados de hipercoagulabilidad a nivel de cámaras cardíacas y en el sector venoso sistémico. Allí los integrantes del sistema intrínseco de la coagulación juegan el papel principal, y la warfarina interfiere en la cascada de la coagulación.

Se indica en pacientes con fibrilación auricular, enfermedad valvular cardíaca, y en pacientes con prótesis cardíacas mecánicas, en cuyo caso se indica de manera permanente, cuando hay déficit congénito de proteínas reguladoras de la coagulación y en pacientes que han sufrido un fenómeno trombótico como trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar, que son dos manifestaciones clínicas de una misma entidad, en cuyo caso el tratamiento es heparina en fase aguda seguida de anticoagulantes orales por varios meses.

Los anticoagulantes orales intervienen en detener la propagación del trombo y acelerar su natural proceso de disolución, prevenir la complicación del TEP, ayudar a restaurar la función y anatomía venosa para prevenir la recidiva y síndrome postflebítico.

Los pacientes mayores de 70 años deben ser tratados con precaución, por presentar factores que predisponen al sangrado como la fragilidad vascular y la hipertensión arterial.

¿POR QUE ES MUY IMPORTANTE LA DOSIS DE WARFARINA A ADMINISTRAR ?

Para esto se hace necesario repasar los efectos farmacológicos de la warfarina.

El principal efecto farmacológico de los anticoagulantes orales es como antivitamina K, afectando a los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX, X, PS, PC).

Se ha descubierto que la vitamina K actúa luego de la síntesis del precursor del factor en el hígado, produciendo una modificación de la proteína a nivel posribosomal. La carboxilación consiste en la introducción de grupos carboxilos en los residuos del ácido glutámico, ubicados dentro del dominio Gla, en el extremo aminoterminal de las moléculas. Esta carboxilación les confiere carga negativa y por ello la capacidad para unirse al Ca⁺⁺, por medio del cual se unen a los fosfolípidos.

La vitamina K actúa en su forma reducida (2 metil 3 phtil 4 dihidronaphthoquinona) produciendo una hidrólisis ácida en presencia de dióxido de carbono y oxígeno. Esta reacción de carboxilación es catalizada por la carboxilasa vitamina K dependiente, que usa la secuencia propeptídica de la proteína sustrato como señal. La vitamina K reducida (K1) pasa a su forma epóxido. Una posterior reducción catalizada por la vitamina K epóxido reductasa lo convierte nuevamente en su forma original. La acción directa de los anticoagulantes orales es la inhibición de la regeneración

de la vitamina K a partir del 2-3epóxido. Esto causa un descenso en el pool funcional de la vitamina K en el hígado y por lo tanto limita la carboxilación del precursor de la proteína y también lleva a la secreción de formas anormales PIVKAS (proteínas inducidas en ausencia de vitamina K) o acarboxiladas de los factores vitamina K dependientes. Debemos mencionar que tanto la proteína C como S inhibidores fisiológicos de la coagulación, son también proteínas vitamina K dependientes, estando su acción también sujeta a la carboxilación referida.

La importancia del control adecuado de la anticoagulación se debe a las complicaciones que se pueden presentar por una anticoagulación excesiva, o la presencia de situaciones que alteren la coagulación en forma previa.

Las complicaciones más destacables son:

- La hemorragia, cuya gravedad va a depender de su intensidad y localización. Importa ver si el sangrado se debe a exceso de dosis o a otra causa .

Puede deberse a una anticoagulación excesiva, por la forma en que vimos actúa la warfarina sobre los factores de la coagulación, ingesta accidental de un fármaco que pueda potenciar el efecto de la warfarina, alteraciones del funcionamiento plaquetario por administración concomitante de salicilatos, o por la aparición de trombocitopenia intercurrente. De un 5 a un 30 % de estas son de riesgo vital si comprometen el SNC, vía respiratoria, pericardio, o tubo digestivo donde pueden adquirir gravedad dada la no contención por tejidos subyacentes. Del 70 al 90 % son menores limitándose a la piel, mucosas, aparato genital. En los episodios menores, la suspensión temporal del tratamiento o disminuir la dosis soluciona el problema. En los episodios graves puede requerirse la transfusión de plasma fresco o la administración de vitamina K.

- Pueden presentarse también reacciones cutáneas (Equimosis, erupciones vesiculares, síndrome del dedo púrpura que se atribuye a microémbolos de colesterol que se deben a desprendimientos de placas de ateroma facilitados por la anticoagulación, necrosis cutánea trombótica que se ve fundamentalmente en pacientes con déficit congénito de proteínas S o C).

En estos casos el período de inducción del tratamiento descenderá primero los factores de vida media más corta como lo son el factor VII y la PC. Dado que en estos momentos aún no han descendido los demás factores vitamina K dependientes como el II, IX y X, se produce un desbalance hacia la tendencia procoagulante pudiendo aparecer trombosis de las vénulas de piel con la consiguiente necrosis. Debido a esto, se recomienda empezar la anticoagulación oral concomitantemente con la administración de heparina por lo menos los 5 primeros días, fundamentalmente en los casos que se conoce el déficit de proteína C o S.

- Puede producir descalcificación ya que para que el osteoblasto secreta osteocalcina requiere vitamina K.
- Teratogénesis si se utiliza en los primeros meses de embarazo, dando la conocida embriopatía warfarínica con graves trastornos en el desarrollo fetal.

Como vemos los anticoagulantes orales no son tan tóxicos como se pensó en sus orígenes pero al usarlos se requiere cierta pericia en la dosificación, prestando atención a aquellos factores que pueden modificar los requerimientos diarios del fármaco.

Recordemos desde los orígenes cómo surge como agente hemorrágico. En 1939 se identificó un trébol dulce usado como alimento de vacas bishidroxycumarina o cumarol como agente hemorrágico causante de las hemorragias descritas en vacunos desde 1923 y en 1944 se sintetiza la warfarina (análogo del dicumarol), cuyo nombre proviene de las iniciales Wisconsin (titular de la patente) Alumin Research Foundation más el sufijo derivado de la cumarina.

Inicialmente se consideró muy tóxica para el hombre, usándose como veneno para roedores únicamente.

En 1951 un hombre sobrevivió a un intento de suicidio con dosis grandes y repetidas de un veneno que contenía warfarina. Esto hizo que se llevaran a cabo ensayos clínicos que establecieran la inocuidad de su uso en el hombre. La estructura del agente hemorrágico de la enfermedad del trébol dulce es la bishidroxycumarina, un derivado de la 4-hidroxycumarina. Muchas drogas anticoagulantes se han sintetizado como derivados de la 4-hidroxycumarina. Los efectos anticoagulantes de los distintos anticoagulantes orales de uso clínico sólo difieren cuantitativamente. Sin embargo hay diferencias en las propiedades farmacocinéticas y la toxicidad que hacen de la warfarina sódica (CHOICE) el anticoagulante de elección.

RESPECTO A: ¿COMO SE CONTROLA?

Dado que el tiempo de protrombina introducido por Quick en 1935 es sensible al déficit de la mayoría de los factores de la coagulación vitamina K dependientes, va a variar con la anticoagulación oral, siendo éste el método de elección para el monitoreo terapéutico. Surge el concepto de INR debido a la diferente sensibilidad de las tromboplastinas y su uso está restringido a los pacientes anticoagulados.

La tromboplastina es un extracto de fosfolípidos de diferentes tejidos humanos o animales. Puede ser preparada a partir de cerebro, pulmón o placenta.

Del origen de la tromboplastina, va a depender su sensibilidad a la disminución de los factores vitamina K dependientes. Una tromboplastina de baja sensibilidad detecta mal la caída del factor VII (cuya vida media es 6 horas), en la fase inicial del tratamiento con anticoagulantes orales, dando una falsa sensación de que aún no se ha iniciado la hipocoagulación,

conduciendo a una dosificación excesiva en el período de inducción con peligro de hemorragia.

La gran variedad de tromboplastinas de diferente sensibilidad confundía respecto al nivel óptimo terapéutico buscado con la anticoagulación oral.

Surge así el INR. Se gráfica en escala doble logarítmica los TP de por lo menos 20 plasmas normales y 60 anticoagulados, expresados en segundos para dos tromboplastinas (la tromboplastina a valorar y la referencia preparada de cerebro humano) y se estima la recta de ajuste. La pendiente expresa la sensibilidad de la tromboplastina a calibrar, en relación a la referencia usada y se llama ISI.

INR = RATIO CON TROMBOPLASTINA DE TRABAJO

En los últimos años, la ingeniería genética, ha permitido obtener drogas por métodos de recombinación de material genético, o sea unión de moléculas de ADN, para lograr nuevos conjuntos. Los objetos de la recombinación son cultivos bacterianos, cultivos de células vegetales y animales.

El factor tisular (glicoproteína de membrana) que funciona como receptor para los factores VII y VIII activado, necesarios para iniciar la coagulación por vía extrínseca, es un componente esencial de la tromboplastina tisular.

Recientemente el gen para factor tisular ha sido aislado e insertado en *Escherichia coli* y células de ovario de hamster chino. Relipidado con fosfolípidos altamente purificados el factor tisular recombinante ha sido usado como sustituto de las tromboplastinas convencionales, con la ventaja de disponibilidad ilimitada, libre de contaminación viral y fácil estandarización.

El rango terapéutico o sea los márgenes dentro de los cuales debe mantenerse el INR en una patología determinada, para una prevención eficaz sin riesgo elevado de hemorragia, varía según la enfermedad de fondo y el riesgo trombótico que ésta posea. En general se recomienda un INR entre 2 y 3 para todas las condiciones clínicas individuales excepto válvulas cardíacas para las cuales se recomienda entre 3 y 4.5. Un INR debajo del rango indicado da protección inadecuada contra tromboembolismo y por encima aumenta el riesgo de hemorragia.

Es importante un buen control de laboratorio, y educar al paciente respecto a los alimentos y medicamentos que interfieren con el tratamiento.

Los alimentos ricos en vitamina K coinciden con los ricos en ácido fólico por lo cual no es conveniente suspenderlos, pues el déficit de ácido fólico puede llevar a un aumento de homocisteína con los consiguientes riesgos de trombosis.

En general se aconseja que los pacientes consuman esos alimentos en forma constante, que no interfiera en el tratamiento.

Es interesante determinar el número de pacientes cuyo INR está dentro del rango en un período determinado y cuánto tiempo pasa un paciente con INR entre 2 y 3.

¿ POR QUE ES DIFICIL ALCANZAR UN INR DESEADO Y MANTENERLO?

Los anticoagulantes orales afectan la síntesis de proteínas vitamina K dependientes, pero carecen de efecto sobre los factores biológicamente activos. La rapidez de instauración del déficit funcional de cada uno de los factores para producir su efecto terapéutico y el tiempo que dura el efecto está en relación con

- La vida media y el nivel de actividad de los factores en circulación con el que se partía antes de iniciar la anticoagulación .

La vida media de los factores vitamina K dependientes es:
F VII 4-6 horas, F IX 30 horas , F X 48-60 horas, F II 48-70 horas.

- El uso simultáneo de otros medicamentos puede provocar variación en la acción de los anticoagulantes. Además de tratarse de enfermos cardíacos en su mayoría y de edad relativamente alta puede que sean individuos polimedicados, que sufran descompensación de su enfermedad cardíaca, que sufran enfermedades intercurrentes, que existan otras patologías (diabetes, dislipidemias, etc.)

Hay drogas que potencian la acción de los anticoagulantes orales como el allopurinol (antigotoso), amiodarona (antiarrítmico), esteroides anabólicos, clofibrato (hipolipemiente), glucagón.

La amiodarona es un excelente antiarrítmico pero se deposita hasta en la retina, siendo de muy variable liberación, lo que complica predecir la respuesta a la asociación amiodarona – warfarina.

Hay drogas que antagonizan los anticoagulantes orales como los barbitúricos, colestaramina, rifampicina, vitamina K.

Hay pacientes que se presentan resistentes a la warfarina y dando a la vez aspirina se logra vencer la resistencia.

- La cantidad de droga utilizada.
- La respuesta individual, que es muy variable (La cantidad de fármaco necesaria para alcanzar la misma hipocoagulabilidad es distinta para cada individuo, a igual rango terapéutico algunos individuos sangran con más facilidad, no todos los individuos anticoagulados mantienen el rango terapéutico con la misma uniformidad).

Las diferencias en las respuestas individuales pueden deberse a tres puntos fundamentales:

- Variaciones en la afinidad del receptor hepático.
- Variaciones en la disponibilidad de vitamina K.
- Variaciones en su unión a las proteínas del plasma.

La warfarina racémica en la circulación está casi totalmente ligada (99%) a la albúmina plasmática durante el tratamiento a largo plazo, lo cual impide en gran parte su difusión a los eritrocitos, el LCR, la orina, y la leche materna. La vida media de la warfarina administrada por vía endovenosa es de 37 horas y el volumen de distribución es el del espacio de la albúmina, 11 a 12 % del espacio corporal. En el hombre la dextrorwarfarina se metaboliza por reducción de la cadena lateral a un alcohol secundario, mientras que la levowarfarina se metaboliza por oxidación del anillo, principalmente a 7-hidroxiwarfarina. Estos productos metabólicos inactivos se conjugan en parte con ácido glucurónico, sufren circulación intrahepática y se excretan por la orina y las heces.

El efecto terapéutico se demora de 8 a 10 horas después de la administración oral de la warfarina. Por esta latencia de acción generalmente se superpone la warfarina a la heparina durante dos o tres días cuando se debe sustituir al fármaco inyectable.

De igual modo el efecto anticoagulante tarda en revertir de dos a tres días desde que cesa la administración del medicamento.

La warfarina tiene una excelente biodisponibilidad. Esto más la ventaja de su administración por vía oral la ha hecho el anticoagulante de preferencia.

La warfarina sódica se absorbe rápida y totalmente. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan una hora después de la administración. La biodisponibilidad de warfarina potásica en el hombre es mucho menor que la de la warfarina sódica.

¿QUE DOSIS ADMINISTRAR?

El objetivo de este estudio es determinar la dosis más frecuentemente usada de warfarina para mantener un INR entre 2 y 3.

MATERIALES Y METODOS

Se trabajó con plasma citratado de 67 pacientes, 23 de sexo femenino y 44 de sexo masculino, con edades entre 27 y 89 años, de la policlínica de anticoagulación, que reciben warfarina, y que no reciben medicación que potencie o antagonice su acción. Se determinó tiempo de protrombina e INR en un coagulómetro ACL 3000, considerando la dosis semanal de warfarina, correspondiente a cada determinación para cada uno de los sucesivos controles que se realizaron. En cada paciente se consideró la dosis a la cual se estabiliza el INR entre 2

y 3, valor recomendado para obtener una adecuada anticoagulación .

RESULTADOS

La distribución según la dosis no es normal.
(Shapiro Wilk test P = 0.034).

Rango = 9 a 58 mg. Media = 30 mg.
DE = 5,05 Mediana =29 mg.

Percentil 25 = 25 mg. Percentil 75 = 35 mg.

El histograma de dosis es bimodal.

Modo 1 = 35 mg. Modo 2 = 25 mg.

CONCLUSIONES

Las dosis más usadas son 35 mg y 25 mg, y el 75 % de los pacientes requiere dosis menores de 35 mg .

BIBLIOGRAFIA

Kordich, Sánchez Avalos. Manual de Hemostasis y Trombosis (Grupo CLAHT). 2ª Ed. Argentina, 1990.

Poller I, Thomson. Thrombosis and its management, 1998.

Reussi, Altman. La terapéutica anticoagulante, 1998.

Agradecimientos
Dr. Pouso J., Dra. Pérez M..

