

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES  
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA

CARACTERIZACION DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE CON  
WARFARINA SODICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO  
DE MEDICINA INTERNA. IAHULA. MARZO A JULIO 2019.

Autor

Dr. Hugo Rafael Molina Guerra

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

Tutor

Dr. IVAN RIVAS

5 noviembre 2019

INTRODUCCIÓN.

CAPITULO I.

I.1 ANTECEDENTES.

CAPITULO II

II.1 OBJETIVOS.

II.1.1 OBJETIVO GENERAL.

II.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.

CAPITULO III. MARCO TEORICO

CAPITULO IV. MARCO METODOLOGICO.

1 TIPO DE ESTUDIO.

2 POBLACION Y MUESTRA.

3 CRITERIOS DE INCLUSION.

4 CRITERIOS DE EXCLUSION.

5 SISTEMA DE VARIABLES.

6 RECOLECCION DE LA MUESTRA.

7 ANALISIS DE LA MUESTRA.

8 LIMITACION DEL ESTUDIO.

9 INSTITUCIONES QUE APOYAN EL ESTUDIO.

10 RECURSOS ECONOMICOS.

11 ASPECTOS ETICOS.

CAPITULO V. RESULTADOS.

CAPITULO VI. DISCUSION.

CAPITULO VII. CONCLUSIONES.

CAPITULO VIII. RECOMENDACIONES.

CAPITULO IX. DEFINICIONES ESTANDARIZADAS.

CAPITULO X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

## INTRODUCCION

A principios de los años 20 se produjo el brote de una enfermedad en el ganado, no reconocida anteriormente, en el norte de Estados Unidos y Canadá. El ganado moría de hemorragias incontrolables por lesiones menores o, a veces, de hemorragias internas sin signos externos de lesión. En 1921, Frank Schofield, un veterinario canadiense, determinó que el ganado estaba ingiriendo una sustancia presente en el trébol dulce que funcionaba como un potente anticoagulante. En 1929, un veterinario de Dakota del Norte, el doctor Roderick demostró que la enfermedad se debía a una falta de funcionamiento de la protrombina. La identidad de la sustancia anticoagulante en el trébol dulce mohoso siguió siendo un misterio hasta 1940, cuando Karl Paul Link y su laboratorio de químicos, que trabajaban en la Universidad de Wisconsin, aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico (4-hidroxycumarina). Pasaron cinco años hasta que un colaborador de Link, Harold A. Campbell, lograra recuperar 6 mg del anticoagulante cristalino. Otro colaborador de Link, Mark A. Stahmann, se hizo cargo del proyecto e inició la extracción a gran escala, aislando 1,8 g de anticoagulante recristalizado en unos 4 meses. A través de experimentos de degradación, establecieron que el anticoagulante era 3,3'-metilenobis-(4-hidroxycumarina), que más tarde llamaron dicumarol. Confirmaron sus resultados sintetizando dicumarol y demostrando que era idéntico al agente de origen natural. En los siguientes años, se encontraron numerosas sustancias químicas similares con las mismas propiedades anticoagulantes. La primera de estas sustancias en ser comercializada fue el dicumarol, patentado en 1941, así se inicia el uso de los anticoagulantes.<sup>1</sup>

La Warfarina tiene más de 60 años de uso y es el anticoagulante más utilizado a nivel mundial dado el creciente número de intervenciones quirúrgicas y los padecimientos tromboembólicos. Está bien establecido que la terapia con anticoagulantes orales en pacientes con este tipo de padecimientos puede prevenir la mayoría de los ictus isquémicos y mejorar la sobrevida. Este tratamiento ha demostrado ser superior frente a placebo o a la aspirina en pacientes con diferentes factores de riesgo de ictus, por lo que el beneficio clínico neto de su uso es indiscutible. Dada la necesidad de atender a estos pacientes de forma multidisciplinaria, se han establecido pautas y directrices con el objetivo de mejorar el efecto terapéutico de estos medicamentos y asimismo disminuir el riesgo de complicaciones asociadas. El tratamiento con warfarina se ha administrado desde hace años con eficacia comprobada en la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica. La warfarina ha demostrado ser altamente efectiva reduciendo el ictus y la mortalidad en la fibrilación auricular (FA).<sup>2-4</sup>

La anticoagulación oral con warfarina sódica hoy por hoy es un reto para los especialistas que usan estos medicamentos a diario en su práctica médica; siendo los principales problemas la adherencia al tratamiento y el adecuado control de INR (del inglés International Normalized Ratio); sin embargo es aún más complicado mantener los pacientes en adecuado rango terapéutico (RT) (nivel de INR entre 2 - 3) dado las condiciones generales del paciente y su adherencia al tratamiento ya que la mayoría de

pacientes son de la tercera edad en adelante o presentan patologías asociadas que dificultan llevar un adecuado control del rango terapéutico, además el control del paciente se dificulta porque existen interacciones con innumerables medicamentos de uso común (hipoglucemiantes, antihipertensivos, antiácidos, antihistamínicos, antiepilépticos, etc.) que alteran el efecto anticoagulante. No hay que olvidar los factores del laboratorio vinculados con la toma, manejo y conservación de la muestra ni la idiosincrasia de los individuos, ya que algunos toleran niveles de INR muy altos sin sufrir complicaciones hemorrágicas.<sup>5-6</sup>

Sin embargo, no están exentos de inconvenientes que hacen que su seguridad y efectividad estén determinadas por el adecuado control de los niveles de anticoagulación, reflejado en el tiempo de rango terapéutico (TRT) (tiempo medido en días que tarda el paciente en alcanzar rango de INR entre 2 – 3 contados a partir del día que inicia tratamiento con warfarina sódica). Existen factores de riesgo de sangrado tales son: edad mayor de 65 años, hipertensión arterial descompensada, INR mayor de 3.5 y complicaciones hemorrágicas en función de la dosis de anticoagulante. Para valorar la eficacia de estos medicamentos se requiere mantener los pacientes en adecuado rango terapéutico y así evitar hemorragia mayor de riesgo invalidante o mortal (sangrado que produce descenso de Hb > 2 g/dl y requieren transfusiones sanguíneas) así como hemorragias menores (sangrado que produce descenso de Hb < 2 g/dl y no requieren transfusiones). Un valor de INR inferior a 2 no otorga efecto preventivo en accidentes cerebrovasculares, mientras que un valor > 3.5 induce peligro de sangrado y se ha asociado con mayor riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico u otras manifestaciones hemorrágicas.<sup>7</sup>

El Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), de Mérida, Venezuela, es un centro de referencia de alta afluencia de pacientes adultos de la zona andina, cubre además las consultas de la ciudad Mérida de las cuales un alto porcentaje requiere hospitalización. Sin embargo, un porcentaje menor de las patologías que ingresan requiere tratamiento con anticoagulación oral. Por otro lado, se ha observado que los pacientes que requieren anticoagulación con warfarina sódica necesitan un tiempo para poder llegar a niveles de rango anticoagulante dicho tiempo depende de múltiples factores entre los cuales podemos mencionar dosis de inicio de tratamiento, edad, género, patologías asociadas, tratamiento de base del paciente y condición socio económica, los cuales pudieran influir para que algunos pacientes tengan RT en corto tiempo mientras en otros este mismo efecto sea más demorado.<sup>7</sup>

El tiempo para alcanzar rango terapéutico es muy variable en cada paciente dependiendo de múltiples factores y a la probabilidad de aparición de complicaciones por este tratamiento; por tal motivo se plantea realizar el presente estudio descriptivo de corte transversal basado en la caracterización de la terapia anticoagulante en pacientes hospitalizados en IAHULA en las áreas de cuidados intermedios (hospitalización piso 4, 5 y 6) a cargo del servicio de medicina interna que requieran anticoagulación con warfarina sódica, en el periodo comprendido entre marzo y julio del 2019.

La presente investigación se considera pertinente, porque permitirá proveer información inexistente en la región, relacionada con el tiempo promedio que los pacientes alcanzan RT, factores que pueden influir, sus posibles complicaciones y la frecuencia de las patologías con criterios terapéuticos. A la vez proporcionará las bases y conocimiento para el ajuste del tratamiento anticoagulante en nuestra población.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPITULO I

### I.1 ANTECEDENTES:

<b>Título</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodología</b>	<b>Resultados</b>
Eficacia del tratamiento anticoagulante oral e incidencia de complicaciones en clínica de anticoagulante <sup>8</sup> Mario López Lara. Mario López Pérez. 2013. Madrid. España.	Determinar la eficacia del tratamiento anticoagulante así como la incidencia de complicaciones.	Estudio retrospectivo y descriptivo. Muestra: 23 pacientes Se analizaron los resultados del INR obtenidos durante un año. Las variables consideradas fueron: edad, INR, comorbilidad y complicaciones sufridas en un año.	La mayoría de los pacientes (97.5%) no presentaron complicaciones hemorrágicas relacionadas con el tratamiento pese a que 30% de ellos tuvieron valores que estaban fuera del rango terapéutico óptimo.
Evaluar el comportamiento de la terapia anticoagulante de los pacientes de la Clínica de Anticoagulación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. <sup>9</sup> Ligia Laverde. Sonia Gómez. 2015. Bogotá. Colombia.	Describir la demografía, las indicaciones y el comportamiento de la terapia anticoagulante de los pacientes de la Clínica de Anticoagulación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.	Estudio descriptivo retrospectivo que incluyó a 257 pacientes tratados en la Clínica de Anticoagulación entre abril de 2008 y diciembre de 2013, que recibieron terapia anticoagulante con Warfarina sódica.	Las complicaciones asociadas fueron: sangrado mayor (1,16%), sangrado menor (8,17%) y eventos trombóticos (3,5%).
Dosis de carga óptima de warfarina para el inicio de la anticoagulación oral. <sup>10</sup> Mahtani K.R. Hedeghan C.J. Nunan D. 2012. Estados Unidos.	Determinar la dosis adecuada para inicio de tratamiento con warfarina	Estudio controlado aleatorizado que compara diferentes dosis de warfarina administradas a pacientes que iniciaban el tratamiento. Muestra: 2700 pacientes	Todavía no hay acuerdo entre el uso de una dosis de carga de 5 mg y una de 10 mg para el inicio del tratamiento con Warfarina. En los pacientes de edad avanzada hay algunas pruebas de que las dosis de inicio menores o

			las dosis ajustadas para la edad son más apropiadas.
<p>Predicción del riesgo de sangrado de los pacientes que reciben warfarina Univ. Militar Nueva Granada Facultad de Medicina Hospital militar central. Colombia.<sup>11</sup> Kelly Vega. Adriana Vega. 2016. Bogotá. Colombia.</p>	<p>Describir el riesgo de sangrado de los pacientes a quienes se les prescribió warfarina entre el 01 de Julio de 2003 y el 31 de Junio de 2008 en el Hospital Militar Nueva Granada Santa fe de Bogotá</p>	<p>Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Hospital Militar Central servicios de Hospitalización y Consulta Externa Muestra: 102 pacientes</p>	<p>En todos los pacientes estudiados de acuerdo a las variables de cada uno fue más frecuente el sangrado menor (27 pacientes) (26%), que los mayores (9 pacientes). (8%).</p>
<p>Hemorragia por dicumarínicos: Incidencia, factores de riesgo y comparación con los nuevos anticoagulantes orales.<sup>12</sup> Jorge Korin. 2013. Buenos Aires. Argentina.</p>	<p>Determinar la frecuencia de complicaciones hemorrágicas en pacientes que están recibiendo anticoagulación con warfarina.</p>	<p>Estudio observacional descriptivo. Muestra: 96 pacientes</p>	<p>Se demostró que aquellos pacientes que tuvieron INR en rango terapéutico por más tiempo en el año (&gt;75% del tiempo) presentaron mayor frecuencia de sangrado mayor en relación a los que tuvieron rango terapéutico adecuado menos tiempo durante el año.</p>
<p>Resistencia y sensibilidad a la warfarina.<sup>13</sup> Rolando C. R. Ismael M. 2014. La Habana. Cuba.</p>	<p>Revisar las diferentes causas que pueden influir en una mayor resistencia y sensibilidad a la warfarina.</p>	<p>Se realizó una revisión bibliográfica en Scopus a través de HInari, en la BVS, en Scielo y en Medline a través de PubMed.</p>	<p>Se concluye que la dieta en un 20 % de los pacientes los medicamentos en un 15 % las variantes genéticas en menor proporción 5% tienen que ver con la resistencia a la warfarina.</p>

<p>Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico.<sup>14</sup>          Andreina Gómez.          Stephania P.          2014. Montevideo. Uruguay.</p>	<p>Valorar la calidad de anticoagulación oral con warfarina a través del análisis del TRT (tiempo de rango terapéutico) en la policlínica de cardiología.          Identificar factores asociados a un adecuado nivel de anticoagulación.</p>	<p>Estudio retrospectivo, observacional de una cohorte de 117 pacientes anticoagulados con warfarina entre el 1 de junio de 2012 y el 31 de julio de 2013.</p>	<p>Solo el 38% de los pacientes tuvieron una media de TRT adecuada.          Los principales factores que influyeron para que la media de TRT no fuera adecuada son la edad &gt; 50 años y el uso concomitante de otros medicamentos.</p>
---	---	--	---

## CAPITULO II

### II.1 OBJETIVOS:

#### II.1.1 OBJETIVO GENERAL:

Caracterización del tratamiento anticoagulante con warfarina sódica en pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes desde marzo a julio 2019.

#### II.1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir la frecuencia de las variables demográficas. (Género, edad y nivel de instrucción.)
2. Describir los factores involucrados para alcanzar RT. (Genero, edad, nivel de instrucción, alimentación y medicamentos).
3. Determinar la frecuencia del tiempo promedio en alcanzar RT.
4. Describir la presencia de enfermedades preexistentes.
5. Describir las dosis utilizadas al inicio del tratamiento y hasta alcanzar RT. (INR entre 2 – 3)
6. Describir la frecuencia de las patologías con criterio de uso de anticoagulante oral. (Fibrilación auricular (FA), trombosis venosa profunda (TVP), infarto de miocardio (IM), válvulas mecánicas.
7. Describir uso combinado de otras terapéuticas anticoagulantes.
8. Describir la aparición de complicaciones hemorrágicas mayores o menores y no hemorrágicas en los pacientes anticoagulados.
9. Establecer un normograma para inicio de anticoagulación.

## CAPITULO III

### MARCO TEORICO.

#### a. ANTICOAGULANTES ORALES.

Los anticoagulantes orales fueron descritos inicialmente en el año 1921 cuando se pudo determinar que las manifestaciones hemorrágicas que presentaba el ganado eran el resultado de la ingestión diaria de una sustancia con propiedades anticoagulantes que posteriormente en el año 1940 se pudo aislar y caracterizar y 5 años más tarde fue posible extraer y producir a gran escala la sustancia que ellos llamaron dicumarol.<sup>2</sup>

Con el paso de los años se ha evidenciado que la terapia anticoagulante se administra cada vez con mayor frecuencia dado el creciente número de cirugías cardiacas que se practican y de problemas tromboembólicos que afectan a la población. Por lo cual se hace necesario tener claridad acerca de lo que es un medicamento anticoagulante y las complicaciones que derivan de su uso.<sup>2</sup>

La formación de coágulos es un mecanismo complejo que tiene como finalidad prevenir el sangrado tras sufrir un daño. Sin embargo, en ocasiones la formación de coágulos puede desencadenar un IM, infarto cerebral, o formación de coágulos en las venas o dentro de las aurículas del corazón, y en estos casos, la administración de fármacos anticoagulantes es fundamental. Los anticoagulantes, como su nombre lo indica, son fármacos que impiden la coagulación de la sangre, evitando por tanto la formación de coágulos o impidiendo su crecimiento y favoreciendo su disolución (desaparición) en caso de que ya se haya formado.<sup>15</sup>

#### b. WARFARINA SODICA.

El nombre warfarina se debe al acrónimo WARF del inglés Wisconsin Alumni Research Foundation; (Fundación de Investigación de Alumnos de Wisconsin) y la terminación arina que indica su relación con la cumarina (compuesto químico orgánico perteneciente a la familia de las benzopironas).<sup>15</sup>

La warfarina es una mezcla racémica compuesta de un S enantiomero metabolizado por la CYP2C9 a hidroxivarfarina, y un R enantiomero, es convertido en una forma de alcohol metabólicamente inactivo excretado por la orina gracias a la acción de la CYP1A1; CYP1A2. El metabolismo de este medicamento, en su mayoría hepático, se realiza por el sistema enzimático CYP2C9, cuyas mutaciones específicas, al igual que las de la vitamina K epóxido reductasa (VKORC 1), son determinantes en la respuesta terapéutica a la warfarina sodica.<sup>16</sup>

La unión a proteínas (99%) constituye un determinante importante en las interacciones farmacológicas, debido a que sólo la fracción libre es biológicamente activa. Si un fármaco es capaz de ocupar la albúmina y desplazar el medicamento de la misma, potenciaría en forma considerable sus propiedades anticoagulantes, de igual manera que

todos aquellos medicamentos con metabolismo dependiente del citocromo p450 (superfamilia de hemoproteínas que realizan diversas reacciones enzimáticas) tendrían efectos en la concentración plasmática de warfarina (tabla 1), por el incremento o disminución del metabolismo de la misma.<sup>17</sup>

Estos fármacos actúan como anticoagulantes indirectos, ya que no se unen directamente al centro activo de los factores de coagulación sino que inhiben a la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR), lo que previene la  $\gamma$ -carboxilación hepática dependiente de la vitamina K de los factores de coagulación (FII, FVII, FIX y FX). Actúan sobre la porción N terminal de los mismos, generando productos inactivos que son incapaces de modificarse en presencia de calcio. Además, interfiere con las propiedades biológicas de los anticoagulantes naturales, las proteínas C y S, confiriéndoles la capacidad de inducir fenómenos procoagulantes durante un periodo que oscila entre 36 y 48 horas después de la administración de la primera dosis, obligando así al uso concomitante de heparinas (grupo de medicamentos inyectables con propiedades anticoagulantes y que actúan principalmente sobre la trombina) en pacientes con eventos tromboticos agudos.<sup>18-23</sup>

El efecto inicial de la administración de warfarina promueve brevemente la formación de coágulos. Esto se debe a que el nivel de proteína S también depende de la actividad de la vitamina K. Los niveles reducidos de proteína S dan lugar a una reducción de la actividad de la proteína C esto produce retraso en la degradación del factor Va y el factor VIIIa. Esto hace que el sistema de hemostasia quede temporalmente desviado hacia la formación de trombos, lo que conduce a un estado protrombotico (estado en el cual el paciente tiene mayor probabilidad de desarrollar la formación de coágulos).<sup>4</sup>

La warfarina está indicada en la profilaxis y/o tratamiento de la TVP y la embolia pulmonar. Además está indicada en la profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembolicas asociadas a FA y a las prótesis valvulares (PV). La warfarina reduce el riesgo de muerte, infarto de miocardio recurrente y otros episodios tromboembolicos como el ictus.<sup>18-23</sup>

A continuación se revisaran las indicaciones para el uso de warfarina y los rangos terapéuticos para cada una de estas patologías:

Tromboembolismo venoso (TEV): hace referencia a un grupo de patologías donde se incluyen la TVP, el tromboembolismo pulmonar (TEP) y la tromboflebitis superficial (TFS). La evidencia clínica indica que un INR de 2 -3 es suficiente para prevenir o para tratar TVP; se han podido determinar las ventajas del uso de Warfarina sódica en este tipo de pacientes ya que reduce de forma importante la presencia de TVP recurrente y además disminuye de forma significativa el riesgo de TEP; sin embargo es importante mencionar que pueden aparecer complicaciones hemorrágicas aun en pacientes con RT y que está contraindicado durante el embarazo por ser un medicamento teratogenico.<sup>24</sup>

Fibrilación auricular (FA): En pacientes con score cha2ds2-vasc (C: Insuficiencia Cardíaca, H: Hipertensión Arterial, A: edad > 75 años, D: Diabetes Mellitus, S: evento cerebrovascular previo, V: Enfermedad vascular, A: edad entre 65 y 74 años, S: sexo

femenino) (Anexo II. Tabla 1) mayor de 2 en hombre y mayor de 3 en mujeres se recomienda iniciar anticoagulación con Warfarina sódica a la dosis que nos permita lograr niveles de INR entre 2 y 3 luego se realizaran controles de INR mensuales ya que si el INR es menor de 2 se asocia con mayor riesgo de ECV y si es mayor de 3 se asocia con mayor riesgo de sangrados.<sup>25</sup> Infarto de miocardio (IM): en pacientes con FA que sufren un síndrome coronario agudo (SCA) el tratamiento anticoagulante se debe iniciar cuanto antes (2 - 4 semanas postinfarto) y las dosis de warfarina se deben ajustar para mantener INR entre 2.5 – 3.5.<sup>25</sup> La terapia puente con heparinas no fraccionadas o de bajo peso molecular está recomendada en pacientes con FA y válvulas mecánicas para procedimientos que requieran interrupción de Warfarina. La decisión de la terapia puente debe ser evaluada según el riesgo de presentar ACV o sangrado.<sup>25</sup> Válvulas mecánicas y bioprotésicas: se recomienda dosis de warfarina que mantengan rango de INR entre 2.5 – 3.5.<sup>25</sup> Embolia sistémica recurrente: si el riesgo de tromboembolismo es muy elevado puede ser necesario un INR más elevado aunque se ha demostrado que un INR mayor de 4 no aporta mayores beneficios y por el contrario aumenta el riesgo de sangrado.<sup>19</sup>

Generalmente la dosis inicial de warfarina se administra mientras el paciente recibe heparinas no fraccionada o de bajo peso molecular, y dadas las características farmacocinéticas ya mencionadas, se evalúa INR en las siguientes 72 horas de haber iniciado el tratamiento; algunos trabajos sugieren que debe obtenerse un INR de base antes del inicio de la terapia anticoagulante para precisar con qué nivel de INR basal se inicia tratamiento. Es importante mencionar que el INR es una medida inexacta en aquellos pacientes con enfermedad hepática.<sup>18-23</sup>

La recomendación actual en cuanto a la dosis de inicio de Warfarina es que se deben establecer los diferentes factores de riesgos específicos en cada uno de los pacientes y de acuerdo a esto individualizar el tratamiento; sin embargo algunos estudios recomiendan iniciar con una dosis de warfarina de 5 mg, esto luego de comparar dosis de inicio de 5 mg y 10 mg encontrando que con 10 mg se alcanza INR más rápidamente (en 48 horas aproximadamente), pero conlleva un incremento de riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que se desaconseja el inicio de la terapia a dosis elevadas.<sup>10</sup>

Acerca de la dosis de mantenimiento y de la frecuencia de los controles se han realizado varios esquemas con el fin de hacer ajustes de dosis de la forma más exacta posible, sin embargo en la actualidad se acepta el algoritmo publicado según el protocolo de Michigan el cual plantea realizar un INR inicial entre el día 4 y el día 8 de iniciado el tratamiento con warfarina sódica; si el INR es menor de 1.5 aumentar 10-12% la dosis inicial y realizar control entre el día 7 y el día 14. Si el INR está entre 1.5 - 1.9 aumentar 5-10% la dosis anterior y realizar control una semana después. Si el INR está entre 2 - 3 no cambiar la dosis y realizar controles cada 4 semanas. Si el INR está entre 3.1 – 3.9 disminuir 5 – 10% dosis anterior y realizar control de INR entre el día 7 y el día 14. Si

el INR está entre 4 – 4.9 suspender la warfarina sódica 2 días y reiniciar con una disminución del 10% de la dosis anterior. (Anexo II. Tabla 2 y 3).<sup>26</sup>

Los ancianos son una población especial porque son especialmente sensibles a los medicamentos anticoagulantes, de tal forma que tienen alto riesgo de sangrado dado principalmente por la incapacidad para el metabolismo y eliminación del anticoagulante lo que prolonga su efecto en el individuo, por lo que las dosis de inicio y los ajustes posteriores en esta población deben hacerse con precaución.<sup>19</sup>

La dosis de mantenimiento ha sido tema de discusión en múltiples escenarios y de hecho se han publicado varios esquemas para cálculo de la dosis de mantenimiento de warfarina, por semana, sin embargo la recomendación actual está orientada a mantener la dosis con la que se obtenga menor variación de INR.

El tiempo de protrombina (TP) es la prueba usada comúnmente junto con la determinación de la razón normalizada internacional (INR, del inglés International Normalized Ratio).

El TP refleja la disminución de tres de los factores vitamina K dependientes (II, VII y X) que van descendiendo dependiendo de su tiempo de vida media, la prueba se realiza fácilmente en el laboratorio con la adición de calcio y tromboplastina al plasma citrado, sin embargo el resultado expresado en segundos, no se ha estandarizado, y la medida que lo sustituye es el INR.

EL INR es un modelo propuesto en 1982 y es la relación entre el TP del plasma del paciente y el TP promedio calculado en el plasma del control sano elevado a potencia ISI (índice de sensibilidad internacional de tromboplastina a calibrar respecto a la referencia):

$$\text{INR} = \text{TP paciente} / \text{TP promedio normal. Elevado a la potencia ISI.}$$

Rango terapéutico óptimo (RTO): Nivel de INR entre 2 – 3 en paciente anticoagulado con warfarina sódica.

El INR objetivo no es igual para todas las indicaciones de anticoagulación oral y depende de las características del paciente, como estado nutricional, edad, comorbilidades, medicamentos adicionales que reciba y de la enfermedad que indica la terapia.<sup>19</sup>

Se ha comparado el resultado de llevar INR entre 2 y 3 (moderada intensidad de anticoagulación) con INR más altos (>3) (alta intensidad de anticoagulación), encontrando que con INR entre 2 – 3 se reduce el riesgo de sangrados de importancia clínica sin reducir la eficacia.<sup>20</sup>

El valor ISI indica cómo un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. Entre más cercano sea el valor a la unidad tiene mayor confiabilidad.<sup>15</sup>

Han sido identificados muchos factores implicados en la terapia anticoagulante con warfarina dentro de los cuales podemos mencionar: dosis de inicio, factores demográficos (edad, género, residencia en hogares de cuidado diario, dieta), abuso de drogas y/o alcohol, enfermedades concomitantes (anemia, cáncer, hipertensión, infarto de miocardio, falla cardíaca y/o cardiomiopatía enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus, falla hepática, úlcera péptica), riesgos concomitantes para y uso concomitante de medicamentos que pueden influenciar la homeostasis (ej. Antiplaquetarios).<sup>21</sup>

A continuación mencionaremos los factores más importantes:

Edad: representa un factor de riesgo independiente para sangrado mayor, un meta-análisis que incluyó 8 artículos publicado en 1999, se encontró que la edad tiene una clara tendencia a incrementar casi al doble la posibilidad de sangrado mayor, no relacionado, con ninguna lesión orgánica y encontró un mayor riesgo de hemorragia intracraneana en pacientes mayores de 75 años cuando alcanzan INR fuera del rango terapéutico.<sup>22</sup>

Otros factores encontrados que están directamente relacionados con riesgo de sangrado mayor fueron la educación acerca de la terapia, la existencia de clínicas de anticoagulación y el tratamiento concomitante con drogas antiplaquetarias, acetaminofén e Inhibidores de la ciclooxigenasa 2.<sup>23</sup>

Debemos tener en cuenta que una vez iniciado el tratamiento con warfarina sódica se pueden presentar ciertas complicaciones dentro de las cuales podemos mencionar las complicaciones hemorrágicas y las no hemorrágicas. Las complicaciones hemorrágicas a su vez las podemos dividir en *hemorragias mayores* aquellas que requieren tratamiento médico urgente y cuya característica principal es el descenso de la Hb > 2 g/dl y que amerita transfusión sanguínea y existen también las *hemorragias menores* aquellas cuyo descenso de Hb es menor de 2 g/dl y no requieren transfusión sanguínea; así mismo podemos mencionar dentro de las complicaciones no hemorrágicas el incremento de rango de INR fuera de metas, la necrosis cutánea y la osteoporosis.<sup>23</sup>

## **CAPITULO IV:**

### **MARCO METODOLOGICO**

#### **1. TIPO DE ESTUDIO.**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en pacientes con tratamiento anticoagulante con warfarina sódica hospitalizados en las áreas de medicina interna del IAHULA desde marzo a julio 2019.

#### **2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

50 pacientes

#### **3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- a.- Pacientes de ambos géneros.
- b.- Pacientes mayores de 16 años de edad.
- c.- Pacientes hospitalizados con criterios de anticoagulación y quienes inician tratamiento con warfarina sódica.

#### **4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- a. Pacientes que recibían tratamiento con Warfarina sódica previa a la hospitalización.
- b. Pacientes con inadecuado seguimiento clínico y paraclínico (paciente que durante el estudio no tuvo buena adherencia al tratamiento o no pudo realizarse los controles de INR en los días indicados).
- c. Pacientes embarazadas.
- d. Pacientes que venían recibiendo otro tipo de anticoagulación (nuevos anticoagulantes orales, Enoxaparina o Heparinas no fraccionadas) previo a su ingreso.
- e. Pacientes alérgicos al medicamento.
- f. Pacientes con hepatopatías crónicas.

## 5. SISTEMA DE VARIABLES.

Variable	Definición operativa
Edad.	Tiempo en años a partir del nacimiento. Se medirá en años.
Genero.	Masculino o femenino según su fenotipo.
Escolaridad.	Ultimo año de estudio cursado.
Lugar de procedencia.	Ubicación geográfica previa a su ingreso.
Enfermedad por la cual inicia tratamiento médico con warfarina sódica.	Patología por la cual se indica tratamiento intrahospitalario con warfarina sódica.
Enfermedades preexistentes.	Son todas las enfermedades asociadas del paciente y que pueden o no guardar relación con la enfermedad por la cual inicia tratamiento con warfarina.
Dosis inicial de warfarina sódica.	Primera dosis con la cual se indica tratamiento en un paciente que previamente no había recibido ningún tipo de anticoagulación.
Seguimiento del paciente.	Hace referencia a los exámenes que se realizaran al paciente hasta alcanzar un rango terapéutico óptimo (INR, ISI).
Factores que intervienen en el tratamiento.	Factores externos que afectan la acción del anticoagulante (dieta y medicamentos).
Laboratorios complementarios.	Hace referencia a los paraclínicos adicionales que se realice el paciente (hemograma, glicemia, creatinina, TP y uro análisis).
Complicaciones durante la estancia hospitalaria.	Hace referencia a la presencia o no de hemorragia asociado al uso de warfarina sódica. (ACV hemorrágico, hematuria, hemorragia gastrointestinal, necrosis de la piel, etc.)

## 6. RECOLECCION DE LA MUESTRA.

La recolección de los datos se llevó a cabo de marzo a julio de 2019, mediante revisión de historias clínicas de los pacientes hospitalizados, dicha información fue consignada en una ficha diseñada ad hoc para la recolección de los datos y crear posteriormente la base de datos.

## 7. ANALISIS PRELIMINAR DE LA MUESTRA.

La información se obtuvo a través del instrumento de recolección de datos, se creó una base de datos y se procesó por medio de paquete estadístico S.P.S.S. (paquete estadístico para las Ciencias Sociales) para Windows, versión 23. El nivel de significancia será establecido como un valor de  $P < 0,05$ . Los datos para variables continuas serán presentados como promedios  $\pm$  errores estándar (EE). Se realizó el análisis de las variables cualitativas en

porcentajes y cuantitativas con medidas de tendencia central (Media, Mediana y Moda), de dispersión (Rango, desviación estándar). Las diferencias entre las medias serán establecidas mediante análisis de varianza (ANOVA).

#### **8. LIMITACION DEL ESTUDIO.**

Las principales limitaciones para realizar el estudio fueron la disponibilidad del medicamento por parte del paciente, la realización del INR previo a iniciar terapia y los INRs controles y la estandarización de los laboratorios para realizar los seguimientos.

#### **9. INSTITUCIONES QUE APOYAN EL ESTUDIO.**

Instituto Autónomo Universidad de los Andes (Mérida, Venezuela).

Laboratorio Multidisciplinario de Investigaciones Clínico y Epidemiológicas de la Universidad de Los Andes.

Post grado Medicina Interna del ULA.

#### **10. RECURSOS ECONOMICOS.**

Los recursos que se emplearon en el presente trabajo de investigación son propios del autor.

#### **11. ASPECTOS ETICOS.**

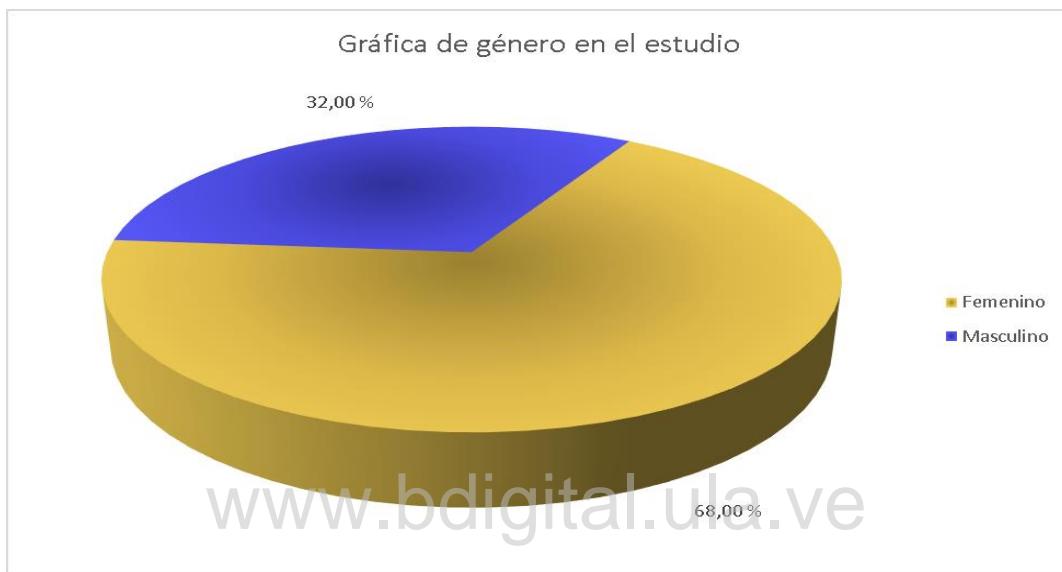
El presente estudio se realizó tomando como base ética la declaración de Helsinki perteneciente a la asociación médica mundial, en cuanto a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18<sup>a</sup> asamblea medica mundial realizada en Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y revisada en Tokio en el año 2004. El presente proyecto se realizó con base en la recolección de datos de historia clínica y dado el carácter descriptivo, no realiza intervención de ningún tipo sobre el diagnóstico y tratamiento de paciente, teniendo en cuenta que se tomaron datos de manera prospectiva de las historias clínicas para su análisis. Se garantizó la confidencialidad, anonimato de los datos recogidos y posteriores a esto.

## CAPITULO V

### RESULTADOS:

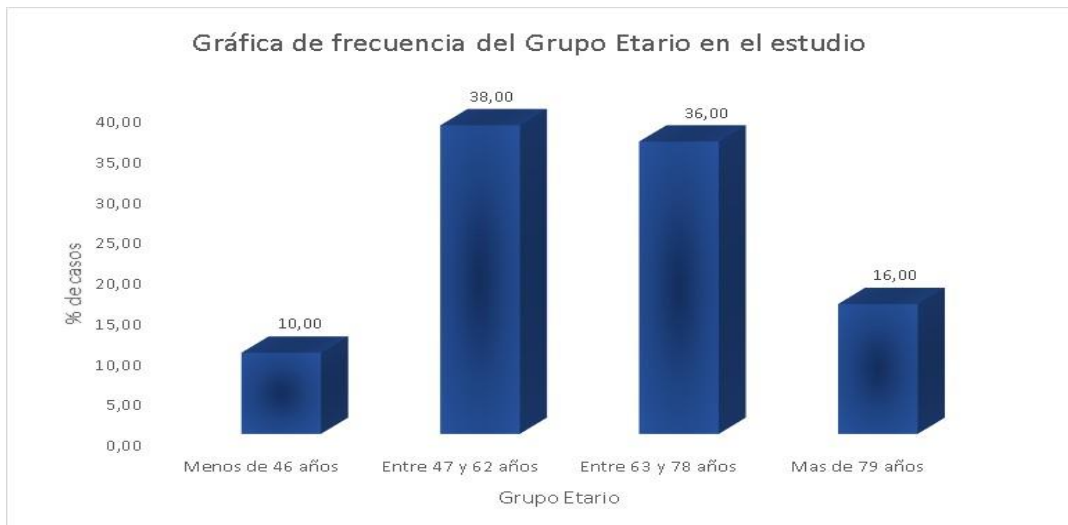
La muestra del estudio está conformada por 50 pacientes. Según el género se encontró como el más predominante el femenino con 34 pacientes (68%) y el masculino con 16 pacientes (32%).

GRAFICO 1. Gráfico de frecuencia según el género.



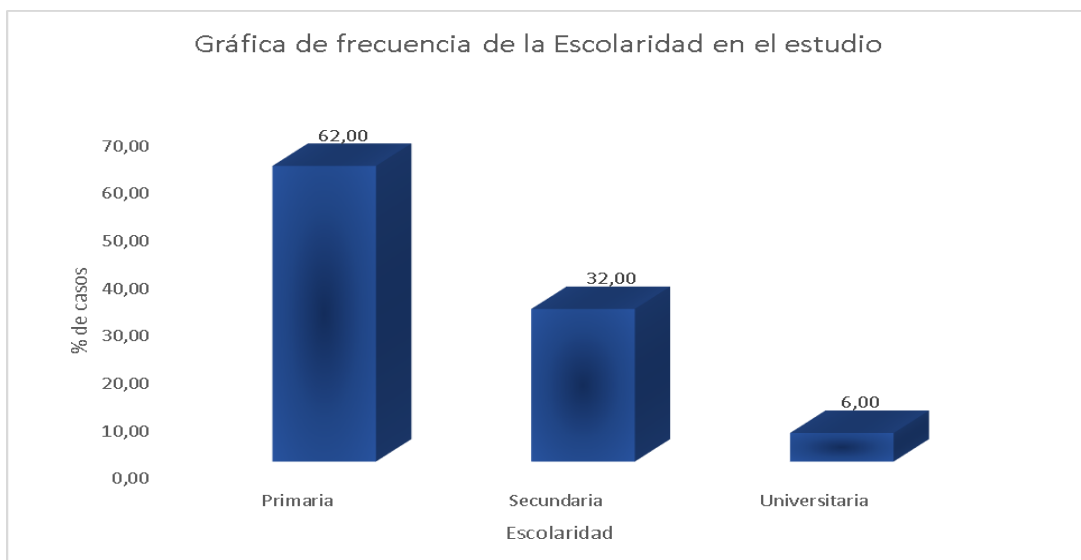
Con respecto a la edad, la muestra registra una media de 62 años de edad  $\pm$  16 años, con una mínima de 18 años de edad y una máxima de 92 años de edad. Para la distribución de casos por grupo etario se encontró que 19 pacientes (38%) tenían una edad comprendida entre 47 y 62 años, 18 pacientes (36%) entre 63 y 78 años, 8 pacientes (16%) con más de 79 años y los 5 pacientes restantes (10%) con menos de 46 años.

GRAFICO 2. Gráfico de frecuencia según la edad.



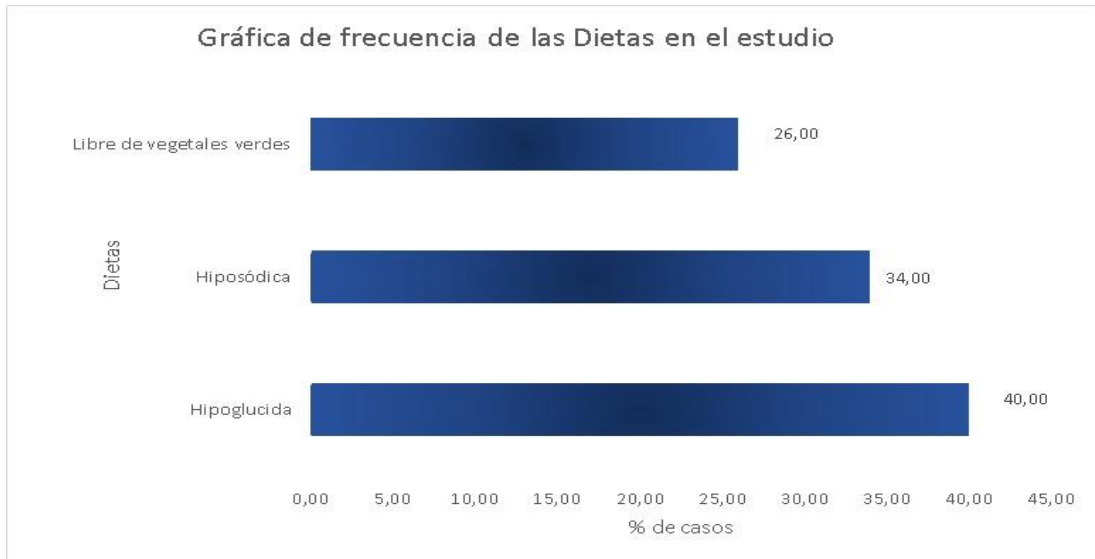
Según el nivel de escolaridad encontramos que 31 pacientes (62%) tenían nivel primaria, 16 pacientes (32%) nivel secundaria y 3 pacientes (6%) nivel universitario.

GRAFICO 3. Gráfico de frecuencia según el nivel de instrucción.



Con respecto a la alimentación se encontró que 20 pacientes (40%) tenían indicado dieta hipoglucida, 17 pacientes (34%) hiposódica y 13 pacientes (26%) libre de vegetales verdes.

GRAFICO 4. Gráfico de frecuencia según el tipo de alimentación.



[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

En cuanto a otros medicamentos que recibían los pacientes durante el estudio, se encontró que 29 pacientes (58%) tomaban antihipertensivos, 14 pacientes (28%) analgésicos y 7 pacientes (14%) recibían insulina.

TABLA 1. Tabla de frecuencia según los medicamentos utilizados previamente.

Otros medicamentos	Número de pacientes	%
Antihipertensivos	29	58%
Analgésicos	14	28%
Insulina NPH o LANTUS	7	14%
Total	50	100%

En cuanto a las enfermedades preexistentes, encontramos que 32 pacientes (64%) tenían Hipertensión Arterial (HTA), 10 pacientes (20%) Diabetes Mellitus (DM), 1 paciente (2%) enfermedad neuropsiquiatría, 7 pacientes (14%) presentaban alguna neoplasia y 14 pacientes (28%) con otras patologías (sobrepeso, obesidad y sedentarismo).

TABLA 2. Tabla de frecuencia según las enfermedades preexistentes.

Enfermedades preexistentes	N	%
HTA	32	64%
Diabetes Mellitus	10	20%
Enfermedades neuropsiquiatricas	1	2%
Neoplasias	7	14%
Otras patologías	14	28%
Total	50	100%

En la comparación del género con el tiempo en alcanzar rango terapéutico no hay diferencia estadística significativa ( $p > 0,791$ ). Tanto para el género femenino como masculino, la mayor frecuencia está en el intervalo de normalización entre el cuarto y sexto día.

TABLA 3. Tabla de normalización del INR según el género.

Días de normalización del INR según el genero											
Genero	<3 días		Entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		Total		Chi-cuadrado -p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Femenino	2	5%	17	50%	10	29%	5	14%	34	100%	1.041-0.791
Masculino	1	6%	10	62%	4	25%	1	6%	16	100%	
Total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100%	

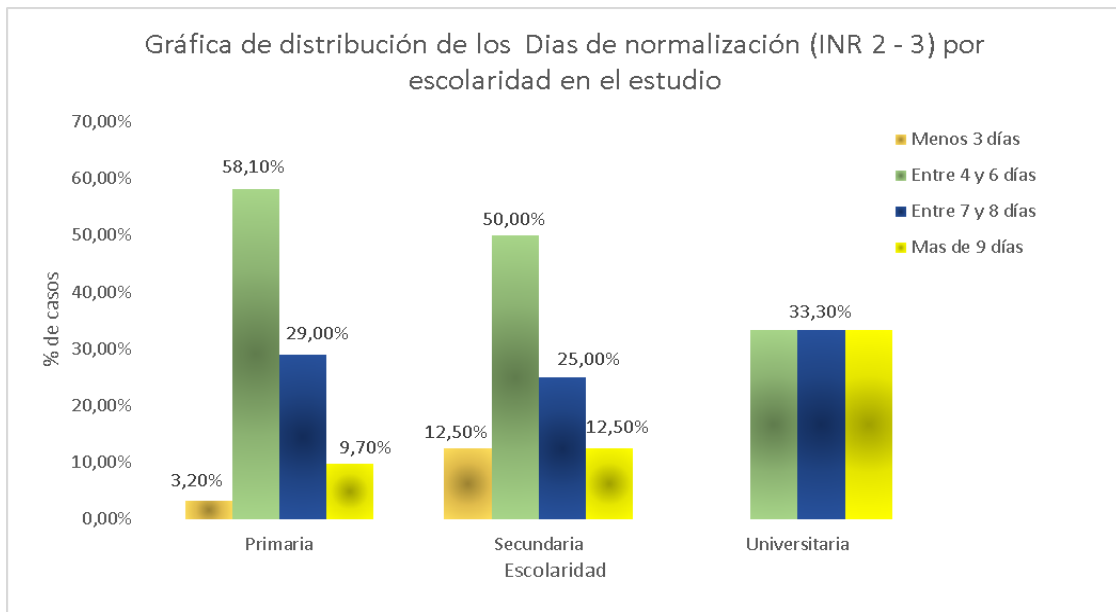
En la comparación del grupo etario con el tiempo en alcanzar RT, no hay diferencia estadística significativa ( $p > 0,352$ ). Se destaca en el grupo de menos de 46 años, una mayor frecuencia de casos para rango terapéutico entre el séptimo y el octavo día (60%), mientras que los otros grupos etarios, alcanzan rango terapéutico en el lapso comprendido entre cuarto y el sexto día.

TABLA 4. Tabla de normalización del INR según el grupo etario.

Días de normalización de INR por grupo etario											
Grupo etario	<3 días		entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		total		Chi-cuadrado -p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<46 años	0	0%	1	20%	3	60%	1	20%	5	100%	9.978-0.352
Entre 47 y 62	2	10%	13	68%	3	15%	1	5%	19	100%	
entre 63 y 78	0	0%	10	55%	6	33%	2	11%	18	100%	
>79 años	1	12%	3	37%	2	25%	2	25%	8	100%	
total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100%	

En la comparación con respecto al nivel de instrucción con el tiempo en alcanzar RT (INR 2 – 3); no hay diferencia significativa ( $p=0.750$ , mayor a 0.05). Se observa que los casos alcanzan la normalidad INR (2 – 3) entre los 4 a 6 días; sin diferencia por la escolaridad que posee (Primaria – Secundaria – Universitaria).

GRAFICO 5. Gráfico de normalización del INR según el nivel de instrucción.



En la comparación del tipo de alimentación y el tiempo en alcanzar RT no hay diferencia estadística significativa ( $p = 0,907$ ). Se observa que el rango terapéutico se alcanzó entre el cuarto y el sexto día, sin diferencia en relación a la dieta que consumen.

TABLA 5. Tabla de normalización del INR según la dieta.

Distribución de los días de normalización de INR según la dieta alimentaria											
Dietas	<3 días		Entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		total		Chi-cuadrado-p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Hipoglucida	1	5%	10	50%	5	25%	4	20%	20	100	2.138-0.907
Hiposodica	1	6%	10	58%	5	29%	1	6%	17	100	
Libre de vegetales verdes	1	7%	7	53%	4	30%	1	7%	13	100	
Total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100	

En la comparación de la administración de otros medicamentos y el tiempo en alcanzar RT no hay diferencia estadística significativa ( $p = 0,491$ ), se observa que la mayoría de los pacientes presentan RT entre el cuarto y el sexto día, sin diferencia por la administración de otro medicamento, sin embargo para los que reciben Insulina (Lantus a dosis de 32 unidades a 42 unidades y NPH a dosis de 30 a 36 unidades) registran la normalidad (INR) entre el séptimo y el octavo día. Ningún paciente durante el estudio recibió hipoglucemiante oral.

TABLA 6. Tabla de normalización de INR según otros medicamentos.

Distribución de los días de normalización (INR) asociado al uso de otros medicamentos											
Otros medicamentos	<3 días		Entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		total		Chi-cuadrado-p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
Antihipertensivos	1	3%	19	65%	7	24%	2	7%	29	100	5.424-0.491
Insulina	1	14%	2	28%	3	42%	1	14%	7	100	
Analgésicos	1	7%	6	42%	4	28%	3	21%	14	100	
Total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100	

La dosis de inicio de warfarina sódica fue de 2.5 mg en 31 pacientes (62%) y 5 mg en 19 pacientes (38%).

TABLA 7. Tabla sobre la dosis inicial de Warfarina sódica utilizadas.

Dosis de Warfarina Sódica	N	%
2.5 mg	31	62%
5 mg	19	38%
Total	50	100%

En cuanto a los días de hospitalización encontramos que 28 pacientes (56%) tuvieron menos de 6 días de hospitalización; 11 pacientes (22%) entre 7 y 9 días y 11 pacientes (22%) con más de 10 días.

TABLA 8. Tabla de los días de hospitalización de los pacientes.

Días de hospitalización.	N	%
Menos de 6 días	28	56%
Entre 7 y 9 días	11	22%
Más de 10 días	11	22%
Total	50	100%

La media encontrada para el tiempo que tarda el paciente en alcanzar RT fue de 6 días con una desviación estándar de  $\pm 2$  días, con una mínima de 1 día y una máxima de 15 días, se registró que 27 pacientes (54%) alcanzaron rango terapéutico entre el cuarto y sexto día, 14 pacientes (28%) entre el séptimo y octavo día, 6 pacientes (12%) con más de 9 días y 3 pacientes (6%) con menos de 3 días.

TABLA 9. Tabla del tiempo tardado en alcanzar RT.

INR entre 2 -3	N	%
Menos de 3 días	3	6%
Entre 4 y 6 días	27	54%
Entre 7 y 8 días	14	28%
Más de 9 días	6	12%
Total	50	100%

Encontramos que según la dosis y los días de tratamiento para alcanzar el rango terapéutico, la mayor frecuencia se encontró entre el cuarto y sexto día para ambas dosificaciones, en 5 mg 12 pacientes (63,2%) y para 2,5 mg 15 pacientes (48,4%), no hubo diferencia estadística significativa ( $p = 0.360$ ).

TABLA 10. Tabla sobre la relación de la dosis y el tiempo en alcanzar RT.

Dosis de warfarina	< 3 días		Entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
2.5 mg	1	3%	15	48%	10	32%	5	16%	31	100%
5 mg	2	10%	12	63%	4	21%	1	5%	19	100%
Total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100%

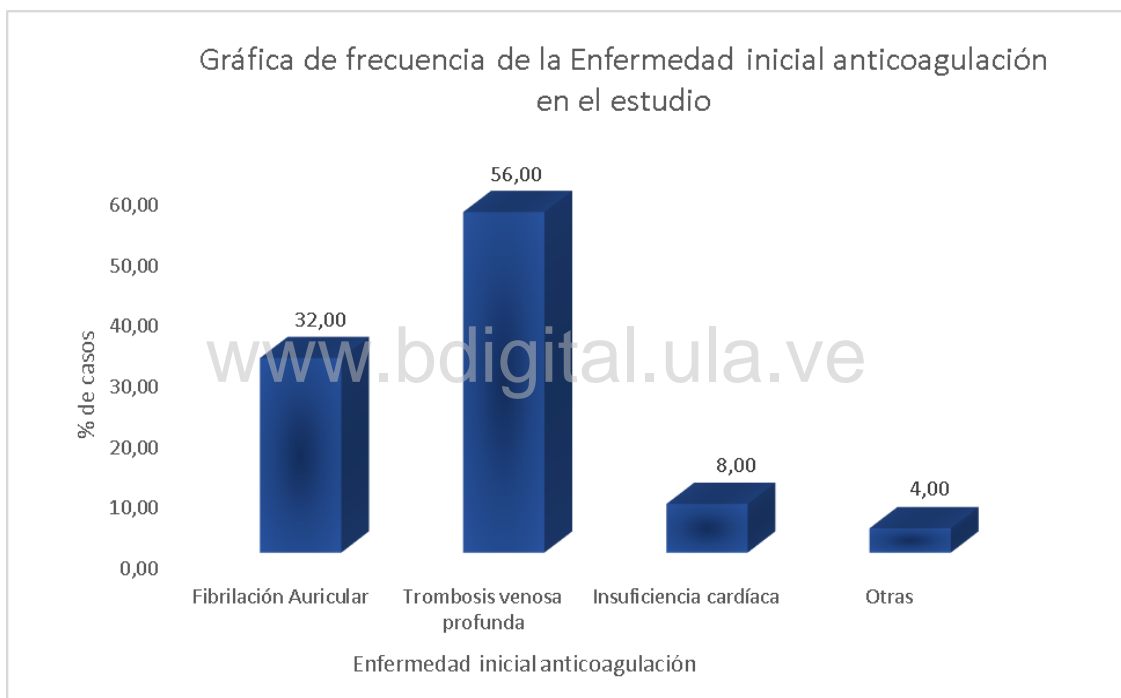
En la comparación de la media de los días en alcanzar rango terapéutico para las diferentes dosis de Warfarina sódica, no hay diferencia significativa ( $p > 0.05$ ). Podemos mencionar que la media de días para ambas dosis son aproximadamente similares, para 2,5 mg se tiene 6,06 días, mientras que para la dosis de 5 mg se tiene 5,21 días.

TABLA 11. Tabla sobre la media de los días en alcanzar RT.

Días de normalización (INR) según la dosis de Warfarina Sódica						
variables	Dosis de warfarina	N	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza	
					Inferior	Superior
Días de normalización (INR 2 -3)	2.5 mg	31	6.06 días	2.66 días	-0.51	2.22
	5 mg	19	5.21 días	1.62 días	-0.36	2.07

Con respecto a la enfermedad por la que se inicia anticoagulación, encontramos que a 28 pacientes (56%) se inició anticoagulación por presentar trombosis venosa profunda (TVP), 16 pacientes (32%) por presentar fibrilación auricular (FA), 4 pacientes (8%) por presentar insuficiencia cardíaca (IC) y 2 pacientes (4%) por presentar otras enfermedades. (Síndrome de hipercoagulabilidad, flutter auricular).

GRAFICO 6. Grafico sobre la frecuencia de enfermedades por la cual se inicia anticoagulación oral.



No hubo diferencia estadística significativa ( $p$  0,307) en el tiempo en alcanzar rango terapéutico según la enfermedad para indicación de la terapia anticoagulante.

TABLA 12. Tabla sobre la enfermedad por la cual se inicia anticoagulación en relación con el tiempo en alcanzar RT.

Distribución de los días de normalización de INR por enfermedad indicativo de anticoagulación											
Enfermedad inicial de anticoagulación	<3 días		Entre 4 y 6 días		Entre 7 y 8 días		>9 días		Total		Chi-cuadrado-p
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
FA	0	0.0%	8	50%	7	43%	1	6%	16	100%	10.565 - 0.307
TVP	2	7%	15	53%	7	25%	4	14%	28	100%	
IC	1	25%	3	75%	0	0.0%	0	0.0%	4	100%	
Otras	0	0.0%	1	50%	0	0.0%	1	50%	2	100%	
Total	3	6%	27	54%	14	28%	6	12%	50	100%	

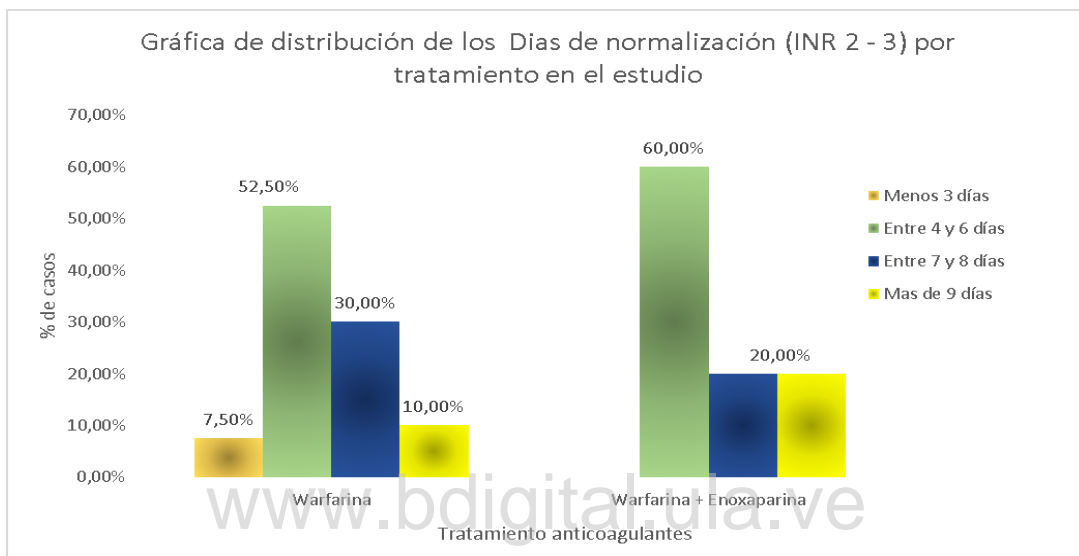
Para el uso asociado de anticoagulantes, se encontró que 40 pacientes (80%) solo recibían warfarina sódica y los 10 pacientes restantes (20%) warfarina sódica más Enoxaparina.

TABLA 13. Tabla sobre la frecuencia de los pacientes que recibieron solamente Warfarina sódica y los que recibieron Warfarina sódica combinada con Enoxaparina.

Tratamiento anticoagulante	N	%
Warfarina	40	80%
Warfarina + Enoxaparina	10	20%
Total	50	100%

En la comparación del tratamiento anticoagulante y el tiempo que tarda en alcanzar RT (INR 2 – 3); no hay diferencia significativa ( $p=0.618$ , mayor a 0.05). Se observa que los casos alcanzan la normalidad INR (2 – 3) entre los 4 a 6 días.

GRAFICO 7. Grafico sobre el tiempo en alcanzar RT para los pacientes que recibieron como tratamiento inicial Warfarina sódica solamente y los que recibieron tratamiento combinado de Warfarina sódica y Enoxaparina.



Durante la recolección de la muestra no se describió ninguna complicación asociado al uso del anticoagulante.

## CAPITULO VI

### DISCUSION:

Se contabilizaron 50 pacientes que recibieron anticoagulación con Warfarina sódica durante su hospitalización en el área de cuidados intermedios a cargo del servicio de medicina interna del IAHULA de marzo a julio del 2019.

Diversos estudios muestran que el nivel basal de INR en hombres es menor que en mujeres en pacientes sin enfermedad hepática conocida o uso de anticoagulante previo (Sivrikaya et al, 2013)<sup>27</sup> lo que podría explicar el por qué las mujeres presentan niveles más altos de INR a dosis similar de Warfarina sódica lo que disminuiría el tiempo en alcanzar rango terapéutico pero por otro lado incrementa el riesgo de sangrado (Clart et al, 2014)<sup>28</sup> en nuestro estudio se demostró que el género no influyo en el tiempo en alcanzar RT y tanto para el género masculino como el femenino el RT de la mayoría de los pacientes estuvo entre el cuarto y el sexto día. Se plantea que probablemente se deba a que el género femenino y el masculino estén manejando valores de INR basales similares principalmente asociado a factores genéticos.

Es importante mencionar que se necesitan estudios posteriores donde se determine inicialmente el INR basal para evaluar el efecto del género sobre el tiempo en alcanzar RT.

La mayoría de los pacientes presentaban edades entre los 47 y 78 años. Como dato característico se pudo evidenciar que los pacientes menores de 46 años tardan más tiempo en alcanzar rango terapéutico ya que la mayoría de ellos lo logran entre el séptimo y octavo día; mientras los pacientes de mayor edad tienen mayor proporción entre el cuarto y el sexto día. Estudios similares que comparan edad con tiempo en alcanzar RT muestran que la edad avanzada (> 80 años) aumenta el riesgo de hemorragias ya que estos pacientes se relacionan con niveles de INR más elevados

(Fang et al, 2006)<sup>29</sup> sin embargo la edad no parece ser un factor importante asociado a riesgo de sangrado por uso de Warfarina sódica excepto por edades mayores de 80 años (Fihn et al, 1996).<sup>30</sup>

En la literatura se describe que las personas de mayor edad alcanzan RT mucho más rápido y esto se demuestra en nuestro trabajo, por supuesto el riesgo de complicaciones es mayor.

La primaria fue el nivel de escolaridad que se presentó con mayor proporción esto probablemente asociado a que la mayoría de los pacientes son procedentes de zona rural. Cuando miramos en diversos estudios si el nivel de educación influye de forma directa sobre el tiempo en alcanzar RT podemos mencionar que en primaria y bachillerato no parece tener mucho efecto pero en universitarios se refleja un aumento en los niveles de INR (Covacs et al 2003).<sup>31</sup> En nuestro estudio se muestra que el nivel de educación no tiene efecto directo sobre el tiempo en alcanzar RT ya que para todos los niveles de educación el tiempo promedio estuvo entre el cuarto y el sexto día

La interacción de la dieta con el uso de Warfarina sódica es importante ya que la administración de concentración de vitamina K en los vegetales verdes (espinaca, col, col de Bruselas, coliflor, brócoli, perejil, habas, nabo, acelga, berro, alcachofa, endibia, guisante, lechuga, espárrago, apio y tomate verde) pueden interactuar alterando los niveles de INR así mismo el tiempo en alcanzar RT. (Lindh et al, 2009).<sup>32</sup> Sin embargo nuestro estudio mostro que el resultado en cuanto al tipo de alimentación no fue significativo. Esto quiere decir que no hubo resultado que nos pudiera explicar que el paciente se beneficia de una dieta u otra sin embargo es bueno aclarar que dados los factores económicos del país es probable que los pacientes no estén recibiendo un tipo de dieta específica. Lo cual plantea el interrogante acerca de si este resultado es concluyente.

Para los medicamentos de uso previo o asociados con el tratamiento anticoagulante, se pudo determinar que los pacientes que recibieron conjuntamente antihipertensivos (losartan 50 mg cada 12h, enalapril 20 mg cada 24h, valsartan 80 mg cada 24h) con Warfarina sódica lograron llegar a rango terapéutico más rápido en comparación con los que recibieron insulina o analgésicos. Sin embargo la mayoría de pacientes comparando los tres tipos de medicamentos a evaluar (antihipertensivos, analgésicos e insulina LANTUS y NPH) lograron rango terapéutico entre el cuarto y el octavo día. En estudios similares se pudo demostrar también esta asociación entre los antihipertensivos y la Warfarina sin embargo no hay reportes en la literatura sobre el efecto directo de los antihipertensivos sobre el INR. (Yu Cy et al, 2012).<sup>33</sup>

Otro de los resultados que llama la atención es que aquellos pacientes que recibieron Insulina subcutánea (NPH o LANTUS) conjuntamente con la anticoagulación oral presentaron el mayor porcentaje de los pacientes que alcanzaron rango terapéutico antes del tercer día. Comparado con estudios anteriores podemos ver que tanto la insulina como los hipoglucemiantes orales tienen interacción con la Warfarina sódica; sin embargo estas interacciones no son significativas por lo tanto no se sugiere ni titular ni suspender el medicamento.<sup>34</sup>

En este estudio se evidencia que las patologías preexistentes más comunes fueron la Hipertensión Arterial seguida de la diabetes mellitus tipo 2. Cabe mencionar que estas son patologías muy frecuentes en la población en general por lo tanto se pudiera decir que esta es la causa por la cual aparecieron en gran proporción en nuestro estudio. Al buscar estudios similares encontramos que los pacientes que cursaban con múltiples afecciones presentaban rangos de INR más elevados en relación al resto de pacientes. Se encuentra que en general la patología más frecuente asociado al uso de anticoagulación es la HTA. (MHRA, 2009).<sup>35</sup>

La dosis de inicio de Warfarina sódica fue de 2.5 mg en el 62% de los casos y de 5 mg en el 38% restante con una distribución al azar. Comparado con estudios anteriores se encuentra que las dosis de inicio de Warfarina sódica más usadas fueron 5 mg y 10 mg respectivamente y que esta dosis es efectiva para alcanzar rango RT. (Ageno et al, 2012); <sup>36</sup> algunos estudios recomiendan iniciar con 10 mg de Warfarina sódica en pacientes con riesgo de sangrado bajo, ya que se demostró que con esta dosis se logra RT mas rápido. (Garcia et al, 2005).<sup>37</sup>

Varios estudios recomiendan iniciar con dosis < 5 mg de Warfarina sódica en paciente con edad mayor de 80 años, pacientes con enfermedad hepática, desnutrición, insuficiencia cardiaca y pacientes con riesgo de sangrado alto. Sin embargo tenemos que mencionar que dosis de Warfarina sódica muy bajas (<2 mg) que no eleven el INR >1.5 se asocian con mayor riesgo de tromboembolismo. (García et al, 2005).<sup>37</sup>

El estudio nos muestra que la media del tiempo requerido para alcanzar rango terapéutico (INR entre 2 - 3) fue al sexto día con una desviación estándar de +/- 2 días y en términos generales el mayor porcentaje (82%) estuvo entre el cuarto y el octavo día. Es necesario mencionar que las dosis evaluadas fueron 2.5 mg y 5 mg de Warfarina sódica con una distribución al azar y se pudo determinar que para los pacientes que iniciaron dosis de 2.5 mg el tiempo promedio en alcanzar rango terapéutico estuvo entre el cuarto y el octavo día; así mismo para los que iniciaron a dosis de 5 mg sin embargo fue mayor la proporción entre el cuarto y sexto día para los pacientes que iniciaron con 5 mg en relación a los que iniciaron a 2.5 mg. En otros estudios consultados se puede ver que con dosis de 5 mg el tiempo promedio en alcanzar rango terapéutico es de 2 a 5 días y si usamos dosis de 2.5 mg se puede ver que el tiempo en alcanzar rango terapéutico es mayor pudiendo ser incluso hasta de 7 días. (Alvarado et al, 2013).<sup>38</sup>

El tiempo promedio en alcanzar rango terapéutico de 4 a 8 días depende fundamentalmente de las dosis bajas a las cuales se inició el tratamiento y que probablemente si iniciamos a dosis más altas (10 mg warfarina sódica) como lo muestran otros estudios (García et al, 2005)<sup>37</sup> el tiempo en alcanzar rango terapéutico disminuiría circunstancialmente lo que traería ventajas al reducir el tiempo intrahospitalario de los pacientes pero también desventajas ya que se asocia a riesgo aumentado de sangrado.

Basado en la literatura y en los resultados de nuestro estudio se propone individualizar cada paciente y luego de su adecuada evaluación determinar a qué dosis vamos a iniciar la anticoagulación con Warfarina sódica.

En el presente estudio se estableció que independientemente de la dosis de inicio de Warfarina sódica en las muestras tomadas entre el cuarto y el octavo día, el rango de INR estuvo entre 1.09 y 4.9 con una media de 2.40 (78% de los casos). Estudios similares han reportado rangos de INR más elevados en relación principalmente al uso de una mayor dosis de Warfarina sódica. (> 10 mg cada 24h). (García et al)<sup>37</sup>

De las muestras obtenidas a 11 pacientes (22%) fue necesario realizarles un segundo control 5 días después a la muestra inicial; 9 pacientes (18%) lograron rango terapéutico en la segunda toma y para los otros 2 pacientes fue necesario un tercer control. Al comparar con otros estudios se determinó que el día promedio en que debe realizarse el INR una vez iniciado el tratamiento anticoagulante con Warfarina sódica es el quinto día; sin embargo debemos tener en cuenta que este tiempo de rango terapéutico varia de un paciente a otro y que no necesariamente al quinto día todos los pacientes van a estar en rango terapéutico. Es importante mencionar que los protocolos de seguimiento de INR una vez iniciado el tratamiento con Warfarina sódica sugieren realizar INR basal

(INR previo al inicio del tratamiento), INR control entre el cuarto y el octavo día y de ser necesario solicitar INR control entre el noveno y el decimoquinto día.<sup>26</sup>

La enfermedad más común por la cual se inició anticoagulación con warfarina fue la trombosis venosa profunda (TVP) (56%) seguida de la fibrilación auricular (FA) (32%). Esto probablemente asociado a otros factores que no fueron investigados durante el estudio (habito tabáquico, sedentarismo, terapia de reemplazo hormonal, menopausia o patologías en estudio). A diferencia de otros estudios publicados donde la principal patología por la cual se inició anticoagulación fue la FA. (Hylek et al, 2001).<sup>39</sup> Los días para alcanzar rango terapéutico en cada una de las patologías evaluadas fue en su mayoría entre el cuarto y el octavo día de iniciado el tratamiento.

Durante el análisis de los datos para la realización del estudio se evidencio que algunos pacientes recibían tratamiento con Enoxaparina (40 mg V.S.C cada 24 horas) los tres primeros días mientras otros recibieron solo Warfarina. La mayoría de los pacientes recibieron solo Warfarina (80%) ya que no contaron con disponibilidad económica para adquirir la Enoxaparina. Se evidencio que tanto para el grupo que recibió Enoxaparina y warfarina sódica como para el grupo que recibió solo warfarina el tiempo promedio en alcanzar rango terapéutico estuvo entre el cuarto y el octavo día. No se pudo determinar ninguna diferencia significativa entre los dos grupos a pesar de que son muchos los estudios (Lip et al, 2017) <sup>40</sup> que recomiendan el uso simultáneo de Warfarina sódica y enoxaparina durante los tres primero días de tratamiento para disminuir el efecto protrombotico inicial de la Warfarina.

No se presentó ninguna complicación relacionada con el uso de Warfarina sódica; esto podría explicarse por el uso de dosis bajas que si bien retardan el tiempo en alcanzar RT disminuyen las complicaciones hemorrágicas y no hemorrágicas en los pacientes.

Comparado con estudios similares podemos encontrar que dosis de inicio de 10 mg se asocia con mayor riesgo de sangrado. (Kovacs et al; 1992).<sup>31</sup> (Lindh et al; 2009).<sup>32</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPITULO VII

### CONCLUSIONES

Luego de concluido el estudio es importante mencionar ciertos aspectos que nos orientan a tomar una adecuada decisión a la hora de iniciar anticoagulación con Warfarina sódica.

En cuanto a las variables demográficas se evidencia que el género no tuvo efecto importante sobre el tiempo en alcanzar RT; sin embargo se considera que a pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos debemos tenerla en cuenta al iniciar anticoagulación. Además en todo paciente independientemente del género se debe tomar un INR basal antes de iniciar anticoagulación.

La edad es un factor importante a tener en cuenta a la hora de iniciar anticoagulación oral ya que en edades extremas (> 80 años) el rango terapéutico es más difícil de conseguir y además se debe tener especial cuidado, sobre todo en la dosis de inicio ya que lo ideal es iniciar a dosis bajas para minimizar las complicaciones. En estos pacientes se sugiere iniciar con dosis de 2.5 mg de Warfarina sódica.

Siempre que un paciente tenga indicación de anticoagulación oral se debe evaluar la presencia de enfermedad preexistente y determinar el riesgo de sangrado y dependiendo de esto elegir a que dosis de Warfarina iniciar. Se recomienda iniciar a dosis de 2.5 mg si el riesgo de sangrado es elevado pero si el riesgo de sangrado es bajo la recomendación es iniciar a dosis 5mg e incluso 10 mg de Warfarina sódica dependiendo de cada paciente.

El nivel de escolaridad tampoco influyo en el tiempo de rango terapéutico por el contrario se pudo ver que era similar para cada uno de los grupos esto explicado por qué los pacientes estaban hospitalizados y el seguimiento y control esta dado principalmente por el cuerpo médico.

Dentro del análisis del estudio se observó que una menor proporción de pacientes que tomaban antihipertensivos ( losartan, enalapril, candesartan) presentaron tiempo de rango terapéutico menor a 6 días; se plantea realizar estudios posteriores para comparar si el tiempo de rango terapéutico se ve modificado por cada uno de los grupos de antihipertensivos. Además el estudio nos muestra que los pacientes que recibían tratamiento con insulina previo al inicio de la anticoagulación oral tuvieron mayor proporción en alcanzar RT en un tiempo menor a tres días; se plantea realizar estudios para comparar tiempo de rango terapéutico en pacientes que recibían insulina y los que no la recibieron.

El estudio nos muestra que la alimentación recibida por los pacientes no tiene efecto directo sobre el tiempo de rango terapéutico sin embargo es importante mencionar que dada las condiciones socio económicas del país así mismo las condiciones socioeconómicas de cada paciente, durante su estancia hospitalaria los pacientes consumen lo que traen de sus hogares por lo tanto la dieta en relación con el tiempo en alcanzar RT no fue evaluada adecuadamente.

Se recomienda que para disminuir el tiempo de estancia hospitalaria y las complicaciones que derivan de esta, según edad y enfermedades preexistentes iniciar con dosis de 5 mg de Warfarina sódica y solicitar INR entre el cuarto y sexto día. Si el paciente tiene edad mayor de 80 años, presenta hepatopatía crónica o según la evaluación inicial tiene un alto riesgo de sangrado se sugiere iniciar con dosis de 2.5 mg y solicitar control de INR entre el cuarto y el sexto día.

La TVP fue la principal patología por la cual se inició anticoagulación. El estudio nos muestra que independientemente de la patología por la cual se indicó la anticoagulación el tiempo de rango terapéutico fue mayor entre el cuarto y el sexto día por lo tanto se

recomienda que una vez iniciada la anticoagulación con Warfarina sódica (2.5 mg o 5 mg dependiendo de cada paciente) realizar INR inicial entre el cuarto y sexto día.

La mayoría de los pacientes que iniciaron terapia anticoagulante con Warfarina sódica no iniciaron conjuntamente tratamiento con Enoxaparina ya que no había disponibilidad en la institución y tampoco los pacientes tenían los recursos económicos para comprarla sin embargo ninguno de los pacientes presento algún tipo de complicación dado el estado protrombotico inicial que produce la Warfarina. A pesar de que en el estudio no se presentaron complicaciones se recomienda iniciar conjuntamente tratamiento con Warfarina y Enoxaparina.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## CAPITULO VIII

### RECOMENDACIONES.

Normograma dosis de inicio de Warfarina, INR inicial y tiempo en alcanzar RT.

VARIABLES		DOSIS DE INICIO	INR primer control	RT	INR segundo control
GENERO	M	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
	F	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
EDAD	>80AÑOS	2.5mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
		5 mg	Día 3	Día 3 - 6	Día 7 - 14
	<80AÑOS	5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
MEDICAMENTOS	ANTIHIPERTENSIVOS	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
	ANALGESICOS	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
	INSULINA	2.5mg o 5 mg	Día 3	Día 3 - 6	Día 7 - 14
Enfermedades preexistentes	Alto riesgo de sangrado	2.5 mg	Día 3	Día 3 - 6	Día 7 - 14
	Bajo riesgo de sangrado	5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
ENFERMEDAD DE INICIO DE ANTICOAGULACION	TVP	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
	FA	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
	IC	2.5mg o 5 mg	Día 4	Día 4 - 6	Día 9 - 14
NOTA: a todo paciente previo el inicio de la anticoagulación con Warfarina sódica se debe solicitar un INR basal.					

## CAPITULO IX

### DEFINICIONES ESTANDARIZADAS.

#### ANEXO I.

**ANTICOAGULANTES ORALES:** Los anticoagulantes orales son medicamentos de manejo complejo y estrecho margen terapéutico, por lo que son considerados medicamentos de alto riesgo. En nuestro medio son ampliamente utilizados los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK): acenocumarol y warfarina; y, más recientemente, los anticoagulantes orales directos (ACOD): apixabán, dabigatrán, edoxabán, rivaroxabán.

**CUMARINA:** es un compuesto químico orgánico perteneciente a la familia de las benzopironas. Se caracteriza por una estructura cristalina e incolora. Las cumarinas se consideran un grupo de metabolitos secundarios de las plantas. Etimológicamente, «cumarina» deriva de la palabra francesa coumarou, utilizada para referirse al haba de Tonka.

**ENOXAPARINA:** Es un antitrombótico anticoagulante. Potencia la acción de la antitrombina III e inactiva el factor Xa de la coagulación. También inactiva el factor IIa (trombina), pero en menor grado. Su principal indicación es en la prevención de trombosis venosa profunda en aquellos pacientes con riesgo tromboembólico alto.

**HEPARINAS:** La heparina es el anticoagulante más antiguo utilizado en medicina clínica. Fue descubierta en 1916 por Jay Mclean, un estudiante de medicina, en el Johns Hopkins Hospital en un intento de aislar sustancias tromboplásticas. Es un polisacárido de origen natural perteneciente a la familia de los glicosaminoglicanos sulfatados (mucopolisacáridos). La heparina inhibe la coagulación, tanto in vivo como in vitro, indirectamente uniéndose a la antitrombina III (AT III) y facilitando posteriormente el efecto inhibitor de la AT sobre la trombina y el factor X activado.

INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO (INR): debido a que los resultados de TP no han sido estandarizados para seguimiento y control de los pacientes anticoagulados en 1982 surge el INR de un modelo propuesto de una relación entre el PT del plasma del paciente y el PT promedio calculado en el plasma sujetos controles sanos elevados a la potencia ISI:  $INR = (PT \text{ paciente} / PT \text{ promedio normal})^{ISI}$

ISI: El valor ISI indica cómo un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. El ISI está generalmente entre 1 y 2.

TIEMPO DE PROTROMBINA (TP): es una prueba generalmente utilizada como escrutinio para evaluar la mayoría de los factores de la coagulación. Evalúa la vía extrínseca de la coagulación y para su realización requiere sangre anticoagulada con citrato de sodio, que funciona como un quelante de calcio. El PT refleja la disminución de tres de los factores vitamina K dependientes, II, VII, X, que van descendiendo dependiendo de su tiempo de vida media, la prueba se realiza fácilmente en cualquier laboratorio sin embargo el resultado expresado en segundos, no se ha estandarizado.

WARFARINA SODICA: es un derivado sintético de la cumarina cuyo mecanismo de acción es antagonizar en forma competitiva la vitamina K e inhibir la síntesis de la enzima epóxido reductasa, lo hace también con los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, entre ellos los factores II, VII, IX, y X.

ANEXO II

CHA2DS2-VASc score	
C: Insuficiencia Cardíaca	1 punto
H: Hipertensión Arterial	1 punto
A: Edad > 75 años	2 puntos
D: Diabetes Mellitus	1 punto
S: Evento Cerebrovascular previo	2 puntos
V: Enfermedad Vasculár	1 punto
A: Edad entre 65 y 74 años	1 punto
S: Sexo femenino	1 punto
Nota: CHA2DS2-VASc score mayor de 2 en hombre y mayor de 3 en mujeres se recomienda iniciar anticoagulación con Warfarina sódica	

**Tabla 1:** clasificación CHA2DS2-VASc score.<sup>25</sup>

INR paciente	<1.5	1.5 – 1.9	2 – 3	3.1 – 3.9	4 – 4.9
Cambio de dosis	Aumentar 10 – 12%	Aumentar 5 – 10%	No cambiar	Disminuir 5 – 10%	Omitir 2 días y reinicio con disminución del 10%
Próximo INR	4 – 8 días	7 – 14 días	Cada 4 semanas	7 – 14 días	4 – 8 días

**Tabla 2.** Modelo de dosificación de pacientes con anticoagulación con warfarina.<sup>26</sup>

Numero de INRs	Frecuencia de INRs
1	4 – 8 días
2	8 – 15 días
3	16 – 22 días
4	23 – 29 días

**Tabla 3.** Modelo de seguimiento de pacientes con anticoagulación con warfarina.<sup>26</sup>

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## X REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Wessler S, Gitel SN. Warfarin; from beside to bench. *N. Engl J Med* 1984; 311:645-652
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Sixth ACCP. Consensus Conference on Anti thrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119:8S-21S.
3. Anseel JE, Hughes RM. Involving models of warfarin management: Anticoagulation Clinics, patient self-monitoring and patients self-management. *Am Heart J* 1996; 1095-1100.
4. Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001; 119:108SS-121S
5. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H. Managing oral anticoagulant therapy. *Chest* 2001; 119:22S-38S
6. Ruiz de Chávez-Ochoa AA, Núñez-Pérez E, Muñoz-Muñoz B, Majluf-Cruz A. El control de la calidad en el laboratorio de coagulación. *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46:339-348
7. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-9. St Jude.
8. Mario López Lara, Mario López Pérez, Arturo Vidales Lucio. Eficacia del tratamiento anticoagulante oral e incidencia de complicaciones en clínica de anticoagulantes. [En línea] *Rev. Esp. Méd. Quir.* 2013; 18: 292-298[citado el 28/01/19]. Disponible en internet: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi>.
9. Ligia P.Laverde. Sonia E.Gómez Ana C. Montenegro Alberto Linero. Comportamiento de la terapia anticoagulante de los pacientes de la Clínica de

- Anticoagulación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. [En línea].  
Revista Colombiana de Cardiología 2015: 224. [Citado el 04/02/19]. Disponible en  
internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii>
10. Mahtani KR, Heneghan CJ, Nunan D, Bankhead C, Keeling D, Ward AM, Harrison  
SE. Dosis de carga óptima de warfarina para el inicio de la anticoagulación oral. [En  
línea]. [cochrane@infoglobal-suport.com](mailto:cochrane@infoglobal-suport.com) Publicado: 12 diciembre 2012. [Citado  
14/02/19]. Disponible en internet: <https://www.cochrane.org/es/CD008685>
11. Kelly Vega Castro, Adriana Vega Solano. Predicción del riesgo de sangrado en los  
pacientes que reciben Warfarina en el Hospital Militar Central. [En línea] Revista  
colombiana de cardiología. Vol.25 Sep. - Oct. 2016. [citado el 14/02/19]. Disponible en  
internet: <https://www.sciencedirect.com>
12. Jorge Korin. Hemorragia por dicumarínicos: Incidencia, factores de riesgo y  
comparación con los nuevos anticoagulantes orales. [En línea] Revista Médica argentina  
(B.Aires) vol. 72. oct. 2013: 122. [citado el 16/02/19]. Disponible en internet  
:<https://medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol72-12>.
13. Rolando Castelhanos Rojas; Ismael M. Ferrer Herrera; Leandro Segura. Resistencia  
y sensibilidad a la warfarina. [en línea] Revista Médica Camagüey, cuba febrero - abril.  
2014 vol.18 no.2. [citado el 16/02/19]. Disponible en internet:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid)
14. Andreina Gómez, Stephania Peixoto, Natalia Lluberas. Calidad de la  
anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de  
tiempo en rango terapéutico. [en línea] Revista Uruguay de Cardiología volumen 29  
no.3 Montevideo diciembre 2014.[citado 17/02/19]. Disponible en internet:  
<http://www.scielo.edu.uy/scielo>.

15. Takahashi H, Echizen H. Pharmacogenetics of warfarin elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2009; 40:587-603
16. Schwarz U.I. Genetic Determinants of Response to Warfarin during Initial Anticoagulation *N Engl J Med* 2008; 358:999-1008.
17. Chiquette E, Amanto MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care anticoagulation control, patient outcomes and health care cost. *Arch Intern Med* 1998; 158:1641-1647.
18. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, Morrow B, Kells G, Kovacs J, Boyle E, Wells PS. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease *Chest* 2008; 133; 454-545.4.
19. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6 Suppl):160S-198S.
20. Becker DM. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. 1994; 117: 590.
21. Shireman T, Mahnken J et al. Development of a Contemporary Bleeding Risk Model for Elderly Warfarin Recipients. *Chest* 2006; 130:1390-1396.
22. Hutten B A, Leasing AW, Kraaijenhagen RA, et al Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 1999; 14:303-312.
23. Comparison of 10 mg and 5 mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism. A randomized, doubleblind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:714 –719.
24. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119(1 Suppl):176S–93S.

25. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation, *Journal of the American College of Cardiology* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>.
26. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
27. Sivrikaya, A., Baran, H., Abusoglu, S., Ozturk, B., Vatansev, H., Ali, U., 2013. Effect of gender and age on the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) levels and international normalized ratio (INR). *Int. J. Mevlana Med. Sci.* 1 (2), 27–30.
28. Clark, N.P., Delate, T., Riggs, C.S., Witt, D.M., Hylek, E.M., Garcia, D.A., Ageno, W., Dentali, F., Crowther, M.A., 2014. Warfarin interactions with antibiotics in the ambulatory care setting. *JAMA Intern. Med.* 174 (3), 409–416.
29. Fang, M.C., Go, A.S., Hylek, E.M., Chang, Y., Henault, L.E., Jensvold, N.G., Singer, D.E., 2006. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 54 (8), 1231–1236.
30. Fihn, S.D., Callahan, C.M., Martin, D.C., McDonnell, M.B., Henikoff, J.G., White, R.H., 1996. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *The National Consortium of Anticoagulation Clinics. Ann. Intern. Med.* 124 (11), 970–979.
31. Kovacs, M.J., Rodger, M., Anderson, D.R., Morrow, B., Kells, G., Kovacs, J., Boyle, E., Wells, P.S., 2003. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of

acute venous thromboembolism. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 138 (9), 714–719.

32. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, Rane A. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(4):365-75.

33. 32. Yu CY, Campbell SE, Zhu B, Knadler MP, Small DS, Sponseller CA, Hunt TL, Morgan RE. Effect of pitavastatin vs. rosuvastatin on international normalized ratio in healthy volunteers on steady-state warfarin. *CurrMed Res Opin.* 2012 eb;28(2): 187-94. doi: 10.1185/03007995.2011.648264. Epub 2012 Jan 9.

34. Kamath, Patrick; Robert D. McBane, Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures, *N Eng J Med* 2013, 368;22.

35. MHRA, M.a.H.p.R.A., 2009. Warfarin: Changes to Safety Information. <<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/CON065505>>, (retrieved 12.06.14).

36. Ageno, W., Gallus, A.S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E.M., Palareti, G. American College of Chest, 2012. Oral anticoagulant therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed: American College of Chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 141 (Suppl. 2), e44S–e88S.

37. Garcia, D., Regan, S., Crowther, M., Hughes, R.A., Hylek, E.M., 2005. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. *Chest* 127 (6), 2049–2056.

38. Alvarado IM. Tendencias actuales en el manejo preoperatorio de pacientes anticoagulados con warfarina. *Rev Colomb Anesthesiol* [Internet]. Apr 2012 [citado 20 Se 2013];40(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0120>.

39. Hylek, E.M., Heiman, H., Skates, S.J., Sheehan, M.A., Singer, D.E., 1998. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 279 (9), 657–662.
40. Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: past, present and future. Comparing the guidelines and practical decisionmaking. *Thromb. Haemost.* 2017;117:1230–9.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)