

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem in the background. It features a central figure of a knight on horseback, holding a lance and a shield. Above the knight is a crown and a cross. The text "UNIVERSITAS CAROLINA ACADÉMICA COACTEMALENSIS" is written around the perimeter of the seal. The title of the thesis is overlaid on the seal.

**USO DE WARFARINA EN PACIENTES
MAYORES DE 65 AÑOS CON ENFERMEDAD
TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL O VENOSA**

ORLANDO JOSE DURON RIVAS

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna**

Marzo 2022



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ME.OI.156.2022

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Orlando Jose Duron Rivas

Registro Académico No.: 201890139

No. de Pasaporte: F437216

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Medicina Interna**, el trabajo de TESIS **USO DE WARFARINA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL O VENOSA**

Que fue asesorado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal, MSc.

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal, MSc.

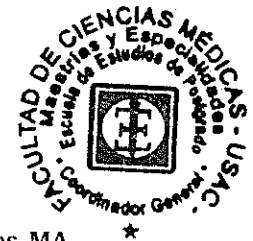
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **Marzo 2022**

Guatemala, 5 de noviembre de 2021.

Noviembre 15, 2021

Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General de
Maestrías y Especialidades



/dlsr

Guatemala 3 de agosto del 2021

Doctor(a)

ROBERTO ALEJANDRO SOTO SANTIAGO MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna.

Hospital Roosevelt

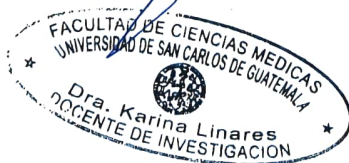
Respetable Dr. Soto:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **ORLANDO JOSÉ DURÓN RIVAS** *carne 201890139* de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula "**Uso de Warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedad tromboembólica arterial o venosa.**"

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. Durón Rivas, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Asesora de Tesis



Guatemala 3 de agosto del 2021

Doctor(a)

ROBERTO ALEJANDRO SOTO SANTIAGO MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna.

Hospital Roosevelt

Respetable Dr. Soto:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor **ORLANDO JOSÉ DURÓN RIVAS** *carne 201890139* de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual se titula ***"Uso de Warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedad tromboembólica arterial o venosa."***

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. Durón Rivas, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el ***dictamen positivo*** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.
Revisora de Tesis





DICTAMEN.UdT.EEP/283-2021
Guatemala, 07 de septiembre de 2021

Doctor
Roberto Alejandro Soto Santiago, MSc.
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna
Hospital Roosevelt

Doctor Soto Santiago:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final del médico residente:

ORLANDO JOSÉ DURÓN RIVAS

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, registro académico 201890139. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

“USO DE WARFARINA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA ARTERIAL O VENOSA”

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Responsable
Unidad de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÒN	1
II. ANTECEDENTES	2
III. OBJETIVOS	19
IV. MATERIAL Y METODOS	20
4.12 OPERACIONALIZACIÒN DE LAS VARIABLES	23
V. RESULTADOS	28
VI. DISCUSIÒN Y ANÁLISIS	34
6.1 CONCLUSIONES	36
6.2 RECOMENDACIONES	37
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
VIII. ANEXOS	42

RESUMEN

Introducción. La warfarina es un fármaco anticoagulante indicado cuando se desea una anticoagulación prolongada. Un rango terapéutico se estima entre 2 y 3. **Objetivo.** Describir la dosis adecuada de warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedad tromboembólica durante la estancia en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2019. **Metodología.** Estudio descriptivo, transversal, se revisaron 50 expedientes clínicos, incluyendo pacientes con enfermedades tromboembólicas venosas o arteriales, excluyendo pacientes con trombofilia, pediátricos, cáncer terminal y cirrosis hepática, se creó una base de datos con el paquete estadístico Epi-info versión 7.1.5 (CDC Atlanta), los resultados se presentan como frecuencia, porcentaje, rangos y promedios. **Resultados.** El 54.0% (27) tenían entre 65-69 años, predominó el género femenino en un 68.0% (34), la comorbilidad mayormente asociada en un 47.0% fue la hipertensión arterial, 74.0% tenían como indicación terapéutica de Warfarina la trombosis venosa profunda, el 32.0% presentaron como manifestación clínica dolor, el 80.0% presentaron una estancia hospitalaria entre 8-21 días. 46.0% (23) de los pacientes presentó un INR inicial entre 1.1 y 1.4 el 52.0% INR meta entre 2.5-3.0, con dosis ajustada de 2.5 hasta 10 mg. 44.0% (22) llegaron al INR meta de 6-9 días intrahospitalarios. 62.0% no presentó complicaciones asociadas al uso de Warfarina. **Conclusión.** Es importante mantener una dosis de 7.5mg cada 24 horas de Warfarina para alcanzar un INR terapéutico entre 2 y 3 en pacientes adultos mayores con enfermedades tromboembólicas.

Palabras clave: Warfarina, Anticoagulación.

I. INTRODUCCIÓN

La warfarina es un fármaco anticoagulante efectivo indicado para situaciones clínicas en donde se desea una anticoagulación prolongada. La intensidad o nivel de anticoagulación se mide según el INR y en la mayoría de las situaciones este se espera llevar y mantener con valores entre 2 y 3. Debido a su mecanismo de acción este efecto se logra en la mayoría de los casos entre 48 horas y hasta 7 días. Tradicionalmente el inicio de la dosis (carga) se ha estimado el doble de la de mantenimiento habitual por lo que en los primeros 2 días se han usado dosis de 10 mg con reducciones posteriores de dosis de acuerdo al INR ⁽¹⁾.

Se ha observado recientemente que el efecto inicial anticoagulante de la Warfarina se debe a la reducción principalmente del factor VII y que la reducción concomitante de la proteína C, que es significativa a dosis elevadas, puede contrarrestar su efecto anticoagulante, creando un estado pro-trombótico. La acción anticoagulante dependiente de los factores II y X, la cual se cree que sea su acción anticoagulante principal y a largo plazo, no se observa hasta las 60 horas y parece ser independiente de la dosis inicial ⁽²⁾.

Con el presente estudio se determinó la dosis de carga ideal de 3.8mg (2.5- 7.5mg) cada 24 horas y de 7.5mg cada 24 horas de mantenimiento necesario para poder llevar a un INR terapéutico. Los días promedio de estancia hospitalaria para alcanzar un INR terapéutico fue de 8 días.

En su mayoría se atendió a pacientes del sexo femenino, entre las edades de 65 y 69 años, cuya indicación principal para la anti coagulación fue la trombosis venosa profunda. El Sangrado menor con disminución de <2gr/dl de hemoglobina o sangrado en órganos no vitales (piel, mucosas, urogenitales, musculoesquelético, digestivo), fue el efecto adverso más presentado en esta población. No se evidenció mortalidad en este estudio pese a la presencia de comorbilidades y estadía hospitalaria con anti coagulación.

II. ANTECEDENTES

En la segunda década del siglo pasado, los pobladores de las llanuras de Canadá y del norte de los Estados Unidos comenzaron a sembrar trébol dulce, puesto que esta planta crecía muy bien en suelos pobres. Inmediatamente, el ganado comenzó a morir por hemorragias incontrolables debidas a lesiones leves o hemorragias internas sin signos externos de agresión. En 1922, Schofield, observó que el ganado estaba consumiendo una mezcla de trébol dulce que funcionaba como un potente anticoagulante y por esta razón, esta patología hemorrágica fue denominada “enfermedad del trébol dulce”. En 1931, Roderick, logró demostrar que los animales afectados por esta enfermedad presentaban disminución de la concentración plasmática de protrombina. No fue sino hasta 1941, cuando Link, Campbell y un grupo de químicos investigadores de la Universidad de Wisconsin ^(3,4), aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico contenido en el trébol dulce. Estos investigadores establecieron que este anticoagulante era el 3,3'-metilenobis-(4-hidroxicumarina), que más tarde se conocería como dicumarol o bishidroxicumarina, y que sería el primer compuesto de esta familia de sustancias en ser comercializado. Link y su equipo, continuaron desarrollando anticoagulantes sintéticos más potentes basados en la estructura molecular del dicumarol, con la finalidad de utilizarlos como venenos contra roedores, hasta que obtuvieron en 1948, la Warfarina. El nombre de Warfarina proviene del acrónimo WARF, de Wisconsin Alumni Research Foundation, más la terminación “arina”, que indica su relación con la cumarina. La Warfarina se registró para uso comercial como raticida por primera vez en los Estados Unidos en 1948 y debido a que en 1951 un soldado norteamericano intentara suicidarse sin éxito con esta droga, comenzaron los estudios para establecer su utilidad como anticoagulante terapéutico. En 1954 fue aprobado su uso clínico en humanos. Sin embargo, el mecanismo de acción de este fármaco se desconoció hasta 1978, cuando se demostró su acción inhibitoria sobre el metabolismo de la vitamina K (VK) en el hígado ⁽¹⁾.

La Warfarina, usada para el tratamiento de fenómenos trombóticos desde 1960, es un derivado sintético de la cumarina que al 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 V, XI y X. En la actualidad se dispone de preparaciones Comerciales compuestas por mezclas racémicas de los isómeros μ y $^{\circ}$, éste último mucho más potente que el primero en su antagonismo con la vitamina K. El metabolismo de este medicamento, en su mayoría hepático, se realiza por el sistema enzimático «YP2»,

cuyas mutaciones específicas, al igual que las de la vitamina K epóxido reductasa, son determinantes en la respuesta terapéutica a la Warfarina ⁽²⁾.

En los años 2007 a 2009 se realizó en Estados Unidos un estudio de los motivos de hospitalización por emergencia en pacientes mayores a 65 años. Se determinó que de todas las emergencias que involucran hemorragias intracraneales, gastrointestinales se atribuyen a medicación hematológica y de éstos el 63,3% corresponde a Warfarina. Hay 4 medicamentos que son los que más comúnmente se ven involucrados en estas hospitalizaciones y la Warfarina se asocia a 33% del total ⁽⁷⁾.

Los anticoagulantes orales reducen de manera exitosa el riesgo relativo de accidente cerebrovascular incluso en 80% de los pacientes con fibrilación auricular y en 79% de los sujetos con prótesis cardíacas mecánicas. Esto ha instigado su inclusión en las guías de prevención del accidente cerebrovascular cardioembólico del Colegio Americano de Cardiología, de la Asociación Americana del Corazón y en las recomendaciones del Colegio Americano de Médicos del Tórax. La terapia anticoagulante es necesaria para los pacientes operados del corazón, principalmente de válvulas o después de un infarto, ya que facilita la funcionalidad y durabilidad de las válvulas implantadas y evita el embolismo, que es el evento adverso característico del mal control ⁽⁸⁾.

a. **CLASIFICACIÓN**

Los anticoagulantes orales pueden ser divididos en dos grupos:

- A. Hidroxicumarínicos:** en este grupo se encuentran Warfarina, panwarfin, coumacloro, coumafuryl, fumasol, prolin, etilbiscoumacetato, dicumarol, acenocumarol y fenprocumol.

- B. Inandionas:** incluye aninsindiona, clorofacinona, difenandiona, difacinona, fenindiona, pindona, pivalyn y valone ⁽⁹⁾.

Los antagonistas de la vitamina K han sido la piedra fundamental de la anticoagulación oral durante casi medio siglo, en particular para los pacientes con fibrilación auricular (FA). Varios estudios aleatorizados y controlados mostraron que para la prevención del ACV en los pacientes con FA la warfarina fue significativamente mejor que el placebo y los agentes antiplaquetarios (aspirina) ⁽¹⁰⁾.

Los trabajos más importantes fueron SPAF-I, SPAF-II, SPINAF y AFASAK. En un metaanálisis de estos estudios y otros ensayos aleatorizados, la warfarina redujo el ACV en los pacientes no tratados con riesgo intermedio, de 4,3% al 1,1% (1,4% para la aspirina), y del 12% al 4% (10% para la aspirina) en los pacientes de alto riesgo. Un metaanálisis actualizado de 29 estudios comparativos confirmó estos hallazgos; las dosis de warfarina ajustadas se asociaron con un 64% de reducción del riesgo relativo de ACV comparado con el placebo y 39% (22% a 52%) de reducción del riesgo relativo comparado con los fármacos antiplaquetarios. La warfarina también se comparó con regímenes antiplaquetarios más nuevos como la combinación con aspirina y clopidogrel, en el estudio ACTIVE. Para la prevención del ictus, la warfarina fue significativamente mejor que la terapia antiplaquetaria dual, sin un riesgo significativo de hemorragia mayor. Por lo tanto, en el cambio de siglo, a pesar del desarrollo de agentes antiplaquetarios orales muy potentes, la warfarina continuó siendo el estándar para la prevención del ictus en pacientes con FA ⁽¹⁰⁾.

b. MECANISMO DE ACCIÓN

La warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos (enantiómeros) la forma S y R; es la S cinco veces más potente como antagonista de la vitamina K que la forma R ⁽¹¹⁾. El efecto anticoagulante de la warfarina está determinado fundamentalmente por la inhibición de la carboxilación dependiente de vitamina K de los factores II, VII, IX, X en la porción N terminal de los mismos, generando productos inactivos que son incapaces de modificarse en presencia de calcio, para unirse al cofactor en la superficie de fosfolípidos. 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 en pacientes con eventos trombóticos agudos ⁽²⁾. Con una alta absorción por vía gastrointestinal (90%), la warfarina tiene un pico de acción anticoagulante a los tres días de inicio del tratamiento, una vez se produzca el aclaramiento de los factores procoagulantes biológicamente activos, en especial de la protrombina, cuya vida media es larga, de aproximadamente 72 horas, si se la compara por ejemplo con el factor VII, cuya actividad se inhibe alrededor de las siete horas. Los rangos terapéuticos de INR (índice internacional normalizado) se obtienen cuando la actividad de los mencionados factores es inferior al 30%, razón por la cual en pacientes con fenómenos trombóticos agudos y en los de alto riesgo para eventos trombóticos se recomienda el inicio concomitante de

heparina, hasta obtener un rango de anticoagulación adecuado según sea el caso en tratamiento ⁽²⁾.

c. DOSIS INICIAL Y MONITORIZACIÓN

La warfarina Se caracteriza por una gran variación en la respuesta individual lo que conlleva un amplio rango en la dosis para obtener niveles terapéuticos del medicamento. Mientras hay pacientes que toman 1 miligramo al día, otros pueden requerir 10 para obtener una Razón Normalizada Internacional (INR por sus iniciales en inglés) entre dos y tres ⁽¹²⁾. La terapia anticoagulante prolongada en pacientes que cursan con enfermedades como la fibrilación auricular y el tromboembolismo venoso, entre otros, es una práctica clínica común ⁽¹³⁾. La literatura muestra a que el anticoagulante oral (ACO) más utilizado es la warfarina, cuya ventaja aparentemente es una vida media más larga y mayor estabilidad en mantener los niveles terapéuticos, lo que aún es cuestionado ⁽⁴⁾. En la práctica diaria no existe completa claridad respecto a cuál debe ser la dosis inicial de warfarina y a pesar de que las mutaciones genéticas se vienen estudiando ampliamente como determinantes de la respuesta inicial al medicamento, no se recomienda la detección temprana de las mismas, para decidir el inicio de tratamiento. Cuando se compara dosis de carga de 5 o 10 mg, los resultados no han sido concluyentes respecto a la efectividad, ya que las complicaciones trombóticas y hemorrágicas pueden obedecer a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los estudios. Por esta razón, la decisión de la mejor dosis inicial debe individualizarse de acuerdo con el contexto de cada paciente, aunque generalmente para pacientes ancianos, desnutridos, polimedicados, con falla cardíaca congestiva, disfunción hepática, déficit conocido de proteína C – S y alto riesgo de sangrado, se indica una dosis inicial de 5 mg, con titulación de acuerdo a los valores de INR, con el objeto de disminuir la tasa de complicaciones que se relacionan con el medicamento y de que se permita la suspensión de la heparina una vez se obtengan valores adecuados de INR durante 48 horas consecutivas. Para los pacientes sin déficit documentado de proteínas C y S y sin evento trombótico agudo (fibrilación auricular crónica), puede obviarse el inicio de heparina no fraccionada concomitante ⁽²⁾.

Como se describió previamente, el aclaramiento de factores procoagulantes biológicamente activos se alcanza, en promedio, hasta las 72 horas de inicio de tratamiento, sin embargo, la inhibición de algunos de estos factores como el IX y el X, se puede obtener en forma homogénea al final del quinto día, por lo que se lo considera el momento propicio para la toma de paraclínicos que permitan ajustar la dosis de mantenimiento de warfarina alcanzando los

rangos deseados. Una vez obtenidos rangos estables del INR, se recomienda monitorear este valor cada cuatro semanas ⁽²⁾.

No se recomienda emplear una dosis de carga al inicio del tratamiento con warfarina porque a pesar de tener una acción rápida inicial, su efecto antitrombótico óptimo se produce varios días después, ya que la actividad de todos los factores dependientes de vitamina K debe ser inhibida. Es necesario, además, la eliminación de factores de la coagulación que se encuentran ya ganmacarboxilados y, de forma biológica activos cuando se inició la medicación, debe tenerse en cuenta que la vida media de estos factores es diferente, la más corta es la del factor VII ⁽⁵⁾.

Una dosis de carga de warfarina igual o superior a 10 mg creará un déficit selectivo del factor VII, con el riesgo de sangrado asociado, sin producir ningún efecto antitrombótico, además provoca una reducción brusca de la proteína C dependiente de la vitamina K, con una vida media más corta que ningún otro factor dependiente de esta vitamina, lo que puede llevar a un periodo de hipercoagulabilidad paradójica durante las primeras 36 horas después del inicio del tratamiento con warfarina. Por estas razones, la dosis inicial en los adultos debe aproximarse a la dosis diaria recomendada que es de 4 a 6 mg diario ⁽⁵⁾.

Una pauta o esquema de inicio de la anticoagulación puede ser la siguiente ⁽⁵⁾:

- Comenzar con 4 a 6 mg diarios de warfarina.
- Realizar el primer control del INR a las 48 horas del comienzo del tratamiento.
- Modificar la dosis inicial según el resultado del INR:
 - **> 2,4 y < 3,5:** mantener la dosis de 5 a 7 días.
 - **< 2,4:** aumentar 1 mg de 3 a 5 días.
 - **> 3,5 y < 4,0:** disminuir 1 mg de 3 a 5 días.
 - **> 4,0:** suspender tratamiento durante 48 horas.

III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE SOBREDOSIFICACIÓN

Los síntomas de intoxicación causada por los anticoagulantes son: petequias, equimosis, hemorragia subconjuntival, hematoma, melena, hematemesis, hemicuadruplejía y parestesias. Entre las reacciones adversas están: sangrado, necrosis cutánea, síndrome de dedos morados, síndrome de gangrena venosa en extremidades y necrosis cutáneas múltiples ⁽¹⁴⁾. La hemorragia es la principal manifestación clínica de la intoxicación por warfarina. Un 2% de

los pacientes que recibe tratamiento prolongado (con las subsecuentes manifestaciones del sistema nervioso central, como hemicuadriplejía, parestesias, etcétera) sufre sangrado gastrointestinal masivo y hemorragia intracraneal ⁽⁸⁾.

IV. RIESGO DE SANGRADO

Según la OMS una Reacción Adversa Medicamentosa (RAM) es cualquier respuesta nociva a un fármaco que ocurre con dosis normalmente usadas para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para la modificación de una función orgánica. Esta situación clínica ha venido ganando interés en el sector salud por las implicaciones que tiene en el aumento de las estancias hospitalarias y los costos relacionados, además de la morbilidad que genera en los pacientes, especialmente en los mayores de 65 años ⁽³⁾. Las causas más comunes de anticoagulación excesiva son la interacción entre warfarina y otros fármacos, enfermedades superpuestas y las alteraciones en su absorción y/o metabolismo. Entre las causas médicas más comunes podemos encontrar la diarrea, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, fiebre e insuficiencia hepática; por otra parte, la deficiencia de vitamina K se muestra como una causa recurrente de exceso en la anticoagulación ⁽¹⁵⁾.

La hemorragia es la complicación más frecuente del uso de anticoagulantes orales, bien sea por falta de monitoreo regular o por el uso de drogas potenciadoras de los efectos anticoagulantes ⁽¹⁶⁾. La frecuencia de hemorragia grave asociada a warfarina se encuentra entre 10 a 16% según cifras internacionales, se ha visto en EE. UU. un incremento de la prescripción en un 45% desde 1998 a 2004 ⁽⁷⁾. Si el INR está dentro del límite terapéutico, se debe excluir una causa subyacente (enfermedad maligna gastrointestinal, úlceras) ⁽¹⁶⁾. Al respecto, se registra en aproximadamente un 12% de los pacientes que inician manejo con Warfarina episodios de sangrado mayor por sobre anticoagulación tales como hemorragias intracraneales generalmente devastadores ocasionando la muerte en la mitad de los pacientes o discapacidad permanente en la mayoría de los que sobreviven ⁽¹²⁾. La sobre anticoagulación con warfarina, definida como la presencia de un International normalized Ratio (INR) por encima de 4, es un tipo de RAM que debe tener presente el personal de salud ya que el número de pacientes que reciben anticoagulantes orales ha ido en aumento 3-5 y las interacciones medicamentosas asociadas con la polifarmacia influyen en la calidad de vida, la adherencia a fármacos y los resultados terapéuticos de una población que cada día tiene más pacientes ancianos ⁽⁵⁾.

Las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben tratamiento con warfarina son variables en intensidad, siendo los tractos gastrointestinal y urinario, junto con los tejidos blandos, los sitios afectados con más frecuencia. La mayor tasa de sangrado se encuentra alrededor de 2,2 por cada 100 pacientes/año, con sangrado del sistema nervioso central 0,5 por cada 100 pacientes año y sangrado que amenaza la vida del paciente 0,4 por cada 100 pacientes/año. Aunque la predicción de sangrado se ha correlacionado estrechamente con la intensidad de la anticoagulación, múltiples factores del paciente, entre ellos la presencia o no de comorbilidades, han sido claves como determinantes del riesgo de sangrado. Los índices de riesgo, diseñados para identificar la probabilidad de eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios, son una herramienta que facilita la adopción de estrategias preventivas para disminuir la presencia de hemorragias serias, una vez determinada la indicación clara de terapia para anticoagulación con warfarina ⁽²⁾.

Sangrado menor: evento que no requiere valoración médica o estudios adicionales; Sangrado mayor: se define como el que requiere tratamiento médico y/o transfusión de al menos dos unidades de glóbulos rojos empaquetados; Sangrado que amenaza la vida: el que genera inestabilidad de signos vitales, secuelas neurológicas irreversibles y/o que requiera procedimientos quirúrgicos para control ⁽²⁾. En la actualidad no hay estudios que hayan calculado las tasas de hemorragia de pacientes de la población tratados con warfarina, tasas que en el futuro deberán ser comparadas con las de los pacientes tratados con los nuevos agentes anticoagulantes, una vez que éstos sean utilizados a gran escala en la práctica clínica ⁽¹⁷⁾. 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 tendrían efectos en la concentración plasmática de warfarina, por el incremento o disminución del metabolismo de la misma ⁽²⁾.

V. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones farmacológicas se han correlacionado con incremento de las tasas de sangrado, así como con dificultad para obtener valores terapéuticos de anticoagulación según sea el caso, a través de mecanismos que incluyen disfunción plaquetaria (asa, clopidogrel), irritación gástrica directa (antiinflamatorios no esteroides, AINES), interferencia en el metabolismo (amiodarona, rifampicina), disminución síntesis de vitamina K (antibióticos), interferencia con metabolismo de vitamina K (acetaminofén). Dentro de los grupos de medicamentos usados frecuentemente debe resaltarse que los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) selectivos, así como el pantoprazol se han relacionado con menores efectos adversos dentro del grupo de los AINES, e inhibidores de bomba de protones respectivamente ⁽²⁾. El uso concomitante de la warfarina y el acetaminofén está asociado a un aumento del INR igual o mayor de 0,5 unidades, lo cual podría generar un mayor efecto anticoagulante y, por tanto, un mayor riesgo potencial de sangrado ⁽¹⁸⁾. Otro factor a tener en cuenta y que suele omitirse en la práctica clínica es la dieta del paciente, teniendo en cuenta que el consumo de determinadas cantidades de vitamina K puede generar variaciones semana a semana del INR. Se acepta que el consumo diario de la vitamina K debe ser entre 60 y 85 mcg día; alimentos como espinacas, lechugas y espárragos, tienen altos valores de esta vitamina, por lo que se debe orientar a los pacientes respecto al consumo adecuado de esos vegetales ⁽²⁾.

VI. OTRAS COMPLICACIONES DEL USO DE WARFARINA

La necrosis inducida por warfarina es una rara pero bien descrita complicación de la terapia con cumarínicos, la cual se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. En 1943 se describieron los cambios necróticos en la piel de un paciente que tomaba warfarina, estos cambios fueron denominados "tromboflebitis migrans diseminada". Sin embargo, para este momento los hallazgos en la piel no fueron relacionados con el consumo de warfarina, sólo fue hasta 1954 cuando Verhagen reportó 13 casos de necrosis cutánea inducida por warfarina. Estas lesiones se presentan aproximadamente en el 0.01 a 0.1% de todos los pacientes que reciben warfarina sódica, con una predilección por el sexo femenino (70 - 90%), siendo el paciente típico una mujer de mediana edad, obesa, con historia de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar, ya que éstos se relacionan más con la presencia de deficiencia de proteína C y s que aquellos pacientes que están anticoagulados por otros motivos, como por ejemplo por la presencia de una Fibrilación auricular. Esta complicación del uso de warfarina no es común, de tal manera que revisando la literatura disponible se han reportado

aproximadamente 300 casos de esta patología. Lo típico es que las lesiones se desarrollen durante los primeros días luego del inicio de la terapia con warfarina (usualmente alrededor del décimo día), a menudo asociada con la administración de dosis de carga. Sin embargo, también se encuentran en la literatura reportes de presentaciones tan tardías como a los tres años luego del inicio del cumarínico ⁽¹⁹⁾. Poco frecuentes son urticaria, alopecia, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, dolor abdominal y anorexia ⁽¹⁴⁾. La impotencia en el varón, que puede deberse también a la medicación asociada y a la propia patología de base del paciente; la pérdida del cabello, casi siempre en forma difusa, que puede ir asociada a una ferropenia; la pérdida de los dientes, por rotura o desprendimiento de la encía; trastornos de las uñas, del tipo onicomadesis: excepcional ⁽²⁰⁾. Existen reportes de casos de hematoma retroperitoneal secundario a ruptura del músculo ilio-psoas en pacientes anticoagulados ⁽²¹⁾.

VII. RANGO DE ANTICOAGULACIÓN TERAPÉUTICO

El monitoreo adecuado de pacientes bajo tratamiento con warfarina se realiza por el tiempo de protrombina, expresado como *International Normalized Ratio* (INR), que debe mantenerse entre 2 y 3, considerado como la expresión de anticoagulación óptima para la mayoría de las indicaciones clínicas ⁽¹³⁾. La indicación de warfarina para la prevención de las complicaciones trombóticas en diferentes entidades médicas y quirúrgicas ha sido ampliamente estudiada, con una reducción en la tasa de eventos adversos que justifica su uso. En general, los rangos de anticoagulación han sido bien estudiados y documentados, individualizándose para cada paciente y enfermedad a tratar, pero siempre manteniendo valores de INR que por medio de estudios han demostrado una buena relación riesgo beneficio para los pacientes ⁽²⁾.

El objetivo de anticoagulación se debe individualizar de acuerdo con la enfermedad en tratamiento y con las características propias del paciente, realizando siempre una valoración minuciosa del riesgo de eventos adversos para cada caso. Se han evaluado múltiples estrategias de anticoagulación en pacientes con tromboembolismo venoso, como regímenes de baja intensidad de anticoagulación definidos como rangos de INR de 1,5 a 2,0 que han resultado efectivos en la disminución de recurrencia a largo plazo para fenómenos trombóticos, comparándolos con placebo, con una tasa de eventos de 2,6 por 100 pacientes/año y 7,2 por 100 pacientes/año respectivamente, es decir, una reducción del 76% al 81% en la recurrencia de trombosis a favor de la warfarina (16,17). Al comparar baja intensidad de anticoagulación (INR 1,5-2,0) con rangos usuales (definidos como un INR de 2,0-3,0) no se encontraron

diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor a 1,1 por cada 100 pacientes/año vs 0,9 % por cada 100 pacientes/año, pero se demostró sí, que la obtención de un INR en rangos usuales es más efectiva para la prevención de fenómenos tromboembólicos venosos, con tasa de recurrencia de 1,9 por cada 100 pacientes/año para rango bajo y de 0,7 por cada 100 pacientes/año para régimen usual ⁽²⁾.

Los rangos supra óptimos de anticoagulación (INR de 3,0- 4,0) no han mostrado eficacia superior para prevención de eventos trombóticos, pero si se han relacionado con más presencia de eventos adversos mayores en pacientes con reemplazos valvulares anticoagulados. La información disponible actual está a favor de rangos moderados de anticoagulación para casi todas las indicaciones de tratamiento con warfarina ⁽²⁾. Las contraindicaciones absolutas para anticoagulantes orales incluyen falta de apego del enfermo a la prescripción, hepatopatía grave e intervención quirúrgica reciente del sistema nervioso central o del globo ocular ⁽¹⁶⁾.

VIII. RESISTENCIA A WARFARINA

Hay descritas dos tipos de resistencia a los anticoagulantes orales (ACO) ⁽²²⁾:

- **Resistencia adquirida:** habitualmente debida a un aumento en la ingesta de vitamina k de origen medicamentoso o con los alimentos (dietas para adelgazar ricas en verduras). Otro subgrupo abarca aquellos pacientes con alteraciones en el metabolismo del anticoagulante, como disminución de la absorción o aumento del aclaramiento. También algunas drogas son capaces de inhibir el efecto de los anticoagulantes: colestiramina que disminuye la absorción, los barbitúricos, alcohol, haloperidol, griseofulvina y el meprobamato que aumentan la biotransformación del isómero S de la warfarina. Algunos fármacos pueden interferir aumentando la síntesis de factores de coagulación, como los contraceptivos orales y los corticosteroides ⁽²²⁾.
- **Resistencia hereditaria:** se ha postulado que es causada por la presencia de una enzima anormal o un receptor que muestra una afinidad disminuida por los cumarínicos o aumentada por la vitamina K. Esta forma de resistencia es extremadamente rara y ha sido descrita en un escaso número de pacientes ⁽²²⁾.

La actitud terapéutica depende del tipo de resistencia: los ajustes en la dieta o en el tratamiento del paciente, solventarán el problema en un gran número de casos. Muchas son las sustancias que son capaces de interferir con la warfarina, pero en realidad son pocas las que han demostrado tener una evidencia clínica importante y consistente en sus efectos, ya sea por disminución o aumento en sus concentraciones, por lo que las precauciones deben ser muchas, pero las contraindicaciones son escasas ⁽²²⁾.

La dieta es importante ya que la administración 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). Se sugiere aportar entre 60 y 80 µg/día de vitamina K de forma constante, para evitar las fluctuaciones en las dosis requeridas del anticoagulante. Complementos nutricionales enterales, diuréticos, esteroides adrenocorticales, hipnóticos, hipolipidémicos, resinas que se unen a los ácidos biliares, inhibidores de la beta-hidroxi-beta metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, inhibidores de esteroides adrenocorticales, inmunosupresores, moduladores selectivos de receptores de estrógenos, agentes para el tratamiento de la acidez gástrica y de la úlcera péptica, vitaminas, ansiolíticos, antiácidos, antiarrítmicos, antibióticos, anticonceptivos para uso oral conteniendo estrógenos, anticonvulsivantes, antidepresivos, antihistamínicos, antimicóticos para uso sistémico, antineoplásicos, agentes antipsicóticos, preparados antitiroideos, antituberculosos y barbitúricos, son fármacos que pueden interactuar alterando el INR de estos pacientes ⁽²²⁾.

IX. TRATAMIENTO DE SOBREDOSIS

Cuando se excede el rango de seguridad en la terapia anticoagulante, el clínico dispone de vitamina K (Vit-K) como recurso terapéutico. La Vitamina K (fitomenadiona) puede administrarse por vía intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC) y oral. La vía IV permite revertir los efectos de la warfarina de forma más expedita, y es la vía de elección en casos de hemorragias potencialmente letales; sin embargo, puede presentarse una reacción anafiláctica seria como efecto adverso no dependiente de la dosis usada. La respuesta a la Vit-K por vía SC puede ser tardía e inconsistente en magnitud, mientras que la vía IM conlleva riesgo elevado de formación de hematomas. La Vit-K por vía oral es efectiva y tiene pocos efectos adversos, además de ser más conveniente que las otras rutas de administración. En la práctica clínica rutinaria nos encontramos con la necesidad de tratar intoxicaciones por warfarina; en Venezuela, y en muchos otros países, no se dispone de una formulación galénica de Vit-K específica para administración oral; no obstante, un estudio tipo serie de casos, evidencia Grado B Nivel 4, observó que 8 de cada 10 pacientes con INR inicial > 6

evolucionaron a INR entre 1.5 y 3.5, al día siguiente de la administración de una dosis oral de Vit-K preparada a partir de una presentación comercial parenteral. De acuerdo con nuestro conocimiento no se dispone de evidencia Grado A, es decir ensayo clínico, que explore la eficacia, seguridad y efectos adversos del uso de la Vit-K en presentación galénica parenteral, administrada por vía oral, para revertir la excesiva anticoagulación por warfarina en pacientes asintomáticos con INR de 6 a 10. El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la administración de Vit-K parenteral por vía oral en pacientes asintomáticos con INR de 6 a 10 inclusive ⁽¹³⁾. Es importante realizar los siguientes pasos frente a hemorragias graves que puedan comprometer la vida del paciente ⁽²³⁾:

- 1) **Medidas de soporte:** Si el sangrado es significativo, tratar el shock con transfusiones de glóbulos rojos concentrados para corregir la anemia y con plasma fresco congelado para corregir la coagulopatía. Si se sospecha sangrado en el Sistema Nervioso Central realizar interconsulta con el servicio de neurocirugía. Evitar en lo posible de la utilización de tubos endotraqueales, sonda nasogástrica o de catéter venoso central en la medida de lo posible para evitar nuevos sitios de sangrado; se deben también evitar traumas adicionales en los pacientes severamente anticoagulados. No administrar medicamentos que potencialicen el efecto anticoagulante. **Paciente asintomático:** en pacientes que no presenten sangrado activo debe realizarse monitorización diaria del PT; si se evidencia un incremento de 7 segundos en el PT en tres días se recomienda administrar 2.5 mg/día de Vitamina K1 (fitonadiona) intramuscular por 3 dosis. **Paciente sintomático:** en pacientes con sangrado activo pueden restituirse concentraciones adecuadas de factores de la coagulación dependientes de vitamina K por medio de la transfusión de plasma fresco a dosis de 15 mL/kg. La administración de vitamina K1 por vía intravenosa puede generar reacciones anafilácticas por lo que se recomienda utilizarla con precaución; la dosis es 10 - 25 mg en adultos o 0.6 mg/kg en menores de 12 años; se diluye en dextrosa libre de preservantes; la tasa de infusión no debe exceder 1 mg/minuto o 5% de la dosis total por minuto. Pasar a vía oral tan pronto sea posible ⁽²³⁾.

X. PRECAUCIONES E INTERACCIONES CON LA WARFARINA PARA LA ATENCIÓN PRIMARIA

Cualquier clase de medicamento que se prescriba tiene efectos adversos y cuidados especiales, y es deber del profesional explicar ampliamente estos rubros. Pacientes adultos mayores, con problemas mentales/cognitivos o con historia de consumo de alcohol deben tener muy claras las instrucciones de la toma del anticoagulante ⁽²⁴⁾.

XI. MEDICAMENTOS QUE INTERFIEREN CON EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Una interacción medicamentosa corresponde a una modificación cuantificable, en la magnitud y duración del efecto esperado, provocado bien sea por la administración previa o simultánea de medicamentos, de alimentos, de productos naturales, así como a condiciones fisiológicas o patológicas propias del paciente. De la gran gama de tratamientos, los que más traen problemas son los antiinflamatorios y antibióticos, dos de los grupos más usados en atención primaria ⁽²⁴⁾. En general, los antibióticos potencian notablemente la acción de la anticoagulación y prolongan el PT, por lo que se recomienda disminuir la dosis de warfarina durante el tiempo en que se administren los antibióticos; la reducción puede ser del 40 % al 60 % de la dosis diaria correspondiente. Los barbitúricos y anticonvulsivantes antagonizan el efecto anticoagulante y producen un TP más corto, por lo que se recomienda incrementar la dosis de anticoagulante oral durante el tiempo en que se administran estas drogas (20). Revisar si hay contraindicación en la terapia, nivel de INR y comorbilidades, son puntos clave para prescribir un tratamiento a la persona que ingiera warfarina. Las interacciones entre tratamientos se deben a potenciación o antagonismos de las enzimas CYP2C9 para el isómero S y las CYP1A2 - CYP3A4 para el isómero R mediante los siguientes mecanismos ⁽²⁴⁾:

Aumento del efecto de la warfarina:

- Disminución de su metabolismo (por inhibición de la síntesis o función de las enzimas, o competición por ellas).
- Desplazamiento de la fijación a proteínas plasmáticas.
- Disminución de la síntesis de factores de la coagulación o aumento del catabolismo de los mismos.
- Interferencia con otros componentes de la hemostasia (plaquetas, fibrinólisis).

- Disminución de la síntesis y/o absorción intestinal de vitamina K, o bien alteración en el metabolismo o distribución de la vitamina.

Reducción del efecto de la warfarina ⁽²⁴⁾:

- Aumento de su metabolismo por inducción enzimática.
- Disminución de la absorción.
- Aumento de la síntesis de los factores de la coagulación.

XII. CONTRAINDICACIONES DE USO DE WARFARINA

Las siguientes son contraindicaciones del uso de warfarina ^(14,25):

- Evento Cerebrovascular reciente
- Hipertensión arterial no controlada
- Riesgo potencial de sangrado de tracto gastrointestinal y genitourinario (hernia hiatal, úlcera péptica, gastritis, reflujo gastroesofágico, colitis, cistitis.)
- Embarazo (primer trimestre) y dos semanas antes del parto por riesgo de sangrado fetal.
- Varices del esófago grandes
- En el plazo de 72 horas de cirugía mayor
- Una cuenta de plaqueta menos de $50 \times 10^9/\text{cu.mm}$ que constituye trombocitopenia importante
- Hipersensibilidad a la droga, tal como necrosis de la piel o isquemia
- Condición clínico importante de la extracción de aire - valore de nuevo los riesgos después de tres meses
- INR está sobre 1,5
- Enfermedad del hígado descompensada.

XIII. USO DE WARFARINA EN SITUACIONES ESPECIALES

Enfermedad renal crónica. Los pacientes que se encuentran en hemodiálisis experimentan un incremento notable de complicaciones hemorrágicas al recibir terapia con cumarínicos. En estudios comparativos de anticoagulación a dosis usuales vs baja intensidad se ha demostrado que hay incremento en la tasa de sangrados relacionado con la primera estrategia,

documentándose una tasa de 0,1 a 0,54 eventos pacientes/año. Estos valores son dos veces mayores que las complicaciones de aquellos pacientes que reciben heparina de bajo peso molecular, razón por la que la mejor estrategia de anticoagulación para pacientes sometidos a hemodiálisis se debe sopesar siempre, teniendo en cuenta su predisposición a la presencia de eventos hemorrágicos ⁽³⁾.

Enfermedad arterial periférica. En la literatura actual se encuentran múltiples trabajos que evalúan en pacientes con enfermedad arterial periférica, la eficiencia de la warfarina vs el ácido acetil salicílico en la prevención de eventos isquémicos como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular. La presencia de estos eventos en el grupo tratado con warfarina fue de 15,9% vs 17%, lo que demuestra que la tasa de los mismos no disminuye cuando se agrega warfarina al uso de ácido acetil salicílico y que, por el contrario, la morbilidad se incrementa pues hay una mayor presencia de sangrados menores y mayores con una presentación de 4,0 % vs 1,2 % respectivamente ⁽³⁾.

Estenosis arterial intracraneana sintomática. La valoración de pacientes sintomáticos en enfermedad estenótica arterial intracraneana tratados con warfarina para INR en rangos usuales vs asa, sólo demostró que el uso de este cumarínico incrementó la presentación de sangrado mayor, sin disminuir la muerte cardiovascular, ni los eventos isquémicos cerebrales, ni la muerte súbita ⁽³⁾.

Eventos trombóticos secundarios a neoplasia. Son muchos los pacientes con neoplasias activas que presentan trastornos de hipercoagulabilidad variables y que oscilan entre alteraciones en las pruebas de coagulación, hasta fenómenos embólicos masivos. En estudios como el CANTHANOX y CLOT (28,29) se comparó en pacientes con neoplasias activas, el uso de enoxaparina y daltaheparina vs warfarina en la prevención de eventos trombóticos, encontrando con claridad que las heparinas de bajo peso molecular resultaban superiores en cuanto a la prevención de trombosis, disminución de la mortalidad y complicaciones hemorrágicas, por lo que en la actualidad se acepta que los trastornos de hipercoagulabilidad asociados a neoplasias no se deben tratar con warfarina ni similares ⁽³⁾.

Síndrome antifosfolípidos. El rango de anticoagulación que se recomienda en este caso es de moderada intensidad con INR entre 2,0 y 3,0. En estudios controlados se evaluaron valores superiores, encontrando que no hay diferencias que justifiquen anticoagulación de alta intensidad con INR entre 3,1 a 4,0. Como un porcentaje no despreciable de pacientes presenta

re trombosis a pesar de estar anticoagulados, muchos clínicos prefieren el uso de heparina de bajo peso molecular para el tratamiento crónico de pacientes con síndrome antifosfolípidos; no obstante, todavía no hay información clara que permita la recomendación contundente de una estrategia sobre la otra ⁽³⁾.

Fibrilación atrial. La fibrilación atrial (FA) es la alteración más frecuente del ritmo cardíaco. Se estima que una de cada cuatro personas de cuarenta años desarrollará FA a lo largo de su vida. Se relaciona con estados protrombóticos, con un riesgo 5 veces mayor para accidente cerebrovascular (ACV), independiente de si es paroxística o sostenida. El ACV cardioembólico se asocia con una mortalidad del 25% a los 30 días y si está relacionado con FA, la mortalidad es de ~50% al cabo de un año. Hasta tres millones de personas sufren un ACV asociado a FA cada año en todo el mundo, siendo especialmente graves y discapacitantes y más de la mitad de los pacientes fallecen en un año. Más o menos dos terceras partes de los ACV debidos a FA pueden evitarse mediante el tratamiento anticoagulante adecuado (INR 2-3), recomendándose para los casos con más de un factor de riesgo moderado la anticoagulación con warfarina. Un metaanálisis de 29 estudios con un total de 28.044 pacientes mostró que la administración de dosis ajustadas de warfarina reduce los ACV isquémicos y la mortalidad total ⁽³⁾.

Falla cardíaca. Las causas de eventos trombóticos en estos pacientes incluyen estasis venosa en un ventrículo dilatado, formación de trombos intracavitarios y fibrilación auricular. Cada 5% que disminuye la fracción de eyección, se relaciona con un incremento para riesgo de enfermedad cardiovascular del 18%, sin estudios prospectivos controlados que permitan determinar cuál es el beneficio real en pacientes anticoagulados con warfarina, en el contexto de falla cardíaca en ritmo sinusal. Estudios como el SOLV y SAVE fueron incapaces de demostrar disminución de ACV en pacientes con disfunción ventricular izquierda tratados con warfarina, pero análisis retrospectivos del SOLV encontraron disminución de la mortalidad en pacientes tratados con cumarínicos, por lo que en la literatura sólo se apoya el uso de anticoagulación en pacientes con disfunción ventricular severa con fracción de eyección inferior al 30% y en aquellos con trombo intracavitario documentado, manteniendo valores de INR entre 2,0 y 3,0 ⁽³⁾.

Pacientes quirúrgicos. Para la mayoría de pacientes que van a ser sometidos a intervenciones quirúrgicas es apropiado suspender la warfarina cinco días previos al procedimiento. Según el riesgo de eventos trombóticos, se considerará el uso de heparina de

bajo peso molecular subcutáneo en dosis que garanticen anticoagulación plena, sin embargo, algunos procedimientos menores como los de tipo dental, las terapias periodontales y las intervenciones dermatológicas menores, no requieren la suspensión de la warfarina. Cuando se debe suspender la warfarina, el rango seguro de INR para cualquier procedimiento es menor a 1.5, teniendo en cuenta en el momento de retiro del medicamento aspectos como la duración de inmovilidad postoperatoria y los riesgos de eventos trombóticos. En pacientes con intervenciones quirúrgicas mayores que deben recibir anticoagulación a dosis terapéuticas, se prefiere la heparina no fraccionada porque es más fácil de revertir y porque su acción es mucho más corta si se la compara con heparinas de bajo peso molecular ⁽³⁾.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

Establecer la dosis adecuada de warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedad tromboembólica en los servicios de Medicina Interna del Hospital Roosevelt, del 1 de enero al 31 de diciembre del 2019.

3.2 Objetivos Específicos

- 3.2.1 Determinar la dosis inicial y cambios en la dosificación de la warfarina que alcancen un rango terapéutico en los pacientes del estudio.
- 3.2.2 Establecer los días de estancia hospitalaria requeridos para alcanzar un valor de INR entre 2 y 3.
- 3.2.3 Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes mayores de edad que requieren anticoagulación con Warfarina.
- 3.2.4 Estimar la mortalidad por sangrado mayor en pacientes con uso de Warfarina en los servicios de Medicina Interna.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación: Descriptivo transversal prospectivo.

4.2 Unidad de análisis: Datos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos registrados en los expedientes clínicos.

4.3 Unidad de información: Pacientes mayores de 65 años con uso de warfarina en el servicio de urgencias y sala de encamamiento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el 1 de enero al 31 de diciembre de 2019.

4.4 Población diana: Pacientes ingresados en el servicio de urgencias y sala de encamamiento de Medicina Interna.

4.5 Población de estudio: Pacientes mayores de 65 años con uso de warfarina con enfermedad tromboembólica arterial o venosa (N=50).

4.6 Muestra: Total de pacientes mayores de 65 años con uso de warfarina (n=50).

4.7 Marco muestral: Pacientes mayores de 65 años con uso de warfarina en el servicio de urgencias y sala de encamamiento de Medicina Interna del Hospital Roosevelt durante el 1 de enero al 31 de diciembre del 2019.

4.8 Tipo y técnicas de muestreo:

4.8.1 Tipo de cálculo: dados los objetivos de la investigación las variables son cualitativas por lo que, se calculó la proporción de la población a estudio con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N z^2 p q}{d^2 (N-1) + z^2 p q}$$

Donde:

* N = población (según estadísticas del Hospital Roosevelt se obtiene la población estimada de uso de warfarina; calculada para 12 meses según el total de pacientes atendidos en el año 2018. Muestra de 50 pacientes.

$$N = \frac{\text{Pacientes atendidos con uso de warfarina en 2,018}}{12 \text{ meses del año}} = \frac{50}{12} = 4$$

Con un total de 4 pacientes atendidos al mes.

* z = coeficiente de confiabilidad 1.96 con un nivel de confianza del 95%

* p = pacientes atendidos

* q = 1 – p

* d = error esperado o aceptado del 5%

$$n = \frac{60 * 1.962 * 0.20 * 0.80}{(0.05)^2}$$

$$n = 34 + 1.962 * 0.20 * 0.80$$

4.8.2 Técnica de Muestreo:

Se revisaron los expedientes clínicos durante la estancia hospitalaria de los pacientes de la tercera edad anticoagulados con warfarina, evaluando datos demográficos, indicación y dosis de inicio, cambios en la dosificación para alcanzar un INR en rango terapéutico, cuantificar los días de estancia hospitalaria, medicamentos concomitantes y comorbilidades asociadas en estos pacientes. Se egresó al paciente posterior a completar el instrumento de recolección de datos por el investigador. Muestreo no probabilístico (por conveniencia).

4.9 Selección de los sujetos a estudio:

4.9.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años con indicación de anticoagulación con warfarina (TEP, TVP, ECV de origen cardioembólico, FA valvular, válvulas cardíacas protésicas mecánicas)

4.9.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con trombofilia (Síndrome antifosfolípidos, deficiencia de proteína C, S y antitrombina III), cáncer en estado terminal y cirrosis hepática.
- Pacientes pediátricos
- Pacientes con anticoagulación con warfarina ingresados en otros servicios no relacionados a Medicina Interna.

4.10 Plan de análisis: Se realizó una base de datos donde fueron ingresados los instrumentos con la información recolectada, utilizando el paquete estadístico Epi-info versión 7.2.2.6 (CDC Atlanta), así como el paquete office Microsoft Excel 2016. El análisis de los datos fue univariado. Los resultados se presentan como frecuencias, porcentajes, rangos, promedios.

4.11 Consideraciones éticas: los principios éticos a considerar fueron el respeto a la dignidad humana (garantizando la confidencialidad de la información y asegurando la protección de los datos), beneficencia (no maleficencia) y justicia (todos los pacientes se tratar de forma igualitaria, con la misma consideración y respeto). La clasificación del riesgo de esta investigación fue categoría I (sin riesgo). Se solicitó permiso institucional para la revisión de los expedientes clínicos.

4.12 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Macro-variable	Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación / unidad de medida
Características epidemiológicas	Edad	Tiempo en que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado	Dato obtenido de la fecha de ingreso menos la fecha de nacimiento del paciente, expresado en años, reportado en la historia clínica.	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
	Género	Conceptos sociales de las funciones, comportamientos, actividades y atributos que cada sociedad considera apropiados para los hombres y las mujeres.	Dato obtenido del paciente sobre su autopercepción de identidad sexual durante la entrevista o revisión de historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
	Lugar de procedencia	Origen, principio de donde nace o deriva	Dato obtenido del paciente, familiares del mismo o historia clínica con respecto al lugar de procedencia	Cualitativa	Nominal	Guatemala Municipios Departamentos

	Educación	Grado de escolaridad en años	Nivel de escolaridad cursado, según expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Primaria Secundaria Ninguna
	Estado civil	Condición particular que caracteriza a una persona según su vínculo con otra, reconocido jurídicamente.	Estado civil del paciente obtenido durante la revisión del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Soltero Unido Casado
	Patología asociada	Presencia de comorbilidad asociada a enfermedad tromboembólica	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	HTA DM ERC Ninguna
	Tratamiento asociado	Tratamiento farmacológico utilizado para su comorbilidad.	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	IECA ARA II Biguanidas Sulfonilureas Anticoagulantes Desconoce Ninguno
	Hábitos tóxicos	Hábito de consumo de sustancias tóxicas	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Alcoholismo Tabaquismo Ninguno

Antecedentes personales patológicos / No patológicos, manifestaciones clínicas	Indicación de anticoagulación con warfarina	Patología tromboembólica en la que se indica la anticoagulación con Warfarina	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	- Trombosis venosa profunda - Trombosis arterial - FA valvular
	Manifestaciones clínicas	Síntomas asociados a la presencia de enfermedad tromboembólica	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Dolor Edema Parestesias Claudicación Ninguno
	Días de estancia hospitalaria	Cantidad de días intrahospitalarios para lograr un objetivo de INR	Dato obtenido del paciente	Cuantitativa Discreta	Razón	<3 días 3-7 días >7 días
	Condición al egreso	Condición final según resolución intrahospitalaria	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Vivo Muerto
Manejo terapéutico / INR	INR inicial	Valor inicial del INR presentado al ingreso hospitalario	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cuantitativa Continua	Razón	0.4 – 0.6 0.7 – 1.0 1.1 – 1.4 ≥ 1.5

	Dosis inicial	Dosis en la que la medicación con warfarina comienza	Dato obtenido de lo que el paciente nos brinde a la hora del interrogatorio	Cuantitativa Discreta	Razón	2.5 mg 5 mg 7.5 mg
	INR meta	Valor INR una vez iniciado la anticoagulación con warfarina	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cuantitativa Continua	Razón	2.0 – 2.4 2.5 – 3.0 3.1 – 3.5
	Cambios en la dosis	Dosis adecuada para lograr un objetivo de control de INR	Dato obtenido del paciente sobre sus resultados laboratoriales	Cuantitativa Continua	Razón	2.5 mg al día 5 mg al día 7.5 mg al día >7.5 mg al día
	Días para INR	Números de días en los que se logra la meta del INR según las dosis terapéuticas de warfarina	Dato obtenido del paciente mediante la revisión de historia clínica o expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Razón	2.5 mg 5 mg 7.5 mg 10 mg 12.5 mg
Reacciones adversas asociadas a warfarina	Efectos adversos	Efecto negativo que ejerce el uso de un medicamento en el organismo que se manifiesta con síntomas.	Dato obtenido de lo que el paciente al inicio del tratamiento	Cualitativa	Nominal	Sangrado Petequias Equimosis Epistaxis

Tiempo en alcanzar INR optimo: Días desde el inicio de la primera dosis de warfarina hasta lograr alcanzar 2 INR con rango entre 2 y 3.

Evento adverso asociado a terapia con warfarina: INR \geq 1.5 con sangrado menor, sangrado mayor o necrosis de la piel.

Sangrado menor: Sangrado con disminución de $<2\text{gr/dl}$ de hemoglobina o sangrado en órganos no vitales (piel, mucosas, urogenitales, musculoesquelético, digestivo)

Sangrado Mayor: sangrado con disminución $>2\text{gr/dl}$ de hemoglobina, sangrado con disminución $<2\text{gr/dl}$ de hemoglobina, pero en órgano vital (cerebro, retroperitoneo, pericardio, retina) o menor a esto que amerite transfusión.

Solo medicación anticoagulante: Heparina + Warfarina

Medicación Cardiovascular Asociada: Betabloqueantes, calcio antagonista, amiodarona, aspirina, trombolíticos, digitálicos, IECA.

Medicación no cardiovascular Asociada: Antiácidos, Benzodiacepinas, H2 bloqueantes, Antibióticos, Laxantes, AINES entre otros.

V. RESULTADOS

Las características sociodemográficas de los pacientes mayores de 65 años con enfermedades tromboembólicas arterial o venosa ingresados en las unidades de Medicina Interna del Hospital Roosevelt se presentan en el **CUADRO 1**. El 54.0% (27) tenían entre 65-69 años, el promedio de edad fue de 69.5 años y el rango de 65-79, predominó el género femenino en un 68.0% (34), el 82.0% (41) procedieron de Guatemala, 44.0% (22) tenían educación primaria y el 56.0% (28) tenían estado civil en unión libre.

Dentro de los antecedentes personales patológicos y no patológicos (**CUADRO 2**), la comorbilidad mayormente asociada en un 47.0% (24) de los casos fue la hipertensión arterial, 24.0% (12) desconocían el tratamiento asociado a su patología de base, 56.0% (28) tenían antecedente de alcoholismo como hábito tóxico predominante, 74.0% (37) tenían como indicación terapéutica de warfarina la trombosis venosa profunda, el 32.0% (16) presentaron como manifestación clínica dolor, el 80.0% (40) presentaron una estancia hospitalaria entre 8-21 días, con un promedio de 12 días y rango entre 4-38 respectivamente. El 100.0% (50) tuvieron condición favorable (vivos) al egreso hospitalario.

En relación al manejo terapéutico (**CUADRO 3**), el 46.0% (23) de los pacientes presentó un Índice Internacional Normalizado (INR) inicial entre 1.1 y 1.4 (promedio 1.09, rango 0.4-1.5), el 52.0% (26) iniciaron dosis de warfarina al ingreso con una dosis de 2.5 mg, 54.0% (27) presentaron un INR meta entre 2.5-3.0 (promedio 2.6, rango 2.0-3.5), siendo el 30.0% (15) quienes presentaron dosis ajustada de warfarina en 10 mg (promedio 7.25, rango entre 2.5 a 12.5), el 44.0% (22) llegaron al INR meta de 6-9 días intrahospitalarios (promedio de 8.5, rango de 3-15 días); 62.0% (31) de los pacientes no presentaron complicaciones asociadas al uso de warfarina, sin embargo un 10.0% (5) presentó sangrado mayor, caracterizado por Ecv hemorrágico y hemorragia gastrointestinal superior al usar dosis de warfarina mayores a 7.5mg cada 24 horas, y todos tenían edades mayores a 70 años. (**GRÁFICO 1**).

Cuadro 1. Características sociodemográficas de pacientes mayores de 65 años con enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas 2019. n=50

Características	N (%)
Edad (años)	
65-69	27 (54.0)
70-74	18 (36.0)
75 o más	5 (10.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	69.5
Rango	65-79
Género	
Femenino	34 (68.0)
Masculino	16 (32.0)
Total	50 (100.0)
Procedencia	
Guatemala	41 (82.0)
Cobán	3 (6.0)
Escuintla	2 (4.0)
Antigua	2 (4.0)
Baja Verapaz	1 (2.0)
Chimaltenango	1 (2.0)
Total	50 (100.0)
Educación	
Ninguna	19 (38.0)
Primaria completa	22 (44.0)
Secundaria completa	9 (18.0)
Total	50 (100.0)
Estado civil	
Unión libre	28 (56.0)
Casado	22 (44.0)

Fuente: Base de datos creada para la investigación

Cuadro 2. Antecedentes personales patológicos/no patológicos y manifestaciones clínicas en pacientes mayores de 65 años con enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas 2019.
n=50

Características	N (%)
Patología asociada	
Hipertensión arterial	24 (47.0)
Diabetes mellitus	12 (23.5)
Enfermedad renal crónica	1 (2.0)
Ninguna	14 (27.5)
Total	51 (100.0)
Tratamiento asociado	
Ninguno	12 (24.0)
Desconoce	11 (22.0)
Enalapril	8 (16.0)
Aspirina	6 (12.0)
Valsartán	4 (8.0)
Metformina	4 (8.0)
Irbersartan	3 (6.0)
Glimepiride	2 (4.0)
Total	50 (100.0)
Hábitos tóxicos	
Ninguno	16 (32.0)
Alcohol	28 (56.0)
Tabaquismo	6 (12.0)
Total	50 (100.0)
Indicación de anticoagulación	
Trombosis venosa profunda	37 (74.0)
Fibrilación auricular valvular	7 (14.0)
Trombosis arterial	6 (12.0)
Total	50 (100.0)
Manifestaciones clínicas	
Dolor	16 (32.0)
Edema	15 (30.0)

Ninguno	13 (26.0)
Parestesias	4 (8.0)
Claudicación	2 (4.0)
Total	51 (100.0)
Días intrahospitalarios	
≤ 7	7 (14.0)
8-21	40 (80.0)
22-37	2 (4.0)
38 o más	1 (2.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	12.0
Rango	4 – 38
Condición al egreso	
Vivo	50 (100.0)
Muerto	0 (0.0)

Fuente: Base de datos creada para la investigación

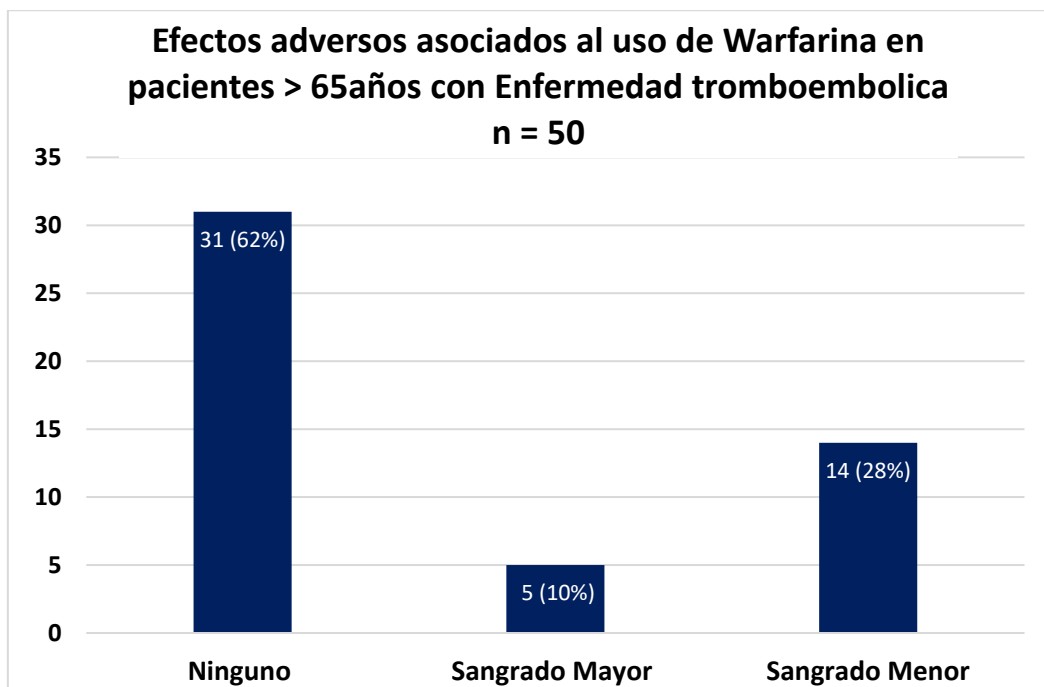
Cuadro 3. Manejo terapéutico en pacientes mayores de 65 años con enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas 2019. n=50

Características	N (%)
INR Inicial	
0.4 – 0.6	4 (8.0)
0.7 – 1.0	17 (34.0)
1.1 – 1.4	23 (46.0)
1.5 o más	6 (12.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	1.09
Rango	0.4 – 1.5
Dosis warfarina inicial	
2.5	26 (52.0)
5	22 (44.0)
7.5	2 (4.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	3.8
Rango	2.5 – 7.5
INR meta	
2.0 – 2.4	17 (34.0)
2.5 – 3.0	27 (54.0)
3.1 – 3.5	6 (12.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	2.6
Rango	2.0 – 3.5
Dosis adecuada	
2.5	6 (12.0)
5	13 (26.0)
7.5	15 (30.0)
10	12 (24.0)
12.5	4 (8.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	7.25

Rango	2.5 – 12.5
Días para INR meta	
3 – 5	9 (18.0)
6 – 9	22 (44.0)
10 – 13	14 (28.0)
14 ´más	5 (10.0)
Total	50 (100.0)
Promedio	8.5
Rango	3 – 15

Fuente: Base de datos creada para la investigación

Gráfico 1. Complicaciones asociadas al uso de Warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedades tromboembólicas arteriales o venosas 2019. n=50



Fuente: Base de datos creada para la investigación

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Las personas de edad avanzada son las que presentan mayor morbilidad, generando aproximadamente el 65% de ingresos hospitalarios; a menudo presentan varias patologías asociadas y necesitan tratamientos complejos y de larga duración. Es conocido que los adultos mayores están aumentando en el ámbito mundial del mismo modo que la prevalencia de los factores de riesgo para eventos tromboembólicos lo hace con la edad, motivo por el cual esta población es más propensa a requerir de terapia anticoagulante ⁽²⁶⁾. La warfarina es el principal anticoagulante oral tipo anti-vitamina K (AVK), cuyo uso se ha extendido por más de 60 años para la prevención primaria y secundaria de enfermedades tromboembólicas, especialmente en patologías de tipo cardiovascular (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía isquémica, etc.), en TVP, en embolismo pulmonar y en la trombosis asociada al cáncer ⁽²⁷⁾. En este estudio, las principales indicaciones que ameritaron el uso de warfarina fueron la trombosis venosa, arterial y Fibrilación auricular valvular.

Un estudio observacional descriptivo realizado por Laínez-Sánchez et al., tuvo una distribución por sexo similar, con promedio de edad de 78.3 años, el 74.5% no sobrepasó la escolaridad primaria, el principal diagnóstico fue la fibrilación auricular como principal indicación para la terapia de anticoagulación en el 61.0%, siendo la combinación de comorbilidades insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial con mayor prevalencia en el 37.6%. La mayor parte utilizó 5 o más medicamentos, encontrando que el 42.6% de los pacientes tuvo niveles aceptables de INR. La dosis promedio de warfarina utilizada en este estudio fue de 3.7 mg/día, siendo la principal complicación asociada a la anticoagulación los sangrados menores ⁽²⁸⁾. Datos que contrastan a los encontrados en este estudio, ya que el promedio de edad fue 69.5 años, predominó el género femenino, el 44.0% tenía educación primaria, la principal indicación para anticoagulación fue la trombosis venosa profunda (74.0%), la hipertensión arterial se presentó como principal patología de base, 46.0% (23/50) tenían INR entre 1.1 y 1.4, la dosis promedio de warfarina inicial fue de 3.8 mg/día y la mayoría de los pacientes estudiados no presentaron complicaciones asociadas a la anticoagulación.

Respecto a los anticoagulantes orales, las dosis suministradas de warfarina en los pacientes del estudio presentaron un rango entre 2,5 a 5 mg diarios, es más frecuente los 5 mg, dosis que se ajusta a la más reciente recomendación emitida con respecto al manejo práctico del TEV con Warfarina ⁽¹³⁾.

Otro estudio demostró que la duración del tratamiento anticoagulante estuvo en un rango entre 1 y 10 días, y solamente 5.8% de los pacientes recibieron terapia con período de más de 30 días; De los 14 pacientes que recibieron warfarina, 10 (71,4%) tuvieron entre 1 a 3 controles de INR y solamente un paciente (7,1%) tuvo 3 controles. El rango de valores del INR estuvo entre 1,08 y 3,28; y solamente en 7 ocasiones tuvo un valor mayor a 2,0 (punto de corte de efectividad anticoagulante) ⁽²⁹⁾. Datos que contrastan a los resultados de este estudio, ya que el 80.0% de los pacientes estuvo con una duración del tratamiento anticoagulante entre 8 y 21 días, encontrándose 6.0% con 22 días o más. En relación a los pacientes anticoagulados, los rangos de INR inicial y meta estuvieron entre 0.4-1.5 y 2.0-3.5, de los cuales ninguno de los pacientes presentó valores superiores a 3.5 respectivamente.

Un ensayo clínico aleatorio realizado en Venezuela evaluó la eficacia y seguridad de diferentes dosis de carga (entre 5 y 10 mg/día) en 3 grupos diferentes durante los primeros días de tratamiento anticoagulante con warfarina. Encontrando que el primer INR alcanzado en rango terapéutico entre los días 4 y 6 fue alcanzado por el grupo con dosis alta (10 mg) en comparación al grupo con dosis de 5 mg, concluyendo que los pacientes alcanzaron rango terapéutico a los 7 días ⁽⁵⁾. Datos que se asemejan a los encontrados en este estudio, ya que el 30.0% con dosis adecuada a 7.5 mg demostró un INR terapéutico entre 6 a 9 días (promedio de 8.5 días).

Es importante mencionar que a pesar de que distintos estudios han demostrado evidencia en la presencia de efectos adversos secundarios al uso de warfarina asociados a un INR > 4 ⁽³⁰⁾, en este estudio, se presentaron un total de 19 efectos adversos (38.0%), sangrados menores como epistaxis, petequias, gingivorragia, equimosis. Además se presentó un 10% (5 pacientes) de sangrados mayores, caracterizados por Ecv Hemorrágico y Hemorragia Gastrointestinal, el sangrado empezó con dosis de warfarina mayores a 7.5mg cada 24 horas y todos los pacientes eran mayores a 70 años. Por lo tanto no se debería usar dosis mayores de 7.5mg cada 24horas en los pacientes de este grupo de edad en el Hospital Roosevelt. Cabe destacar que las tabletas de Warfarina tienen una presentación de 5mg, por lo tanto para tomarlas cada dosis es partida por enfermeros, familiares o los mismos pacientes, por lo que podría alterar una dosis real de cada paciente.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1. La dosis inicial de uso de Warfarina promedio fue de 3.8mg cada 24 horas. (2.5mg-7.5mg) La dosis promedio para llegar a un INR terapéutico fue de 7.25 mg cada 24 horas.

6.1.2. Los días promedio de estancia hospitalaria para alcanzar un INR terapéutico fue de 8 días.

6.1.3. La mayoría de pacientes eran del sexo femenino con edades entre 65 y 69 años, procedentes de ciudad de Guatemala, la patología de base mayormente presentada fue la hipertensión arterial y la principal indicación para anticoagulación fue la trombosis venosa profunda.

6.1.4 No se estimó mortalidad en este estudio, pese a la presencia de comorbilidades y estadía hospitalaria con anticoagulación.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Realizar nuevas investigaciones sobre el uso de otros anticoagulantes en eventos trombóticos, con el reciente uso de inhibidores de trombina y factor X activado sería interesante conocer dosis adecuada de estos en diferentes patologías.

6.2.2 Comparar el uso de warfarina versus anticoagulantes directos en pacientes con eventos trombóticos vistos en el Hospital Roosevelt.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Quintero-González Jesús Alberto. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. Invest. clín [Internet]. 2010 [citado 2018 Abr 17]; 51(2): 269-287.
2. Yurgaky J, Rodríguez F. WARFARINA: USO CONTEMPORÁNEO. Rev. Med [en línea] 2009; 17 (1): 107-115. [Fecha de consulta: 16 de abril de 2018]
3. Méndez-López, Max, Grant-Villegas, Stanley, Romero-Polini, Andrés, Anticoagulación estratificada por riesgos. Universitas Medica [Internet]. 2014;55(4):390-406. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231033731005>
4. Liza Hernández Oscar. Reflexiones sobre el uso de warfarina en las afecciones cardíacas. AMC [Internet]. 2017 [citado 2018 Abr 16]; 21(5): 571-573.
5. Pineda Ruiz, Juan Carlos, SOBREANTICOAGULACIÓN CON WARFARINA. Archivos de Medicina (Col) [Internet]. 2009;9(2):174-182. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273820455009>
6. Romero L.R, Vargas M.P, Letelier A Víctor. Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2009 Dic [citado 2018 Abr 17]; 28(4): 375-379.
7. Sosa M, González T, Warfarina: co-medicación y posibles interacciones, Farmacología Clínica, BIOMEDICINA, 2014; 9(3): pág. 6 – 35. ISSN 1510-9747.
8. López Lara M, López Pérez M, Vidales L.A, Eficacia del tratamiento anticoagulante oral e incidencia de complicaciones en clínica de anticoagulantes, Rev Esp Méd Quir. 2013; 18:292-298.
9. Secretaria de salud del estado de Veracruz, México: Anticoagulantes. Disponible en: <https://www.ssaver.gob.mx/citver/files/2016/08/Manejo-de-Intoxicación-por-Medicamentos-Anticoagulantes.pdf>
10. Steinberg B, Piccini J. Anticoagulación en la fibrilación auricular. BMJ 2014;348:g2116. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=83869>

11. Castellanos Rojas R, Ferrer Herrera I.M, Segura Pujal L.A, Ojeda Matías M.R, Alfonso Hernández M.C. Resistencia y sensibilidad a la warfarina. AMC [Internet]. 2014 Abr [citado 2018 Abr 17]; 18(2): 226-239.
12. Bautista Luzardo DM, Tao BH, Bohórquez Caldera LA, Prieto Vaca M, Hackspiel Zárate MM, Rocío Díaz V. Et al. Séptimo Congreso Internacional De Bioética y Educación: Retos y Horizontes en la Época Contemporánea, Facultad de Educación y Humanidades 24 de abril, 2015; (1) (132-137).
13. Morales M, Arboleda R, Bello A.E. Anticoagulación en enfermedad tromboembólica venosa. Rev Chil Cardiol 2019; 38: 122-131. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v38n2/0718-8560-rchcardiol-38-02-00122.pdf>
14. Cárdenas ML, Anticoagulantes en urgencias toxicológicas, En Colombia, 2018; 1(1). Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/guiasmed/u-toxicologicas/anticoagulantes/>
15. Carrillo Esper R, Villagrana Rodríguez MA, Garrido Aguirre E, Reversión de la anticoagulación, Vol. 38. Supl. 2 Julio-Septiembre 2015 pp S402-S405.
16. Rivera M, Contreras F, de la Parte M, Méndez O, Colmenares Y, Velasco M. Aspectos Clínicos y Terapéuticos de las Trombosis Venosas y Arteriales. AVFT [Internet]. 2000 Jul [citado 2018 Abr 17] ; 19(2) : 71-81.
17. Gomes T, Mamdani M, Holbrook A, Paterson M, Hellings C, Juurlink D, Hemorragia por warfarina, intramed, 31/12/12, CMAJ 2012. DOI:10.1503 /cmaj.121218. Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoID=78367>
18. Mauricio Ceballos M, González C, Holguín H, Amariles P, Revista colombiana de cardiología, Rev Col Cardiol 2016;23:351-60 - DOI: 10.1016/j.rccar.2015.10.009, <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-relevancia-clinica-interaccion-warfarina-del-S0120563315002296>
19. Muñoz, Edison, Valencia, Óscar Jairo, Toro, Luis Guillermo, Correa, Luis Alfonso, Wolff, Juan Carlos, Necrosis cutánea por warfarina. Acta Médica Colombiana [Internet]. 2012;37(3):138-141. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163124982006>

20. Medicina interna III Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica, Venezuela, Sociedad Venezolana de Medicina Interna, Fecha de recepción: 27/09/2006 Fecha de aceptación: 27/09/2006, Abril - Junio 2007, Enfermedad Tromboembólica, http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_402.pdf
21. Duarte Chang C, Castro Laria L, Argüelles Arias F, Caunedo Álvarez A, Herrerías Gutiérrez J, Rev Esp Enferm Dig, Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital del Universitario Virgen Macarena. Sevilla (Madrid Vol. 106, N.º 5, pp. 364-366, 2014) http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v106n5/es_carta4.pdf
22. Carrasco Expósito M. Tratamiento con anticoagulantes orales: inicio, ajuste y precauciones en su utilización. Av Diabetol. 2010;26:17-20. Archivo disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-avances-diabetologia-326-pdf-S1134323010610046>
23. Vercosa Velásquez Cario Marcelo, Tiñini Coaquira Mary Lisbeth. Intoxicación por Warfarina: Reporte de un Caso. SCIENTIFICA [revista en la Internet]. 2012 [citado 2018 Abr 17]; 10(1): 44-48.
24. López Mata RE. Warfarina y sus interacciones con medicamentos de atención primaria, Rev Med Costa Rica Centroam. IXXI (612) 745 - 752, 2014
25. Torres Zafra J. Uso de la Warfarina en Neurología. Acta Neurol Colomb Vol. 26 No. 2 Suplemento (2:1) Junio 2010. Archivo disponible en: https://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_S2-1_25.pdf
26. Valdés Naranjo Y, Pantaleón Bernal O, Quiñones Castro M. Adherencia al tratamiento anticoagulante oral por enfermedad tromboembólica venosa en adultos mayores. Rev Cub Angiol. 2017;18(1). 19-34. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000100003
27. Vizcaíno G, Weir Medina J, Quintero J, Vizcaíno-Carruyo J. Warfarina y anticoagulantes orales directos. Revisión sistemática y metanálisis sobre estudios de

no inferioridad en fibrilación auricular y trombosis venosa profunda. Invest Clin 61(1):73-90, 2020 <https://doi.org/10.22209/IC.v61n1a07>

28. Laínez-Sánchez L.A, Villalobos-Masis C. Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. Acta méd. costarric. Vol 53 (4), octubre-diciembre 2011. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022011000400004
29. Vallejos Narváez Á, Bello Benavides A, Domínguez Salgado M.M, Cuervo Medina M.P, Fajardo Granados D.E, Quiroga Luque C.A. Et al. Perfil de uso de anticoagulantes en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm. 2020. 49(1), 137-158.
30. Durán Parrondo C, Rodríguez Moreno C, Tato Herrero F, Alonso Vence N, Lado FL. Anticoagulación oral. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 377-384.

VIII. ANEXOS



INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Universidad de San Carlos de Guatemala

Facultad de Ciencias Médicas

Escuela de Postgrados

Departamento de Medicina Interna / Hospital Roosevelt

Estudio de investigación: “USO DE WARFARINA EN PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS CON ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA ARTERIAL O VENOSA”

MR3. Dr. Orlando José Durón Rivas – Posgrado Medicina Interna

I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

1. **Edad** (años) _____
2. **Rango de edad:** 65-69 _____ 70-74 _____ 75 o más _____
3. **Género:** Masculino _____ Femenino _____
4. **Procedencia:** Guatemala _____ Cobán _____ Escuintla _____ Antigua _____ Baja Verapaz _____ Chimaltenango _____
5. **Educación:** Ninguna _____ Primaria completa _____ Secundaria completa _____
6. **Estado civil:** Unión libre _____ Casado _____

II. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS/MANIFESTACIONES CLx

1. **Patología asociada:** Hipertensión arterial _____ Diabetes mellitus _____ Enfermedad renal crónica _____ Ninguna _____
2. **Tratamiento asociado:** IECA _____ ARA II _____ Biguanidas _____ Sulfonilureas _____ Anticoagulantes _____ Desconoce _____ Ninguno _____
3. **Hábitos tóxicos:** Alcoholismo _____ Tabaquismo _____ Ninguno _____
4. **Indicación de anticoagulación:** Trombosis venosa profunda _____ FA valvular _____ Trombosis arterial _____
5. **Manifestaciones clínicas:** Dolor _____ Edema _____ Parestesias _____ Claudicación _____ Ninguno _____
6. **Días intrahospitalarios** (_____) Rangos: ≤ 7 _____ 8-21 _____ 22-37 _____ ≥ 38 _____

7. Condición al egreso: Vivo_____ Muerto_____

III. MANEJO TERAPEUTICO / DATOS LABORATORIALES

1. INR Inicial_____ 2. Dosis Warfarina inicial (mg): 2.5_____ 5_____ 7.5_____ 10_____ 12.5_____
3. INR meta_____ 4. Dosis warfarina adecuada (mg): 2.5_____ 5_____ 7.5_____ 10_____ 12.5_____
5. Días INR meta_____

IV. COMPLICACIONES ASOCIADAS

1. Hemorragia gastrointestinal_____ 2. Hemorragia Cerebral_____ 3. Sangrado menor (gingivorragia, petequias equimosis) _____ 4. Ninguno _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada **“Uso de warfarina en pacientes mayores de 65 años con enfermedad tromboembólica arterial o venosa”** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.