

Warfarina y Femprocumona: Experiencia de una Unidad de Anticoagulación

Tiago Luiz Luz Leiria, Lucia Pellanda, Marcelo Haertel Miglioranza, Roberto Tofani Sant'Anna, Lucas S. Becker, Eros Magalhães, Gustavo Glotz de Lima

Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/FUC, Porto Alegre, RS - Brasil

Resumen

Fundamento: Los anticoagulantes orales son ampliamente utilizados en la cardiología. Con todo, una evaluación acerca de su utilización en la práctica clínica es necesaria todavía.

Objetivo: Describir las diferencias en el mantenimiento del control de la anticoagulación, así como la incidencia de eventos hemorrágicos y tromboembólicos entre sus usuarios de warfarina y femprocumona.

Métodos: Estudio de cohorte no concurrente de 127 pacientes en tratamiento con anticoagulación oral.

Resultados: La femprocumona fue el anticoagulante más utilizado en el 60% de los pacientes. La prevalencia de INR < 2 en la última consulta era mayor entre los usuarios de warfarina (46% vs 19,5%; $P < 0,001$). Durante el seguimiento, los usuarios de la femprocumona estuvieron dentro de los niveles terapéuticos en el 60,7% del período en comparación con el 45,6% de los usuarios de la warfarina (OR:1,84; CI95%:1,59-2,13; $P < 0,001$). La incidencia de sangrados fue de 5,3/100 pacientes/año en el grupo de la femprocumona contra 18,8/100 pacientes/años en el grupo warfarina (RR:3,5; CI95%:1,87-6,48; $P < 0,001$).

Conclusión: Pacientes que hacían uso de la warfarina permanecieron en niveles subterapéuticos por un mayor período, sin embargo presentaron también más eventos hemorrágicos. Los usuarios de la femprocumona eran más jóvenes y estaban utilizando la anticoagulación oral por un período mayor, habiendo presentado menos efectos adversos de estas medicaciones. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(1) : 39-43)

Palabras clave: Warfarina, femprocumona, anticoagulantes, hemorragia, anticoagulantes/administración & dosificación.

Introducción

En años recientes, la indicación de la utilización de anticoagulantes orales (ACO) ha sido validada en varios estudios clínicos y directrices distintas¹⁻³. Condiciones tales como fibrilación atrial (FA), trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombofilias y prótesis de válvula cardiaca son las principales indicaciones para el uso de ACO⁴.

Los anticoagulantes orales más comunes en uso clínico son los antagonistas de la vitamina K warfarina y femprocumona. Ambos vienen siendo utilizados en la práctica médica por más de 50 años⁵. La warfarina es el único ACO aprobado por la FDA para prescripción en los Estados Unidos de América. La femprocumona tiene su uso diseminado en varios países como Alemania, Holanda, Italia y Brasil⁶.

La principal diferencia farmacológica entre las coumarinas

es su vida media, la que es más corta para la warfarina, aproximadamente 30 horas, versus 216 horas para la femprocumona⁷. Estudios en la literatura comparando estos medicamentos son escasos. Además de ello, todavía no se describieron las principales diferencias entre usuarios de warfarina y femprocumona, con relación a la tasa blanco del tiempo de protrombina (INR) durante el seguimiento y la incidencia de eventos adversos (embólicos y hemorrágicos).

En nuestra institución, el Instituto de Cardiología del Río Grande do Sul, en Brasil, se sigue a cerca de 50 pacientes/día en una unidad especializada, debido al uso de ACO. Este estudio tiene por objeto describir una cohorte de pacientes usando ACO, comparando las principales diferencias respecto a la estabilidad de niveles de protrombina y tasas de eventos entre usuarios de warfarina y femprocumona.

Pacientes y métodos

Pacientes y dibujo del estudio

En una cohorte no concurrente seguida en una Unidad de Anticoagulación del Instituto de Cardiología del Río Grande do Sul, se seleccionaron a 127 pacientes consecutivos tratados en la unidad durante el mes de abril de 2006. Los valores de

Correspondencia: Marcelo Haertel Miglioranza •

Unidade de Pesquisa, Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul/Fundação Universitária de Cardiologia (IC/FUC)

Av. Princesa Isabel, 370 - 90620-001 - Santana - Porto Alegre, RS - Brasil
E-mail: tiagoleiria@yahoo.com

Artículo recibido el 09/07/08; revisado recibido el 22/01/09; aceptado el 13/05/09.

INR, así como los eventos adversos se evaluaron de modo retrospectivo en los prontuarios de cada paciente, desde a consulta clínica índice, hasta el primer día de uso de ACO registrado. La consulta clínica índice se definió como la última consulta ambulatoria para ajuste del INR. Recuperamos un total de 3.485 consultas clínicas y valores de INR.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Institución. Todos los pacientes acordaron con participar en el estudio y firmaron el Formulario de Consentimiento Informado antes de su inclusión en el estudio.

Análisis estadística

El tamaño calculado de la muestra se calculó suponiéndose que una anticoagulación resultaría en por lo menos el 60% de las consultas clínicas con INR terapéutico (2-3 para FA y otras indicaciones menores y 2,5-3,5 para prótesis de válvula cardiaca) y el peor resultado conllevaría solamente el 35% de las visitas en los límites terapéuticos. Basado en estas suposiciones, sería necesario tener 98 pacientes para alcanzar un poder del 80% con error alfa del 5%. Elegimos incluir a 130 pacientes para la compensación de los datos perdidos. Se excluyeron a 3 pacientes del estudio debido a prontuarios médicos incompletos.

Datos continuos, tales como INR, meses de seguimiento, edad, dosis total semanal de ACO, tiempo gasto en el límite terapéutico y diferencias entre tasas de eventos fueron expresos como promedio \pm desviación estándar y analizados a través de Prueba *t* de Student o test de Wilcoxon-Mann-Whitney para valores no-paramétricos. Para variables categóricas, expresadas como números absolutos y porcentajes, usamos la prueba de Chi-cuadrado cuando apropiado. La frecuencia acumulativa de grandes y pequeños eventos hemorrágicos y embólicos se analizó separadamente y conjuntamente por el método de regresión proporcional de Cox.

Definición de desenlace

Un gran sangrado se definió como aquel que necesitara transfusión de sangre, hospitalización, cualquier intervención médica que necesitara detener la hemorragia o que evolucionara hacia la muerte. Todos los otros sangrados se clasificaron como pequeños. Los eventos embólicos se definieron como accidente cerebrovascular isquémico (AVCisq), ataque isquémico transitorio (TIA) y émbolos periféricos.

Resultados

Entre los 127 pacientes consecutivos estudiados, el 55% eran del sexo masculino y el promedio de edad era 58 ± 14 años. La principal indicación para ACO fue la fibrilación atrial (FA), siendo que el 37% de la muestra tenía prótesis de válvula cardiaca. La mediana de duración de la terapia con ACO fue 36 meses (1-240 meses). Las características de los pacientes y las principales diferencias entre pacientes que reciben femprocumona y aquellos que reciben warfarina están detalladas en la Tabla 1.

Los pacientes que recibían femprocumona para prótesis de válvula cardiaca tenían un INR promedio más alto que aquellos que recibían warfarina ($3,11 \pm 1,47$ versus $2,54 \pm$

Tabla 1 - Características clínicas de los pacientes e indicación de la anticoagulación oral (ACO)

Características	Femprocumona n=77	Warfarina n=50	p
Sexo/masculino	56%	54%	0,96
Edad, años	56 ± 13	61 ± 15	0,04
Caucasiano	92%	86%	0,43
Enfermedad cardiaca reumática	34%	7,5%	0,0004
Indicación de ACO			
Fibrilación atrial	46,2%	54%	
Prótesis de válvula cardiaca	44,2%	26%	0,059
CHADS 2 (solamente en pacientes con Fibrilación Atrial)	$1,56 \pm 0,8$	$1,33 \pm 1$	0,33
INR en la última consulta			
Fibrilación atrial	$2,44 \pm 0,76$	$2,45 \pm 0,07$	0,92
Prótesis de válvula cardiaca	$3,11 \pm 1,47$	$2,54 \pm 1,33$	0,02
Duración promedio de la ACO, meses	70 ± 60	23 ± 28	0,0001

$1,33$; $P=0,02$). Para otras indicaciones de ACO, no hubo diferencia significativa con relación a los valores de INR entre los grupos.

En la última consulta de seguimiento, más pacientes que recibían warfarina tenían un valor de INR < 2 (como valor crítico para INR), el 46% versus el 19,5% para aquellos que usaban femprocumona (IC95%= 10-48%; $P<0,001$). Durante el seguimiento, los pacientes que recibían femprocumona presentaban límites terapéuticos de INR en el 60,7% de las consultas clínicas, comparados con solamente el 45,6% de aquellos que recibían warfarina (OR: 1,84; IC95%: 1,59-2,13; $p=0,001$).

El 29,1% de todos los pacientes presentó sangrado. La incidencia total de eventos hemorrágicos fue de 15,4 eventos/100 pacientes/año. La principal causa de gran sangrado fue ulcera péptica activa. Un total de 17 pacientes (5,5%) de la cohorte presentó evento embólico, de forma que la incidencia fue de 2,57 eventos/100 pacientes/año. La Tabla 2 muestra la incidencia de eventos adversos y el riesgo relativo de su ocurrencia en usuarios de ambas medicaciones.

Aunque menos pacientes que reciben femprocumona presenten eventos hemorrágicos comparados a usuarios de warfarina ($P<0,001$), esta diferencia se atribuyó a la menor incidencia de eventos de pequeños sangrados entre usuarios de femprocumona. La incidencia de AVCisq fue mayor entre aquellos que reciben warfarina ($P=0,02$), así como la ocurrencia de ataque isquémico transitorio ($P=0,04$). Otros eventos embólicos tuvieron tasas similares de incidencia en ambos grupos estudiados.

Al analizar solamente a pacientes con FA como indicación para anticoagulación, no se encontró ninguna diferencia en

Tabla 2 - Incidencia estimada* y riesgo relativo de desenlaces entre usuarios de ACO

Desenlaces	Femprocumona 100pcs/año	Warfarina 100pcs/año	RR	IC95%	NNH	p
Cualquier sangrado	5,3	18,8	3,5	1,87- 6,48	40	<0,0001
Gran sangrado	1,1	2,1	-	-	-	NS
AVCisq	2	6	3	1,03- 8,88	47	0,02
AIT	0,6	3,3	4,6	0,8- 27,15	27	0,04
Asociación de derrame y AIT	2,1	9,6	4,6	1,7- 12,22	13	0,003
Émbolos distales	1,1	2	-	-	-	NS

*Ajustado para seguimiento. AVCisq - accidente cerebrovascular isquémico; pcs - pacientes; RR - riesgo relativo; el 95%CI - intervalo de confianza; NNH (number needed to harm) - número necesario para causar daño; NS - no-significante; AIT - ataque isquémico transitorio.

la incidencia total de eventos embólicos cuando comparados los escores CHADS2 en ambos grupos (IC95%= -0,064-1,75; P=0,068).

Dos pacientes en el grupo warfarina estaban tomando aspirina durante el episodio de sangrado y un paciente estaba usando aspirina y clopidogrel durante el evento hemorrágico en el grupo femprocumona (p=ns). No hubo relato de uso de drogas antiinflamatorias no-esteroides (AINEs). Tras el ajuste para edad, enfermedad cardíaca reumática, indicación y tiempo de terapia ACO, había aún una diferencia significativa en la incidencia de eventos de sangrado entre los usuarios de femprocumona y warfarina (Tabla 3). La Figura 1 representa la tasa acumulativa de eventos de sangrado entre las medicaciones estudiadas. Ningún de los casos con evento de sangrado en úlcera péptica estaba tomando aspirina, clopidogrel o AINEs.

Discusión

Los antagonistas de la vitamina K son la principal clase de drogas para la anticoagulación oral en el mundo. Su mecanismo de acción ocurre por la inhibición, en el hígado, de sistemas enzimáticos que conllevan la formación de factores de coagulación (II, VII, IX y X)⁵. El control del nivel de anticoagulación se lleva a cabo mediante la medición del tiempo de protrombina (TP)⁷. La Razón Normalizada Internacional (INR) se emplea para monitorear la terapia con

ACO, compensando variaciones de los diferentes reactivos utilizados en la medición del TP⁷.

Actualmente, en Brasil, los dos principales tipos de antagonista de la vitamina K aprobados para uso clínico son la warfarina y la femprocumona⁸. El acenocoumarol el ACO de menor vida media, no está disponible para uso en nuestro país. La warfarina se difiere de la femprocumona principalmente respecto a su vida media de 36 a 42 horas, que es más corta que la femprocumona⁹. El efecto anticoagulante de ambas drogas es influenciado por factores genéticos y ambientales⁹.

La femprocumona se utiliza en aproximadamente el 75% de los pacientes usando terapia con ACO en Holanda¹⁰. Esta prevalencia se asemeja a aquella encontrada en nuestra cohorte, donde el 60% de los pacientes tomaban este medicamento.

No hay estudios recientes que comparan la warfarina y la femprocumona¹¹⁻¹². Una cohorte histórica¹³ de 22,178 pacientes acompañados en una clínica de anticoagulación, comparando acenocoumarol y femprocumona, reveló que el 50% de los pacientes tratados con femprocumona, contra el 43% usando acenocoumarol, estaban en un intervalo de INR terapéutico (OR 1,32; IC95%: 1,24-1,41). Este resultado es similar a aquello observado en nuestro estudio: usuarios de femprocumona estaban en intervalo de INR terapéutico en el 60,7% de las consultas clínicas, lo que es un valor estadísticamente más alto que el 45,6% en aquellos que usaban warfarina.

En nuestra institución, la femprocumona es frecuentemente prescrita y no hay un protocolo específico que recomiende cualquier indicación preferencial para la utilización de un tipo de anticoagulante sobre otro. La principal indicación para terapia anticoagulante en nuestro estudio fue la FA, estando de acuerdo con otras publicaciones en la literatura¹³⁻¹⁵.

Las propiedades farmacocinéticas de la femprocumona, vida media más larga cuando comparada a la warfarina, generando niveles más estables de la droga en la sangre¹⁰, podrían ser uno de los mecanismos responsables del mantenimiento de la estabilidad terapéutica y menores tasas de eventos adversos (principalmente menos episodios de sangrado) entre usuarios de femprocumona.

Aun con niveles subterapéuticos de anticoagulación, los pacientes que reciben warfarina tuvieron más eventos

Tabela 3 - Comparación de desenlaces hemorrágicos y embólicos entre usuarios de femprocumona (grupo de referencia) versus warfarina

Desenlaces	No. eventos	HR*	95%CI	p
Cualquier sangrado	37	2,4	1,1 - 5,1	0,027
AVCisq	15	1,3	0,4 - 4,0	0,7
AIT	6	3,7	0,5 - 25,1	0,188
Asociación de derrame y TIA	17	1,8	0,6 - 5,2	0,298

n=127 pacientes. * Hazard ratio (HR) (razón de riesgo) obtenida en modelo de proporción de riesgo ajustado por edad, indicación y presencia de fiebre reumática/enfermedad cardíaca. IC95%- intervalo de confianza; TIA - ataque isquémico transitorio; AVCisq - accidente cerebrovascular isquémico.

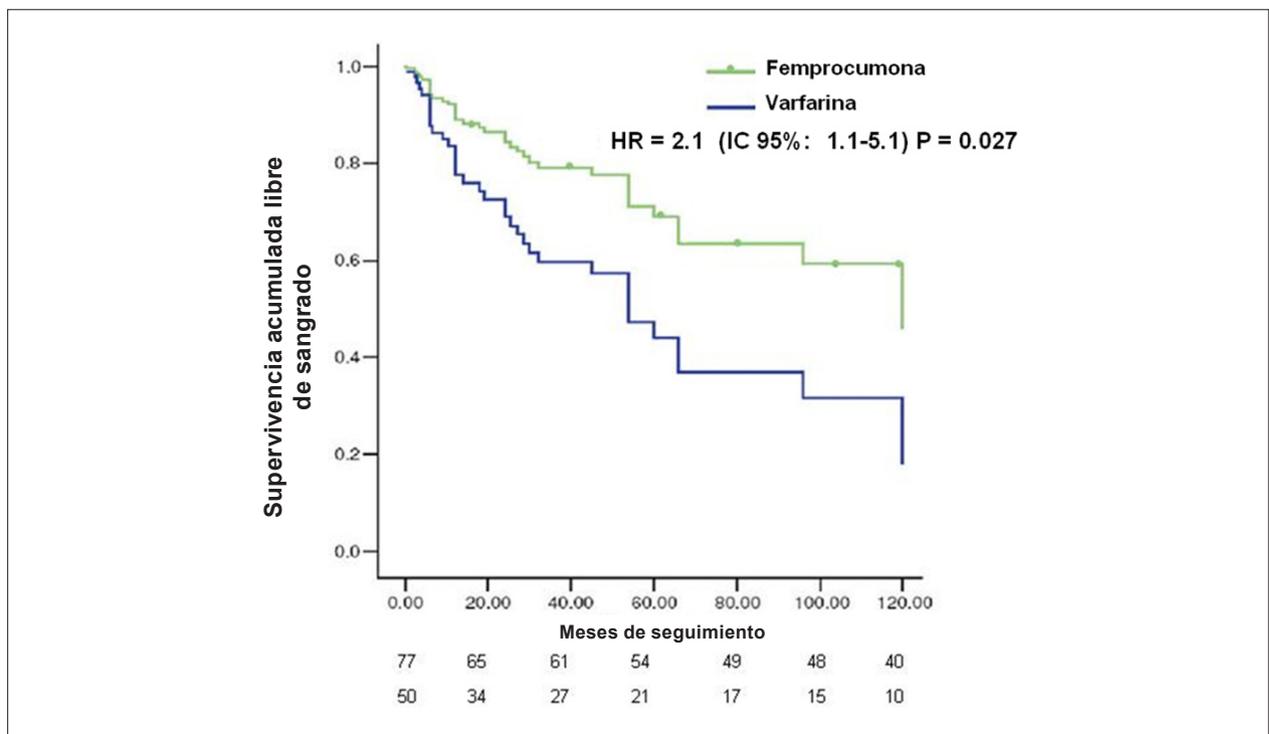


Fig. 1 - Supervivencia acumulada libre de eventos hemorrágicos entre usuarios de femprocumona y warfarina, utilizándose un modelo de proporción de riesgo ajustado por edad, indicación y presencia de fiebre reumática.

hemorrágicos (Figura 1), pero no hubo diferencia con relación a fenómenos embólicos periféricos. Sin embargo, no fue sorprendente el hecho de que las incidencias de derramen y TIA fueron más altas en usuarios de warfarina. Esta diferencia se debió probablemente a la mayor oscilación en los niveles de INR en este grupo de usuarios de este medicamento. La incidencia de eventos neurológicos (isquémicos y hemorrágicos) fue similar a la tasa observada en los pacientes incluidos en el estudio AFFIRM¹⁶. En cuanto a la incidencia de eventos adversos, tales como pequeños sangrados, grandes sangrados y fenómenos embólicos fue similar a la de otros estudios publicados que compararon la ocurrencia de eventos adversos en una población no-seleccionada a aquellas incluidas en estudios clínicos de anticoagulación¹⁷⁻¹⁹.

Conclusión

Relatamos un aumento en el riesgo de eventos adversos entre usuarios de warfarina cuando comparados a aquellos que recibían femprocumona. Además de ello, este estudio demostró que los pacientes que recibían warfarina presentaban una calidad de control de anticoagulación inferior, cuando comparados a aquellos que recibían femprocumona. Pacientes que recibían femprocumona presentaban una anticoagulación más estable durante todo el tiempo de seguimiento y la

incidencia de eventos adversos pareció ser consistentemente menor en este grupo.

Este es un estudio de cohorte y está sujeto a sesgos inherentes a estudios observacionales, pero los resultados de la estabilidad en el control de la coagulación y tasa de eventos adversos evidenciaron una situación de la vida real en cuidados ambulatorios. Estos datos enfatizan la necesidad de conducir ensayos randomizados doble-cegos comparando la femprocumona y la warfarina para responder la cuestión sobre cual fármaco es más eficaz y segura para el uso en pacientes que necesitan anticoagulación de largo plazo.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

Este artículo forma parte de tesis de Maestría de Tiago Luiz Luz Leiria por el Instituto de Cardiología del Río Grande do Sul/FUC.

Referencias

1. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: final results. *Circulation*. 1991; 84: 527-39.
2. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, Buttgart E, Burckhart D, Bodnar E, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease: Study Group of the Working Group on Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 1995; 16: 1320-30.
3. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002; 347: 969-74.
4. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists -the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: 204S-233S.
5. Prandoni A, Wright I. The anticoagulants: heparin and the Dicoumarin 3,3'-Methylene-Bis-(4-Hydroxycoumarin). *Bull NY Acad Med*. 1942; 18: 433-58.
6. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44 (12): 1227-46.
7. Fairweather RB, Ansell J, van den Besselaar AM, Brandt JT, Bussey HI, Poller L, et al. Laboratory monitoring of oral anticoagulant therapy: College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. *Arch Pathol Lab Med*. 1998; 122: 768-81.
8. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40: 587-603.
9. Ufer M. Comparative pharmacokinetics of vitamin K antagonists: warfarin, phenprocoumon and acenocoumarol. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44 (12): 1227-46.
10. Gadisseur PA, van der Meer FJ, Adriaansen HJ, Fihn SD, Rosendaal FR. Therapeutic quality control of oral anticoagulant therapy comparing the short-acting acenocoumarol and the long-acting phenprocoumon. *Br J Haematol*. 2002; 117: 940-6.
11. Breed WP, Hooff JP, Haanen C. A comparative study concerning the stability of the anticoagulant effect of acenocoumarol and phenprocoumon. *Acta Med Scand*. 1969; 186: 283-8.
12. Fekkes N, Jonge HD, Veltkamp JJ, Biege R, Loeliger EA. Comparative study of the clinical effect of acenocoumarol (Sintrom) and phenprocoumon (Marcoumar) in myocardial infarction and angina pectoris. *Acta Med Scand*. 1971; 190: 535-40.
13. Fihn SD, Gadisseur AA, Pasterkamp E, Van Der Meer FJM, Breukink-Engbers WG, Geven-Boere LM, et al. Comparison of control and stability of oral anticoagulant therapy using acenocoumarol versus phenprocoumon. *Thromb Haemost*. 2003; 90 (2): 260-6.
14. Munschauer FE, Priore RL, Hens M, Castilone A. Thromboembolism prophylaxis in chronic atrial fibrillation: practice patterns in community and tertiary-care hospitals. *Stroke*. 1997; 28 (1): 72-6.
15. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, Bussey HI, Horstkotte D, Miller N, et al. Antithrombotic therapy in valvular heart disease - native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004; 126: (3 Suppl.): 457S-482S.
16. Sherman DG, Kim SG, Boop BS, Corley SD, DiMarco JP. National Heart, Lung, and Blood Institute AFFIRM Investigators. Occurrence and characteristics of stroke events in the atrial fibrillation follow-up investigation of sinus rhythm management (AFFIRM) Study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1185-91.
17. Evans A, Kalra L. Are results of randomized controlled trials on anticoagulation in patients with atrial fibrillation generalizable in clinical practice? *Arch Intern Med*. 2001; 161 (11): 1443-7.
18. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 349-55.
19. 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.