

Comparación de dosis fija *versus* de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos

Ricardo Chávez-Torres,¹ César I Elizalde-Barrera,² Zoraya Barragán-Jiménez,³ Saúl Huerta-Ramírez²

RESUMEN

Antecedentes: la incidencia anual de trombosis venosa profunda es de 0.1% y se incrementa a 1% en individuos mayores de 60 años. La recurrencia anual de esta enfermedad es de 5 a 10%, y es de origen multifactorial. El tratamiento ideal con acenocumarina debe llevar a una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos; sin embargo, aún no existe un régimen establecido para alcanzar esta meta ni para disminuir el riesgo de sangrado.

Objetivo: determinar la dosis más efectiva y segura de acenocumarina para una meta de una razón normalizada internacional entre 2 y 3 segundos que disminuya el riesgo de sangrado en pacientes con trombosis venosa profunda.

Material y método: ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple para el que se determinó una muestra de 55 pacientes con diagnóstico clínico y por ultrasonido doppler de trombosis venosa profunda. Con previo consentimiento informado se asignaron aleatoriamente a dos grupos de estudio. El grupo 1 recibió dosis fija de 4 mg de acenocumarina durante cinco días (28 pacientes), el grupo 2 recibió dosis decreciente de 8, 6, 4, 4, 2 mg, respectivamente, durante cinco días (27 pacientes). Se midieron las concentraciones séricas de: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, albúmina, tiempo de protrombina y de tromboplastina y una razón normalizada internacional basal y al término del tratamiento. Para la comparación de variables entre ambos grupos se utilizó χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas; t de Student y U Mann Whitney para las numéricas. Se consideró p significativa al valor menor de 0.05 y para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico de STATA.

Resultados: la muestra se integró con 34 mujeres y 21 hombres, con edad promedio de 55 ± 11 años; 13 eran diabéticos, 32 hipertensos, 19 con tabaquismo, 10 con etilismo y 45 con obesidad. Las concentraciones de albúmina del grupo 1 fueron de 3.6 y del grupo 2 de 3.4 ($p = 0.016$). El valor final del TP en el grupo 1 fue 30 y en el grupo 2 de 40.3 ($p = 0.042$), la razón normalizada internacional final del grupo 1 fue 2.7 ± 0.08 y del grupo 2 de 4.5 ± 0.21 ($p = 0.001$). En el grupo 1 se obtuvo que 20 llegaron a la meta de anticoagulación; en el grupo 2 sólo tres pacientes cumplieron con la meta ($p = 0.001$). Seis pacientes del grupo 2 tuvieron sangrado, y en el 1 ninguno ($p = 0.008$).

Conclusiones: los pacientes tratados con dosis fija de acenocumarina llegaron a la meta de razón normalizada internacional con menor riesgo de sangrado. Las concentraciones de albúmina parecen afectar la meta de anticoagulación.

Palabras clave: acenocumarina, trombosis venosa profunda, razón normalizada internacional, INR.

ABSTRACT

Background: The annual incidence of deep vein thrombosis is 0.1% and increases to 1% over Age 60. Recurrence of the disease per year is 5 to 10%, and is multifactorial in origin. The ideal treatment should bring acenocoumarin INR between 2 and 3 seconds, even though there is a scheme set up to achieve this goal and to decrease the risk of bleeding.

Objective: to determine the most effective dose and for sure acenocoumarin goal INR between 2 and 3 seconds and lower the risk of bleeding in patients with deep vein thrombosis.

Material and Methods: We identified a sample of 55 patients with clinical and Doppler Ultrasound for Deep Vein Thrombosis. With informed consent were randomized into two study groups, group 1 received fixed doses of 4mg acenocoumarin for 5 days (28 patients), group 2 received decreasing doses respectively 8,6,4,4,2 mg for 5 days (27 patients). Serum levels of Hemoglobin, Hematocrit, Platelet count, Albumin, Prothrombin Time (PT), Thromboplastin Time (PTT) and INR at baseline and at the end of treatment. Statistical analysis for comparison of variables between groups was used chi square and Fisher exact test for dichotomous variables, t-student and Mann Whitney U for numerical data. The feel is significant $p < 0.05$ and used the STATA statistical program for data analysis.

Results: Of the total sample, 34 were women and 21 men, mean age was 55 ± 11 years, 13 were diabetics, 32 hypertensive, 19 with smoking, 10 with alcoholism and 45 obese. Albumin levels in group 1 were 3.6 and 3.4 in group 2 ($p = 0.016$). The final value of TP in-group 1 was 30 and in-group 2 of 40.3 ($p = 0.042$), INR level end of group 1 was 2.7 ± 0.08 and group 2 of 4.5 ± 0.21 ($p = 0.001$). In group 1 was obtained which 20 reached the goal of anticoagulation, group 2 only 3 met the goal ($p = 0.001$). It was observed that the group 2 had bleeding 6 patients, while group 1 not present ($p = 0.008$)

Conclusions: Patients treated with fixed dose of acenocoumarin reached the target INR with less risk of bleeding. Albumin levels seem to affect the goal of anticoagulation.

Key words: acenocoumarin, deep vein thrombosis, INR

El tratamiento farmacológico de las enfermedades trombóticas lo establecieron Jay McLean, William Henry Howell y Emmett Holt, que fueron quienes aislaron por primera vez a la heparina; sin embargo, fue Gordon Murray, en 1936, quien por primera vez la indicó en el tratamiento de la trombosis postquirúrgica.¹ La incidencia anual de trombosis venosa profunda es de 0.1% y se incrementa en personas de edad avanzada incluso a 1%. El primer evento de trombosis profunda es similar en hombres y mujeres de la misma edad; sin embargo, el riesgo se incrementa en mujeres embarazadas y en las que reciben tratamiento hormonal; en mujeres de mayor edad este riesgo disminuye en relación con el que prevalece en el hombre. Esta enfermedad tiene una recurrencia anual de 5 a 10% y el riesgo de recurrencia es cuatro veces mayor en varones que en mujeres de las mismas edades, y también mayor si ha habido cuadros previos.^{6,8,10,13}

En la patogénesis de la trombosis intervienen tres factores, descritos por Virchow: 1) daño en la pared de los vasos, secundario a una estasis venosa e hipercoagulabilidad, este daño endotelial de las paredes de las venas inhibe la coagulación por lo que inicia una fibrinólisis de forma local, 2) estasis venosa debida a la inmovilización u obstrucción venosa que inhibe el paso y 3) dilución de los factores activados de la coagulación. Su origen es multifactorial y resulta de la combinación de varios factores: adquiridos como la cirugía para el reemplazo de cadera o rodilla, cirugía de fractura de cadera, cáncer, traumatismos, lesión espinal, infecciones agudas, viajes prolongados, sedentarismo, períodos prolongados de reposo debido a ocupaciones que lo demandan, edad avanzada que aumenta el riesgo después de los 40 años

de edad y anticuerpos antifosfolípidicos. Los factores de riesgo genéticos son: deficiencia de proteína C, proteína S y antitrombina III y déficit de factor V de Leiden que causa resistencia a la proteína C; estos factores se estudian, predominantemente, en episodios de trombosis en pacientes jóvenes, o con un origen del trombo inusual y episodios trombóticos recurrentes. El origen de los trombos se ubica, anatómicamente, en los senos de las venas profundas de los músculos de las pantorrillas, casi siempre como reacción de un traumatismo o intervención quirúrgica. El riesgo de embolismo pulmonar con trombosis venosa proximal llega a ser incluso de 50%, y casi todos los trombos fatales son de origen proximal.^{6,8,9,10,12,13}

El diagnóstico se establece con base en la historia clínica completa y examen físico de las extremidades; en éstas debe apreciarse la temperatura, coloración, dolor, medir la circunferencia y provocar, por medio de la dorsiflexión del pie, dolor a nivel tibial posterior, conocido como signo de Homans. Los estudios de gabinete son importantes y el patrón de referencia es la venografía contrastada, con sensibilidad y especificidad de 100%; lamentablemente no se recurre mucho a ella porque requiere la administración de un medio de contraste e introducción de un catéter.

Otro método diagnóstico utilizado es el ultrasonido, que no es invasivo y tiene alta especificidad (96%) y sensibilidad (95%). Con la ayuda del doppler color se consiguen mejores diagnósticos porque no comprime las venas femoral y poplítea. Su sensibilidad es mayor cuando el estudio se repite a los 5 a 7 días después del evento porque se identifican incluso 2% de los trombos que no habían sido aparentes en el primer estudio.^{6,8,9,12}

Al llevar al paciente a una razón normalizada internacional (INR) de 1.9, la sensibilidad es mayor que si se le lleva a un INR de 2.5; sin embargo, al llevar al paciente a un INR más alto, el riesgo de sangrado es mayor. Al valorar el riesgo-beneficio de llevar al paciente a una INR de 2.5 será evidente que el objetivo ideal, al menos durante tres meses, es prevenir la recurrencia de trombosis venosa profunda.³ Para determinar la duración del tratamiento es menester considerar los factores de riesgo y las comorbilidades; a los pacientes con riesgos modificables se recomienda que el tratamiento dure, al menos, tres meses; en los pacientes con trombosis venosa profunda idiopática, o con riesgos permanentes no modificables, conviene prolongar la anticoagulación, al menos seis meses.^{2,3,5,8,9,13} El riesgo de evolución y recurrencia disminuye tan pronto

¹ Residente de Medicina Interna. Hospital General de Ticomán, SSDF.

² Médico Internista. Hospital General de Ticomán, SSDF.

³ Médico Internista. Hospital General Rubén Leñero, SSDF.

Correspondencia: Dr. Ricardo Chávez Torres. Calle Plan de San Luis s/n, colonia Ticomán, México DF. Correo electrónico: rick_siberian@hotmail.com

Recibido: 3 de octubre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Chávez-Torres R, Elizalde-Barrera CI, Barragán-Jiménez Z, Huerta-Ramírez S. Comparación de dosis fija versus de reducción de acenocumarina en pacientes con trombosis venosa profunda para alcanzar un INR entre 2 y 3. Med Int Mex 2013;29:135-141.

como el coágulo se disuelve o cuando el endotelio lesionado es cubierto nuevamente; por esto algunos autores recomiendan una meta de razón normalizada internacional más baja entre 1.5 a 2 durante 3 a 12 meses.⁵ El riesgo de recurrencia de trombosis está influido por su localización anatómica y la extensión del trombo, por eso algunos factores de riesgo son o no modificables.^{2,3} Este mismo riesgo no difiere si la terapia antitrombótica se dio 6,12 a 24 meses; sin embargo, éste sí ha influido en cuanto al riesgo de sangrado; aumenta conforme más tiempo dura el tratamiento.^{2,3,4,8}

El riesgo de evolución y recurrencia se monitoriza por medio de las cifras del dímero D; sus valores anormales sugieren la continuación del tratamiento antitrombótico hasta restablecer las cifras normales. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con cifras anormales de dímero D luego de descontinuar el anticoagulante tuvieron mayor recurrencia de trombosis, en comparación con los que tenían cifras de dímero D en valores normales y habían descontinuado el tratamiento.^{4,6} Las heparinas de bajo peso molecular tienen el mismo efecto que las heparinas no fraccionadas para prevenir la recurrencia de trombosis venosa profunda. Este tipo de heparinas se une de manera menos específica, tienen mejor biodisponibilidad y respuesta más predecible que las heparinas no fraccionadas y, generalmente, no se necesita monitorización.^{3, 8, 9,11,15}

Las cumarinas antagonistas de la vitamina K se han indicado como tratamiento anticoagulante durante más de 60 años, su efectividad está ampliamente demostrada. En múltiples ensayos clínicos ha quedado de manifiesto su utilidad en la prevención primaria y secundaria de trombosis venosa profunda, émbolos en pacientes con válvula cardiaca protésica o fibrilación auricular, así como en la profilaxis post-émbolos cardiacos en infartos de miocardio. El mecanismo de acción de las cumarinas es la interferencia en el ciclo de conversión de la vitamina K y su epóxido, mediante la modulación de la carboxilación de los residuos de glutamato en las regiones N terminal de las proteínas dependientes de la vitamina K. Los factores dependientes de esta vitamina son el II, VII, IV y X que necesitan la carboxilación para poder ejercer su efecto procoagulante. El tratamiento con vitamina K resulta en una producción hepática parcial de proteínas carboxiladas y descarboxiladas con una reducida actividad coagulante. La carboxilación se requiere para la acción dependiente de calcio y en proteínas que promueven la

unión de cofactores sobre las superficies de fosfolípidos. Además, los inhibidores de esta carboxilación regulan las proteínas anticoagulantes C y S. Debido a esto, los efectos anticoagulantes pueden verse afectados por dosis mínimas de vitamina K (fitometadiona).^{2,11,14,15}

La warfarina es uno de los inhibidores de la vitamina K más comunes en uso clínico; es una mezcla racémica de dos isómeros activos: R y S enantiómeros. Es muy soluble en agua, se absorbe rápidamente en el tubo gastrointestinal y posee alta biodisponibilidad. Las concentraciones máximas en sangre las alcanza alrededor de 90 minutos después de su administración oral, circula en la sangre unida a proteínas plasmáticas, principalmente albúmina, y se acumula en el hígado donde dos enantiómeros la metabolizan primero por la enzima citocromo P y luego por el citocromo P450. Los factores genéticos y ambientales modifican la relación entre la dosis de warfarina y la respuesta.^{11,14,15} Para tener un efecto óptimo deseado se propone el inicio de la terapia con 15 mg al día hasta alcanzar las concentraciones deseadas de INR; sin embargo, en pacientes con alto riesgo de sangrado se recomienda iniciar sólo con 5 mg al día. El acenocumarol, un isómero óptico derivado de la warfarina, tiene una vida media de nueve horas, se metaboliza en el hígado por las enzimas citocromo P2C9 y P2C19.^{11,14} Para monitorear la intensidad de la anticoagulación se requiere conocer el tiempo de protrombina o TP, porque responde a la reducción de tres de los cuatro factores dependientes de la vitamina K. Durante los primeros días el TP refleja la reducción principal del factor VII cuya vida media es de aproximadamente seis horas; después, la reducción de los factores X y II contribuye a la prolongación del TP. Para realizar esta medición, dese el año 1982 se estandarizó que por medio del INR se obtienen los valores necesarios para llevar su control, esto es por medio de la conversión de TP a INR por la siguiente fórmula:

$$\text{INR} = \text{TP paciente}/\text{TP normal}^{11, 14}$$

De acuerdo con diversos estudios, la razón normalizada internacional (INR) ideal en pacientes con trombosis venosa profunda es entre 2 y 3 segundos. La administración de acenocumarina o warfarina tiene un efecto inicial luego de 2 a 3 días de haberla administrado, dependiendo de la dosis. El efecto antitrombótico ocurre varios días después, por lo que se recomienda dar heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada de forma concomitante

mientras se alcanza el INR deseado.^{3,8,11} Existen diversos estudios que mencionan la dosis inicial con acenocumarina de 10 mg y otros con 5 mg. En los primeros se observó que el INR se alcanzó en menor tiempo, aunque el riesgo de sangrado fue relativamente mayor en esos pacientes; sigue en discusión la dosis inicial.⁸ Algunos pacientes pueden hacer su propio monitoreo con instrumentos portátiles que miden el tiempo de protrombina y ajustar, ellos mismos, la dosis de medicamento. En un estudio se observó que hubo disminución de 0.9% en hemorragias mayores en los pacientes que se automonitorizaban en comparación con los que asistían a monitoreo a una clínica.^{2,3,5}

En diferentes estudios de cohorte, la incidencia anual de hemorragia varía de 1.2 a 7 episodios por cada 100 pacientes. Las hemorragias menores son las que no tienen consecuencias en costos para el hospital, y la incidencia anual de esos sangrados es de 2 a 24 episodios por cada 100 pacientes. El riesgo de hemorragia se relaciona con la intensidad de la anticoagulación, con aumento en la duración del tratamiento; el riesgo de hemorragia mayor se incrementa de manera acumulativa. El riesgo de mayor sangrado es durante el primer mes de iniciada la terapia y disminuye gradualmente; al inicio, el tiempo de protrombina fluctúa más. Otros predictores de hemorragia son: el pobre control del grado de anticoagulación, enfermedad periférica vascular, enfermedad cerebrovascular, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, cáncer, sangrado gastrointestinal y edad avanzada.^{3,10,11,14} Luego del inicio de la terapia las hemorragias suelen aparecer en sitios anatómicos previamente lesionados. Para la prevención de la trombosis venosa profunda existen terapias no farmacológicas, como la deambulación, realización de ejercicios con los pies, uso de medias compresivas y aparatos compresores neumáticos; en diversos estudios estas medidas han demostrado reducir en 50% la incidencia de este evento.⁷

El riesgo de trombosis venosa profunda se incrementa con la edad, y se afectan más los hombres que las mujeres; sin embargo, las mujeres embarazadas o las que toman anticonceptivos tienen mayor riesgo que los hombres de la misma edad. El tratamiento de esta afección se inicia con cumarínicos (acenocumarina) y se sugiere mantener un INR entre 2 y 3 para tener un adecuado control de la enfermedad y así evitar la trombosis y el sangrado; sin embargo, aún no se ha establecido un régimen de inicio para el tratamiento porque se han hecho diversos ensayos

con diferentes dosis, con el fin de llevar al paciente al INR deseado en el menor tiempo posible, con el menor riesgo de sangrado; por este motivo se pretende comparar y, de ser posible, establecer un régimen estándar. Los objetivos de este estudio son: comparar la acenocumarina en dosis fija de 4 mg durante cinco días *versus* acenocumarina en dosis de reducción (8, 6, 4, 4 y 2 mg) durante cinco días; establecer una dosis estándar para pacientes con trombosis venosa profunda en comparación con dos esquemas diferentes de acenocumarina y disminuir el riesgo de sangrado con acenocumarina, para alcanzar un INR óptimo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple para el que se determinó una muestra de 55 pacientes con diagnóstico clínico y por ultrasonido doppler de trombosis venosa profunda, con criterios clínicos de: dolor, aumento de volumen y temperatura, signo de Homans positivo. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado y el comité de ética del Hospital General de Ticomán aceptó que se efectuara el estudio. Los pacientes se dividieron en dos grupos, de forma aleatoria. El grupo 1 recibió acenocumarina 4 mg durante cinco días, el grupo 2 acenocumarina 8 mg, 6 mg, 4 mg, 2 mg, 2 mg. Se midieron las concentraciones séricas basales de tiempos de coagulación (TP, TTP, INR), biometría hemática y albúmina, y al término del tratamiento se determinaron nuevamente los tiempos de coagulación, sangrado, meta del INR y el efecto anticoagulante.

Se analizaron las características demográficas y en cada grupo se determinó si padecían: diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, etilismo y obesidad. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con datos clínicos de trombosis venosa profunda diagnosticados por ultrasonido doppler y clínicamente (dolor, aumento de volumen y temperatura, signo de Homans positivo), edad mayor de 18 años, tolerancia a la vía oral, aceptación del estudio por medio de la hoja de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: sangrado activo o reciente en el último mes en cualquier sitio, concentraciones de plaquetas menores de 100,000, conocimiento de trastornos hemorrágicos previos, hepatopatía conocida o demostrada durante el estudio, alergia a la acenocumarina. Criterios de interrupción: INR mayor de 8 segundos, hemorragia en cualquier sitio.

Análisis estadístico: para la comparación de variables entre ambos grupos de estudio se utilizó χ^2 y prueba exacta de Fisher para las variables dicotómicas; para las variables numéricas se utilizó la t de Student y la U de Mann Whitney, se considero significativa una $p < 0.05$. Para determinar el efecto que las diferentes variables se realizó análisis multivariado mediante regresión logística. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico STATA.

RESULTADOS

Del total de la muestra de 55 pacientes, 21 eran hombres (38%) y 34 mujeres (62%) (Cuadro 1). La de edad fue de 55 ± 11 años con edad mínima de 28 y máxima de 82 años (Cuadro 1a). En el grupo 1, siete pacientes tenían diabetes mellitus (25%) y en el grupo 2, seis individuos (22%). Se detectó hipertensión en 16 pacientes del grupo 1 (57%) y en 16 (59%) del grupo 2. En el grupo 1 seis pacientes (21%) tenían tabaquismo positivo y 13 (48%) en el grupo 2. El etilismo fue positivo en tres pacientes del grupo 1 (11%) mientras que el grupo 2 siete (26%); se encontraron 23 pacientes obesos del primer grupo (82%) y 22 del grupo 2 (81%) (Cuadro 1). La mediana de hemog-

lobina del grupo 1 fue de 13 g y la del grupo 2 de 13.9 g. La mediana de hematocrito en el grupo 1 fue de 39%; en el grupo 2 se obtuvo una mediana de 41.2%. La mediana de plaquetas del grupo 1 fue de 203 mL y la grupo 2 de 202 mL. El tiempo de protrombina inicial en el grupo 1 fue de 10 segundos y en el grupo 2 de 32.9 segundos. El tiempo de tromboplastina inicial en el grupo 1, fue de 30.6 segundos y en el grupo 2 de 32.9 segundos.

La mediana de INR inicial del grupo 1 fue 0.98 segundos y la del grupo 2 de 1.0. El valor de la mediana de albúmina del grupo 1 fue de 3.6 g/dL y en el grupo 2 de 3.4 g/dL con una $p=0.016$ (Cuadro 1a). El tiempo de protrombina final en el grupo de 1 fue de 30 segundos y en el grupo 2 de 40.3 segundos ($p=0.042$). El tiempo de trombo plastina final en el grupo 1 fue de 40.1 segundos y en el grupo 2 de 40.5 segundos. El nivel de INR final en el grupo 1 fue de 2.7 segundos y en el grupo 2 de 4.5 segundos ($p=0.001$). Del total de 55 pacientes, 6 (11%) tuvieron sangrado y 49 (89%) no. En el grupo 1 ningún paciente tuvo sangrado y en el grupo 2 lo tuvieron seis (22%) ($p=0.008$). Del total de pacientes, 23 (42%) lograron la meta de anticoagulación, mientras que 32 pacientes (58%) no la lograron. Del grupo 1, 20 pacientes (72%) consiguieron la meta de anticoagulación y ocho pacientes (28%) no la lograron. Del grupo 2 sólo tres pacientes (11%)

Cuadro 1. Características de los grupos (variables dicotómicas)

Variable	Acenocumarina dosis Fija	Acenocumarina dosis reducción	Valor de p
Sexo (n) (%)			
Hombres	11 (39)	10 (37)	0.864
Mujeres	17 (61)	17 (63)	
DM (n) (%)			
con	7 (25)	6 (22)	0.808
sin	21 (75)	21 (73)	
HAS (n) (%)			
con	16 (57)	16 (59)	0.874
sin	12 (43)	11 (41)	
Tabaquismo (n) (%)			
Fumán	6 (21)	13 (48)	0.037
No fumán	22 (79)	14 (52)	
Etilismo (n) (%)			
Positivo	3 (11)	7 (26)	0.133
Ausente	25 (89)	20 (74)	
Obesidad (n) (%)			
Presente	23 (82)	22 (81)	0.949
Ausente	5 (18)	5 (19)	

Cuadro 1a. Características de los grupos (variables numéricas)

Variable	Acenocumarina dosis Fija	Acenocumarina dosis reducción	Valor de p
Edad (x) (DE)	57 ± 12	53 ± 10	0.203
Hb (mediana) (p25-75)	13 (12.6-13.8)	13.9 (12-15)	0.115
Hto (mediana) (p25-75)	39 (37.7- 40.9)	41.2 (38.2-45.3)	0.180
Plaquetas (mediana) (p25-75)	203 (184-280.5)	202 (173-288)	0.781
	3.6 (3.45-3.75)	3.4 (3-3.6)	0.016
Albúmina (mediana) (p25-75)			
	10 (9-12.4)	10.9 (9.6-15.9)	0.237
TP inicial (mediana) (p25-75)		30.6 (25.4-34.8)	32.9 (26.4-34.6)
			0.225
TTP inicial (mediana) (p25-75)	0.98 (0.91-1)	(0.98-1.19)	0.114
INR inicial (mediana) (p25-75)			

lograron la meta y 24 (89%) no la alcanzaron ($p=0.001$). En el grupo 1 hubo siete pacientes que se subanticoagularon (25%), 19 alcanzaron la meta de coagulación (68%) y dos se sobreanticoagularon (7%). En el grupo 2 hubo un paciente con subanticoagulación (4%), tres alcanzaron la meta de coagulación (11%) y 23 (85%) se sobreanticoagularon ($p=0.001$).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue: exponer un esquema de acenocumarina para anticoagular con acenocumarina a pacientes con trombosis venosa profunda, que tuviera menor riesgo de sangrado y que se obtuviera una meta de INR entre 2 y 3 segundos. Esto se obtuvo mediante el esquema de dosis fija de acenocumarina de 4 mg diarios durante cinco días; sin embargo, la cantidad de pacientes con subanticoagulación fue mayor que con el esquema con dosis de reducción, pero el número de pacientes sobreanticoagulados y que sangraron fue mayor en este último grupo. De acuerdo con la bibliografía, no hay un esquema establecido para anticoagular a este tipo de pacientes porque muchos autores recomiendan iniciar el tratamiento incluso con 14 mg de acenocumarina e ir ajustando, de acuerdo con el valor de INR obtenido hasta llegar a la meta. Todos los investigadores concuerdan que hay mayor riesgo de sangrado; otros autores recomiendan iniciar con 10 mg y otros con 6 mg, por lo que de acuerdo

con los resultados de este estudio se sugiere conservar un esquema con dosis fija de acenocumarina de 4 mg. En el grupo 2 hubo más pacientes fumadores que en el grupo 1. Al analizar la muestra los pacientes se dividieron en dos grupos con tabaquismo y no tabaquismo; se analizó el éxito con la anticoagulación y no anticoagulación, y no se encontraron diferencias ($p=0.263$) entre estos grupos. Esto significa que el tabaquismo pudo haber interactuado con el grupo 2 y ser factor en el fracaso en la anticoagulación, pero no es un factor determinante. Los pacientes del grupo 2 tuvieron concentraciones de albúmina más bajas que los del grupo 1, lo que pudiera influir en las concentraciones de INR obtenidas.

Cuando se comparó el éxito de anticoagulación alcanzado entre los pacientes con albúmina baja contra los pacientes con albúmina normal, el éxito se alcanzó con más frecuencia en estos últimos $p=0.001$. Todo orienta a que la albúmina pudo haber sido un factor confusor importante en nuestros resultados. El efecto del fracaso en la anticoagulación en los pacientes del grupo 2 pudiera deberse más a la hipoalbuminemia que al esquema anticoagulante en sí. De hecho, ningún paciente con albúmina menor de 3.5 g alcanzó límites exitosos de anticoagulación. Harían falta mayores estudios para homogeneizar la muestra y que no haya diferencias en las concentraciones de albúmina y determinar si éstas fueron las que determinaron la falta de anticoagulación en algunos pacientes del estudio.

Cuadro 2. Variables de desenlace

Variable	Acenocumarina dosis fija	Acenocumarina dosis reducción	Valor de p
TP final (mediana) (p25-75)	30 (26.1-32)	40.3 (26.4-58)	0.042
TTP final (mediana) (p25-75)	40.1 (39.8-40.6)	40.5 (37.8-41.2)	0.872
INR final (x) (DE)	2.7 ± 0.08	4.5 ± 0.21	0.001
Eficacia (n) (%)			
Meta INR	20 (72)	3 (11)	0.001
Fuera de meta	8 (28)	24 (89)	
Sangrado (n) (%)			
Positivo	0 (0)	6 (22)	0.008
Ausencia	28 (100)	21 (78)	
Efecto anticoagulante (n) (%)			
Sub anticoagulación	7 (25)	1 (4)	
Meta de coagulación	19 (68)	3 (11)	0.001
Sobre anticoagulación	2 (7)	23 (85)	

Se recomienda la indicación de acenocumarina a dosis de 4 mg al día durante cinco días a pacientes con diagnóstico de trombosis venosa profunda para mantener un INR entre 2 y 3.

REFERENCIAS

1. Sandor S. Treating Thrombosis in the 21st Century. N England J Medicine 2003;349.
2. Schulman S. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. N England J Medicine 2003;349:675-683.
3. Huyen T, McRae S, Ginsberg J. Anticoagulant Treatment of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. Cardiology Clinics 2008;26:235-250.
4. Gualtieri P, Benilde C, Legnani C, et al. d-Dimer Testing to Determine the Duration of Anticoagulation Therapy. N England J Medicine 2006;355.
5. Baglin P, Keeling M, Watson HG, et al. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin). British Society for Haematology 2005;132:277-285.
6. Geno J. Pathophysiology of Venous Thrombosis and the Diagnosis of Deep Vein Thrombosis—Pulmonary Embolism in the Elderly. Cardiology Clinics 2008;26: 203-219.
7. Charles F. Prophylaxis for Thromboembolism in Hospitalized Medical Patients. N England J Medicine 356;14.
8. Bates M, Ginsberg JS. Treatment of Deep-Vein Thrombosis. Shannon. N England J Medicine 351;3.
9. Tapson V. Acute Pulmonary Embolism. N England J Medicine 2008;358:10.
10. Kytle P, Minar E, Bialonczyk C, et al. The Risk of Recurrent Venous Thromboembolism in Men and Women. N England J Medicine 2005;350:25.
11. Jacobs L. Warfarin Pharmacology, Clinical Management and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. Cardiology Clinics 2008;26:157-167.
12. López AJ, Kearon C, Agnes YY. Deep Venous Thrombosis. American Society of Hematology 2004; 439-456.
13. Ansell J. Pharmacology and Management of Vitamin K Agonist. American College of Chest Physicians 2008;133.
14. Hirsh J. Parenteral Anticoagulants. American College of Chest Physicians, Evidence Based Clinical Practice Guidelines 2008;133.