

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DE SANGRADO
DURANTE LA TERAPIA CON WARFARINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
NEIVA. 1 AGOSTO 2012-30 MAYO 2013

JUAN DIEGO BONILLA HERNANDEZ
LEIDY TATIANA LÓPEZ ARTUNDUAGA
LITHEY CRISTINA POVEDA CONDE

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2013

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA SEVERIDAD DE SANGRADO
DURANTE LA TERAPIA CON WARFARINA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE
NEIVA. 1 AGOSTO 2012-30 MAYO 2013

JUAN DIEGO BONILLA HERNANDEZ
LEIDY TATIANA LÓPEZ ARTUNDUAGA
LITHEY CRISTINA POVEDA CONDE

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico.

Asesor
Dr. GIOVANNI CAVIEDES PÉREZ
Especialista en Medicina Interna, Farmacología y Epidemiología.

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2013

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Julio del 2013.

DEDICATORIA

*A Dios, por la fortaleza otorgada para la culminación de esta
carrera.*

*A nuestros Padres, por ser una guía, por su entrega y esfuerzo en
forjar un futuro prometedor para nosotros.*

*A todas y cada una de las personas que de alguna u otra manera
contribuyeron a nuestro proceso de formación personal e
intelectual.*

Juan Diego
Leidy Tatiana
Lithey Cristina

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A la Universidad Surcolombiana, por su receptividad y apoyo en la investigación científica.

Al Dr. Giovanni Caviedes Pérez, Especialista en Medicina Interna y Farmacología Clínica.

A la Dra. Dolly Castro Betancourth, Enfermera Jefe con Maestría en Salud Pública y Epidemiología, quien nos oriento con sus aportes académicos.

A nuestros pacientes encuestados.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. ANTECEDENTES	19
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
3. JUSTIFICACIÓN	24
4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	25
5. MARCO TEORICO	26
5.1 PRESENTACIÓN DE LA WARFARINA	26
5.2 INDICACIONES DE LA WARFARINA	27
5.3 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LA WARFARINA	27
5.4 MANEJO ANTES DE CIRUGÍA	29
5.5 PARA PACIENTES EN CONDICIONES ESPECIALES	29
5.6 EFECTOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO CON WARFARINA	29
5.6.1 Sobreanticoagulación con Warfarina	30
5.6.2 Sangrado	30
5.6.3 Criterios de clasificación de sangrados ante tratamiento anticoagulante	32
5.6.3.1 Sangrado menor	32
5.6.3.2 Sangrado mayor (severo)	32
5.6.3.3 Sangrado mortal	33
5.6.3.4 Sangrado fatal	33
5.6.4 Factores de riesgo asociadas sangrado en la terapia con warfarina	33

		Pág.
5.7	CONTRAINDICACIONES DE LA WARFARINA	36
5.8	INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA WARFARINA	37
5.9	VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON WARFARINA	39
5.10	RECOMENDACIONES Y MANEJO DE COMPLICACIONES	39
6.	HIPOTESIS	44
7.	DISEÑO METODOLOGICO	45
7.1	TIPO DE ESTUDIO	45
7.2	POBLACIÓN Y MUESTRA	45
7.3	CRITERIOS DE SELECCIÓN	45
7.3.1	Criterios de inclusión	45
7.3.2	Criterios de exclusión	46
7.4	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	46
7.5	INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	46
7.6	PRUEBA PILOTO	47
7.7	FUENTE DE INFORMACIÓN	47
7.8	PROCESAMIENTO Y TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN	47
7.9	PLAN DE ANÁLISIS	47
7.10	CONSIDERACIONES ÉTICAS	47
8.	ANÁLISIS DE RESULTADOS	50
9.	DISCUSIÓN	62
10.	CONCLUSIONES	64
11.	RECOMENDACIONES	66

	Pág.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
ANEXOS	82

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Incidencia de sangrado mayor en el registro nacional de fibrilación auricular	31
Tabla 2	Factores independientes de riesgo de sangrado	31
Tabla 3	Factores de riesgo para sangrado	34
Tabla 4	Interacciones medicamentosas de la Warfarina	37
Tabla 5	Meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica	42
Tabla 6	Conversión de INR A complejo de protombina	42
Tabla 7	Características generales del total de la muestra	50
Tabla 8	Características demográficas de los pacientes (n=46)	51
Tabla 9	Características clínicas de los pacientes	53
Tabla 10	Comorbilidades frecuentes en pacientes con Warfarina	55
Tabla 11	Medicamentos con mayor prescripción en pacientes con Warfarina	55
Tabla 12	Características de la Terapia con Warfarina	56
Tabla 13	Características del sangrado	58
Tabla 14	Nivel de INR asociado al tipo de sangrado	59
Tabla 15	Tipo de manejo según el nivel de INR	59
Tabla 16	Factores de riesgo asociados a la severidad del sangrado	61

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Manejo en la sobreanticoagulación con Warfarina.	41

LISTA DE ANEXOS

		Pág.
Anexo A	Algoritmo de naranjo para evaluar la causalidad de una ram	83
Anexo B	Instrumento de recolección de datos	84
Anexo C	Operacionalización de variables	85
Anexo D	Cronograma de actividades	88
Anexo E	Presupuesto	89

RESUMEN

Entre los fármacos con mayor número de eventos adversos reportados según datos del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la Food and Drug Administration está la Warfarina, inhibidor de factores de coagulación Vitamina K dependientes, cuyo efecto depende de múltiples factores. En nuestra región no hay datos claros sobre los eventos adversos relacionados con éste cumarínico y el número de pacientes en terapia anticoagulante ha ido creciendo, por lo que es importante determinar en los pacientes que ingresan al Hospital Universitario de Neiva los factores de riesgo relacionados con la severidad del sangrado.

Metodología: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte dinámica prospectiva. Se incluyeron pacientes en terapia con Warfarina que cumplieron los criterios de inclusión para establecer relación entre control adecuado, interacción con medicamentos, género, falla renal con creatinina >1.5 , Hematocrito <30 , Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado con la severidad del sangrado. Los datos se analizaron con Epi Info v7, calculando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y para variables categóricas o cualitativas respectivos promedios y porcentajes, se realizaron tablas de contingencia para las variables con asociación relevante, determinando la significancia de la asociación con la prueba estadística correspondiente al tipo de variable.

Resultados: Se estudiaron 46 pacientes, 22 (47,83% IC 95=32,89-63,05%) presentaron sangrado durante la terapia por lo que fueron denominados como el grupo de casos, los 24 restantes (52,17% IC 95=36,95-67,11%) fueron tomados como controles. La mediana de edad fue de 66 años para hombres y 65 años para mujeres en el grupo de casos, y de 47 años para hombres y 69,5 para mujeres en los controles. La principal indicación para recibir Warfarina fue la presencia de Prótesis valvular mecánica (45,45%) seguido por TVP (22,73%) en los casos. HTA, falla cardíaca y cardiopatía isquémica fueron las principales comorbilidades. Omeprazol y Enoxaparina fueron los fármacos más usados concomitantemente con el cumarínico. 16,67% de los pacientes en ambos grupos tenían un Hcto <30 , el 36,36% de los pacientes que sangraron tenían antecedente de sangrado, mientras que en el grupo control la proporción fue tan solo del 8,33%. El sangrado mayor fue el más prevalente, seguido por el sangrado menor. No hubo sangrado mortal asociado a la warfarina. El Antecedente de Sangrado fue estadísticamente significativo con un OR=6,6 (IC 95%=1,43-37,69), el Hcto <30 obtuvo un OR=5 (1,21-19,71). Tanto para prótesis valvular mecánica como para el consumo de Lovastatina se encontraron valores de OR con un valor de chi-cuadrado que para un nivel de significancia de 0,05 y grado de libertad de 1, podrían permitir asociar a los pacientes que reciben warfarina con prótesis valvular mecánica con una mayor

probabilidad de sangrar, al igual que aquellos que consumen Lovastatina concomitantemente.

Conclusiones: La prevalencia de sangrado asociada al uso de Warfarina es de alrededor del 47,83% siendo el sangrado mayor el tipo de sangrado más frecuente. Los principales diagnósticos por los cuales los pacientes reciben terapia con Warfarina son Prótesis valvular mecánica y TVP. La severidad y manifestación de sangrado en pacientes que reciben terapia con Warfarina es independiente del INR y la dosis del fármaco. El Antecedente de Sangrado podría considerarse un factor de riesgo para presentar sangrado mayor.

Palabras claves. Sobreanticoagulación, warfarina, sangrado, severidad.

ABSTRACT

Among the drugs with the highest number of reported adverse events is Warfarin according to System Adverse Event Report from the Food and Drug Administration, it acts by inhibiting the synthesis of vitamin K-dependent clotting factor, the effect depends on multiple factors. In our region there are no clear data on adverse events related to this coumarin and the number of patients on anticoagulant therapy has grown, so it is important to determine in patients admitted to the Hospital Universitario de Neiva the risk factors related to severity of bleeding.

Methods: this a case-control study with a prospective dynamic cohort. We included patients with warfarin therapy who met the inclusion criteria to establish relationship between proper control, drug interaction, gender, renal failure with creatinine >1.4 , hematocrit <30 , thrombocytopenia $<75,000$ and a history of bleeding with the severity of bleeding. Data were analyzed with Epi Info v7, calculating measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and categorical or qualitative variables respective averages and percentages, contingency tables were conducted for variables with significant association, determining the significance of the association with the statistical test for the type of variable.

Results: We studied 46 patients, 22 (47.83% 95 = 32.89 to 63.05%) had bleeding during therapy so they were referred like the case group, the remaining 24 (IC 95 = 52.17% 36.95 to 67.11%) were taken like the control group. The median age was 66 years for men and 65 for women in the case group and 47 years for men and 69.5 for women in the control group. The main indication for warfarin was the presence of mechanical valve prosthesis (45.45%) followed by DVT (22.73%). Hypertension, heart failure and ischemic heart disease were the main comorbidities. Omeprazole and enoxaparin were the most used drugs concomitantly with the coumarin. 16.67% of patients in both groups had an Hct <30 , 36.36% of patients had a history of bleeding, whereas in the control group the ratio was only 8.33%. Major bleeding was the most prevalent, followed by minor bleeding. No mortal bleeding was associated with warfarin. The History of bleeding was statistically significant with an OR = 6.6 (95% CI = 1.43 to 37.69), the Hct <30 had an OR = 5 (1.21 to 19.71). Both to mechanical valve prostheses Lovastatin consumption OR values were found with a value of chi-square for a significance level of 0.05 and 1 degree of freedom may allow associating with patients receiving warfarin mechanical valve prosthesis with an increased likelihood of bleeding, as well as those taking lovastatin concomitantly.

Conclusions: The prevalence of bleeding associated with the use of warfarin is about 47.83%, major bleeding being the most common type of bleeding. The main diagnoses for which patients are receiving warfarin therapy were mechanical valve

prosthesis and deep vein thrombosis. Manifestation and severity of bleeding in patients receiving warfarin therapy is independent of the INR and drug dose. The History of bleeding could be considered a risk factor for major bleeding present.

Keywords. Over-anticoagulation, warfarin, bleeding, severity.

INTRODUCCIÓN

La Warfarina es un fármaco anticoagulante que actúa inhibiendo los factores de coagulación dependientes de vitamina K. A pesar de ser un fármaco ampliamente usado en el ámbito clínico, la dificultad en su manejo persiste, siendo uno de los fármacos con mayor número de eventos adversos reportados según datos del Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la FDA, Datos Nacionales de los Servicios de Urgencias de los Estados Unidos de América, y datos del servicio de emergencias de la Asociación Española de Socorros Mutuos, donde se identificó como el fármaco con más frecuencia de sangrados relacionados con medicamentos.

El número de formulaciones médicas con prescripción de Warfarina ha aumentado significativamente en los últimos años. En Colombia, éste es el único fármaco anticoagulante aprobado por el Plan Obligatorio de Salud (POS) desde el 1 de enero de 2012 (Acuerdo 29 de 2011). Está indicado para la profilaxis y el tratamiento de las trombosis venosas y su extensión, así como en la embolia pulmonar. Es usado también como anticoagulante para el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y el reemplazo de válvulas cardíacas por prótesis mecánicas, falla cardíaca/cardiomiopatía, fractura y reemplazo de cadera, reemplazo de rodilla, hipertensión pulmonar, y otras entidades clínicas incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV) o la embolia sistémica después de infarto del miocardio extenso con compromiso de la función sistólica ventricular.

La warfarina tiene un rango terapéutico muy estrecho, incluso con la dosificación y seguimiento adecuado es probable la presentación de eventos no deseados, además pocos pacientes alcanzan una eficacia anticoagulante óptima, otros no alcanzan un efecto anticoagulante, mientras algunos presentan un nivel de INR subanticoagulante o sobreanticoagulante.

El mayor y más serio riesgo asociado con la terapia anticoagulante es la hemorragia en cualquier tejido u órgano, y menos frecuente, la necrosis o gangrena de la piel y otros tejidos, que parece estar asociada con trombosis local y usualmente aparece a los pocos días de empezar al terapia anticoagulante. El tracto gastrointestinal y el tracto urinario, junto con los tejidos blandos, son los sitios afectados con más frecuencia.

La sobreanticoagulación con Warfarina es un tipo de RAM que debe tener presente el personal de salud, ya que el número de pacientes que reciben anticoagulantes

ha ido en aumento. Ésta se define como la presencia de un INR por encima de 4. Se ha descrito que los acetiladores rápidos presentan una resistencia adquirida o heredada a la warfarina, por lo que requieren dosis más altas para mantener el PT/INR en el rango terapéutico indicado y por lo tanto un control más estricto.

Su actividad anticoagulante depende de múltiples factores como: dosis del fármaco administrada, nivel del INR, interacción medicamentosa (AINES), antecedentes toxicológicos, alimentos, comorbilidades (HTA descompensada, Insuficiencia renal, Anemia, Malignidad avanzada, Enfermedad diarreica aguda, Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Infarto Agudo de Miocardio, Accidente Cerebrovascular, Fibrilación Auricular, Enfermedad Hepática, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular), edad del paciente (mayores de 65 años), género, historia previa de sangrado, nivel de INR (mayor de 3,5), inadecuado control terapéutico (Pobre colaboración de paciente, ingesta de nuevas drogas, cambios en la ingesta de Vitamina K, mal control del grado de anticoagulación), duración del tratamiento (periodo inicial del tratamiento, Tratamiento prolongado).

La frecuencia de hemorragia mayor es alta y entre los factores asociados a esta, se encuentran un pobre conocimiento y/o pobre adherencia a la terapia con Warfarina, pobre control de la terapia, y aumento de la duración del tratamiento, el cual incrementa de forma acumulativa el riesgo. También se han descrito como factores predictivos de ésta: la historia de abuso de alcohol, la insuficiencia renal crónica y antecedente de hemorragia gastrointestinal. A nivel regional, se asoció el sexo femenino como posible factor de riesgo para presentar sangrado mayor.

El uso concomitante de medicamentos que interfieran con la hemostasia o con la farmacodinamia y farmacocinética de la Warfarina, es el factor de riesgo más importante relacionado con un incremento $INR > 4.0$ y el principalmente asociado al desarrollo de hemorragia intracerebral. El riesgo de sangrado puede ser mayor durante el primer mes de la terapia anticoagulante y luego disminuir gradualmente, debido al hecho de que al inicio de la terapia el tiempo de protrombina fluctúa rápidamente. Es importante definir el rango de los tiempos de protrombina, que generalmente se expresan en términos de la relación normalizada internacional (INR), que permite controlar un efecto antitrombótico de alta protección, con un riesgo aceptable de sangrado. Existen además condiciones en las que el riesgo de complicaciones tromboembólicas disminuye con el tiempo, tales como la enfermedad tromboembólica venosa y el infarto de miocardio, en las que debe interrumpirse la terapia anticoagulante cuando el riesgo de eventos tromboembólicos recurrentes se ve superado por el riesgo de hemorragia mayor.

Para identificar la probabilidad de que se presente eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios en terapia con warfarina se han diseñado los índices de riesgo, herramientas que facilitan la adopción de estrategias preventivas para disminuir la presencia de hemorragias serias, una vez determinada la indicación clara de terapia para anticoagulación con Warfarina.

La sobredosis con warfarina se debe manejar según la clasificación dada por la complicación hemorrágica, leve, moderada o grave, y por los grados de elevación del INR. El tratamiento incluye desde la suspensión de 1 a 2 dosis de warfarina hasta la aplicación de vitamina K por vía oral o parenteral en dosis única o infusión y/o transfusión con plasma fresco o sangre total. Otros, son la aplicación específica de complejo del factor IX, o factor recombinante VIIa.

Según lo expuesto anteriormente, la importancia de un manejo y seguimiento adecuado de los pacientes en terapia con warfarina sumado a los datos de prevalencia local del sangrado como complicación de la terapia con Warfarina en este Hospital, se espera con este estudio identificar los factores de riesgo relacionados con la severidad del sangrado y confirmar aquellos ya descritos: control inadecuado, interacción medicamentosa, género femenino, falla renal con creatinina >1.4 , Hematocrito <30 , Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado.

1. ANTECEDENTES

La FDA's Adverse Event Reporting System indicó que la Warfarina se encuentra entre el top 10 de medicamentos con mayor número casos de eventos adversos reportados entre los años 1990 y 2000.¹ En los E.U., en el 2003 y 2004, la anticoagulación, ocupó el primer lugar de efectos adversos terapéuticos causantes de defunciones. Los servicios de urgencias indicaron que del año 1999 al 2003, la Warfarina estaba asociada con aproximadamente 29.000 visitas por año por complicaciones de sangrado, estando entre los medicamentos que ocasionan mayor número de visitas. Estos datos son consistentes con los informes de la literatura respecto a la frecuencia de hemorragia mayor con Warfarina, las cuales son tan altas como del 10% al 16%.

En el año 2004, un estudio prospectivo, descriptivo transversal, titulado “Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes cardiopatas²”, realizado en el Instituto Nacional del Corazón (Incor) de Lima, el cual incluyó 216 pacientes, 58,8% portadores de prótesis valvulares mecánicas y 38,4% con fibrilación auricular; encontró, que el 47,7% de los pacientes alcanzaron una eficacia anticoagulante óptima en el día del estudio, mientras que el 38,4% no alcanzó un efecto anticoagulante, además el 37,9% obtuvieron un nivel de INR subanticoagulante y el 13,9% uno sobreanticoagulante; en algún momento de la terapia un 11,1% presentó ACV cardioembólico y un 6,0% hemorragia mayor. Los factores de riesgo de sangrado de mayor prevalencia fueron: edad mayor de 65 años, (44,9%); HTA descompensada (41,2%) y un INR mayor de 3,5 (13,9%). El 46,7% y el 34,2% de los pacientes presentaron uno y dos factores de riesgo de sangrado, respectivamente. En la investigación, el uso rutinario de Warfarina en los pacientes cardiopatas con riesgo cardioembólico brindó una protección anticoagulante efectiva en la vida real a solo el 50% de los pacientes.

En Octubre del mismo año, otro estudio retrospectivo, encabezado: “Frecuencia y causas de sobreanticoagulación y subanticoagulación en pacientes tratados con Warfarina³”, evaluó 12.897 INRs, de los cuales el 51,5% estaban dentro del rango terapéutico. En ellos, la causa más común de subanticoagulación fue indeterminada, 29,7%. Otras causas comunes fueron: respuesta al cambio anterior de dosis, incumplimiento o error en la dosis, e iniciación de la terapia. Cambios en medicamentos, condiciones médicas, toma de vitamina K en la dieta, uso del alcohol, y niveles de actividad, en conjunto, representaron solo el 15.1% de los INRs debajo de 2. En pacientes con INR mayor de 4.0, la causa mas común de sobre anticoagulación fue indeterminada, 43.0%. Cambios en la condición médica, respuesta a cambios previos en la dosis, e interacciones medicamentosas fueron otras causas comunes de sobreanticoagulación.

En el 2007, se publicó: “Complicaciones con sangrado durante el uso de Warfarina⁴”. Esta investigación reveló que el número de formulaciones médicas con prescripción para Warfarina había incrementado un 45%, desde 21 millones en 1998 a cerca de 31 millones en 2004. En Mayo del mismo año, se publicó otro estudio de tipo prospectivo: “Incidencia y predictores de sangrado severo durante el tratamiento con Warfarina⁵”, en el cual, 1276 pacientes se expusieron a Warfarina, la incidencia del primer episodio de sangrado severo fue del 2,3 por cada 100 pacientes al año, el sexo masculino y el uso de fármacos que interactuaban con la warfarina fueron los únicos factores de riesgo para sangrado severo, la edad, el INR, el tiempo fuera del rango de INR y la dosis de warfarina requerida no fueron asociados significativamente al riesgo de sangrado.

A nivel nacional, hay dos importantes publicaciones con respecto al sangrado asociado al uso de Warfarina. Uno de estos estudios, se ejecutó en Santa Fé de Bogotá, de Noviembre del 2003 a Abril del 2004, se tituló: “Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de una institución de tercer nivel⁶”; el trabajo evidenció 268 reacciones adversas a medicamentos en 208 de los 836 pacientes que ingresaron en el servicio. El sistema más frecuentemente afectado fue el hematológico (33.9%). Los medicamentos que actúan en sangre fueron los más frecuentemente relacionados (37.6%). La anticoagulación excesiva, se presentó en 78 casos que correspondieron al 29.1%. El costo generado por la atención de las reacciones adversas fluctuó entre \$ 93'633.422 y \$122'155.406.

El segundo estudio, “Sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con Warfarina genérica vs. Coumadin⁷”, se realizó en Medellín, en el 2010, fue una cohorte de tipo retrospectivo, con una muestra de 444 pacientes, de los cuales 222 se encontraban en terapia con warfarina genérica y 222 con Coumadin. Los diagnósticos más frecuentes por los cuales se anticoaguló fueron: reemplazo valvular y fibrilación auricular. De todos los pacientes, 194 presentaron alguna complicación, de los cuales el 78.4% se encontraron en tratamiento con Warfarina genérica. 7 pacientes presentaron sangrado mayor y 107 pacientes sangrado menor. Después de la complicación se cambió de medicamento a 47 pacientes, 39 lo hicieron de Warfarina genérica a Coumadin, de estos el 94.9% mejoró y a 8 pacientes se les cambió de Coumadin a Warfarina genérica, con mejoría de sólo un 12.5%. Se planteó que la incidencia anual de hemorragia mayor ha variado entre 1.2 y 7 episodios por cada 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes y de 0.5 a 4.2 en diferentes ensayos clínicos, que la incidencia de hemorragia menor ha variado entre 2 y 24 casos por cada 100 pacientes^{8,9}. En otros estudios la incidencia de sangrado es de 0% a 63%, dependiendo de los tipos de estudios, las clasificaciones utilizadas para cada uno de ellos y las poblaciones estudiadas¹⁰.

Un estudio de corte transversal de periodo retrospectivo realizado en la ciudad de Neiva en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el 2011¹¹, incluyó 67 historias clínicas de pacientes mayores de edad que presentaban: prolongación del INR (INR>3), diagnóstico de sobreanticoagulación por Warfarina y/o presentaron sangrado bajo tratamiento con Warfarina independientemente de su INR. Se encontró que de estos, el 59,70% presentaron sangrado, siendo el tipo de sangrado más frecuente, el sangrado mayor (62,50%). Los principales diagnósticos con indicación para anticoagulación fueron: Prótesis valvular mecánica (31,34%), Tromboembolismo venoso (29,85%) y Fibrilación Auricular (16,42%). No se halló relación entre el tipo de indicación y la presentación de sangrado. El 75,12% de los pacientes tenían interacción medicamentosa. Hubo 4 muertes (5,97%) durante el estudio, 2 de ellas asociadas a sangrado fatal. Se encontró el control adecuado de la terapia como posible factor protector para la presentación de sangrado y ser mujer, como posible factor de riesgo para presentar sangrado mayor.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Warfarina es un fármaco anticoagulante, actúa inhibiendo los factores de coagulación dependientes de vitamina K (Factores II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S)¹²; el grado de depresión que ejerce sobre estos factores depende de múltiples causas como: dosis del fármaco administrada, nivel del INR, interacción medicamentosa, antecedentes toxicológicos, alimentos, comorbilidades, edad del paciente, genero, historia previa de sangrado y un control adecuado.

A pesar de que es un fármaco utilizado desde hace años, la dificultad de su manejo aún persiste, siendo uno de los fármacos con mayor número de eventos adversos reportados, entre los datos encontrados están los indicados por el Sistema de Reporte de Eventos Adversos de la FDA que reportan a la Warfarina como uno de los 10 medicamentos con mayor número de eventos serios reportados entre los años 1990 y 2000, datos similares a los encontrados en los Datos Nacionales de Servicios de Urgencias¹³ de los Estados de Unidos de América en el año 2002¹⁴ y 2004 al 2005¹⁵ en donde la Warfarina junto con la Insulina fueron identificados como los medicamentos más implicados en eventos adversos. También en los datos del servicio de emergencias de la Asociación Española de Socorros Mutuos, la warfarina ha sido identificada como el fármaco más frecuentemente asociado con sangrados relacionados con medicamentos¹⁶.

La incidencia anual de hemorragia mayor, ha variado entre 1.2 y 7 episodios por cada 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes y de 0.5 a 4.2 en diferentes ensayos clínicos; la incidencia de hemorragia menor varía entre 2 y 24 casos por cada 100 pacientes^{17,18}, en otros estudios la incidencia de sangrado es de 0% a 63%, dependiendo de los tipos de estudios, las clasificaciones utilizadas para cada uno de ellos y las poblaciones estudiadas¹⁹.

El presente estudio, se realizó en el Hospital Universitario “Hernando Moncaleano Perdomo” (HUHMP), Empresa Social del Estado, es una institución de tercer nivel que atiende a la población del Huila, el sur del Tolima, Caquetá, parte del Amazonas, Putumayo y el sur del Cauca. Se encuentra ubicada en la ciudad de Neiva. Actualmente, constituye una categoría especial de entidad pública, hallándose descentralizada, con personería jurídica, patrimonio propio y autonomía administrativa. Su característica principal es la de poder contratar bajo las normas del derecho privado lo cual le permite una mayor agilidad de contratación y eficiencia de gestión administrativa y financiera²⁰.

El Hospital ofrece servicios de consulta médica especializada a aquellos usuarios que no requieren hospitalización y cuyo estado de salud les permite acudir al hospital. Cuenta con las siguientes Especialidades y Subespecialidades: Cirugía General, Ortopedia y Traumatología, Cirugía de Cabeza y Cuello, Cirugía de Seno, Cirugía Gineco-oncología, Vascular periférico, Cirugía de tórax, Oncología Pediátrica, Nefrología, Cirugía pediátrica, Ginecología y obstetricia, Pediatría, Otorrinolaringología, Maxilofacial, Oftalmología, Cirugía plástica, Medicina Interna, Neurología, Neurocirugía, Dermatología, Urología, Anestesia, Psiquiatría, Nutrición y dietética, Neumología: Adultos y Pediátrica, Cardiología: Consulta pediátrica y adultos, Gastroenterología, Endocrinología, Reumatología. Brinda además, los servicios de: urgencias, hospitalización, unidad de salud mental, unidad renal, unidad de trasplante renal, unidad de cancerología, servicio quirúrgico a través de procedimientos de mediana y alta complejidad, a través de: Atención de urgencias quirúrgicas y observación Cirugía de urgencias y hospitalización, Cirugía ambulatoria, Cirugía programada hospitalaria, Consulta externa de cirugía y Soporte nutricional.

Existe una gran falencia epidemiológica en nuestra región al reportar los eventos adversos relacionados con el uso de éste cumarínico; a pesar de que son muchos los pacientes que presentan hemorragias como consecuencia de esta terapia y de que existe un creciente número de pacientes que requieren anticoagulación. En un estudio previo realizado en esta institución se encontró que para el 2011²¹ la prevalencia de sangrado asociada a la anticoagulación fue del 59,70% en 67 pacientes con diagnóstico de sobreanticoagulación y/o presencia de sangrado con consumo de Warfarina y/o prolongación del INR (INR>3), encontrándose que el sangrado mayor (62,50%) fue el más frecuente.

Por lo expuesto anteriormente el conocimiento de los factores que se involucran en la presentación de los principales efectos adversos, especialmente las hemorragias, reflejaron la importancia de generar vigilancia y tomar control oportuno ante la prevención de su manifestación. La falencia epidemiológica regional en la presente entidad, la constante presencia de casos en el servicio de urgencias, UCI y consulta externa, y el amplio uso clínico de la Warfarina hicieron necesario conocer los riesgos de su uso y la severidad de estos, a través del desarrollo de este estudio para encontrar si

¿Están los siguientes factores: control inadecuado, interacción con medicamentos, género femenino, falla renal con creatinina >1.5, Hematocrito <30, Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado asociados con la severidad del sangrado en la terapia con Warfarina de los pacientes que ingresan al Hospital Hernando Moncaleano Perdomo?

3. JUSTIFICACIÓN

La Warfarina es un medicamento de amplio uso en el ámbito clínico y es poca la literatura regional disponible sobre las principales complicaciones generadas por su indicación, especialmente el sangrado. Las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben tratamiento con Warfarina son variables en intensidad, siendo los tractos gastrointestinal²² 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/año²³. En diciembre del 2002 se reportó que la incidencia de sangrado mayor en pacientes prescritos con Warfarina ocupó desde el 0% al 16%, y la incidencia de sangrado fatal fue del 0% al 2,9%²⁴.

Diversos estudios han mostrado que los pacientes con pobre conocimiento y/o pobre adherencia a la Warfarina terminan ejerciendo un pobre control de la terapia, aumentando la probabilidad de la presentación de eventos de sangrado mayor^{25,26}. Para identificar la probabilidad de que se presente eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios en terapia con warfarina se han diseñado los índices de riesgo, 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^{27,28}.

La ausencia de datos que nos comparen con la variable situación internacional y la importancia radicada en que los antagonistas de Vitamina K son los únicos actualmente aprobados para su uso²⁹ más aún cuando es el único fármaco anticoagulante aprobado por el Plan Obligatorio de Salud (POS) colombiano desde el 1 de enero de 2012 (Acuerdo 29 de 2011)³⁰, nos obligó a investigar en nuestra población los posibles factores de riesgo asociados a la severidad del sangrado, tomando como muestra los pacientes que ingresaron al HUHMP. Este trabajo permitirá identificar los posibles factores asociados a la severidad del sangrado como evento adverso asociado al uso de warfarina, dado que lograr una terapia efectiva y eficaz con este fármaco es un gran reto³¹, debido a que incluso en pacientes con la dosificación y seguimiento adecuado es probable la presentación de eventos no deseados³².

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar los posibles factores de riesgo asociados con la severidad del sangrado en la terapia con Warfarina de los pacientes que ingresaron al HUHMP durante el periodo comprendido desde el 1 de Agosto del 2012 a Mayo 30 del 2013 con el fin de identificar los factores que influyen en la severidad del sangrado como evento adverso de la terapia con warfarina en nuestra región.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer la asociación entre la severidad del sangrado y control adecuado, interacción con medicamentos, género, falla renal con creatinina >1.5 , Hematocrito <30 , Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado.

Identificar la severidad del sangrado debido al uso de Warfarina.

Establecer la mortalidad de los pacientes que presentan sangrado secundario al uso de warfarina en el HUHMP.

Caracterizar demográficamente y clínicamente los pacientes en terapia con warfarina.

5. MARCO TEORICO

La warfarina es un fármaco anticoagulante derivado de la bishidroxycumarina (dicumarol) y consiste en una mezcla racémica de 2 enantiómeros: R (débil) y S (potente), fue introducido en 1948 como raticida y recibió este nombre debido al acrónimo del dueño de la patente Wisconsin Alumni Research Foundation³³.

Su acción como anticoagulante la ejerce mediante la inhibición de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes C y S)^{34,35}. La caída de la síntesis de los factores de coagulación es dependiente de la dosis administrada y el tiempo. Las dosis terapéuticas de warfarina disminuyen la cantidad total de la forma activa de cada factor de coagulación relacionado con vitamina K, cuya síntesis se realiza entre un 30-50% en el hígado.

La warfarina tiene una alta absorción por vía gastrointestinal (90%), teniendo un pico de acción anticoagulante a los tres días de inicio del tratamiento, es decir cuando se produzca el aclaramiento de los factores procoagulantes biológicamente activos, especialmente de la protrombina, cuya vida media es larga, de aproximadamente 72 horas. Los rangos terapéuticos de INR (índice internacional normalizado) se obtienen cuando la actividad de los factores procoagulantes es inferior al 30%, razón por la cual en pacientes con fenómenos tromboticos agudos y en los de alto riesgo para eventos tromboticos se recomienda el inicio concomitante de heparina, hasta obtener un rango de anticoagulación adecuado según sea el caso en tratamiento³⁶.

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.^{37, 38}

5.1 PRESENTACIÓN DE LA WARFARINA

Tabletas para uso oral, ranuradas, de diferentes colores según la dosis: 1 mg, 2,5 mg y 5 mg. En Colombia no se cuenta con la presentación parenteral para uso intravenoso.³⁹

Coumadin^o: Tableta 1, 2,5 y 5 mg (caja por 50 tabletas)

Warfar^o: Tabletas 5 mg

Warfarina sódica: Tableta 2,5 y 5 mg⁴⁰

5.2 INDICACIONES DE LA WARFARINA

La warfarina no tiene efecto trombolítico y su uso tiene como objetivo prevenir la formación de trombos o la extensión ulterior de un trombo formado y prevenir las complicaciones tromboembólicas secundarias que pueden resultar en secuelas serias y posiblemente fatales.

Está indicada para la profilaxis y el tratamiento de las *trombosis venosas* y su extensión, así como en la *embolia pulmonar*. Es usado también como anticoagulante para el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con *fibrilación auricular* y el *reemplazo de válvulas cardíacas* por prótesis mecánicas, *falla cardíaca/cardiomiopatía*, *fractura y reemplazo de cadera*, *reemplazo de rodilla*, *hipertensión pulmonar*, y otras entidades clínicas incluyendo *infartos del miocardio*, *accidente cerebrovascular (ACV)* o la embolia sistémica después de infarto del miocardio extenso con compromiso de la función sistólica ventricular.⁴¹

5.3 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DE LA WARFARINA⁴²

La dosis y administración de la warfarina debe ser individualizada para cada paciente de acuerdo con su respuesta en el PT/INR y la patología que presenta, por lo que no hay valores estándares.

- **Tromboembolismo venoso (incluyendo el embolismo pulmonar):** Alcanzar un INR (international normalized ratio o tasa internacional normalizada) de 2,0 a 3,0 es suficiente para la profilaxis y el tratamiento de tromboembolismo.

En pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso recurrente, incluyendo la insuficiencia venosa, la trombofilia familiar, y el tromboembolismo venoso idiopático, se debe mantenerla terapia a largo plazo.

- **Fibrilación auricular:** Los efectos de la warfarina en la reducción de los eventos tromboembólicos, incluido el accidente cerebrovascular, según estudios realizados son similares en pacientes con INR moderadamente alto (2,0 a 4,5) o bajo INR (1,4-3,0), presentado una reducción significativa en sangrados menores en el grupo de INR bajo.

Para fibrilación auricular no valvular, según la recomendación del ACCP (American College of Chest Physicians), se considera apropiado un INR de 2,0 a 3,0 para la terapia a largo plazo.

- **Pos-infarto del miocardio:** la terapia con warfarina debe iniciarse temprano (2 a 4 semanas pos infarto) y la dosis debería ajustarse para mantener un INR de 2,5 a 3,5 a largo plazo. La recomendación se basa en los resultados del estudio WARIS.

En los pacientes con mayor riesgo de complicación hemorrágica, o que estén en terapia con aspirina, la terapia anticoagulante se recomienda en el rango inferior del INR descrito.

- **Válvulas cardíacas mecánicas y biológicas:** En pacientes con válvulas mecánicas, la profilaxis a largo plazo con warfarina se recomienda mantener un INR 2,5 a 3,5.

En válvulas biológicas, la ACCP recomienda la terapia con warfarina para alcanzar 2,0 a 3,0 de INR durante 12 semanas (3 meses) después de la cirugía.

En pacientes con factores de riesgo tromboembólicos adicionales, tales como fibrilación auricular o tromboembolismo previa, se debe considerar una terapia más prolongada.

- **Embolismo sistémico recurrente:** en los casos con riesgo alto de tromboembolia se puede pensar en un INR mayor a 4.0 aunque esto no parece producir ningún beneficio terapéutico adicional y se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Para la dosificación, se recomienda la iniciación de la terapia de anticoagulación oral con dosis entre 5 a 10 mg en los primeros 1 ó 2 días para la mayoría de los individuos, y dosis subsecuentes basadas en el INR.

En los pacientes ancianos y en pacientes con un riesgo elevado de sangrado, se sugiere empezar con una dosis menor de 5 mg y dosis posteriores a la tercera dosis según los resultados de la INR.

En pacientes con INR leves a moderadamente elevados y sin sangrado mayor, se sugiere emplear vitamina K, más en forma oral que subcutánea.

5.4 MANEJO ANTES DE CIRUGÍA⁴³

- En pacientes con bajo riesgo de tromboembolismo se sugiere suspender la warfarina aproximadamente 4 días antes de la cirugía.

- Para pacientes con alto riesgo de tromboembolismo, se debe suspender la warfarina 4 días antes de la cirugía con el fin de permitir que el INR regrese a los niveles normales; se comienza terapia con dosis plena de heparina no fraccionada o de heparina de bajo peso molecular en la medida en que el INR disminuye.

- En pacientes con procedimientos dentales, en los Estados Unidos se emplea el lavado oral de ácido tranexámico o el lavado oral de ácido épsilonaminocaproico, sin interrumpir la terapia anticoagulante.

5.5 PARA PACIENTES EN CONDICIONES ESPECIALES⁴³

- Para la mayoría de los pacientes con anticoagulante lúdico se sugiere un INR de 2,5 (2,0-3,0).

- En pacientes con eventos tromboembólicos recurrentes con un INR terapéutico u otros factores adicionales de riesgo se sugiere un INR de 3,0(2,5 a 3,5).

5.6 EFECTOS ADVERSOS EN EL TRATAMIENTO CON WARFARINA

La warfarina tiene un rango terapéutico muy estrecho^{44,45} y se debe tener cuidado en pacientes ancianos o debilitados en quienes el riesgo de hemorragia es mayor. Las inyecciones intramusculares (IM) deben prohibirse y sólo se pueden permitir

confinadas a los miembros superiores, pues permiten un acceso fácil para una adecuada compresión en caso de sangrado por punción involuntaria de un vaso.

Se debe tener cuidado cuando se administra concomitantemente con otros fármacos, para determinar si se requiere modificación transitoria en la dosis de warfarina. También se puede observar resistencia adquirida o heredada (acetiladores rápidos) a la warfarina y estos pacientes requieren dosis más altas para mantener el PT/INR en el rango terapéutico indicado.⁴⁶

5.6.1 Sobreanticoagulación con Warfarina. La sobre anticoagulación con Warfarina, definida como la presencia de un 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 ha ido en aumento^{47, 48,49,50.}

La sobredosis debe manejarse según la clasificación dada por la complicación hemorrágica, ya sea leve a moderada o grave, y por los grados de elevación del INR (menor de 5,0; entre 5,0 y 9,0 de INR, y mayor de 9,0 de INR). Va desde la suspensión de 1 a 2 dosis de warfarina hasta de aplicación de vitamina K por vía oral o parenteral en dosis única o infusión (5 a 25 mg) y transfusión con plasma fresco o sangre total 200 500 ml), o aplicación específica de complejo del factor IX, o factor recombinante VIIa.^{51,52}

5.6.2 Sangrado. El mayor y más serio riesgo asociado con la terapia anticoagulante es la hemorragia⁵³ en cualquier tejido u órgano, y menos frecuentemente (menos de 0,1%), la necrosis o gangrena de la piel y otros tejidos. La necrosis parece estar asociada con trombosis local y usualmente aparece a los pocos días de empezar la terapia anticoagulante. Se requiere un diagnóstico cuidadoso para determinar si la necrosis se debe a la enfermedad de base.

Para identificar la probabilidad de eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios sometidos a anticoagulación crónica con warfarina se puede recurrir al HEMORR2HAGES (Tabla 1 y 2), un índice de riesgo que incluye las comorbilidades de los pacientes y ha mostrado ser superior a otros índices, facilitando la adopción de estrategias preventivas que permitan disminuir la presencia de hemorragias serias.⁵⁴

Tabla 1. Incidencia de sangrado mayor en el registro nacional de fibrilación auricular.

Puntaje HEMORRHAGES	N	N de sangrados	Sangrado por 100 pt-yrs warfarina (95% CI)
0	209	4	1.9 (0.6-4.4)
1	508	11	2.5 (1.3-4.3)
2	454	20	5.3 (3.4-8.1)
3	240	15	8.4 (4.9-13.6)
4	106	9	10.4 (5.1-18.9)
≥ 5	87	8	12.3 (5.8-23.1)

N = Número; pt-yrs = paciente- años.

Fuente: Adaptado de: Gage BF et al. *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)*. Am Heart J 2006; 151:713-9.

Tabla 2. Factores independientes de riesgo de sangrado.

Factores de Riesgo para sangrado (score)	DEFINICIÓN
Enfermedad Hepática (1) o renal (1)	Enfermedad Hepática: Cirrosis , Elevación de 2 veces o más de AST o APT, o albumina < 3.6 g/dL Insuficiencia renal: Cr clearance < 30 ml/min
Consumo de alcohol (1)	Historia de abuso de alcohol, hospitalización reciente por enfermedad alcohólica, y empeoramiento de la función hepática.
Cáncer (1)	Cáncer metastásico reciente
Edad (> 75 años) (1)	Calculado desde fecha de nacimiento
Conteo plaquetario reducido (1) o función plaquetaria reducida (1)	Plaquetas < 75,000 Uso con horario de terapia antiplaquetaria (ej. Terapia diaria con aspirina) o AINES; o discrasia sanguínea.
Historia previa de sangrado (2)	Hospitalización previa por sangrado
Hipertensión mal controlada (1)	Presión sanguínea sin control previo, presión sistólica reciente > o = 160 torr
Anemia (1)	Hcto < 30 o Hb < 10 g/dL

Factores genéticos (1)	CYP2C9*2 y/o CYP2C9*3
Riesgo elevado de caída, incluye enfermedades neuropsiquiátricas (1)	Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, o alguna condición predisponente para caídas repetitivas.
Enfermedad cerebrovascular(1)	Accidente cerebrovascular isquémico previo o infarto cerebral detectado por imagen cerebral
(0)	Si el factor está ausente.

Fuente: Adaptado de: Gage BF et al. *Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF)*. Am Heart J 2006;151:713-9.

Cr= creatinina; AST = aspartato transaminasa ALT = alanino transaminasa; AINES = Antiinflamatorios no esteroideos, excluyendo inhibidores específicos de la ciclooxigenasa II.

5.6.3 Criterios de clasificación de sangrados ante tratamiento anticoagulante. Fihn y colaboradores⁵⁵ propusieron las siguientes categorías para clasificar el sangrado:

5.6.3.1 Sangrado menor

- Reportado pero no requiere pruebas adicionales, remisión o visitas
- Moretones.
- Sangrado leve hemorroidal
- Hematuria microscópica.
- Gingivorragia

5.6.3.2 Sangrado mayor (severo)

- Requiere tratamiento, evaluación médica o por lo menos dos unidades de sangre, que compromete la vida (conduce a paro cardíaco, intervención quirúrgica o angiográfica o secuelas irreversibles).
- Hemorragia gastrointestinal manifiesta.

- Sangrado gastrointestinal oculto si la endoscopia o estudios radiográficos lo demuestran.
- Hematuria macroscópica que lleve a cistoscopia o urografía intravenosa o que dure más de 2 días.
- Hemoptisis.

5.6.3.3 Sangrado mortal

- Que conduzca a arresto cardiopulmonar.
- Que conduzca a intervención quirúrgica o angiográfica,
- Que conduzca a secuelas irreversibles como infarto de miocardio.
- Que conduzca a déficit neurológico como consecuencia de hemorragia intracerebral.
- Hemotórax masivo.
- También si resulta en dos de las Siguietes Consecuencias:

1) La pérdida de 3 o más unidades de sangre; 2) hipotensión sistólica (<90 mm Hg), o 3) anemia crítica (hematocrito de 0,20 o menos).

5.6.3.4 Sangrado fatal. Se definió como la que conduce directamente a la muerte del paciente.

5.6.4 Factores de riesgo asociadas sangrado en la terapia con warfarina. El sangrado es la complicación más frecuente de los pacientes que reciben terapia con warfarina y es diez veces mayor en estos pacientes que en aquellos que no reciben terapia anticoagulante. Sus principales determinantes son: intensidad del efecto anticoagulante, las características del paciente, el uso concomitante de medicamentos que interfieran con la hemostasia y la duración de la terapia o que interfieran con la farmacodinamia y farmacocinética de la Warfarina, este último evento es probablemente el factor de riesgo más importante relacionado con un

dramático incremento del riesgo con un INR>4.0 y el principal asociado al desarrollo de hemorragia intracerebral.⁵⁶ Un aumento de la duración del tratamiento, aumenta de forma acumulativa el riesgo de hemorragias mayores.^{57,58} La warfarina tiene interacción con procesos patológicos y fisiológicos interrecurrentes e incluso con la dieta, con factores que son aditivos y la mayoría no modificables.^{59, 60,61,62.}

Se ha examinado el efecto de los medicamentos que se sabe influyen en el tiempo de protrombina, así como terapia combinada con otros anticoagulantes como la aspirina y la ticlopidina, encontrando que ninguno de los medicamentos fue un predictor significativo de hemorragias mayores en la población estudio, aún teniendo en cuenta que el uso tanto de la warfarina y la aspirina, fue prescrito para aproximadamente el 23% de los sujetos. Esto sugiere que el uso de estos agentes dirigidos a diferentes mecanismos de coagulación no puede tener un efecto sinérgico sobre el riesgo de hemorragia⁶³. Sin embargo, otros datos en la literatura asocian el uso concomitante de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINES)^{64,65} como un factor de riesgo, algunos sugieren que aumentan 6 veces el riesgo de sufrir sangrado gastrointestinal, mientras los ISRS lo aumentan 2 veces^{66, 67}.

Los factores de riesgo para sangrado se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3. Factores de riesgo para sangrado.

Edad > 75 años
Hipertensión
Uso concomitante de Aspirina o AINES
Inestabilidad del control terapéutico
<ul style="list-style-type: none"> • Pobre colaboración de paciente • Ingesta de nuevas drogas • Cambios en la ingesta de Vitamina K
Duración del Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> • Periodo inicial del tratamiento • Tratamiento prolongado
Presencia de comorbilidades
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal • Anemia • Malignidad avanzada • Enfermedad diarreica aguda • Insuficiencia Cardíaca Congestiva • Infarto Agudo de Miocardio

-
- Accidente Cerebrovascular
 - Fibrilación Auricular
 - Enfermedad Hepática
-

Fuente: Tomado de: Cruickshank J, Ragg M, Edey D. Warfarina toxicity in the emergency department recommendations for management. *Emergency Medicine*. 2001; 13: 91-7.

El riesgo de sangrado puede ser mayor durante el primer mes de la terapia anticoagulante y luego disminuir gradualmente, debido al hecho de que el tiempo de protrombina fluctúa más al principio⁶⁸, un ejemplo, se encuentra en un estudio publicado en *The American Journal of Medicine* donde la frecuencia de sangrado mayor disminuyó de 3% por mes durante el primer mes a 0.8% mensual en el resto del primer año y al 0.3% después de este tiempo.^{69,70} Por tanto, es importante definir el rango de los tiempos de protrombina, por lo general se expresa en términos de la relación normalizada internacional (INR), en el que se combina un efecto antitrombótico de alta protección, con un riesgo aceptable de sangrado^{71,72}. Para las condiciones en las que el riesgo de complicaciones tromboembólicas disminuye con el tiempo, tales como la enfermedad tromboembólica venosa y tal vez un infarto de miocardio, la terapia anticoagulante debe ser interrumpida cuando el riesgo de eventos tromboembólicos recurrentes se ve superado por el riesgo de hemorragia mayor⁷³.

Otros predictores de hemorragia incluyen el mal control del grado de anticoagulación, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, y, en algunos estudios, la vejez⁷⁴, debido a que la warfarina tiene un rango terapéutico muy estrecho⁷⁵, se debe tener cuidado en pacientes ancianos o debilitados en quienes el riesgo de hemorragia aumenta^{76,77}. La edad ha sido identificada como un factor de riesgo significativo de hemorragia mayor^{78, 79, 80, 81, 82} encontrándose para una edad mayor de 65 años un riesgo porcentual 4,1% para hemorragia mayor y de 37,1% para hemorragia menor. En el SPAF II se ha reportado un riesgo de sangrado mayor de 4,2 paciente/año en pacientes mayores de 75 años⁸³.

La eficacia anticoagulante ha sido medida a través del rango del INR de 2,0 a 3,5, encontrándose que el 37,9% y 13,9% han obtenido un nivel de INR subanticoagulante y sobreanticoagulante respectivamente. Para ello, los factores de riesgo de sangrado de mayor prevalencia fueron: edad mayor de 65 años, 44,9%; HTA descompensada en el 41,2% de los pacientes y un INR mayor de 3,5 (13,9%). El 46,7% y el 34,2% de los pacientes presentaron en este estudio, uno y dos factores de riesgo de sangrado, respectivamente⁸⁴.

El sangrado también se ha asociado al consumo de alcohol^{85,86}; mediante un análisis multivariado, un artículo reportó tres factores predictivos de hemorragia mayor: la historia de abuso de alcohol, la insuficiencia renal crónica y antecedente de hemorragia gastrointestinal.^{87, 88} Aunque ningún estudio previo ha identificado el abuso del alcohol como un predictor independiente de hemorragia mayor, Fihn et al. Observaron una tendencia hacia una mayor tasa de sangrado en los bebedores compulsivos de edad avanzada⁸⁹.

A nivel regional, se analizaron los pacientes con sangrado secundario a la terapia con Warfarina que ingresaron al Hospital Hernando Moncaleano Perdomo donde se asocio el sexo femenino como posible factor de riesgo para presentar sangrado mayor⁹⁰.

5.7 CONTRAINDICACIONES DE LA WARFARINA

El uso de warfarina está contraindicado en cualquier condición física local o sistémica, en la cual el riesgo de hemorragia pueda ser mayor que el beneficio clínico de la anticoagulación, como ocurre en:

1) Embarazo: La warfarina se ha asociado con aumento de la incidencia de abortos y con malformaciones congénitas.⁹¹

La warfarina atraviesa la membrana placentaria pudiendo causar hemorragia fatal en el feto o malformaciones como: embriopatía durante el primer trimestre de la gestación, condrodisplasia, afecciones del sistema nervioso central (SNC), anomalías en el tracto urinario, y enfermedad cardíaca.

- **Tendencias hemorrágicas o discrasias sanguíneas.**
- **Cirugía reciente o contemplada:** del sistema nervioso central y del ojo (cámaras poco expansibles) o cirugía traumática resultante en grandes áreas abiertas.
- **Ulceración activa o sangrado posible:** del tracto gastrointestinal o genito-urinario o respiratorio. Hemorragia cerebrovascular. Aneurisma cerebral o disección de la aorta. Pericarditis y efusión pericárdica.

- **Punción lumbar:** (anestesia regional lumbar) u otros procedimientos con riesgo de sangrado incontrolable (punciones para catéteres venosos centrales).⁹²

5.8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA WARFARINA

La alta unión a proteínas(99%)⁸⁷ de la warfarina constituye un determinante importante en las interacciones farmacológicas(tabla 3) que se generan debido a que sólo la fracción libre es biológicamente activa, de este modo 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 misma⁹³.

Tabla 4. Interacciones medicamentosas de la Warfarina.

AUMENTAN EFECTO ANTICOAGULANTE	DISMINUYEN EFECTO ANTICOAGULANTE
<ul style="list-style-type: none"> ○ Alcohol, si existe enfermedad hepática. ○ Acido acetil salicílico ○ Ácido Valproico ○ Amiodarona. ○ Ampicilina Sulbactam ○ Claritromicina ○ Cimetidina. ○ Ciprofloxacina ○ Dimenhidrinato ○ Diclofenaco ○ Enoxaparina ○ Eritromicina. ○ Fenilbutazona. ○ Fluconazol. ○ Glibenclamida ○ Isoniacida (600 mg/día). ○ Levotiroxina ○ Lovastatina ○ Metronidazol. ○ Miconazol. ○ Omeprazol. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Barbitúricos. ○ Carbamazepina. ○ Clordiazepóxido. ○ Colestiramina. ○ Dicloxacilina. ○ Dexometasona ○ Espironolactona ○ Griseofulvina. ○ Rifampicina. ○ Sucralfato. ○ Prednisona ○ Prednisolona ○ Hidrocortisona ○ Dietas con alto contenido de vitamina K.

<ul style="list-style-type: none"> ○ Piroxicam. ○ Propafenona. ○ Propranolol ○ Ritonavir ○ Trimetoprim-SMX ○ Verapamilo 	
---	--

Fuente :Adaptado de: R OSLO, KENT. Warfarin and Superwarfarin Toxicity. [en línea]. (2012) [consultado el 7 mar. 2012]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/821038-overview#showall>

Las interacciones farmacológicas se han correlacionado con incremento de las tasas de sangrado⁹⁴ y con dificultad para obtener valores terapéuticos de anticoagulación, de acuerdo al tipo de interacción.

Entre los resultados obtenidos por estas interacciones están: disfunción plaquetaria (asa, clopidogrel), irritación gástrica directa (AINES), interferencia en el metabolismo (Amiodarona, Rifampicina), disminución síntesis de vitamina K (antibióticos), interferencia con metabolismo de vitamina K (acetaminofén).

La lista de medicamentos que interactúan con los antagonistas de la vitamina K está en constante expansión. Alimentos como el aguacate y alimentos ricos en vitamina K pueden inhibir el efecto anticoagulante, pero estos son necesarios en cantidades importantes. Por lo tanto, el consumo de 250 g de espinacas o de brócoli, en una sola ocasión, no afecta el tiempo de protrombina, mientras que cantidades más altas lo hacen. Además, la hierba de San Juan, el ginseng y el ajo pueden reducir la concentración de la warfarina en la sangre, y el ginkgo se asocia con sangrado cuando se combina con la warfarina. Esta información es importante, ya que el uso de las medicinas alternativas se ha incrementado y los pacientes rara vez son conscientes de las posibles interacciones⁹⁵.

La dieta es otro factor importante que influye en la efectividad del tratamiento con warfarina, debido a que el consumo de determinadas cantidades de vitamina K puede generar variaciones semana a semana del INR. En general se acepta un consumo diario de la vitamina K entre 60 y 85 mcg día; y esta se puede encontrar en alimentos como espinacas, lechugas y espárragos, por lo que se debe orientar a los pacientes respecto al consumo adecuado de esos vegetales⁹⁶.

5.9 VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO CON WARFARINA

Un paso importante hacia la anticoagulación más segura es una mayor conciencia por parte del médico tratante y el paciente en relación con importantes interacciones con otros medicamentos y alimentos⁹⁷.

Todos los pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K deben ser educados acerca de las posibles interacciones con otros medicamentos, preparaciones a base de hierbas y alimentos y sobre la importancia de la vigilancia⁹⁸. Los pacientes se deben vigilar en forma rigurosa por el riesgo hemorrágico al inicio del tratamiento, es pertinente recordar que se necesita un promedio de cinco días para lograr una reducción mínima en la actividad de los factores de la coagulación sujetos a la vitamina K.⁹⁹

El riesgo más serio asociado es la hemorragia en cualquier tejido u órgano, pero también puede presentarse aunque con menor frecuencia (menos de 0,1%) necrosis o gangrena de la piel y otros tejidos.

Recordar siempre: Pacientes con amenaza de aborto, Facilidades inapropiadas para el control de la coagulación en el laboratorio, Pacientes seniles no supervisados, con falta de cooperación del paciente, alcoholismo o psicosis. Se debe usar con precaución en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, deterioro moderado o grave de las funciones hepática y renal.¹⁰⁰

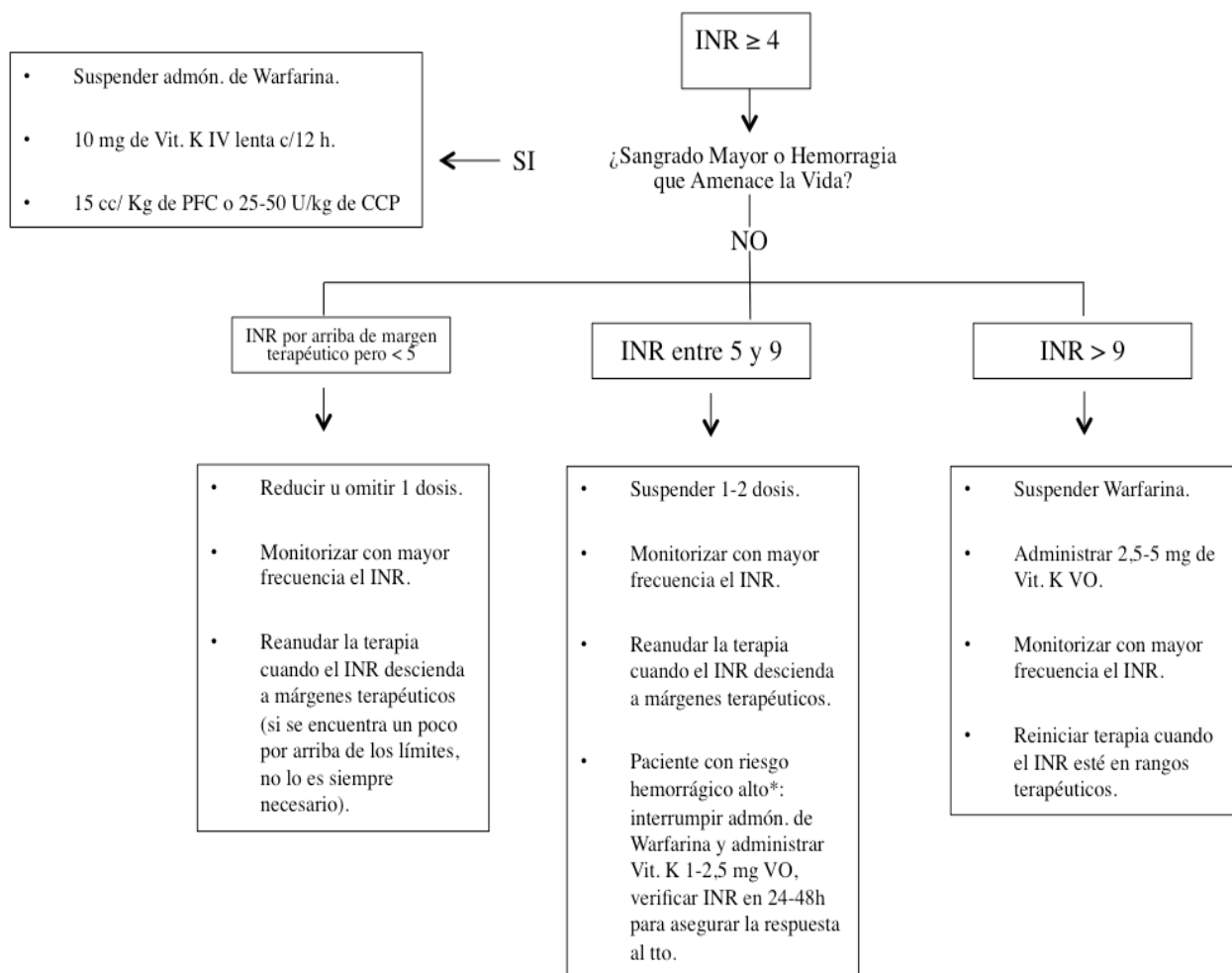
5.10 RECOMENDACIONES Y MANEJO DE COMPLICACIONES

- En pacientes con INR por encima del rango terapéutico, pero INR menor de 5,0 y sin sangrado significativo se recomienda bajar la dosis u omitir una dosis, monitorizar el INR con mayor frecuencia y reiniciar la terapia con una dosis más baja.
- Pacientes con INR mayores de 5,0, pero menores de 9,0 y sin sangrado significativo deben omitirse las siguientes 1 ó 2 dosis, y monitorizar más frecuentemente el INR y reiniciar la terapia con una dosis más baja cuando el INR esté en el nivel terapéutico, o puede omitirse una dosis y administrar vitamina K oral 1 a 2,5 mg, particularmente si el paciente tiene mayor riesgo de sangrado.

- Para pacientes con INR mayores de 9,0 y sin sangrado importante debe suspenderse la terapia de warfarina y administrar una mayor dosis de vitamina K oral 5 a 10 mg.
- En pacientes con sangrados serios y con INR elevado debe suspenderse la warfarina y administrar vitamina K, 10 mg en infusión lenta intravenosa (IV), y repetir cada 12 horas con suplemento de plasma fresco, concentrado de complejo de protrombina, o factor vía recombinante, dependiendo de la urgencia de la situación. La vitamina K1 puede repetirse cada 12 horas.
- En pacientes con sangrados que comprometen la vida y niveles elevados de INR, se recomienda suspender la warfarina y administrar concentrado de protrombina o factor VII activado recombinante o plasma fresco, suplementado con 10 mg de vitamina K1 en infusión intravenosa lenta. Se debe repetir la dosis si es necesario dependiendo del INR.
- En pacientes con INR elevados de manera leve o moderados sin sangrado mayor, se sugiere que cuando se suministra vitamina K se haga por vía oral más que por vía subcutánea.

En el siguiente algoritmo se puede observar de manera más clara el manejo de una sobreaticoagulación:

Figura 1. Manejo en la sobreanticoagulación con Warfarina.



FUENTE: Adaptado de: ANSELL, Jack et al. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). CHEST. 2008 Jun, 133 (6 Suppl) y de PINEDA R, Juan Carlos. Sobreanticoagulación con Warfarina. En: Archivos de Medicina. Manizales. Vol. 9, No. 2(diciembre de 2009); pág. 174-182.

En casos de sobreanticoagulación con sangrado mayor, la administración de vitamina K1 no debe ser la única conducta ya que su efecto máximo ocurre después de 12 a 24 horas. En esta situación, se recomienda utilizar plasma o concentrado del complejo de protrombina. Los pasos a seguir para calcular el volumen de plasma (en mililitros) o la dosis de concentrado del complejo protrombina son los siguientes¹⁰¹:

Primer paso. Decidir la meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica.

Tabla 5. Meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica.

Meta en el nivel de INR de acuerdo con la situación clínica	
SITUACION CLINICA	INR BLANCO
Sangrado moderado con alto riesgo de trombosis	2,0 – 2,1
Sangrado serio, moderado riesgo de trombosis	1,5
Sangrado serio que compromete la vida, bajo riesgo de trombosis	1,0

Fuente: Adaptado de: MENDOZA, Fernán. Manejo de la sobreanticoagulación y el sangrado en pacientes anticoagulados. [en línea] p. 85 [consultado el 17 May. 2012]. Disponible en: <http://www.scc.org.co/libros/ANTICOAGULACION/paginas%2083-88.pdf>

Segundo paso. Convertir el INR a complejo de protrombina (expresado como un porcentaje de plasma normal).

Tabla 6. Conversión de INR A complejo de protombina.

CONVERSION DE INR A COMPLEJO DE PROTOMBINA (Expresado como % de Plasma Normal)		
INR		% Aproximado
Sobreanticoagulación	>5	5
	4,0 – 4,9	10
	2,6 – 3,2	15
Rango terapéutico	2,2 – 2,5	20
	1,9 – 2,1	25
	1,7 – 1,8	30
Rango subterapéutico	1,4 – 1,6	40
Reversión completa a la normalidad	1,0	100

Fuente :Adaptado de: MENDOZA, Fernán. Manejo de la sobreanticoagulación y el sangrado en pacientes anticoagulados. [en línea] p. 86 [consultado el 17 May. 2012]. Disponible en: <http://www.scc.org.co/libros/ANTICOAGULACION/paginas%2083-88.pdf>

Tercer paso. Calcular la dosis: Fórmula para calcular la dosis: (Nivel blanco como porcentaje - Nivel presente como porcentaje) x peso corporal en kg = ml de plasma o unidades internacionales (UI) de concentrado complejo-protrombina.

Ejemplo: un paciente con embolismo pulmonar hace dos meses, ahora tiene sangrado mayor con un INR actual de 7,5 y una Meta de INR = 1,5

Peso corporal = 80 kg

Formula $(40 - 5) \times 80 =$ dosis de 2.800 ml de plasma o 2.800 UI de concentrado de complejo – protrombina.

De igual manera, actualmente existe mayor facilidad para el cálculo exacto en la dosificación de Warfarina, seguimiento y recomendaciones para las futuras tomas, gracias a la presencia de calculadoras en internet que tienen en cuenta factores clínicos y genéticos conjuntamente para permitir al clínico una dosis inicial adecuada.^{102,103,104}

6. HIPOTESIS

Teniendo en cuenta la bibliografía revisada y el trabajo de prevalencia de sangrado como complicación de la terapia con Warfarina realizado en este Hospital, es probable que el control inadecuado, interacción con medicamentos, género femenino, falla renal con creatinina >1.4 , Hematocrito <30 , Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado sean factores de riesgo asociados a la severidad de sangrado debido a la terapia con warfarina.

7. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte dinámica prospectiva, realizado desde el 1 de Agosto del 2012 al 30 de Mayo del 2013. En este trabajo se abarcaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, a los cuales se les hizo un seguimiento a medida que ingresaron al HUHMP para establecer relación entre la severidad del sangrado con: control inadecuado, interacción con medicamentos, género, falla renal con creatinina >1.4 , Hematocrito <30 , Trombocitopenia <75000 y antecedente de sangrado.

7.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Neiva, principalmente provenientes de los Departamentos del Huila, el sur del Tolima, Caquetá, parte del Amazonas, Putumayo, sur del Cauca entre otros; en general de recursos socioeconómicos bajos y medios, quienes ocupan los estratos 1, 2, 3 y pertenecen al Régimen subsidiado del Estado.

Se realizó un muestreo no probabilístico, en el que se tomó como muestra a todos los pacientes mayores de 18 años en terapia con Warfarina que ingresaron al HUHMP a partir de la fecha mencionada y durante el periodo establecido, siempre y cuando cumplieran los siguientes criterios:

7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad (≥ 18 años)
- Pacientes con INR prolongado proveniente del laboratorio del HUHMP.
- Pacientes con diagnóstico de sobreanticoagulación por Warfarina.

- Pacientes que bajo terapia con Warfarina en el HUHMP, presenten sangrado independientemente del INR que reporte el laboratorio.

7.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con INR prolongado y/o sangrado secundario a otra etiología o al uso de otros fármacos, diferente al tratamiento con Warfarina.
- La causalidad de sangrado como RAM de la Warfarina se evaluó con la escala de Naranjo (Anexo A) y se excluyeron los pacientes con eventos categorizados como posibles o improbables.

7.4 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Previo a la recolección de datos se presentó un resumen del trabajo y se solicitó permiso al Centro de Investigación, Docencia y Extensión del HUHMP para recolectar la información necesaria de los pacientes. Posteriormente, se realizaron visitas diarias a los servicios de Medicina Interna, Urgencias y Cirugía del HUHMP en busca de pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión mencionados a los cuales se les hizo el respectivo seguimiento durante su estancia hospitalaria para evaluar los factores de riesgo mencionados. La recolección de datos se hizo en un formato de encuesta en el que se consignaron los datos obtenidos mediante el autoinforme y mediciones biofisiológicas de la evolución clínica de los pacientes.

7.5 INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para organizar la información de interés en este estudio, se utilizó una encuesta diseñada según los datos encontrados en la literatura sobre factores de riesgo e interacciones relacionadas con la manifestación de sangrado como reacción adversa de la Warfarina, así como los factores asociados a esta reacción que se encontraron en un estudio previo de prevalencia realizado en este Hospital (Anexo B).

7.6 PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección de datos se realizó bajo la aprobación de un experto, el cual revisó el instrumento, hizo las observaciones pertinentes y consideró cumplía con los requisitos necesarios para desarrollar los objetivos del estudio.

7.7 FUENTE DE INFORMACIÓN

Este estudio corresponde a una fuente primaria de información puesto que contiene datos recientes que no han sido interpretados o evaluados.

7.8 PROCESAMIENTO Y TABULACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos se organizaron, agruparon y tabularon mediante el programa Epi-Info 7.0 para su análisis; los resultados fueron presentados en tablas.

7.9 PLAN DE ANÁLISIS

El análisis de los datos se realizó con el programa Epi Info, se hizo un análisis descriptivo univariado calculando para las variables cuantitativas: medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas o cualitativas: sus respectivos promedios y porcentajes. Se realizaron tablas de contingencia para las variables cuya asociación o dependencia se consideró pudiese resultar relevante, determinando la significancia de la asociación con la prueba estadística correspondiente al tipo de variable en estudio.

Para las variables categóricas se utilizó como test de hipótesis la prueba de Pearson o la prueba exacta de Fisher en los casos en que una de las categorías contenía menos de 5 datos.

7.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo recibió su aprobación por el Centro de Investigación, Docencia y Extensión del HUHMP y su respectivo Comité de ética, teniendo en cuenta que su

desarrollo se efectuó en cumplimiento de los convenios internacionales de investigación científica, código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki, entendiéndose, que el deber del médico en toda investigación es proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que forman parte del proceso de investigación.

Según la Resolución 8430 de 1993, de la Republica De Colombia, del Ministerio De Salud¹⁰⁵ (4 De Octubre De 1993) en la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y en concordancia con el artículo 11, se clasificó este proyecto como *Investigación sin riesgo* teniendo en cuenta que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participaron en el estudio.

En cumplimiento del artículo 6 de la misma resolución, durante la investigación prevaleció en todo momento los principios éticos de Belmont:

- **Principio de beneficencia:** "Por sobre todas las cosas, no dañar". Se garantizó que los investigadores de este trabajo fueran personas calificadas quienes garantizaron que en ningún momento se ejerciera daño sobre las condiciones fisiológicas, biológicas o psicológicas de los pacientes; bajo ninguna circunstancia la información recolectada fue utilizada en contra de ninguno de los participantes del estudio y por el contrario, los resultados de este trabajo sugirieron modificaciones que optimicen la terapia anticoagulante recibida por estos pacientes.

- **Principio de el respeto a la dignidad:** Comprende el derecho a la autodeterminación y al conocimiento sin restricción de la información, para ello todos los participantes de este estudio fueron informados verbalmente de sus objetivos y tuvieron la posibilidad de elegir su participación en este estudio sin recibir ningún tipo de represalias

- **Principio de Justicia:** Incluye el derecho del sujeto a un trato justo y a la privacidad. Los pacientes fueron seleccionados según el cumplimiento de los criterios de inclusión del estudio sin discriminación racial o de sexo, en ningún momento la actitud presentada ante ellos cambió según su condición de participante o no. Los participantes tuvieron derecho de manifestar cualquier inquietud o duda respecto a este trabajo frente a la cual los investigadores no presentaron ningún inconveniente en solucionarlas. Los datos personales como

nombre o dirección del hogar no se registraron debido a que no son imprescindibles, además se tuvo en cuenta la importancia de salvaguardar la privacidad del paciente.

Finalmente se aclara que durante la realización de este trabajo no se presentaron conflictos de intereses ni se recibió beneficio económico alguno.

8. ANÁLISIS DE RESULTADOS

En el estudio se realizaron un total de 52 encuestas a pacientes que ingresaron al HUHMP recibiendo tratamiento con Warfarina o que durante su estancia lo recibieron; de estas encuestas se excluyeron 6, 2 por presentar patologías a las que se le puede atribuir la presentación de sangrado, y 4 por falta de datos en la encuesta, dejando como muestra de este estudio un total de 46 pacientes.

Tabla 7. Características generales del total de la muestra.

VARIABLE		PROPORCIÓN	IC 95%	
GENERO	FEMENINO	56,52%	41,11- 71,07%	
	MASCULINO	43,48%	28,93-58,09%	
PROCEDENCIA	NEIVA	56,52%	41,11-71,07%	
	OTROS DEPARTAMENTOS	8,70%	2,42-20,79%	
	OTROS MUNICIPIOS DEL HUILA	34,78%	21,35-50,25%	
PRESENTA 1 O MÁS COMORBILIDADES	SI	89,13%	76,43-96,38%	
	NO	10,87%	3,62%-23,57%	
RECIBE MEDICAMENTOS CON INTERACCION	SI	91,30%	79,21%-97,58%	
	NO	8,70%	2,42%-20,79%	
NIVEL DE HCTO	<30%	40,91%	20,71%-63,65%	
	>30%	59,09%	36,35%-79,29%	
PLAQUETAS	>75.000	91,30%	79,21%-97,58%	
	<75.000	8,7%	2,42%-20,79%	
PRESENTA 1 O MÁS COMORBILIDADES	SI	89,13%	76,43-96,38%	
	NO	10,87%	3,62%-23,57%	
EDAD (AÑOS)/GENERO	MEDIANA	RANGO INTERCUARTIL ICO (25%;75%)		
	Masculino	60	50;79	
	Femenino	58,5	50;69	

La mayoría de la población estudiada (Tabla 7) fueron pacientes del género femenino (56,52%) con una mediana de edad muy cercana entre hombres y mujeres, 60 y 58.5 años respectivamente. El 56,52% eran pacientes procedentes de esta ciudad y de otros municipios del departamento del Huila (34,78%), y en menor proporción se incluyeron pacientes de otros departamentos especialmente localizados al sur del país. La mayoría de pacientes recibían medicamentos que interaccionan con la warfarina, tenían más de una comorbilidad y un porcentaje considerable (40,91%) de los pacientes en terapia tenían un Hcto <30.

De los 46 pacientes incluidos en este estudio, 22 (47,83% IC 95=32,89-63,05%) presentaron sangrado durante la terapia y fueron asignados como *casos*, y los 24 (52,17% IC 95=36,95-67,11%) que no sangraron fueron los *controles*. Los pacientes a quienes se atribuyó el sangrado debido a la terapia con Warfarina obtuvieron en la Escala de Naranjo una calificación como “probable”, ya que en ninguno de los casos se confirmó el acontecimiento mediante pruebas objetivas ni se comprobó el evento con la detección del fármaco en sangre en una concentración en la que la toxicidad del mismo es conocida, aunque la presentación de sangrado por el uso de Warfarina no se ha asociado con una concentración clara del fármaco, hasta el momento.

Tabla 8. Características demográficas de los pacientes (n=46).

VARIABLE	PROPORCIÓN CASOS (n=22)	PROPORCIÓN CONTROLES (n=24)
GENERO	FEMENINO 50% IC 95 (28,22%-71,78%)	62,50% IC 95 (40,59-81,20%)
	MASCULINO 50% IC 95 (28,22%-71,78%)	37,50% IC 95(18,80-59,41%)
PROCEDENCIA	NEIVA 63,64% IC 95(40,66-82,80%)	50% IC 95 (29,12-70,88%)
	OTROS DEPARTAMENTO S 9,09 IC 95 (1,12-29,16%)	8,33% IC 95 (1,03-27,00%)
	OTROS MUNICIPIOS DEL HUILA 27,27% IC 95 (10,73-50,22%)	41,67% IC 95 (22,11-63,36%)
OCUPACIÓN	AMA DE CASA 28,7% IC 95 (11,28-52,18%)	37,50% IC 95(18,8-59,41%)
	CESANTE 28,7%	29,17%

		IC 95 (11,28-52,18%)	IC 95 (12,62-51,09%)
		42,86%	33,33%
OTROS NO ESPECIFICADOS		IC 95 (21,82-65,98%)	IC 95 (15,63-52,32%)
EDAD (AÑOS)/GÉNERO	MEDIANA	RANGO INTERCUARTILICO (25%; 75%)	
Masculino	Casos	66	53;72
	Controles	47	35;68
Femenino	Casos	65	54;71
	Controles	69,5	39;82,5

En el grupo de casos la distribución entre género fue equitativa mientras en el grupo control la mayoría de la población estudiada (Tabla 8) fueron pacientes del género femenino, la mediana de edad fue muy cercana entre hombres y mujeres en el grupo de casos, 66 y 65 años respectivamente, y en el grupo control fue de 47 años para hombres y 69,5 para mujeres. En ambos grupos, los pacientes provenían principalmente de esta ciudad, seguidos por pacientes de otros municipios del departamento del Huila y en menor porcentaje de otros departamentos, especialmente localizados al sur del país.

En cuanto la ocupación, en el grupo de casos el 42,86% y en el de controles el 33,33% de los pacientes realizaban labores no especificadas en este estudio, por no haber datos de su asociación con la presentación de sangrado durante la terapia con Warfarina, las otras proporciones correspondían a amas de casa y personas cesantes.

Al analizar las características clínicas de los pacientes (Tabla 9) se encontró que el principal diagnóstico por el cual los pacientes del grupo de casos recibían terapia con Warfarina fue la Prótesis valvular mecánica (45,45%) seguido por la TVP (22,73%) con una diferencia considerable, por lo cual debería evaluarse si tener prótesis valvular mecánica como diagnóstico por el cual se recibe la terapia influye en la presentación y severidad de este evento.

El principal lugar de atención en el hospital para el grupo de casos fue observación-urgencias (54,55%), seguido por hospitalización en piso (27,27%) y un porcentaje considerable en UCI (13,64%), en el grupo de control la distribución entre los servicios fue más equitativa y no se encontraron pacientes en UCI.

Tabla 9. Características clínicas de los pacientes.

VARIABLE		PROPORCIÓN CASOS	PROPORCIÓN CONTROLES
DIAGNÓSTICO*	PROTESIS VALVULAR MECANICA	45,45% IC 95 (24,39-67,79%)	12,50% IC 95 (2,66-32,36%)
	TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (TVP)	22,73% IC 95 (7,82-45,37%)	29,17% IC 95 (12,62-51,09%)
	TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP)	9,09% IC 95 (1,12-29,16%)	25% IC 95% (9,77-46,71%)
	FIBRILACIÓN AURICULAR (FA)	22,73% IC 95 (7,82-45,37%)	16,67% IC 95 (4,74-37,38%)
	TROMBOSIS VENOSA YUGULAR	-----	8,33% IC 95 (1,03-27%)
	TROMBOSIS VENOSA SUPERFICIAL (TVS)	-----	4,17% IC 95 (0,11-21,12%)
	ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA**	-----	4,17% IC 95 (0,11-21,12%)
SITIO DE HOSPITALIZACIÓN DEL PACIENTE	OBSERVACIÓN URGENCIAS	54,55% IC 95 (32,21-75,61%)	37,50% IC 95(18,80-59,41%)
	PISO	27,27% IC 95 (10,73-50,22%)	37,50% IC 95(18,80-59,41%)
	URGENCIAS	4,55% IC 95 (0,12-22,84%)	25% IC 95(9,77-46,71%)
	UCI	13,64% IC 95 (2,91-34,91%)	-----
PRESENTA 1 O MÁS COMORBILIDADES	SI	86,46% IC 95 (65,09-97,09%)	91,67% IC 95(73-98,97%)
	NO	13,64% IC 95 (2,91-34,91%)	8,33% IC 95(1,03-27%)

RECIBE MEDICAMENTOS CON INTERACCION	SI	73,33% IC 95 (44,90- 92,21%)	100%
	NO	26,67% IC 95 (7,79- 55,10%)	-----
NIVEL DE HCTO	<30%	16,67% IC 95 (4,74-37,38%	16,67% IC 95 (4,74- 37,38%)
	>30%	83,33% IC 95 (62,62- 95,26%)	83,33% IC 95 (62,62- 95,26%)
PLAQUETAS	>75.000	83,36% IC 95 (65,09- 97,09%)	95,83% IC 95(78,88- 99,89%)
	<75.000	13,64 IC 95(2,91-34,91%)	4,17% IC 95 (0,11-21,12)
ANTECEDENTE DE SANGRADO	SI	36,36% IC 95 (17,2- 59,34%)	8,33% IC 95(1,03-27%)
	NO	63,64% IC 95 (40,66- 82,80%)	91,67% IC 95(73-98,9%)

*Diagnóstico por el cual el paciente recibe Warfarina,**Proceso patológico que incluye TVP y TEP

En los 2 grupos un porcentaje importante de los pacientes presentaban más de una comorbilidad, siendo la HTA la principal en ambos, seguida por falla renal con creatinina >1,5 en el grupo control y cardiopatía isquémica en el grupo casos (Tabla 10)..

Tabla 10. Comorbilidades frecuentes en pacientes con Warfarina.

PATOLOGIA	Proporción Casos	Proporción controles
HTA	59,09% IC 95 (36,35-79,29%)	66,67 IC 95 (44,68-84,37%)
FALLA CARDIACA	22,73% IC 95 (7,82-45,37)	25% IC 95 (9,77-46,71%)
ESTENOSIS VALVULAR	-----	-----
FALLA RENAL CON CREATININA >1,5	4,55% IC 95 (0,12-22,84%)	33,33% IC 95 (15,63-55,32%)
DM2	22,73% IC 95 (7,82-45,37%)	12,50% IC 95 (2,66-32,36%)
INSUFICIENCIA VALVULAR	22,73% IC 95(7,82-45,37%)	16,67% IC 95 (4,74-37,38%)
CARDIOPATIA ISQUEMICA	27,27% IC 95 (10,73-50,22%)	12,50% IC 95 (2,66-32,36%)
OTROS	9,09% IC 95 (1,12-29,16%)	4,17% IC 95 (0,11-21,12%)

Adicionalmente la mayoría de pacientes recibían medicamentos que interaccionan con la Warfarina (Tabla 9), con mayor frecuencia el Omeprazol y la Enoxaparina. Un hallazgo importante en el grupo de casos fue que un porcentaje significativo de los pacientes recibían además Lovastatina (Tabla 11).

Tabla 11. Medicamentos con mayor prescripción en pacientes con Warfarina.

MEDICAMENTO	Proporción Casos	Proporción controles
OMEPRAZOL	59,09% IC 95 (36,35-79,29%)	79, 17% IC 95 (57,85-92,87%)
ENOXAPARINA	31,82% IC 95 (13,86-54,87%)	62,50% IC 95 (40,59-81,20%)
ACETAMINOFEN	22,73% IC 95 (7,82-45,37%)	45,83% IC 95 (25,55-61,18%)
FUROSEMIDA	27,27% IC 95 (10,73-50,22)	25% IC 95 (9,77-46,71%)

LEVOTIROXINA	9,09% IC 95 (1,12- 29,16%)	12,50% IC 95 (2,66-32,36%)
LOVASTATINA	27,27% IC 95 (10,73- 50,22)	4,17% IC 95 (0,11-21,12%)
AMIIODARONA	-----	8,33% IC 95 (40,59-81,20%)
OTROS MEDICAMENTOS	18,18% IC 95 (5,19- 40,28%)	4,17% IC 95 (0,11-21,12%)

Teniendo en cuenta que la anemia (Hcto<30 o Plaquetas <75000) se han relacionado con la presentación de sangrado se encontró que el 16,67% de los pacientes en ambos grupos tenían un Hcto <30 y la mayoría un conteo plaquetario normal. El 36,36% de los pacientes que sangraron tenían antecedente de sangrado, mientras en el grupo control la proporción fue tan solo del 8,33%.(Tabla 9). Los niveles de creatinina no fueron tomados en cuenta porque la mayoría de las historias clínicas carecían de este valor.

Tabla 12. Características de la Terapia con Warfarina.

VARIABLE		MEDIANA	RANGO IC (25%;75%)
TIEMPO EN TERAPIA (MESES)	Casos	2,5	1,25; 5
	Controles	2	2;3
		PROMEDIO	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
DOSIS DE LA WARFARINA	Casos	31,95	6,62
	Controles	33,02	14,3
		PROPORCIÓN CASOS	PROPORCIÓN CONTROLES
NIVEL DE INR	NO COAGULA	9,09% IC 95 (1,12- 29,16%)	-----
	1-3	40,91% IC 95 (20,71- 63,65%)	87,50% IC 95 (67,64- 97,34%)
			12,50%

	3,1-5	27,27% IC 95 (10,73-50,22%)	IC 95(2,66-32,36%)
	5,1-9	18,18% IC 95 (5,19-40,28%)	
	>9,1	4,55% IC 95 (0,12-22,84%)	
REGULARIDAD DE LA DOSIS	SI	86,36% IC 95 (65,09-97,09%)	100%
	NO	13,64% IC 95 (2,91-34,91%)	-----
CONTROL ADECUADO	SI	54,55% IC 95 (32,21-75,61%)	75% IC 95(53,29-90,23%)
	NO	45,45% IC 95 (24,39-67,79%)	25% IC 95(9,77-46,71%)
ALCOHOLISMO	SI	-----	-----
	NO	100%	100%
MORTALIDAD	SI	-----	-----
	NO	100%	100%

En cuanto a la terapia con warfarina (Tabla 12), en el grupo control: la mediana del tiempo en terapia fue de 2 meses con una dosis promedio de warfarina de 33,02 mg/semana, la mayoría (87,50%) de los pacientes con niveles de INR entre 1 y 3, ninguno con niveles de INR >5, regularidad en la dosis y controles adecuados; en los pacientes con sagrado la mediana del tiempo en terapia fue de 2,5 meses, con una dosis promedio de 31,95 mg/semana, el 40,91% con niveles de INR entre 1-3 y una proporción mayor con niveles superiores a 3, hubo dos pacientes en los que la sangre no coaguló según el reporte de los paraclínicos, el 83,36% tenían regularidad de la dosis y tan solo un 54,55% un control adecuado. En ninguno de los grupos los pacientes sufrían de alcoholismo ni se presentaron muertes.

Tabla 13. Características del sangrado.

	VARIABLE	PROPORCIÓN	IC 95%
TIPO DE SANGRADO	SANGRADO MENOR	27,27%	10,73%-
	SANGRADO MAYOR	68,18%	50,22%
	SANGRADO MORTAL	4,55%	45,13%-
			86,14%
			0,12%-
			22,84%
TIPO DE MANEJO			
SANGRADO MAYOR	Observación- Suspensión de dosis	26,67%	7,79%-
	Transfusión de plasma	20,0%	55,10%
	Transfusión de glóbulos rojos y plasma	40%	4,33%-
	Vitamina K	13,3%	48,09%
			16,34%-
			67,71%
			1,66%-
			40,46%
SANGRADO MENOR	Observación- Suspensión de dosis	83,33%	35,88%-
	Vitamina K	16,67%	99,58%
			0,42%-
			64,12%
SANGRADO MORTAL	Transfusión de glóbulos rojos y plasma	100%	

En los pacientes con sangrado el tipo de sangrado con mayor prevalencia fue el sangrado mayor, seguido por sangrado menor y con un porcentaje menor, pero muy significativo, el sangrado mortal. Debe destacarse que no hubo ningún caso de sangrado fatal asociado al uso de la warfarina. El principal tipo de manejo en los pacientes con sangrado menor fue la observación y suspensión de la dosis de warfarina hasta estabilizar los niveles de INR y percatarse de que el sangrado no fuera mayor, la mayoría de pacientes con sangrado mayor recibieron transfusión de glóbulos rojos y plasma, y los pacientes con sangrado mayor requirieron de la transfusión de glóbulos rojos y plasma. (Tabla 13)

Tabla 14. Nivel de INR asociado al tipo de sangrado.

NIVEL DE INR	MEDIANA	MODA	RANGO INTERCUARTILICO (25%;75%)
Sangrado Menor	1,5	1	1;3,4
Sangrado Mayor	4,1	4,3	2;7,1
Sangrado Mortal	8	8	8

Al intentar relacionar la dosis de warfarina con la presentación de sangrado en los pacientes en terapia (Tabla 12) no se encontró una diferencia significativa en los promedios de fármaco administrada en ambos grupos, pero al relacionar el nivel del INR con el tipo de sangrado (Tabla 14) se encontró que los pacientes con sangrado mayor y mortal presentaron niveles de INR con medianas superiores a las del rango terapéutico.

Según el nivel de INR, el tipo de manejo utilizado en pacientes con INR<9 fue principalmente observación y suspensión de dosis, en pacientes con INR>9 transfusión de plasma y en los pacientes en los que no coagulo la muestra, transfusión de glóbulos rojos y plasma. (Tabla 15).

Tabla 15. Tipo de manejo según el nivel de INR.

INR	TIPO DE MANEJO	FRECUENCIA	PROPORCIÓN
NO COAGULA	TRANSFUCIÓN DE GLOBULOS ROJOS Y PLASMA	2	100%.
<5	OBSERVACIÓN Y SUSPENCIÓN DE LA DOSIS	7	46,67%
	TRANSFUSCIÓN DE PLASMA	1	6,67%
	TRANSFUSIÓN GLOBULOS ROJOS Y PLASMA	4	26,67%
	VITAMINA K	3	20%
5,1-9	OBSERVACIÓN Y SUSPENCIÓN DE LA DOSIS	2	50%
	TRANSFUSCIÓN DE PLASMA	1	25%
	TRANSFUSIÓN GLOBULOS ROJOS Y PLASMA	1	25%
>9,1	TRANSFUSIÓN DE PLASMA	1	100%

Para establecer la asociación entre los factores de riesgo relacionados con la severidad del sangrado, se calcularon los respectivos OR para: Interacción con otros medicamentos, control adecuado, regularidad de la dosis, falla renal con creatinina >1,5, antecedente de sangrado, nivel de Hcto y de plaquetas, en relación con la presentación de sangrado mayor y mortal. Se evaluó la significancia estadística de estos valores con chi-cuadrado y Test exacto de Fisher (Tabla 16). De los valores de OR hallados para cada variable se encontró significancia estadística para la variable de Antecedente de Sangrado con un OR=6,6 (IC 95%=1,43-37,69) y Hcto<30 con un OR=5 (1,21-19,71), es decir, que podría considerarse un factor de riesgo, y teniendo en cuenta que obtuvieron un valor en el test exacto de Fisher menor a 0.05, se podría sustentar que los pacientes con historia previa de sangrado y Hcto<30 tienen mayor riesgo de presentar sangrado mayor.

Además de los factores mencionados anteriormente, teniendo en cuenta que en los pacientes que sangraron el principal diagnóstico por el cual recibían terapia con Warfarina fue la prótesis valvular mecánica con una diferencia significativa sobre los otros diagnósticos, y que después del consumo de Omeprazol y Enoxaparina, fármacos también consumidos en el grupo control, en los pacientes con sangrado un porcentaje importante consumía Lovastatina, se calculó para prótesis valvular mecánica y consumo de Lovastatina el respectivo OR para presentar sangrado mayor y mortal, con su respectiva prueba de significancia estadística. Tanto para prótesis valvular mecánica como para el consumo de Lovastatina se encontraron valores de OR con un valor de chi-cuadrado que para un nivel de significancia de 0,05 y grado de libertad de 1, podrían permitir asociar que los pacientes que reciben terapia con warfarina por prótesis valvular mecánica tienen mayor probabilidad de sangrar, al igual que aquellos que consumen Lovastatina concomitantemente con la terapia.

Tabla 16. Factores de riesgo asociados a la severidad del sangrado

VARIABLE	OR	IC 95%	
Interacción con medicamentos	1,19	0,003-2,8	Test exacto de Fisher: 0,16
Control adecuado	0,37	0,08-1,55	$X^2= 1,58$
Regularidad de la dosis	0	Indefinido	
Falla renal con creatinina>1,5	0,18	0,0039-1,66	Test exacto de Fisher: 0,09
Antecedente de sangrado	6,6	1,43-37,69	Test exacto de Fisher: 0,01
Hcto<30	5	1,21-19,71	$X^2=4,19$
Trombocitopenia	1,96	0,13-29,8	Test exacto de Fisher: 0,43
GENERO			
F	0,45	0,13-1,54	$X^2= 0,92$
M	2,18	0,62-7,90	$X^2=0,92$
OTROS			
- Prótesis valvular mecánica	4,8	1,26-19,71	$X^2= 4,19$
- Lovastatina	6,07	1,03-50,9	$X^2=3,16$

9. DISCUSIÓN

La Warfarina, como fármaco anticoagulante, sigue siendo desde la década de los noventa uno de los fármacos más utilizados a pesar de presentar varios efectos adversos, entre los cuales el principal es el sangrado, con una prevalencia reportada en nuestro medio de 59,70%¹⁰⁷ y que en este estudio fue de 47,83% con una prevalencia de sangrado mayor en este grupo de pacientes de 68,18%. La alta prevalencia de sangrado mayor debe alarmar al personal médico en la necesidad de conocer el manejo de sobreanticoagulación puesto que este evento puede comprometer la vida de los pacientes si no se maneja adecuadamente, aunque debe destacarse que durante este estudio no hubo ningún caso de sangrado fatal asociado al uso de Warfarina. En otros estudios se ha reportado una prevalencia de sangrado mayor similar, de 62,50%¹⁰⁸, pero puede variar entre 2,3%¹⁰⁹, 16%¹¹⁰ y 28,73%¹¹¹.

De los pacientes incluidos en este estudio, se encontró que en los pacientes que presentaron sangrado (grupo de casos) no hubo diferencias entre ser hombre o mujer para presentar este evento, a diferencia de lo reportado en otro estudio, en el que ser hombre era un factor de riesgo para presentar sangrado y ser mujer para presentar sangrado mayor¹¹². Las principales indicaciones de anticoagulación durante este trabajo fueron: prótesis de válvula mecánica, tromboembolismo venoso y fibrilación auricular, hallazgos similares a los datos de la literatura internacional¹¹³. La prótesis valvular mecánica fue la primera indicación en el grupo de casos, resaltando que en pacientes con esta condición durante los primeros meses de terapia el riesgo de sangrado secundario a la terapia anticoagulante es mayor¹¹⁴.

Tanto en el grupo de casos como en el grupo de control (pacientes sin sangrado), los pacientes presentaron más de una comorbilidad, principalmente: HTA en ambos grupos, seguida por cardiopatía isquémica en el grupo de casos y falla renal con creatinina >1,5 en el grupo control, las cuales han sido reportadas como factores de riesgo para sangrado^{115, 116, 117, 118, 119}. El 36,36% de los pacientes del grupo de casos tenían antecedente de sangrado, el cual también ha sido reportado como factor de riesgo para sangrado^{120, 121, 122}.

Es importante destacar que la mayoría de pacientes recibían medicamentos que interactúan con la warfarina: Omeprazol, Enoxaparina, seguido por lovastatina en el grupo de casos, fármacos que aumentan la probabilidad de presentar sangrado por aumentar la acción de este cumarínico^{123, 124, 125}. En este estudio se encontró un OR probablemente predictivo asociado al consumo de Lovastatina para la presentación de sangrado mayor y mortal, relación que podría ser válida

puesto que hay estudios que reportan la interacción warfarina-lovastatina como “posible” y el aumento del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se consumen concomitantemente.^{126,127}

En cuanto a la terapia con warfarina, en los pacientes de este estudio la mediana del tiempo en terapia fue menor a 3 meses, lo cual representa un factor de riesgo, ya que se ha descrito que el riesgo de hemorragia mayor en el primer mes de tratamiento es del 3%, disminuye con el tiempo a 0,8% por mes por el resto del primer año y al 0,3% por mes a partir de entonces^{128,129}, posiblemente porque la mayoría de los pacientes recién inician esta terapia, y la dosis administrada estaba siendo ajustada para mantener niveles de INR óptimos

La dosis promedio en miligramos por semana de ambos grupos fue similar por lo que al igual que en otros estudios^{130,131} no es posible asociar la dosis con la presentación de sangrado.

Es importante describir que en concordancia con lo encontrado por Wysowsky et al. el nivel de INR no está asociado significativamente al riesgo de sangrado puesto que este evento puede presentarse incluso en pacientes con INR de 1¹³², sin embargo, éste si puede influir en la severidad del sangrado, puesto que niveles de INR>4 se han asociado a un incremento en el riesgo de presentar sangrado mortal¹³³ y en este estudio los pacientes con sangrado mayor y mortal presentaron niveles de INR con medianas superiores a las del rango terapéutico.

Por otro lado, aunque solo el 54,55% de los pacientes en el grupo de casos tenían un control adecuado, no se encontró significancia estadística entre tener un control adecuado y el riesgo de presentar sangrado mayor o mortal, relación que se ha encontrado en otros estudios¹³⁴. Es importante aclarar que este resultado pudo verse afectado porque una parte importante de los pacientes incluidos en este estudio se encontraban con vigilancia médica hospitalaria.

Teniendo en cuenta que la anemia (Hcto<30 o Plaquetas <75000) se han relacionado con la presentación de sangrado^{135,136,137,138} se encontró que un Hcto<30 podría ser un factor de riesgo asociado a la severidad del sangrado, al igual que el antecedente de sangrado¹³⁹, tener prótesis valvular mecánica y consumo de Lovastatina.

10. CONCLUSIONES

La prevalencia de sangrado asociada al uso de Warfarina es de alrededor del 47,83% con una prevalencia de sangrado Mayor del 68,18%.

No hay una diferencia de géneros en la presentación de sangrado.

La mayoría de los pacientes eran procedentes de esta ciudad y de otros municipios del departamento del Huila, y en menor proporción de otros departamentos localizados especialmente al sur del país.

El principal diagnostico por el cual los pacientes con sangrado recibían terapia anticoagulante oral fue la Prótesis valvular mecánica.

La mayoría de los pacientes en terapia con warfarina tienen más de una comorbilidad de base, siendo la principal la HTA.

Gran proporción de los pacientes en terapia con Warfarina reciben medicamentos que interaccionan con esta, principalmente Omeprazol, Enoxaparina y Lovastatina.

No hubo mortalidad secundaria al sangrado como complicación de la terapia con Warfarina.

La manifestación de sangrado en pacientes que reciben terapia con Warfarina es independiente del INR y la dosis del fármaco.

El nivel del INR podría asociarse a la severidad del sangrado.

No hubo significancia estadística para la interacción con otros medicamentos, control adecuado, regularidad de la dosis, falla renal con creatinina >1,5 y conteo plaquetario, como factores de riesgo relacionados con la severidad de sangrado.

El antecedente de Sangrado, Hcto <30, consumo de Lovastatina y tener como diagnostico Prótesis Valvular mecánica podrían considerarse un factor de riesgo relacionado con la severidad del sangrado.

11. RECOMENDACIONES

Durante la realización del presente estudio se encontraron errores en las Historias clínicas en cuanto a la falta de diagnóstico de sobreanticoagulación por Warfarina y/o el escaso reporte del sangrado como evento adverso en la utilización de este fármaco. A continuación se hacen las recomendaciones en cuanto a las fallas de la metodología del trabajo, las debilidades encontradas en el diagnóstico de sobreanticoagulación y el manejo de las Historias clínicas:

- Cambiar el tipo de estudio de prevalencia a incidencia del sangrado por Warfarina para establecer relaciones causa – efecto calculando el RR.
- Aumentar el tamaño de la muestra, pues fue una de las limitaciones que se presentaron en este estudio para realizar asociaciones entre los factores de riesgo y la severidad del sangrado
- Vigilar las interacciones medicamentosas, ya que durante la recolección de datos se encontró una alta frecuencia de prescripción de fármacos que aumentan el efecto anticoagulante de la Warfarina.
- Realizar el diagnóstico de sobreanticoagulación por Warfarina, ya que en la mayoría de las historias clínicas no se encontraba registrado.
- Promover la realización de Historias clínicas más descriptivas que incluyan los antecedentes tóxicos y patológicos
- Reportar en las historias clínicas los diferentes tipo de sangrado como complicación en tratamiento por Warfarina, incluyendo desde el sangrado fatal hasta el sangrado menor (equimosis, gingivorragia, hematuria microscópica), el cual generalmente no se registra
- Evaluar la asociación directa entre el antecedente de sangrado, el diagnóstico de prótesis valvular mecánica, el Hcto<30

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WYSOWSKI Diane K *et al.* Bleeding Complications With Warfarin Use: A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. [en línea] (2007) [consultado 28 Feb. 2012]. Disponible en <http://classic.muhealth.org/outcomes/development/Bleeding%20Complications%20with%20Warfarin%20Use.pdf>
2. PEREYRA, Rosa *et al.* Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas. [en línea] (2004) [consultado 06 Mar. 2012]. Disponible en <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v20n3/pdf/a03v20n3.pdf>
3. WITTKOWSKY, Ann K, *et al.* Frequency and causes of Overanticoagulation and Undercoagulation in patients treated with Warfarin. En: *Pharmacotherapy: The Journal of Human.* [en línea] Vol. 24 N° 10 (2004). p. 1311-1316 [consultado el 27 Feb. 2012]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1592/phco.24.14.1311.43144/abstract>.
4. WYSOWSKI Diane K *et al.* Bleeding Complications With Warfarin Use: A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. Op. cit.,p.
5. LINDH JD *et al.* Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. [en línea] (2008) [consultado 06 Mar. 2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514429>
6. TRIBIÑO, Gabriel, *et al.* Costos directos y aspectos clínicos de las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de una institución de tercer nivel de Bogotá. En: *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud.* [en línea] Vol. 26 N° 001(2006). p. 31-41 [consultado el 27 Feb. 2012]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=81753&id_seccion=3845&id_ejemplar=8070&id_revista=232
7. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. En: *Redalyc: Sistema de Información Científica.* [en línea]. Vol 35 N° 4 (2010). [consultado el 05 Mar. 2012]. p.175-178 Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/1631/163119997003.pdf>

8. SCHULMAN,. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. [en línea] (2003) [consultado el 17 Nov. 2011]. Disponible en <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp025373>

9. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. Cit. p.175-178

10.MCMAHAN, Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. . [en línea] (1998) [consultado el 17 Nov. 2011]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1496955/>

11. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. En: Revista Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Neiva. Vol. 3 No, 2 (jul- dic 2011); p. 23-31.

12. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Bogotá, 2010. Tesis de Grado (Especialista en Medicina Interna). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna.

13. HAFNER JW *et al.* Adverse drug events in emrgency department. [en línea] (2002) [consultado 16 Ene.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867978>

14. BUDNITZ DS *et al.* Emergency department visits for outpatient adverse drug events: demonstration for a national surveillance system. [en línea] (2005) [consultado 19 Ene.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15671977>

15. BUDNITZ DS *et al.* National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. [en línea] (2006) [consultado el 22 Dic. 2011]. Disponible en <http://jama.ama-assn.org/content/296/15/1858.short7>

16. OLMOS, Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. En: Revista Médica del Uruguay [en línea] vol.27 (2011). [consultado el 4 Nov. 2012]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S0303-32952011000100002&script=sci_arttext

17. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. cit. p.175-178

18. SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit., p.

19. MCMAHAN Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. Op. cit.,p.

20. HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO, Reseña Histórica. [En línea]. [consultado 6 marz. 2012]. Disponible en: <http://www.hospitaluniversitarioneiva.com.co/dotnetnuke/Corporativa/Historia/tabid/97/language/es-CO/Default.aspx>

21. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op cit, p.23-31

22. OLMOS Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. cit.,p..

23. BUDNITZ DS *et al.* National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. Op. cit., p.

24. BEYTH RJ *et al.* Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. [en línea] (1998) [consultado 24 Ene.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9727814>.

25. DA SILVA MS *et al.* Anticoagulants: to bleed or not to bleed, that is the question. [en línea] (2008) [consultado 22 Ene.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478500>
26. KUMAR S *et al.* Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. [en línea] (1989) [consultado 23 Ene.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2814923>.
27. BEYTH RJ *et al.* A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. [consultado 02 Feb.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11074901>
28. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. Cit. p 176-177
29. WEITZ JI,. Meeting the unmet needs in anticoagulant therapy. En: European Journal of Haematology [en línea]. (2010). [consultado el 4 agosto 2012]. Disponible en: <http://europemc.org/abstract/MED/2055356>
30. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL. Listado medicamentos del Plan Obligatorio de Salud - Acuerdo 029 de 2011. Comisión de Regulación en Salud CRES. [en línea]. [consultado 5 de oct. 2012]. Disponible en: <http://www.pos.gov.co/Contenidos%20del%20POS/Paginas/default.aspx>
31. MACHADO ALBA, Jorge E. ¿El nuevo anticoagulante dabigatran es una alternativa a la warfarina y las heparinas de bajo peso molecular?. En: Revista Médica de Risaralda. Pereira. Vol 18, No 1 (Junio de 2012); p 3-5.
32. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op. cit., p. 23-31.
33. GOODMAN Y GILMAN. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Undécima edición, Sección XI, Capítulo 54. 2007. p 1475- 1480.

34. STEPHEN J, McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49th ed. USA : McGraw-Hill Companies, 2010, p 1430.
35. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit., p 16.
36. MUÑOZ SJ, *et al* Coagulopathy of acute liver failure. En: Clinics in Liver Disease. Volume 13, Issue 1, February 2009. p 95–107
37. RODRIGUEZ, Francisco *et al*. WARFARINA: Uso Contemporáneo. En: Revista Med Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Central- Bogotá. Volumen 17 - No. 1 - Enero - Junio de 2009. p 107
38. STEPHEN J, McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49th ed. Op. Cit., 498.
39. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al*. Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. CAPÍTULO XIII. [En línea] p. 1018. [Consultado 25 de Mar. 2012]. Disponible en <http://www.scc.org.co/libros/libro%20cardiologia/libro%20cardiologia/capitulo13.pdf>
40. GONZALES, Marco Antonio *et al*. Fundamentos de Medicina, Manual de Terapéutica 2010-2011. 14 ed. Medellín, Colombia: Corporación para ediciones biológicas, 2010. p. 351-352
41. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al*. Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op.cit., p. 1016.
42. Ibid., p.1016- 1017.
43. Ibid., p.1017

44. OLMOS, Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. cit., p.
45. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit., p. 16.
46. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op.cit. p. 1016-1017.
47. DA SILVA MS *et al.* Anticoagulants: to bleed or not to bleed, that is the question. Op. cit.,p.
48. KUMAR S *et al.* Poor compliance is a major factor in unstable outpatient control of anticoagulant therapy. Op. cit. p.
49. BEYTH RJ *et al.* A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. Op. cit. p.
50. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit. p. 6.
51. STEPHEN J, McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49th ed. Op. cit., 499.
52. ANSELL, Jack *et al.* Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). En: CHEST [en línea]. (2008). [consultado 3 agosto 2012]. Disponible en: <http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22073/160S.pdf>
53. MACHADO, Jorge E. *et al.* Reacciones Adversas Medicamentosas en Pacientes que consultaron a Instituciones Prestadoras de Servicios en Pereira, Colombia. En: Rev. salud pública [en línea] vol.8 (2006

54. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op. cit.,p.

55. FIHN SD *et al.* Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. [en línea] (1993) [consultado el 11 Feb. 2012]. p. 511-520. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8280198>

56. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. Cit. p.176-177.

57. LEVINE MN *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. [en línea] (2003) [consultado 01 Jun.2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157645>

58 SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit.,p.

59. MCMAHAN Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. . [en línea] (1998) [consultado el 17 Nov. 2011]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1496955/>

60. SALEM Deeb N. *et al.* Antithrombotic therapy in valvular heart disease. . [en línea] (2001) [consultado 14 May.2012]. p. 207S-219S. Disponible en http://chestjournal.chestpubs.org/content/119/1_suppl/207S.full.pdf

61. EZEKOWITZ MD *et al.* Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. . [en línea] (1992) [consultado 20 May.2012]. Disponible en [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=Search&term=N%20En%20J%20Med\[Jour\]+AND+327\[Volume\]+AND+1406\[page\]](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed&cmd=Search&term=N%20En%20J%20Med[Jour]+AND+327[Volume]+AND+1406[page])

62. MCMAHAN Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. Op. cit. p.

63. Ibid., p.

64. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op. cit.,p.

65. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. Cit. p.176-177.

66. OLMOS Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. cit.,p.

67. LOKE *et al.* Meta-analysis: gastrointestinal bleeding due to interaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. En: Alimentary Pharmacology & Therapeutics [en línea] Vol 27 N° 1 (2008). [consultado el 8 Nov. 2012]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2007.03541.x/pdf>. PEREYRA Rosa *et al.* Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas. Op.cit.,p.

68. PEREYRA, Rosa *et al.* Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas. Op.cit.p.

69. SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit., p.

70. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. Cit. p.176-177.

71. LANDEFELD CS *et al.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. [en línea] (1989) [consultado el 05 Mar. 2012]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2787958>

72. SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit.
73. FIHN SD *et al.* Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. Op. cit. p.
74. SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit.,p.
75. LOZANO L, Abner. Manual Práctico de Urgencias Médicas. 2^a ed. Neiva: Imprimimos de Colombia, 2013. p 769
76. SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit. p.
77. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit. p. 23, 25.
78. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op. cit. p.1017.
79. MCMAHAN Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. . [en línea] (1998) [consultado el 17 Nov. 2011]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1496955/>
80. LANDEFELD CS *et al.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Op. cit p.
81. FIHN SD *et al.* Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. Op. cit.,p.

82. LAUNBJERG J. *et al.* Bleeding complications to oral anticoagulant therapy: multivariate analysis of 1010 treatment years in 551 outpatients. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2026988>
83. LEVINE MN *et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. Op. cit., p..
84. SAM SCHULMAN. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit. p.
85. WEATHERMON R *et al.* Alcohol and medication interactions. En: Alcohol Research & Health [en línea] vol.23 N° 1 (1999). [consultado el 6 Nov. 2012]. p. 50. Disponible en: <http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh23-1/40-54.pdf>
86. OLMOS Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. Cit
87. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op cit, p.23-31
88. MCMAHAN, Deborah *et al.* Risk of Major Hemorrhage for Outpatients Treated with Warfarin. Op. cit.
89. LANDEFELD CS *et al.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Op. Cit
90. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op cit, p.23-31
91. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit. p.19.

92. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op. cit. p 1016
93. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Op. cit. p.15-16
94. JACOBS, Laurie G. Warfarin Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly. (2008) p. 157-167.
95. OLMOS, Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. cit.
96. SCHULMAN S. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit.
97. GÓMEZ ORTIZ, Armando *et al.* Anticoagulación y Trombosis en: Fármacos en la enfermedad cardiovascular. Op. cit. p.
98. OLMOS Ismael *et al.* Consultas por sangrados relacionados con medicamentos en el Servicio de Emergencia de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Op. cit.
99. PEREYRA Rosa *et al.* Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiópatas. Op. Cit. p. 98.
100. STEPHEN J, McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49 ed. Op. Cit., p 498.
101. SCHULMAN S. Care of patients receiving long-term. anticoagulant therapy. Care of Patients Receiving Long-Term Anticoagulant Therapy. Op. cit.
102. MENDOZA, Fernán. Manejo de la sobreanticoagulación y el sangrado en pacientes anticoagulados. [en línea] p. 84-86 [consultado el 17 May. 2012]. Disponible en: <http://www.scc.org.co/libros/ANTICOAGULACION/paginas%2083-88.pdf>

103. STEPHEN J, McPhee. Current Medical Diagnosis and Treatment. 49th ed. Op. Cit., p 498.
104. WARARINDOSING. [en línea]. 30 de Enero de 2012. [consultado el 15 jun. 2012]. Disponible en <http://warfarindosing.org/Source/Home.aspx>
105. MINISTERIO DE SALUD, REPUBLICA DE COLOMBIA. Resolución N° 008430 De 1993. [en línea]. 4 De Octubre De 1993. [consultado el 15 jun. 2012]. Disponible en http://www.dib.unal.edu.co/promocion/etica_res_8430_1993.pdf
106. BONILLA HERNANDEZ, Juan Diego et al. Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op. cit. p. 23-31.
107. EKBLIM Kim et al. Anticoagulant treatment at a specialized outpatient anticoagulant therapy unit, a descriptive study. [en línea] (2005) [Consultado 02 Jul. 2013]. Disponible en <http://www.thrombosisjournal.com/content/3/1/20>
108. BONILLA HERNANDEZ, Juan Diego *et al.* Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op cit. p. 23-31.
109. LINDH JD *et al.* Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. Op cit.
110. DA SILVA MS *et al.* Anticoagulants: to bleed or not to bleed, that is the question. Op. cit.
111. FIHN SD *et al.* Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. Op. cit.
112. EKBLIM Kim *et al.* Anticoagulant treatment at a specialized outpatient anticoagulant therapy unit, a descriptive study. Op cit.

113. FIHN SD *et al.* Risk factor for complications of chronic anticoagulation, a multicenter study; warfarin optimized out patient follow - up study group. Op. cit.

114. GUERRA García MM. Seguridad de medicamentos en pacientes a tratamiento con anticoagulantes orales: acenocumarol. BIM-FARMA 2001; 39: p. 1-4.

115. CRUICKSHANK J *et al.* Warfarin toxicity in the emergency department recommendations for management. [en línea] (2001) [Consultado 02 Jul. 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476421>

116. BOROSAK, Marija. Warfarin: balancing the benefits and harms [en línea] (2004) [Consultado 02 Jul. 2013]. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/27/4/88/92>

117. NEKKANTI Haritha *et al.* Predictors of warfarin-induced bleeding in a South Indian cardiology unit. [en línea] (2012) [Consultado 03 Jul. 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275989/>

118. DOLE Robert J. *et al.* Need of a Revised Bleeding Risk Model in Patients on Warfarin Therapy: Considering Hypertension as an Important Risk Factor. [en línea] (2010) [Consultado 03 Jul. 2013]. Disponible en: <http://archie.kumc.edu/bitstream/handle/2271/824/Need%20of%20a%20Revised%20Bleeding%20Risk%20Model%20in%20Patients%20on%20Warfarin%20TherapyConsidering%20Hypertension%20as%20an%20Important%20Risk%20Factor.pdf?sequence=1>

119. BERWAERTS J. *et al.* Análisis of risk factors involved in oral-anticoagulant-related intracranial haemorrhages. [en línea] (2012) [Consultado 03 Jul. 2013]. Disponible en: <http://qjmed.oxfordjournals.org/content/93/8/513.long>

120. BEYTH RJ *et al.* Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Op cit ., p.

121. EBELL Mark. Predicting the Risk of Bleeding in Patients Taking Warfarin. Predicting the Risk of Bleeding in Patients Taking Warfarin. [en línea]. (2010) [consultado el 7 mar. 2012]. Disponible en <http://www.aafp.org/afp/2010/0315/p780.html>

122. LIP G. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Op. cit., p..

123. CEBALLOS, Mauricio *et al.* Interacción warfarina y acetaminofén: Evaluación para establecer su relevancia clínica. Acta Médica Colombiana, ISSN 2248-6054, Vol, 38 No 1 -20013-03-01. [En línea]. [Consultado el 3 Jul. 2013]. Disponible en <http://www.actamedicacolombiana.com/cont.php?id=220&id2=1916>

124. ROSLON, KENT. Warfarin and Super warfarin Toxicity. [en línea]. (2012) [consultado el 7 mar. 2012]. Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/821038-overview#showall>

125 LIP G. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Op. cit.

126. HOLBROOK AM *et al.*. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med. 2005;165:1095-106

127. PINEDA, Juan Carlos. Sobre anticoagulación con warfarina. 174 Archivos de Medicina. Volumen 9 N°2- Diciembre 2009. [En línea] Disponible en [http://www.umanizales.edu.co/publicaciones/campos/medicina/archivos medicina/html/publicaciones/edicion 9-2/10 sobreanticoagulacion wa rfarina.pdf](http://www.umanizales.edu.co/publicaciones/campos/medicina/archivos%20medicina/html/publicaciones/edicion%209-2/10%20sobreanticoagulacion%20warfarina.pdf)

128. BOROSAK, Marija. Warfarin: balancing the benefits and harms [en línea] (2004) [Consultado 02 Jul. 2013]. Disponible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/27/4/88/92>

129. LANDEFELD CS *et al.* Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. Op. cit

130. BEYTH RJ *et al.* Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. Op. cit., p.

131. EBELL Mark. Predicting the Risk of Bleeding in Patients Taking Warfarin. Op. cit., p.

132. BONILLA HERNANDEZ, Juan Diego et al. Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. Op cit. p. 23-31.

133. BUILES, Carlos Esteban *et al.* Frecuencia de sangrado en pacientes con enfermedades cardiovasculares anticoagulados con warfarina genérica vs. Coumadin. Op. cit. p.176-177.

134. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Bogotá, 2010. Tesis de Grado (Especialista en Medicina Interna).Op cit.

135. EBELL, Mark. Predicting the Risk of Bleeding in Patients Taking Warfarin. Op. cit., p.

136. HIRSCH Jack. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. [en línea]. (2003) [consultado el 7 mar. 2012]. Disponible en <http://circ.ahajournals.org/content/107/12/1692.full>

137. GAGE BF *et al.* Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Op cit.

138. LIP G. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Op. Cit

139. RAMIREZ MARTINEZ, Jhon. Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Bogotá, 2010. Tesis de Grado (Especialista en Medicina Interna). Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna.

ANEXOS

Anexo A. Algoritmo de naranjo para evaluar la causalidad de una ram.

Pregunta	Si	No	No se sabe
¿Existen informes previos incluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0
El acontecimiento adverso ¿Apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
La reacción adversa ¿Mejóro al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	+2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por si mismas haber ocasionado la reacción?	-1	+2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	+1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirlo?	+1	0	0
Habia sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0
TOTAL			

Se define la causalidad de la RAM como: **Definitivo>9, Probable 5-8, Posible 1-4, Inprobable: 0**

Adaptado de: MSH (1996) *Manual for the development and maintenance of hospital drug formularies. Russia Rational Pharmaceutical Management Project.* Management Sciences for Health, Arlington, VA, Estados Unidos; sitio web: <http://www.msh.org>

Anexo B. Instrumento de recolección de datos.



Grupo de Investigación Desarrollo Social, Salud Pública y Derechos Humanos

INCIDENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SANGRADO DURANTE LA TERAPIA CON WARFARINA EN PACIENTES QUE INGRESAN AL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA-HUILA. 01/AGOSTO/2012- 01/JUNIO/2013

La gran falencia epidemiológica en nuestra región sobre los eventos adversos relacionados con éste cumarínico y el creciente número de pacientes con terapia anticoagulante, resaltan la importancia del objetivo de este trabajo que es determinar la incidencia y los factores de riesgo relacionados con la severidad del sangrado en la terapia con Warfarina de los pacientes que ingresan al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva-Huila

Encuesta No _____

Fecha: _____

HC: _____

1. Sexo: F ____ M ____
2. Edad: ____ años
3. Procedencia: Neiva ____ Otros municipios del Huila ____ Otros Departamentos ____
4. Ocupación: Ama de casa ____ Cesante ____ Agricultor ____ Otros no especificados ____
5. Diagnóstico por el cual se recibe warfarina: _____
6. Cuanto tiempo lleva en terapia con Warfarina (meses): _____
7. Dosis de Warfarina: _____ mg/semana
8. Regularidad de la dosis: sí ____ no ____
9. Control adecuado: sí ____ no ____
10. INR: _____
11. Presentó Sangrado: Sí ____ No ____
12. Tipo de sangrado:
 - a. Sangrado menor ____
 - b. Sangrado mayor ____
 - c. Sangrado mortal ____
 - d. Sangrado fatal ____
13. Historia previa de sangrado: Sí ____ No ____ Hace cuanto: _____
14. Presencia de 1 o más comorbilidades Sí ____ NO ____
 - a. HTA ____
 - b. DM2 ____
 - c. Insuficiencia valvular ____
 - d. Falla cardíaca: ____
 - e. Estenosis valvular ____
 - f. Cardiopatía Isquémica ____
 - g. Falla renal con creat. >1.5 ____
15. Otros medicamentos:
 - a. Lovastatina: _____
 - b. Omeprazol: _____
 - c. Acetaminofen: _____
 - d. Furosemida: _____
 - e. Enoxaparina: _____
 - f. Amiodarona: _____
 - g. Levotiroxina: _____
16. Interacciones: SI: ____ NO ____
17. Laboratorios:
 - HCTO <30% ____ NR ____
 - Trombocitopenia (<=75000) ____ NR ____
18. Alcoholismo: Sí ____ NO ____ No especificado: _____
19. Sitio de hospitalización: Urgencias: ____ Piso: ____ UCI: ____ Ninguno ____
20. Tipo de manejo:
 - Observación- Suspensión de dosis ____
 - Vitamina K ____
 - Transfusión de plasma ____
 - Transfusión de glóbulos rojos y plasma ____
21. Mortalidad: Sí: ____ No: _____

Anexo C. Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Categoría	Nivel de medición	Índice
Sexo	Características biológicas y anatómicas que definen a un ser humano como hombre o mujer.	<ul style="list-style-type: none"> Femenino Masculino 	Nominal	Porcentaje
Edad	Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento en años.	Número de años cumplidos.	Intervalos	Porcentaje
Procedencia	Lugar en donde nació la persona.	<ul style="list-style-type: none"> Neiva Otros municipios del Huila Otros Departamentos 	Nominal	Porcentaje
Ocupación	Trabajo, oficio, empleo o actividad a la cual se dedica la persona.	<ul style="list-style-type: none"> Ama de casa Cesante Agricultor No especificado 	Nominal	Porcentaje
INR (International Normalized Ratio)	Medida internacional del grado de coagulabilidad de la sangre.	<ul style="list-style-type: none"> 1-3 3,1-5 5,1-9 >9,0 	Razón	Porcentaje
Tiempo de terapia con Warfarina	Periodo durante el cual el paciente ha recibido Warfarina como terapia	Número de meses en terapia	Intervalos	Porcentaje
Presentación de Sangrado	Pérdida de sangre que puede ocurrir dentro del cuerpo o por fuera de éste	<ul style="list-style-type: none"> Si No 	Nominal	Porcentaje
Tipo de sangrado	Características de gravedad, velocidad y duración que permiten clasificar el sangrado en un determinado tipo de severidad.	<ul style="list-style-type: none"> Menor Mayor Mortal Fatal 	Ordinal	Porcentaje
Diagnóstico	Indicación por la cual el paciente recibía terapia anticoagulante.	<ul style="list-style-type: none"> Prótesis valvular mecánica Enfermedad Tromboembólica Fibrilación auricular (FA) Tromboembolismo 	Nominal	Porcentaje

		cerebral <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Hipercoagulabilidad • Insuficiencia cardiaca • Otros 		
Comorbilidades	Es la ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en una misma persona.	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • DM2 • Insuficiencia Valvular • Falla Cardiaca • Estenosis Valvular • Cardiopatía Isquémica • Falla Renal con Creatinina >1,5 	Nominal	Porcentaje
Dosis de Warfarina	La cantidad de Warfarina que se le administra a una persona durante un período de tiempo.	Total de miligramos de Warfarina consumidos en una semana.	Razón	Intervalos
Regularidad de la dosis	Es el cumplimiento que el paciente lleva respecto a la toma de las dosis en base de la orden médica prescrita.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Nominal	Porcentaje
Control adecuado	Es el control mensual del INR que debe hacerse al paciente que consume Warfarina.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Nominal	Porcentaje
Otros medicamentos	Medicamentos que el paciente consume concomitantemente con la Warfarina.	<ul style="list-style-type: none"> • Lovastatina • Omeprazol • Acetaminofén • Furosemida • Enoxaparina • Dipirona • Otros 	Nominal	Porcentaje
Interacción Farmacológica	Es la modificación del efecto de un fármaco por la acción de otro cuando se administran conjuntamente.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Cualitativa dicotómica	Porcentaje
Alcoholismo	Cuando se bebe diariamente más de 60 gramos al día (4-5 consumiciones) en	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Nominal	Porcentaje

	el caso del hombre, y más de 40 gramos (2-3 consumiciones) en el caso de la mujer.			
Sitio de Hospitalización	Sitio en el cual el paciente permanece durante su episodio de sangrado.	<ul style="list-style-type: none"> • Urgencias • Piso • UCI • Ninguno 	Nominal	Porcentaje
Tipo de Manejo	Acción que se emprende frente a la situación y grado de severidad del sangrado en el contexto clínico del paciente.	<ul style="list-style-type: none"> • Observación. • Vitamina K. • Transfusión de plasma. • Transfusión de glóbulos rojos y plasma. 	Nominal	Porcentaje
Mortalidad	Indica el fallecimiento del paciente a causa de una complicación de sangrado por Warfarina.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Nominal	Porcentaje
Historia Previa de Sangrado	Antecedente de cualquier tipo de sangrado desde el inicio del consumo del Cumarínico.	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No 	Nominal	Porcentaje
Laboratorios	Resultados de paraclínicos (mediciones biofisiológicas) en el último mes.	<ul style="list-style-type: none"> • HTO <30% • Trombocitopenia (<=75.000) 	Nominal	Porcentaje

Anexo D. Cronograma de actividades.

Actividad	Fecha de cumplimiento
Fase exploratoria	15/04/12- Cumplido
Redacción del protocolo	20/06/12- Cumplido
Validación del instrumento	05/07//12- Cumplido
Obtención de la información	01/06/13- Cumplido
Procesamiento y análisis estadístico	26/06/13- Cumplido
Discusión de resultados	30/06/13- Cumplido
Redacción del informe final	03/07/13- Cumplido
Presentación del trabajo	08/07/13- Cumplido

Anexo E. Presupuesto.

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación (en miles de \$)

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	16`470.000,00
EQUIPOS DE USO PROPIO	660.000,00
VIAJES	7`500.000,00
SALIDAS DE CAMPO	810.000,00
TOTAL	25`440.000,00

Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
GIOVANNI CAVIEDES PEREZ	MEDICO INTERNISTA. ESP. EN FARMACOLOGÍ A CLINICA. Y ESP. EPIDEMIOLOGÍ A CLINICA.	TUTOR PRINCIPAL	3 HORAS SEMANALES POR 54.	5`670.000,0 0
DOLLY CASTRO BENTACOURT	ENFERMERA MG EN SALUD PÚBLICA, ESPECIALISTA Y MG EN EPIDEMIOLOGÍ A.	ASESOR	2 HORAS SEMANALES POR 54.	2`700.000,0 0
LITHEY	ESTUDIANTE	COAUTOR	5 HORAS	2`700.000,0

CRISTINA POVEDA CONDE	PREGRADO – MEDICINA		SEMANALES POR 54 SEMANAS.	0
LEIDY TATIANA LOPEZ ARTUNDUAGA	ESTUDIANTE PREGRADO – MEDICINA	COAUTOR	5 HORAS SEMANALES POR 54 SEMANAS.	2`700.000,0 0
JUAN DIEGO BONILLA HERNANDEZ	ESTUDIANTE PREGRADO – MEDICINA	COAUTOR	5 HORAS SEMANALES POR 54 SEMANAS.	2`700.000,0 0
TOTAL				16`470.000, 00

Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios (en miles de \$)

EQUIPO	VALOR
PORTATIL MACBOOK PRO	200.000,00
PORTATIL DELL INSPIRON N-40	200.000,00
PORTATIL MACBOOK PRO	200.000,00
IMPRESORA SCX 3200 SERIES SAMSUNG	60.000,00
TOTAL	660.000,00

Descripción y justificación de los viajes (en miles de \$)

LUGAR /No DE VIAJES	JUSTIFICACION	PASAJES(\$)	ESTADIA (\$)	TOTAL DIAS	RECURSOS
SANTIA GO DE CHILE/ 3 VIAJES	PRESENTACIO N TRABAJO PILOTO (PROTOCOLO) EN XXVII CONGRESO CIENTIFICO INTERNACIONA L DE LA FEDERACION	1`000.000,00	1`500.000,00	7	2`500.000,00

	LATINOAMERICANA DE SOCIEDADES CIENTIFICAS DE ESTUDIANTES DE MEDICINA, 2012				
TOTAL		3'000.000,00	4'500.000,00		7'500.000,00

Valoración salida de campo (en miles de \$)

ITEM	COSTO UNITARIO	NUMERO	TOTAL
DESPLAZAMIENTO AL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO	3.000,00 round	5 VECES A LA SEMANA	810.000,00
TOTAL			810.000,00