

## ■ ORIGINALES

# Evaluación de la influencia del uso de antiagregantes plaquetarios orales en el valor de la razón normalizada internacional (INR)

## *Evaluation of the influence of the use of oral antiplatelet therapies on the value of the INR*

M.Á. Rodríguez Chamorro<sup>1</sup>, I. Gosálvez Mariño<sup>2</sup>, M.J. Ojeda Pérez<sup>3</sup>, E. García-Jiménez<sup>4</sup>, A. Busquets Gil<sup>5</sup>, A. Rodríguez Chamorro<sup>6</sup>, F. Martínez Martínez<sup>7</sup>, E.M. Pérez Merino<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Doctor en Farmacia. Experto universitario en Seguimiento Farmacoterapéutico por la Universidad de Granada. Farmacéutico comunitario en Talavera de la Reina (Toledo).

<sup>2</sup>Licenciada en Medicina y Cirugía General. Universidad de Salamanca. Médico de Atención Primaria en Herrerueta (Cáceres).

<sup>3</sup>Diplomada en Enfermería. Escuela de Enfermería de Cáceres. Enfermera de Atención Primaria en Herrerueta (Cáceres).

<sup>4</sup>Doctor en Farmacia. Director del Centro de Atención Farmacéutica CAF Stada (Granada). Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

<sup>5</sup>Licenciada en Farmacia. Farmacéutica comunitaria en Girona.

<sup>6</sup>Licenciado en Farmacia. Universidad de Salamanca. Farmacéutico comunitario en Alcañizo (Toledo).

<sup>7</sup>Doctor en Farmacia. Profesor titular de Físico-Química. Universidad de Granada. Responsable del Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada.

<sup>8</sup>Doctora en Veterinaria. Profesora asociada de la cátedra de Cirugía. Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura.

**ABREVIATURAS:**

DM2: diabetes mellitus tipo 2; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; INR: razón normalizada internacional; ISI: índice de sensibilidad internacional; OMS: Organización Mundial de la Salud; TP: tiempo de protrombina.

**RESUMEN**

**Introducción:** La razón normalizada internacional (INR) expresa el resultado de la determinación del tiempo de protrombina. Por tanto, ofrece el resultado del control de la anticoagulación que se debe practicar a todos los pacientes anticoagulados.

**Objetivo:** El objetivo del trabajo es evaluar la influencia del uso de antiagregantes plaquetarios orales en el valor de la INR en los pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal. El estudio se realizó durante el mes de febrero de 2009. Se identi-

caron dos grupos de pacientes: los que tomaban antiagregantes y los que no. La determinación de la INR se realizó mediante coagulómetro Coagucheck® XS.

**Resultados:** Se incluyeron 41 pacientes, de los que 18 utilizaban antiagregantes orales (un 44,44% eran mujeres), con una media de edad de 75,33 años. Los antiagregantes utilizados fueron: ácido acetilsalicílico (77,77%), clopidogrel (16,66%) y triflusal (5,55%). El valor medio  $\pm$  desviación estándar de la INR fue de  $1,067 \pm 0,076$ .

Se identificó a 23 pacientes que no tomaban antiagregantes, con una media de edad de 67,08 años (un 65,21% eran mujeres). El valor medio de la INR fue de  $1,009 \pm 0,120$ .

**Discusión:** El valor de la INR no presentó diferencias significativas entre grupos ( $p=0,083$ ). Por tanto, el uso de antiagregantes orales en los pacientes con algún FRCV, que fueron objeto de

**Fecha de recepción:** 03/05/2010. **Fecha de aceptación:** 17/11/2010.

**Correspondencia:** M.Á. Rodríguez Chamorro. Luxemburgo, 5, 2.º B. 10005 Cáceres

**Correo electrónico:** miguelrodriguez@redfarma.org

este estudio, no influyó en el valor de la INR del paciente con respecto a los pacientes del mismo grupo de población que no utilizaban antiagregantes orales.

**Palabras clave:** Antiagregantes plaquetarios, riesgo cardiovascular, razón normalizada internacional.

## ABSTRACT

**Introduction:** The INR expresses the result of the determination of prothrombin time. Therefore, it offers the result of the anticoagulation control that all anticoagulated patients should undergo.

**Objective:** The objective of this study is to evaluate the influence of the use of oral antiplatelet therapies on the value of the INR in patients with a cardiovascular risk factor.

**Method:** An observational, cross-sectional descriptive study. The study period was in February 2009. Two groups of patients were identified: those who were taking antiplatelet therapies and those who were not. The INR was determined using the coagulometer Coagucheck® XS.

**Results:** 41 patients were included, 18 of which were using oral antiplatelet therapies, 44.44% women. Mean age: 75.33 years. The antiplatelet therapies used were: ASA, 77.77%; clopidogrel, 16.66%; and triflusal, 5.55%. The mean INR value was 1.067 (SD±0.076). Twenty-three patients not taking antiplatelet therapies were identified. Mean age: 67.08 years, 65.21% women. The mean INR value was 1.009 (SD±0.120).

**Conclusion:** no significant differences were found in INR values between the groups ( $p=0.083$ ). Therefore, the use of oral antiplatelet therapies by patients with a cardiovascular risk factor, who were the subject of this study, did not have an influence on the INR value of the patient with regard to patients of the same population group who were not using oral antiplatelet therapies.

**Keywords:** Antiplatelet therapy, cardiovascular risk factors, international normalized ratio.

## Introducción

La razón normalizada internacional (INR) es el término que adoptó la Organización Mundial de la Salud en 1982 para expresar el resultado de la determinación del

tiempo de protrombina (TP) en todo el mundo. La INR es el cociente entre el TP del paciente y un TP control, y esa fracción elevada a un exponente (índice de sensibilidad internacional [ISI]), que puede ser igual o distinto para cada tromboplastina<sup>1</sup>. Por tanto, la INR ofrece el resultado del control de la anticoagulación que se debe practicar en todos los pacientes anticoagulados. El TP mide cuánto tiempo tarda en formarse un coágulo en una muestra de sangre. En el organismo el proceso de la coagulación implica una serie de reacciones químicas secuenciales. Una de las etapas finales consiste en la conversión de protrombina en trombina. La protrombina es uno de los múltiples factores de la coagulación producidos por el hígado. El TP evalúa la función de estos factores de manera integrada, así como la capacidad del organismo para producir un coágulo en un tiempo razonable. La INR consiste en un cálculo que permite minimizar los cambios debidos a los reactivos empleados, a la vez que comparar los resultados entre distintos laboratorios<sup>2</sup>. Algunas sustancias, como el alcohol, pueden afectar al cociente TP/INR. Los antibióticos, el ácido acetilsalicílico (AAS) y la cimetidina podrían aumentar dicho cociente. Los barbitúricos, los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal sustitutivo, así como los suplementos de vitamina K (ya sea en forma de complejos multivitamínicos o suplementos nutricionales líquidos), pueden disminuir el TP. Algunos alimentos (como el hígado de cerdo o de ternera, el té verde, el brócoli, los garbanzos, la col, los grelos y los productos derivados de las semillas de soja) contienen grandes cantidades de vitamina K y pueden alterar los resultados del TP.

Por otro lado, la agregación plaquetaria es una parte vital del complejo fenómeno de la coagulación. El proceso comienza con la adhesión de las plaquetas a la superficie subendotelial expuesta por la lesión vascular, y la posterior activación plaquetaria, que tiene como resultado final la formación de un entramado de plaquetas unidas entre sí por cadenas de fibrinógeno, que será el núcleo y la estructura del tapón hemostático o del trombo<sup>3,4</sup>. Las plaquetas son participantes esenciales en el proceso de hemostasia primaria. Poseen una serie de receptores funcionales específicos, y durante la agregación plaquetaria proporcionan una superficie esencial para la aceleración

de la coagulación sanguínea, debido a que los fosfolípidos de membrana aportan sitios de fijación para el calcio y los factores de la vía intrínseca de la coagulación<sup>5</sup>.

El objetivo de este trabajo era evaluar la influencia del uso de antiagregantes plaquetarios orales en el valor de la INR en pacientes con algún factor de riesgo cardiovascular (FRCV).

## Métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado durante febrero de 2009 en la farmacia comunitaria y en el consultorio médico de Herreruela (Cáceres). Se realizó un cuestionario *ad hoc* a los pacientes mayores de 25 años que acudieron a esta farmacia comunitaria con una receta a su nombre de, al menos, un medicamento antihipertensivo, hipolipemiente, anti-diabético oral o antiagregante, que no tomaran anticoagulantes orales, y que aceptaron ser entrevistados. Se identificaron dos grupos de pacientes: los que tomaban antiagregantes orales y los que no recibían esta medicación. La determinación del valor de la INR se realizó en el consultorio médico con un coagulómetro portátil Coagucheck® XS, mediante la determinación electroquímica del TP, tras la activación de la coagulación por medio de tromboplastina recombinante humana. Se utilizó una muestra de 1 µL de sangre capilar, que se aplicó por capilaridad sobre la tira reactiva. Se recogieron diversos datos demográficos de los pacientes, así como los relacionados con los hábitos de vida y los FRCV. Además, se proporcionó educación sanitaria oral y escrita sobre el riesgo cardiovascular. Las características de los grupos se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  para proporciones y porcentajes, y la prueba de la t de Student para variables continuas. Todos los análisis se realizaron mediante el programa SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, III). Se consideraron estadísticamente significativos unos valores de  $p < 0,05$  (intervalo de confianza [IC] del 95%).

## Resultados

Se incluyeron 41 pacientes, 18 de los cuales utilizaban antiagregantes orales (un 44,44% eran mujeres). La me-

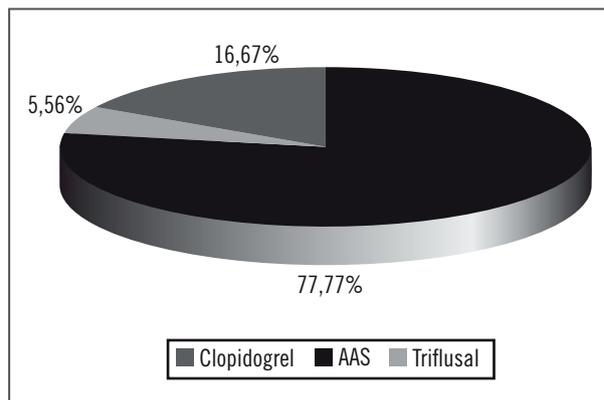


Figura 1. Tipos de antiagregantes utilizados

dia de edad  $\pm$  desviación estándar de este grupo de pacientes era de  $75,33 \pm 0,76$  años. El 88,88% no tenía estudios y el 11,11% tenía estudios primarios. Los antiagregantes orales utilizados fueron los siguientes: AAS (77,77%; el 90% de los pacientes en dosis de 75-150 mg/día y el resto en dosis de 300 mg/día), clopidogrel (16,66%; el 100% de los pacientes en dosis de 75 mg/día) y triflusal (5,55%; el 100% en dosis de 600 mg/día) (figura 1). En relación con los FRCV, el 88,88% de los pacientes presentaba hipertensión arterial (HTA), el 44,44% diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el 55,55% dislipemia y el 16,66% eran fumadores. El 44,44% de los pacientes que tomaban antiagregantes presentaban un FRCV, el 16,66% dos, el 27,77% tres y el 11,11% cuatro. El valor medio de la INR de estos pacientes fue de  $1,067 \pm 0,076$  (tabla 1).

En el grupo que no tomaba antiagregantes se incluyeron 23 pacientes, con una media de edad de  $67,09 \pm 13,94$  años (un 65,21% eran mujeres). El 8,70% tenía estudios primarios, mientras que el 91,30% no tenía estudios. En relación con los FRCV, el 87,33% de los pacientes que no tomaban antiagregantes presentaba HTA, el 13,04% DM2, el 30,43% dislipemia y el 21,73% tabaquismo. El 60,87% de los pacientes de este grupo presentaban un FRCV, el 30,43% dos y el 4,35% tres o cuatro FRCV, respectivamente. El valor medio de la INR de estos pacientes fue de  $1,009 \pm 0,120$  (tabla 1).

Sólo hubo un paciente (2,44%), que además no tomaba antiagregantes, que presentó un valor de INR fuera del rango normal (1,5), entre 0,8 y 1,2. El resto de pacientes, independientemente de estar antiagregados o no, presentó valores de INR dentro de este margen de normalidad.

**Tabla 1.** Características de los 41 pacientes incluidos en el estudio por grupos de asignación

	Con antiagregante (n= 18)	Sin antiagregante (n= 23)	p*
Edad, media $\pm$ DE (años)	75,33 $\pm$ 0,768	67,09 $\pm$ 13,941	0,030 (ES)
Valor de INR, media $\pm$ DE (TP paciente/TP control) <sup>ISI</sup>	1,067 $\pm$ 0,076	1,009 $\pm$ 0,120	0,083
	Con antiagregante (n= 18)	Sin antiagregante (n= 23)	p**
Género, n (%) ( $\sigma/\delta$ )	10 (55,56)/8 (44,44)	8 (34,79)/15 (65,21)	0,183
Estudios, n (%) (sin estudios/estudios primarios)	16 (88,88)/2 (11,12)	21 (91,30)/2 (8,70)	0,796
HTA, n (%) (sí/no)	2 (11,12)/16 (88,88)	3 (13,04)/20 (86,96)	0,851
Diabetes, n (%) (sí/no)	10 (55,56)/8 (44,44)	20 (86,96)/3 (13,04)	0,024 (ES)
Dislipemia, n (%) (sí/no)	8 (44,44)/10 (55,56)	16 (69,57)/7 (30,43)	0,105
Fumador, n (%) (sí/no)	3 (16,67)/15 (83,33)	5 (21,74)/18 (78,26)	0,684
Excesivo consumo de alcohol, n (%) (sí/no)	5 (27,78)/13 (72,22)	4 (17,39)/19 (82,61)	0,425

DE: desviación estándar; ES: estadísticamente significativo; HTA: hipertensión arterial; INR: razón normalizada internacional; ISI: índice de sensibilidad internacional; TP: tiempo de protrombina.  
\*Prueba de la t de Student.  
\*\*Test de la  $\chi^2$ .

Entre ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad ( $p= 0,030$ ; IC del 95%: 0,840-15,653) y la presencia de diabetes ( $p= 0,024$ ). En relación con las demás características no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos: género ( $p= 0,183$ ), estudios ( $p= 0,796$ ), presencia de HTA ( $p= 0,851$ ), dislipemia ( $p= 0,105$ ), tabaquismo ( $p= 0,684$ ), consumo excesivo de alcohol ( $p= 0,425$ ) y valor de INR ( $p= 0,083$ ; IC del 95%:  $-0,0079$  a  $0,1239$ ) (tabla 1).

## Discusión

El TP, y con ello la INR, sólo se altera por medicamentos que afecten a las proenzimas, factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X), lo que se ve reflejado en cambios en la vía extrínseca o tisular, especialmente por la inhibición del factor VII. En cambio, el efecto de los antiagre-

gantes se produce básicamente en la hemostasia primaria, en la que la agregación plaquetaria es clave para que se inicie la hemostasia secundaria o la formación del coágulo propiamente dicho. Esto indica que la INR no está directamente relacionada con los antiagregantes. Así, se observa que para la valoración de los medicamentos antiagregantes en algunos casos se ha llegado a utilizar el tiempo de sangría, pero éste es un parámetro cuestionado y poco empleado. Esta situación es la causa de que en la práctica habitual sea poco común el seguimiento del efecto antiagregante con indicadores intermedios; por tanto, lo usual es observar los eventos finales, como ocurre en la enfermedad cardiovascular.

Entre ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad ( $p= 0,030$ ; IC del 95%: 0,840-15,653) y la presencia de diabetes ( $p= 0,024$ ), debido a que los pacientes antiagregados presentaban una edad mayor y, general-

M.Á. Rodríguez Chamorro, I. Gosálvez Mariño, M.J. Ojeda Pérez, E. García-Jiménez, A. Busquets Gil, A. Rodríguez Chamorro, F. Martínez Martínez, E.M. Pérez Merino

mente, los pacientes diabéticos se encuentran en tratamiento antiagregante. Los pacientes con DM2, aun en ausencia de enfermedad cardiovascular, son candidatos a recibir antiagregación con AAS en prevención primaria según las últimas guías clínicas (American Diabetes Association [ADA])<sup>6</sup>, particularmente si tienen factores de riesgo adicionales. Está establecido que la terapia antiplaquetaria es efectiva en los pacientes diabéticos con una historia de enfermedad arterial oclusiva, pero los efectos de la terapia antiplaquetaria en los pacientes diabéticos de bajo riesgo con historia de enfermedad vascular no están claros, y diversos estudios epidemiológicos indican que menos de una cuarta parte de estos pacientes toman AAS de manera regular<sup>7</sup>, a pesar de las recomendaciones de la ADA<sup>6,8</sup>. Sin embargo, otros estudios, como el POPADAD<sup>9</sup>, no aportan evidencias a favor del empleo de AAS en la prevención de episodios cardiovasculares mortales y no mortales en la población de diabéticos con un índice tobillo/brazo patológico pero asintomático. Por tanto, existen varias evidencias en los ensayos clínicos que coinciden en demostrar el nulo papel del AAS en la prevención de episodios cardiovasculares en la población diabética asintomática, que sugieren que quizá las próximas guías clínicas deban desestimar el empleo de AAS en estos pacientes.

El valor de la INR no presentó diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,083$ ; IC del 95%:  $-0,0079$  a  $0,1239$ ), un resultado que cabía esperar. Los pacientes que no tomaban antiagregantes presentaron un valor medio de INR más bajo ( $1,009 \pm 0,120$ ) que los que sí los tomaban ( $1,067 \pm 0,076$ ), pero ambos grupos se situaban dentro de los márgenes normales para la población ( $1 \pm 3$ ). Los antiagregantes son fármacos eficaces para la prevención cardiovascular, y son profilácticos o preventivos de la formación de trombos en tres situaciones: riesgo de episodios obstructivos coronarios y cerebrales, cirugía vascular y diálisis, y prevención de trombosis venosas profundas. Así, se observó que el grupo de pacientes que tomaban antiagregantes presentaban un mayor número de FRCV que los que no estaban antiagregados (tabla 2), situación que coincide con el papel de estos fármacos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares. Diversos estudios<sup>10-12</sup> confirman la eficacia y la segu-

Tabla 2. FRCV de los 41 pacientes incluidos en el estudio

Número de FRCV	Con antiagregante (%) (n= 18)	Sin antiagregante (%) (n= 23)
1	44,44	60,87
2	16,66	30,43
3	27,77	4,35
4	11,11	4,35

FRCV: factores de riesgo cardiovascular.

ridad de la terapia antiagregante en los pacientes con una enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteropatía periférica) y en los pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Sin embargo, a pesar de los beneficios aportados por estos fármacos, Camps et al.<sup>13</sup> indican que uno de cada cuatro pacientes que utilizan antiagregantes desconoce alguno de los aspectos básicos de su uso, el 35,8% ignora la duración del tratamiento, el 25,3% desconoce para qué se utilizan y el 20% ignora que debe tomarse el AAS con alimentos, aunque casi la totalidad de los pacientes sí recuerdan la pauta que les fue prescrita.

Por tanto, se concluye que el uso de antiagregantes plaquetarios orales en los pacientes con algún FRCV, que fueron objeto de este estudio, no influyó en el valor de la INR con respecto a los pacientes del mismo grupo de población que no los utilizaban.

## Bibliografía

1. Flórez J. Farmacología humana. Barcelona: Masson, 2004.
2. Legaz Doménech JM, Valpuesta Bermúdez MP, Sánchez-Lanuza Rodríguez M, Martínez Ballesteros M. Anticoagulación oral. Coordinación en el control y seguimiento del paciente. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Junta de Andalucía, 2005.
3. Antiagregantes plaquetarios. PAM. 1998; 22(218): 704-707.
4. Catálogo de especialidades farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2008.
5. Colvin BT. Physiology of haemostasis. Vox Sang. 2004; 87 Supl 1: 43-46.
6. American Diabetes Association. Aspirin therapy in diabetes. Diabetes Care. 2002; 25 Supl 1: 78-79.
7. Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. Circulation. 2000; 101: 1.097-1.101.

8. Lobos Bejarano JM, Eguilleor Villena A. Preguntas más frecuentes sobre antiagregación plaquetaria. *Aula de la Farmacia*. 2008; 15(4).
9. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*. 2008; 337: 1.840a.
10. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002; 321: 71-86.
11. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men. *JAMA*. 2006; 295: 306-313.
12. Sanmugathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart*. 2001; 85: 265-271.
13. Camps Soler A, Busquets Gil A, García-Jiménez E, Moreno López A. Uso de antiagregantes plaquetarios orales en una farmacia rural de Girona. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2009; 1(1): 7-12.

## Fe de erratas

En la revista *Pharmaceutical Care España*. 2009; 11(4): 169-176, se publicó el artículo «Influencia de la dieta hiposódica en el paciente hipertenso», en cuya relación de autoría se omitió por error a uno de los autores. A continuación se indica la cita completa correcta:

### Influencia de la dieta hiposódica en el paciente hipertenso

S.V. Puchol Enguïdanos<sup>1</sup>, V. Beltrán Sanz<sup>1</sup>, A. Arnedo Pena<sup>2</sup>, C. Tomás Safont<sup>1</sup>, J.B. Miñana Gimeno<sup>1</sup>, J.B. Ferrer Llusar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmacéutico comunitario.

<sup>2</sup>Jefe de la Sección de Epidemiología. Centro de Salud Pública de Castellón.

*Pharmaceutical Care España*. 2009; 11(4): 169-176