



**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS DE SANGRADO EN PACIENTES CON
REEMPLAZO VALVULAR MECÁNICO EN MANEJO CON WARFARINA EN EL
HOSPITAL SANTA CLARA DE BOGOTÁ**

**MARIA ALEJANDRA CASTAÑEDA COCOMA
ANAMARIA REINOSO VICTORIA
FLORINA ALEJANDRA RINCÓN LLAIN**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, NOVIEMBRE 2024



**PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS DE SANGRADO EN PACIENTES CON
REEMPLAZO VALVULAR MECÁNICO EN MANEJO CON WARFARINA EN EL
HOSPITAL SANTA CLARA DE BOGOTÁ**

**Trabajo de investigación para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

Presentado por

María Alejandra Castañeda Cocomá
Maríaalejandra.castaneda@urosario.edu.co

Anamaria Reinoso Victoria
Anamaria.reinoso@urosario.edu.co

Florina Alejandra Rincón Llain
florina.rincon@urosario.edu.co

Tutor metodológico

Enfermera Angela Espinosa MSc Phd
angela.espinosa@urosario.edu.co

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**UNIVERSIDAD CES
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

BOGOTÁ, NOVIEMBRE 2024

La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	8
1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
1.2 JUSTIFICACIÓN	12
1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
2. MARCO TEÓRICO	15
2.1 INTRODUCCIÓN	15
2.2 REEMPLAZO VALVULAR MECÁNICO.	16
2.3 ESCALAS DE RIESGO DE SANGRADO	18
3. HIPÓTESIS	22
4. OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL	23
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
5. METODOLOGÍA	24
5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	24
5.2 TIPO DE ESTUDIO	24
5.3 POBLACIÓN	24
5.4 DISEÑO MUESTRAL	25
5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	25
5.5.1 Diagrama de variables	25
5.5.2 Tabla de variables	26
5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	26
5.6.1 Fuentes de información	26
5.6.2 Instrumento de recolección de información	26
5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)	27
5.8 CONTROL DE ERRORES Y SESGOS	27
5.9 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	28

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
7. RESULTADOS	31
7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS	32
7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	33
8. DISCUSIÓN	35
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
ANEXOS	41

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con reemplazo valvular mecánico	32
Tabla 2. Características de sangrado de los pacientes anticoagulados con reemplazo valvular mecánico.	33
Tabla 3. Análisis crudo y ajustado entre los pacientes anticoagulados con reemplazo valvular mecánico y episodio de sangrado.	33

LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1. Diagrama de variables de estudio

25

RESUMEN

Nombre del proyecto: Prevalencia y factores asociados de sangrado en pacientes con reemplazo valvular mecánico en manejo con warfarina en el hospital Santa Clara de Bogotá.

Palabras Clave: Sangrado, reemplazo valvular mecánico aórtico, reemplazo valvular mecánico mitral, anticoagulación, warfarina

Introducción: El reemplazo valvular mecánico es una intervención crucial para pacientes con enfermedad valvular cardíaca, especialmente en casos de estenosis o insuficiencia valvular severa. Como principal manejo indicado encontramos la warfarina, a pesar de sus beneficios, su uso conlleva el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

Resultados: Este estudio observacional y analítico retrospectivo evaluó 186 pacientes en el Hospital Santa Clara de Bogotá (2018-2023) para determinar la prevalencia de sangrado asociado a warfarina. Se encontró una prevalencia de 10.4% de sangrado mayor y 15.3% de sangrado menor. Factores como enfermedad renal crónica estuvieron relacionados con mayor riesgo (OR ajustado: 6.85; IC 95%: 0.911–51.64). El estudio destacó que pacientes con tiempo en rango terapéutico (TTR) >60% tuvieron menor incidencia de sangrado (41% vs 58.9%). Aunque no se observaron asociaciones significativas con variables como edad o sexo, los resultados sugieren la importancia del monitoreo del TTR y escalas como HAS-BLED.

Estos hallazgos subrayan la relevancia del manejo individualizado y estrategias educativas para mejorar adherencia terapéutica y resultados clínicos. Este estudio busca contribuir al conocimiento existente sobre la seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante en pacientes con reemplazo valvular mecánico.

Comprender la interacción entre estos factores epidemiológicos y clínicos es fundamental para optimizar la gestión de anticoagulantes y mejorar los resultados clínicos en esta población de alto riesgo.

ABSTRACT

Project Title: Prevalence and Associated Factors of Bleeding in Patients with Mechanical Valve Replacement on Warfarin Therapy at Santa Clara Hospital in Bogotá

Keywords: Bleeding, mechanical aortic valve replacement, mechanical mitral valve replacement, anticoagulation, warfarin

Introduction: Mechanical valve replacement is a critical intervention for patients with valvular heart disease, particularly in cases of severe stenosis or insufficiency. Warfarin is the primary indicated treatment; however, despite its benefits, its use entails a significant risk of bleeding complications.

Results: This retrospective observational and analytical study evaluated 186 patients at Santa Clara Hospital in Bogotá (2018–2023) to determine the prevalence of warfarin-associated bleeding. The prevalence of major bleeding was 10.4%, while minor bleeding was 15.3%. Factors such as chronic kidney disease were associated with a higher risk (adjusted OR: 6.85; 95% CI: 0.911–51.64). The study highlighted that patients with a time in therapeutic range (TTR) >60% had a lower incidence of bleeding (41% vs. 58.9%). Although no significant associations were observed with variables such as age or sex, the results underscore the importance of TTR monitoring and tools such as the HAS-BLED score.

These findings highlight the relevance of individualized management and educational strategies to improve therapeutic adherence and clinical outcomes. This study aims to contribute to the existing knowledge on the safety and efficacy of anticoagulant treatment in patients with mechanical valve replacement.

Understanding the interaction between these epidemiological and clinical factors is essential for optimizing anticoagulant management and improving clinical outcomes in this high-risk population.

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los anticoagulantes son medicamentos que previenen la formación de coágulos sanguíneos, se utiliza en una amplia variedad de condiciones médicas, incluyendo trombosis venosa profunda, la fibrilación auricular, la embolia pulmonar, trombos intracavitarios, entre otras. Las válvulas cardíacas protésicas son necesarias para mejorar la calidad de vida de los pacientes que lo requieren, actualmente más de 4 millones de personas necesitan de un reemplazo valvular protésico y se estima que se implantan 300.000 válvulas cada año, sin embargo una de las dificultades crecientes para el personal de la salud es la terapia anticoagulante para la prevención de trombo, ya que las prótesis valvulares mecánicas tienen mayor duración que las biológicas, pero son más trombogénicas, lo cual requiere de anticoagulación con antagonistas de vitamina K (AVK) de forma permanente, sin embargo esto se asocia con mayores eventos hemorrágicos, por lo que deberá tener un control estricto del INR objetivo de 3.0 dependiendo de la válvula reemplazada (1).

Los antagonistas de la vitamina K (VKA) como el acenocumarol, phenprocoumon o warfarina inhiben la actividad de las enzimas dependientes de vitamina K, incluidos los factores II VII IX y X los cuales son procoagulantes y factores anticoagulantes que incluye la proteína C y S (2). La inhibición de la actividad del factor de coagulación dependiente de la vitamina K está mediada por el complejo epóxido reductasa de la vitamina K, lo que resulta en la producción hepática de proteínas descarboxilados con actividad coagulante reducida, esto mediante el metabolismo hepático por la enzima CYP2C9 (2). Tiene una vida media de 36 horas y una de las características importantes de este grupo farmacológico son las múltiples interacciones entre medicamentos y alimentos que conducen a una variabilidad significativa en cada paciente, por lo que requiere un monitoreo rutinario utilizando una relación internacional normalizada (INR), este parámetro típicamente debe estar en un objetivo de 2-3, sin embargo algunos pacientes van a requerir un objetivo de 2,5 a 3,5 como en las válvulas cardíacas mitrales puesto que la carga trombótica es mayor que la aórtica (2). También debe ser evaluada la calidad de la anticoagulación mediante el tiempo en rango terapéutico (TTR), en caso de haber una alta variabilidad de este parámetro se pueden asociar eventos trombóticos, hemorrágicos y una reducción de la supervivencia después del reemplazo mitral (3) (4).

En cuanto al uso de terapia anticoagulante en reemplazo valvular biológico se debe iniciar la anticoagulación temprana con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, posteriormente se debe hacer terapia puente a antagonista de vitamina K por 3 meses con un objetivo terapéutico de índice de ratio normalizado del tiempo de protrombina (INR) 2.5 independientemente de la localización de la válvula, y adicionalmente se sugiere el manejo conjunto con aspirina de 75 a 100 mg día (1) (3). Otros estudios han demostrado la no inferioridad del rivaroxaban VS la warfarina en el manejo antitrombótico temprano de la válvula bioprotésica (4).

Esta investigación pretende evaluar e identificar los factores de riesgos de los pacientes ambulatorios de un hospital de tercer nivel en Bogotá, en el que se ha reportado sangrado, para así poder mitigar este evento adverso, disminuir la morbi mortalidad y las posibles patologías que se desencadenan a partir de la hemorragia, generar planes de mejora a partir de la descripción de los eventos ocurridos para que de esta forma se controle el factor de desenlace.

1.2 JUSTIFICACIÓN

En el mundo mueren al año más personas por enfermedades cardiovasculares que por cualquier otra causa, la OMS plantea que el rápido aumento de las enfermedades crónicas son un reto constante en salud que influye en el desarrollo de la población ya que son la principal causa de muerte en el mundo, tres cuartas partes de los fallecimientos están relacionadas con cardiopatías y accidentes cerebrovasculares (5). Según informes de la OMS y OPS, si los países de medianos a bajos recursos invirtieran en prevención y tratamiento de las enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares y cáncer podrían ganar USD 350.000 millones hasta el 2030, implementando lo anterior podría salvarse alrededor de 8 millones de vidas hasta el 2030 (6). Un estudio realizado en Medellín concluyó que las enfermedades cardiovasculares consumían cerca del 36% de los costos totales (6) (7). El costo aproximado de los servicios médicos de un paciente con enfermedad cardiovascular es alrededor de 12,8 millones de pesos colombianos, por lo que el costo de todos los pacientes con enfermedad cardiovascular es hasta de 13,2 billones de pesos colombianos, excede cerca del 50% de los costos generados por un paciente oncológico (5) (7).

En Colombia, en relación con el promedio de vida, asociado a factores sociales, epidemiológicos y demográficos se ha evidenciado un cambio en la pirámide poblacional,

incrementando la población adulta mayor, lo que conlleva a mayor población con enfermedades cardiovasculares, de origen multifactorial, generando morbilidad y discapacidad por la carga de la enfermedad. Lo anterior lleva a la elevación en los costos de salud y de vida para el paciente y su entorno. Para esta población, según su afiliación al sistema de seguridad social se deberá incluir medidas de detección temprana, valoraciones clínicas y paraclínicas, gestión en la entrega de medicamentos para afrontar la atención en salud (7) (8). Las enfermedades cardiovasculares al ser enfermedades de alto costo, en cuanto al acceso de medicamentos esenciales como por ejemplo los anticoagulantes, el sistema de seguridad social se enfrenta a dos problemáticas, la primera es el suministro de los mismos por parte de las entidades responsables, y segundo los posibles cambios en los precios y la calidad por protección de las patentes, esta situación tiene una brecha significativa entre las entidades públicas y privadas, en la mayoría de los casos, la demora en la entrega de medicamentos retrasa el inicio de los mismos por parte de los pacientes, generando así aún más complicaciones que luego se resumen en disminución de calidad de vida, por lo que representa un problema de salud pública (7).

Teniendo en cuenta que, dependiendo de cada plan de salud, contributivo o subsidiado se tienen así diferentes beneficios. En el caso del régimen subsidiado cuenta con solo el 50% de los beneficios en comparación con el contributivo, lo que influye significativamente en la calidad y premura en la atención del paciente debido a que se tienen múltiples barreras de acceso, adicionalmente, debido a la complejidad del diagnóstico que requiere avances tecnológicos, la demora en la instauración del tratamiento, genera una reducción en recuperación afectando a la población económicamente activa, esto exige recursos económicos y sociales aún mayores debido a la progresión de las enfermedades generando complicaciones macrovasculares (6) (7) (8).

Por lo anterior, se ha evidenciado una importancia significativa en identificar los factores de riesgo clínicos y sociodemográficos relacionados, así como el manejo de la anticoagulación implica grandes retos principalmente para la población colombiana ya que la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones europeas o estadounidenses en las que sus determinantes sociales varían, lo que llevaría a implementar estrategias de prevención y promoción y así reducir en el tiempo dicha carga social y económica para el paciente, los cuidadores, y el sistema de prestación del servicio de salud.

Mediante este estudio de prevalencia analítica se analizará la base de datos de Excel de clínica de anticoagulación de un hospital de tercer nivel, en donde se tomará a la

población de estudio que serán pacientes que presenten sangrado posterior al inicio de manejo anticoagulante con cumarínico. A partir de ellos se estimará la prevalencia y los factores de riesgo asociados en un mismo momento, puesto que el propósito es identificar los factores de riesgo de los pacientes con reemplazo valvular mecánico que hayan tenido cualquier tipo de sangrado con el fin de promover acciones de prevención mediante una investigación, en el que se plantea un riesgo ético mínimo así como un alto beneficio para los pacientes en cuestión.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de sangrado posterior al inicio de warfarina y los factores asociados en pacientes con reemplazo valvular mecánico en el Hospital Santa Clara de Bogotá entre los años 2018 a 2023?

2. MARCO TEÓRICO

2.1 INTRODUCCIÓN

La anticoagulación está indicada en una amplia gama de entornos clínicos, existen diversos tipos de medicamentos como son los antagonistas de vitamina K, los cuales son la principal opción anticoagulante para el manejo de pacientes con válvulas cardíacas protésicas biológicas o mecánicas. El anticoagulante se deberá elegir dependiendo del contexto social del paciente, sus comorbilidades y la indicación inicial del uso del mismo (8).

Los antagonistas de vitamina K fueron el principal tratamiento anticoagulante oral durante mucho tiempo hasta la llegada de los anticoagulantes orales directos (DOAC), sin embargo, a pesar de los desafíos en el manejo de la anticoagulación y la creciente disponibilidad de los DOAC, los AVK siguen siendo una clase importante de anticoagulantes (9). El uso de este medicamento implica la optimización de la dosis según las características ideales del paciente, las interacciones farmacológicas concomitantes y las comorbilidades, asociado a una estrecha monitorización del INR con el fin de proporcionar una anticoagulación eficaz para la prevención o el tratamiento de eventos tromboembólicos y al mismo tiempo minimizar el riesgo de hemorragia (10).

Para el inicio del manejo con AVK se debe realizar una evaluación del paciente, inicialmente una historia clínica completa, indagar a cerca de antecedentes de sangrado que pueden indicar la necesidad de una dosis inicial más baja de AVK y una monitorización cuidadosa para detectar signos y síntomas de sangrado, así como también revisar las comorbilidades, entre ellas la disfunción hepática, puesto que los pacientes con hepatopatía pueden presentar un INR elevado al inicio del estudio que puede no reflejar el grado real de la anticoagulación, estados hipermetabólicos como el hipertiroidismo y trastornos nutricionales o gastrointestinales (11). También se deberá investigar a profundidad acerca de los medicamentos que usa concomitantemente, especialmente los pacientes que usan agentes antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos, dado que aumentan el riesgo de hemorragia y los inhibidores e inductores del sistema del citocromo P450 que afecta el metabolismo de los AVK, sin embargo estos agentes antiplaquetarios se pueden usar en situaciones en las que el beneficio supera al riesgo de sangrado como pacientes con válvulas mecánicas, síndrome coronario agudo o stents coronario; se deberá revisar la ingesta de suplementos nutricionales y productos

herbales que afecten la anticoagulación. Al iniciar este medicamento se deberá tomar pruebas de tiempos de coagulación, hemograma, función renal, función hepática y prueba de embarazo (10).

2.2 REEMPLAZO VALVULAR MECÁNICO

Los cambios valvulares mecánicos se realizan en casos de falla de las válvulas cardíacas nativas para poder restaurar la función cardíaca normal y prevenir complicaciones a largo plazo, sin embargo, el cambio valvular requiere de un manejo anticoagulante permanente para disminuir complicaciones tempranas y tardías, lo cual repercute en la calidad de vida del paciente (9). A diferencia de las válvulas cardíacas mecánicas más antiguas, el nuevo diseño de las válvulas presentan muy baja trombogenicidad, lo cual ha reducido notablemente la tasa de trombosis valvular y eventos de tromboembolismo (9).

Entre las valvulopatías se encuentra la estenosis mitral, la cual es una enfermedad común que causa una morbilidad sustancial en todo el mundo, esta patología se presenta 2 a 3 veces más en mujeres, es mayor en países de bajos ingresos, en su mayoría en pacientes más jóvenes con prolapso válvula y en países de altos ingresos en pacientes mayores con múltiples comorbilidades, existen algunos factores de riesgo que predisponen al desarrollo de esta enfermedad como son el sexo femenino, edad avanzada, diabetes, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad renal crónica en etapa terminal (9) (12). Los pacientes con estenosis mitral requieren de una intervención terapéutica como el reemplazo valvular mitral, esta se recomienda en pacientes con estenosis mitral reumática severa que son muy sintomáticos con una clase funcional NYHA III-IV, edema pulmonar, hemoptisis, fibrilación auricular, émbolos sistémicos recurrentes o insuficiencia ventricular derecha con un área de la válvula mitral de menos de 1.5 cm medida por Doppler (13). El tratamiento anticoagulante va a ser establecido de por vida en la mayoría de los pacientes, y la indicación puntual es warfarina, alcanzando un objetivo de 2.5 a 3.5 en el INR (12).

Por otra parte se encuentra la estenosis aórtica, en quienes se puede ver afectado en la primera infancia o la adolescencia con la estenosis aórtica congénita (unicúspide, bicúspide) que posteriormente progresará a la estenosis de la válvula, así como la

esclerosis de la válvula aórtica de tres valvas y la estenosis calcificada que suelen ocurrir en pacientes > de 60 años, se realiza el reemplazo valvular aórtico en pacientes con estenosis o insuficiencia aórtica severa en caso de que el paciente sea sintomático, que sea asintomático pero con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50% y asintomático que haya sido sometido a cirugía cardíaca por otras indicaciones (12). Este reemplazo también tiene una alta prevalencia de trombosis, por lo que se debe anticoagular con warfarina posterior a una válvula mecánica, manteniendo unos niveles de INR entre 2 a 3 (9). Estos objetivos propuestos deben ser logrados por el médico clínico, puesto que conlleva a reducción significativa de los eventos trombóticos que pueden suceder de forma inmediata posterior al acto quirúrgico, disminuyendo la presentación de complicaciones a 1.8 casos por cada 100 personas cada año, por otro lado están los pacientes no tratados con terapia anticoagulante que presentaron 8.6 casos por cada 100 personas por año (12) (13).

La elección de la válvula es importante para el establecimiento de la anticoagulación, las cuales incluyen prótesis biológicas y mecánicas, la elección de esta se determina evaluando el riesgo beneficio de hemorragia relacionada con los anticoagulantes y el riesgo tromboembólico de la válvula mecánica o el deterioro estructural de la válvula biológica y el riesgo de reparación (10). Generalmente se prefiere una válvula mecánica en paciente que no tenga contraindicaciones para la terapia anticoagulante a largo plazo, o aquellos con riesgo de deterioro estructural acelerado de la válvula como pacientes < 40 años, hipertiroidismo o hemodiálisis) sin embargo se prefiere una válvula bioprotésica en paciente que tiene una esperanza de vida más corta, pacientes con mayor hemorrágica tener una operación por trombosis de la válvula mecánica a pesar de un buen control de la anticoagulación a largo plazo (11) (14) (15).

En cuanto al manejo posoperatorio de un reemplazo valvular mecánico, se requiere de anticoagulación de por vida con un antagonista de vitamina K y una monitorización estricta del INR, este índice se objetiviza en el tipo de reemplazo valvular y los riesgo de tromboembolismo de cada paciente, para pacientes con válvula aórtica o mitral bioprotésica se considera aspirina 75-100 mg/día y anticoagulación con AVK para alcanzar un objetivo de INR de 2.0 a 3.0 durante 3 meses y posterior a ello suspender (14) (15).

2.3 ESCALAS DE RIESGO DE SANGRADO

Una vez iniciado el tratamiento anticoagulante, es necesario evaluar el riesgo hemorrágico, teniendo en cuenta que los factores de riesgo no modificables o parcialmente modificables son importantes desencadenantes de las complicaciones hemorrágicas que actúan concomitantemente con los factores de riesgo modificables (9).

Dentro de los factores de riesgo hemorrágico en los pacientes que usan anticoagulantes orales se encuentran los factores NO modificables como edad > 65 años, que el paciente haya cursado con sangrado mayor previo, antecedente de insuficiencia renal grave (diálisis o trasplante renal), disfunción hepática grave (cirrosis), diagnóstico de malignidad, factores genéticos (por ejemplo polimorfismo del CYP 2C9) Ictus previo, enfermedad de vasos pequeños, diabetes mellitus y deterioro cognitivo/demencia (9) (16). Los factores potencialmente modificables son aquellos que se pueden o no ser revertidos mediante el tratamiento dirigido como es la fragilidad extrema más riesgo excesivo de caídas, anemia, recuento o función plaquetaria reducida, insuficiencia renal con Clcr < 60 ml/min y estrategia de tratamiento con AVK (9) (12) (14). En cuanto a los factores de riesgo modificables las variables son hipertensión/pas elevada, tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios y AINES, ingesta excesiva de alcohol, falta de adherencia a los anticoagulantes, profesiones o aficiones de riesgo, tratamiento puente con heparina (9).

Los pacientes con reemplazo valvular tienen un mayor riesgo de sangrado y complicaciones hemorrágicas que oscilan entre el 10 % y el 16 %, con una tasa de mortalidad del 10 % y el 12 %, porque tienen INR objetivo más altos que los pacientes con fibrilación auricular (17). La incidencia de complicaciones hemorrágicas entre los asiáticos es mayor que la de las complicaciones trombóticas, más del doble que entre los afroamericanos y los latinoamericanos y más de 4 veces mayor que entre los caucásicos (18). Además, el tiempo prolongado de protrombina (PT) en pacientes de edad avanzada que toman warfarina se asocia con un aumento de 2 veces en la incidencia de complicaciones hemorrágicas, lo que afecta a las tasas de mortalidad y morbilidad y a la calidad de vida (19).

Se han identificado factores de riesgo para determinar la propensión de los pacientes a tener episodios de sangrado mediante diferentes herramientas, una variable importante a tener en cuenta es la estabilidad del INR, el cual se ve afectado por diversos factores como son la edad, la raza, la dieta, la comorbilidad, los medicamentos concomitantes, el alcohol, la vitamina K y los genes de *CYP2C9* o *VKORC1* involucrados en el metabolismo (20). En particular, los alimentos están asociados con verduras verdes, y las interacciones

medicamentosas como el uso de acetaminofén, amiodarona, ibuprofeno, cefalosporina, esteroides, estrógeno y rifampicina (20).

Algunas de las herramientas de clasificación para evaluar riesgo de sangrado incluye HEMORR2HAGES se usa para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular, en cuanto a la escala HAS-BLED se obtuvieron resultados a partir de la evaluación de 3978 pacientes anticoagulados por fibrilación auricular, este sistema ayuda a medir el riesgo de hemorragia importante a un año, definiéndolo como una localización intracraneal o con un descenso de Hb de más de 2 gr/dl o la necesidad de transfusión con las variables de hipertensión y finalmente ATRIA evaluar anticoagulación y factores de riesgo de la fibrilación auricular (21).

La escala HAS-BLED mide ciertos factores de riesgo clínicos como: hipertensión no controlada PAS > 160 mmhg, función renal o hepática anómala (diálisis, trasplante, creatinina sérica > 200 mmol/l, cirrosis, bilirrubina >2 veces el LSN, AST/ALT/ALP > 3 veces el LSN), Ictus (ictus isquémico o hemorrágico previo, antecedente o predisposición al sangrado (hemorragia mayor previa o anemia o trombocitopenia grave), INR lábil (TRT < 60% en pacientes que toman AVK) Pacientes mayores (edad > 65 años o fragilidad extrema), consumo de drogas o ingesta excesiva de alcohol (uso concomitante de antiagregante plaquetario y AINE; consumo semanal de alcohol excesivo) la cual confiere 1 punto a cada uno de los ítems para un total de 9 puntos en el cual se mide riesgo bajo (0-2 puntos) riesgo alto (>3 puntos), es importante resaltar que una puntuación alta de riesgo hemorrágico no confiere contraindicación para la anticoagulación oral, ya que el beneficio clínico del tratamiento es incluso mayor en esta población de pacientes, sin embargo la evaluación de los riesgos hemorrágicos proporciona información útil para el tratamiento de los pacientes, centrándose en los factores de riesgo modificables y una vez identificados los pacientes con un factor de riesgo hemorrágico alto deberán asistir antes y con más frecuencia a la revisión médica (12).

La escala ATRIA incluye los siguientes factores edad \geq 85 años, 75-84 años, 65-74 años, <65, sexo (hombre y mujer), antecedente o no de diabetes mellitus, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca con una FEVI < 45%, así cómo proteinuria y enfermedad renal crónica con TFG < 45 ml/min, esto le confiere puntos según el paciente haya o no presentado evento isquémico, en caso de que se clasifique en presencia de evento isquémico tiene un total de 12 puntos y si no tuvo evento isquémico tiene un total de 15 puntos (22).

Es necesario comprobar la capacidad predictiva de las escalas de estratificación de riesgo en la población donde se aplica, esto con el fin de obtener la mejor estimación

posible. El valor de los scores de estimación de riesgo es de gran utilidad clínica, en el caso de enfermedades cardiovasculares como la FA, sirven en la práctica médica con el fin de dirigir la terapia anticoagulante adecuada para cada paciente (23). Además de su valor pronóstico incremental, el uso de los scores en los pacientes con FA, aunque a expensas de elevar el riesgo hemorrágico. Resulta crucial valorar el riesgo individual a la hora de tomar la decisión de iniciar el tratamiento y cómo estos se relacionan (23). Por ende, el uso de escalas de riesgo nos ayuda a medir y clasificar según los criterios clínicos a cada paciente de manera individual.

El tratamiento anticoagulante disminuye el riesgo de fenómenos embólicos y la mortalidad de los pacientes con FA, aunque a expensas de elevar el riesgo hemorrágico. Por todo ello resulta crucial valorar el riesgo individual a la hora de tomar la decisión de iniciar un tratamiento anticoagulante. Para ello se dispone de varias escalas de riesgo trombótico y hemorrágico que pueden ayudar en la práctica clínica (24). Algunas recomendaciones de las guías de práctica clínica según el riesgo hemorrágico como ESC del 2016 es evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes tratados con anticoagulantes orales, para identificar los factores de riesgo de hemorragia mayor modificables, en caso de la guía AHA/ACC 2014 Se recomienda reevaluar periódicamente la necesidad y el tipo de tratamiento antitrombótico, evaluando los riesgos trombótico y hemorrágico y la guía NICE recomienda la utilización del esquema HAS-BLED para evaluar el riesgo hemorrágico de los pacientes que inician o toman anticoagulantes (23). Es necesario monitorizar y realizar una modificación frecuente de: Hipertensión incontrolada Labilidad del INR (23) (24).

En este estudio se tomará la definición de sangrado de la ISTH (international Society on Thrombosis and Haemostasis) en el que se proporciona una interpretación para hemorragia grave en la evaluación de agentes anticoagulantes, antiplaquetarios y fibrinolíticos para el tratamiento de diversas enfermedades tromboembólicas o para la profilaxis a largo plazo como puede ser en los pacientes con prótesis valvulares cardíacas y fibrilación auricular, entre otras (25).

En el contexto de sangrado mayor, la hemorragia grave se debe objetivar, de manera que un sangrado que provoca la muerte, pone en peligro la vida, causa secuelas crónicas o consume importantes recursos sanitarios se enmarca en esta definición, por lo que los criterios de sangrado mayor en pacientes no quirúrgicos incluye: 1. sangrado fatal 2. sangrado sintomático en una área u órgano crítico como: intracraneal, intraespinal, intraoral, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental y 3. sangrado que causa una caída del nivel de hemoglobina de 20 g L

(1.24 mmol L) o más, o que conlleve a una transfusión de dos o más unidades de glóbulos rojos (20) (26).

Por otra parte, se encuentra el sangrado no mayor clínicamente relevante en paciente no quirúrgico, que incluye un espectro más amplio, lo cuales no amenazan directamente la vida pero puede influir en la percepción de una disminución de la calidad de vida del paciente y puede ser catalogado como sangrado menor los cuales son: 1. cualquier signo o síntoma de hemorragia que cumpla alguno de los siguientes criterios : A. que requiere la intervención médica de un profesional de la salud B. que lo conduce a la hospitalización o a un aumento en el nivel de la atención C. que requiera una valoración en consulta externa o requiera del ingreso a urgencias (25).

3. HIPÓTESIS

Ho: No existe asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos, y la prevalencia de sangrado en pacientes con reemplazo valvular mecánico en manejo con Warfarina.

Ha: Existe asociación entre los factores sociodemográficos y clínicos, y la prevalencia de sangrado en pacientes con reemplazo valvular mecánico en manejo con Warfarina.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar la prevalencia de sangrado y factores asociados en pacientes anticoagulados con warfarina con antecedente de reemplazo valvular mecánico en el Hospital Santa Clara de Bogotá entre los años 2018 a 2023

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar la población de estudio en función de las variables socio demográficas y clínicas.
- Estimar la prevalencia de sangrado posterior al inicio de warfarina en pacientes con antecedente de reemplazo valvular mecánico.
- Evaluar relación entre el sangrado y los factores clínicos y demográficos en pacientes anticoagulados con reemplazo valvular mecánico.

5. METODOLOGÍA

5.1 ENFOQUE METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de enfoque cuantitativo dado que estimará la prevalencia y se evaluará la asociación de ésta con los factores sociodemográficos y clínicos.

5.2 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional analítico de corte transversal analizado tipo caso y control, con base a la población de estudio serán casos aquellos pacientes que presenten sangrado y controles quienes no. A partir de ellos se estimará la prevalencia y los factores de riesgo asociados en el rango de tiempo estipulado.

5.3 POBLACIÓN

La población de referencia son aquellos pacientes que se encuentran en seguimiento por clínica de anticoagulación, del hospital Santa Clara de Bogotá.

La población elegible y accesible es la población adulta, mayor de 18 años de edad que asiste a consulta ambulatoria, en seguimiento por clínica de anticoagulación en hospital Santa Clara, Bogotá Colombia entre los años 2018 hasta 2023.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de reemplazo valvular mecánico (aórtico y mitral)
- Pacientes en manejo con warfarina
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron tratamiento en hospital de tercer nivel entre 2018 y 2023

Criterios de exclusión:

- Paciente en manejo con anticoagulantes orales directos
- Pacientes con trombo coronario, embolias sépticas, embolias relacionadas a vegetaciones o endocarditis se excluyen de este estudio
- Aquellos pacientes con contraindicación para anticoagulación por otras condiciones diferentes a cardiovascular.

5.4 DISEÑO MUESTRAL

Con base en el módulo de statcalc del software de Epiinfo se estimó el tamaño de muestra para estudios de corte transversal analítico con una relación de 10 personas que no sangran por cada una de las que sangra. Se tomaron como referencia datos de factores asociados como la ERC con una tasa de filtración glomerular menor a 30 (10 veces más de probabilidad de sangrado), la edad, obesidad y enfermedad hepática (10) (12). De esta forma con un poder del 80% y un nivel de confianza del 95% se estima una muestra de 138.

5.5 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

5.5.1 Diagrama de variables

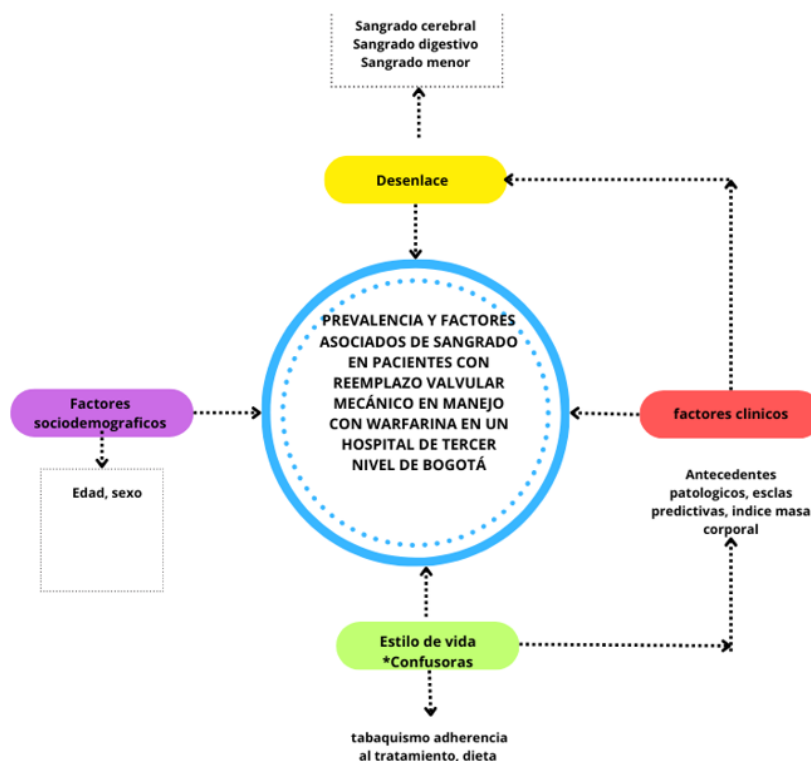


Figura 1. Diagrama de las variables de estudio

5.5.2 Tabla de variables

Ver anexo 1

5.6 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

5.6.1 Fuentes de información

Secundaria: se realizará revisión de historias clínicas y de la base de datos en formato Excel de la clínica de anticoagulación en un Hospital Santa Clara de Bogotá

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Para garantizar una recolección de datos sistemática y completa, se diseña una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel en un archivo plano en el que se incluye el registro y gestión de variables. La base de datos se estructura en diversas secciones, enfocada en variables sociodemográficas, estilo de vida y comorbilidades. Las variables se agrupan de la siguiente forma:

1. Factores sociodemográficos: en la cual se incluye edad y sexo del paciente.
2. Factores clínicos:
 - a. Antecedentes patológicos: este estudio se concentra en patologías como enfermedad renal crónica con una tasa de filtración glomerular <30 ml/min, enfermedad hepática con clasificación CHILD PUGH B y C, fibrilación auricular y cáncer en las cuales se ha reportado mayor riesgo de sangrado
 - b. Índice de masa corporal: puesto que la obesidad con IMC mayor a 40 kg/m² y menor a 18 kg/m² se ha demostrado mayor riesgo de sangrado
 - c. Interacción medicamentosa: Dada la naturaleza del mecanismo de acción de la warfarina se debe tener en cuenta las comorbilidades y el manejo farmacológico, determinar qué medicamentos usados concomitantemente pueden aumentar el INR y pese el riesgo de sangrado
3. Estilo de vida: esta variable se cuantificó mediante la adherencia al tratamiento, el seguimiento de las indicaciones suministradas por el médico tratante cómo la hora de la toma, el cese de alcohol, tabaco y la disminución o regulación de alimentos

ricos en vitamina K, entre otras, lo que finalmente se refleja en el tiempo de rango terapéutico (TTR)

4. Factor desenlace: los episodios de sangrado en este estudio se definieron cómo sangrado mayor o cualquier sangrado que impacte en el estilo de vida.

5.6.3 Proceso de obtención de la información (qué, quién, cómo, cuándo)

Para la obtención de la información se realizará la revisión de historias clínicas y de bases de datos en el hospital de tercer nivel en Bogotá, con el fin de identificar los pacientes anticoagulados con reemplazo valvular y sus factores de riesgo asociados.

Instrumento: la información se recolecta sistemáticamente en un archivo plano de Excel que contiene las variables de estudio

5.7 CONTROL DE ERRORES Y SEGOS

Tabla 1. Tipo y control de sesgos

TIPO DE SESGO /POSIBILIDAD DE OCURRENCIA EN EL ESTUDIO	CONTROL
Sesgo de selección/ En el estudio se podrán estudiar únicamente los pacientes que acudieron a la subred en donde se realizará la investigación	Los hallazgos solo se podrán inferir a la población de estudio y a aquellas poblaciones similares
Sesgo de información Puede existir sesgo de información por 1) falta de datos en la historia clínica y por 2) error en alimentar el instrumento	1) Se incluirán únicamente las historias clínicas que contengan información completa de las variables: sociodemográficas, antecedentes patológicos y adherencia. Se reportará las que no pudieron ser incluidas

TIPO DE SESGO /POSIBILIDAD DE OCURRENCIA EN EL ESTUDIO	CONTROL
	2) Estandarización de criterios de inclusión y de registro de datos entre los investigadores
Sesgo de confusión/ El estilo de vida del paciente como adherencia al tratamiento dado que puede estar asociado a la variable de exposición (manejo con warfarina) cómo con la variable desenlace (sangrado)	Se hará análisis multivariado para controlar las variables de confusión.

5.8 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se llevó a cabo un análisis multivariado con el objetivo de identificar las asociaciones significativas entre las variables sociodemográficas, clínicas y de estilo de vida evaluadas en los pacientes. Este enfoque permitió controlar posibles factores de confusión y destacar relaciones relevantes que no serían evidentes mediante análisis univariados. Se utilizaron métodos estadísticos robustos, tales como regresión logística y análisis de contingencia, para garantizar la precisión y la validez de los resultados. Los procedimientos detallados, incluyendo los criterios de inclusión de variables y las técnicas específicas empleadas para el procesamiento y análisis de los datos, se encuentran documentados en el Anexo 2.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para el control de riesgo en la afectación del buen nombre profesional o de la institución se limitó la mención del hospital y solo se adjunta el nombre de subred centro oriente E.S.E en búsqueda de la protección de la identidad de la institución. En cuanto a la pérdida de la información se busca mitigar este riesgo mediante la protección de datos, generando una herramienta de recolección en la que solo tienen acceso los investigadores y se protegerá con contraseña el archivo que contiene la información del nombre, documento del paciente y código asignado. De esta forma la base de datos con información del estudio tendrá como identificador del paciente el código asignado.

El presente estudio al ser un estudio de tipo observacional analítico de corte transversal retrospectivo busca prevalecer los cuatro principios bioéticos mediante respeto a la información obtenida y dignidad de los participantes, la generación de nuevo conocimiento pretende generar estrategias de promoción y prevención proveyendo beneficios a los pacientes. Se tendrá en cuenta un análisis ético desde los criterios bioéticos de Ezekiel Emanuel; en busca de una aplicación de cada requisito en orden de una operacionalización adecuada, un valor tanto científico como social, al analizar factores sociodemográficos de una población en seguimiento con manejo anticoagulante, selección equitativa de sujetos que cumplen con cada requisito de recolección estipulada en el estudio (27).

Durante las etapas del estudio es importante evaluar cada una de ellas para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad, según la declaración de Helsinki durante este estudio se promueve y se asegura el respeto a la salud y los derechos de los pacientes (27). Asimismo, no se requiere consentimiento informado debido a la recolección retrospectiva de datos mediante la historia clínica. Según el artículo 11 de la resolución 839 de 2017, se garantizará la protección de datos personales de los sujetos de estudio mediante la codificación, disociada, reversible y la base de datos utilizada (28). Cada parte del proceso de realización del estudio será evaluado de forma independiente por evaluadores científicos y/o comités evaluativos.

Basados en la resolución 8430 de 1993 (29), se considera una investigación sin riesgo; de acuerdo al Artículo 8 se protegerá la privacidad, intimidad, identidad, datos sensibles y confidenciales de la muestra de estudio, no se realizarán intervenciones que puedan afectar variables clínicas, biológicas, fisiológicas o sociales de los individuos velando por preservar el principio de no maleficencia. La recolección de información mediante fuentes secundarias, revisión de historias clínicas y base de datos, se velará por la codificación de datos sensibles, así como limitación en el acceso de la información, únicamente para los investigadores y tutores del estudio. Adicionalmente este estudio no tiene conflictos de interés.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Subred Centro Oriente E.S.E, según la comunicación oficial emitida (Anexo 5.)

De acuerdo con la tipología documental de Min Ciencias los productos serán socializados al interior de la institución y se elaborará un artículo para ser sometido a revista indexada.

7. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron en total 186 pacientes con reemplazo valvular mecánico, recolectados en la base de datos de historias clínicas del Hospital Santa Clara de Bogotá, entre los años 2018 y 2023. Se verificó que las variables cuantitativas siguieran una distribución normal mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Kolmogorov-Smirnov.

Las características sociodemográficas de los pacientes con reemplazo valvular mecánico se distribuyeron de la siguiente forma. La edad promedio de los pacientes fue de 57,8 años (Desviación estándar +/- 12,7 años), la proporción de mujeres fue del 45,6%. En cuanto a los antecedentes clínicos, se observó que el 19,7% de los pacientes tenía antecedente de fibrilación auricular, con una puntuación de HAS BLED de 2 puntos del 20,3% y HAS BLED 3 puntos del 79,6%. Asimismo, el 3,85% reportó enfermedad renal crónica, el 3,3% tiene algún antecedente de cáncer y un paciente tenía antecedente de hepatopatía crónica (Tabla 1).

Con relación a la adherencia a la alimentación, el 77,4% de los pacientes cumplió con las recomendaciones dietéticas. El consumo de cigarrillos persiste en el 18,1% de los pacientes, mientras que el 11,5% tenía antecedente de consumo de alcohol.

Con respecto al tipo de reemplazo valvular, la categoría más representativa fue la válvula mecánica aórtica 54,4%, seguida de reemplazo de la válvula mitral 37,6%, reemplazo combinado aórtica y mitral 8,24% (Tabla 1).

Los pacientes en tratamiento con warfarina que alcanzaron un TTR mayor del 60% presentaron una menor incidencia de sangrado (41%) en comparación con aquellos que presentaron sangrado, quienes mostraron un TTR mayor del 60% en un 58,9%. Por otro lado, el promedio de TTR menor del 60% fue más alto en el grupo de pacientes con sangrado (69,5%), en comparación con los que no sangraron (40,4%). Asimismo, el 88% de los pacientes tenía una tasa de filtración glomerular (TFG) mayor a 30 ml/min/m² con un promedio de TFG de 82.9 ml/min/m². Dentro de las variables clínicas también se encuentra el índice de masa corporal (IMC) con un promedio de 26 kg/m² (Desviación estándar +/- 0,4 kg/m²). La adherencia al manejo farmacológico se reportó en un 76%, y el consumo de alcohol y cigarrillo se mantuvo en niveles 11,5% y 18,1% respectivamente. La interacción medicamentosa fue más frecuente en pacientes que no presentaron sangrado (36,1%) en comparación con aquellos que sí sangraron (0,7%) (ver Tabla 1) Ninguno de estos resultados tuvieron una diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0.05$.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con reemplazo valvular mecánico

Variables	Pacientes sin sangrado (n=129)	Pacientes con sangrado (n=47)	p
Edad (Ds)	56,6(1,15)	60,5(1,76)	0,083
Sexo Femenino (%)	57 (44,1)	23(48,9)	0,576
Tipo de reemplazo valvular (%)			0,193
Válvula Aórtica	71(55,0)	26(55,3)	
Válvula Mitral	45(34,8)	20(42,5)	
Válvula aórtica y mitral	13(10)	1(2,1)	
Antecedentes			
Fibrilación auricular	21(16,8)	11(23,4)	0,278
Enfermedad renal crónica	3(2,33)	4(8,51)	0,063
Antecedente de cáncer	46(97,8)	1(2,1)	0,572
Antecedente de enfermedad hepática	1(0,78)	-	-
Tasa de filtración Glomerular			
TFG menor de 30 ml/min/m ²	3(2,5)	4(9,0)	
TFG mayor de 30 ml/min/m ²	115(97,4)	40(90,9)	0,068
Promedio de TFG(Ds)	87,4(2,0)	78,4(3,8)	
Índice de masa corporal IMC Kg/m ²	25,8(0,37)	26(0,76)	
Interacción medicamentosa	37(0,7)	17(36,1)	0,341
Adherencia al manejo farmacológico	98(75,9)	37(78,7)	
No adherencia al manejo farmacológico	31(24)	9(19,1)	0,208
Adherente a la alimentación	101(78,2)	37(78,7)	
No adherente a la alimentación	28(21,7)	10(21,2)	0,951
Consumo de alcohol (%)	15(11,6)	6(12,7)	0,837
Consumo de cigarrillo (%)	22(17,0)	10(21,2)	0,521
TTR > 60%(%)	53(41,0)	76(58,9)	
TTR < 60% (%)	19(40,4)	28(59,5)	0,937

En la cohorte de seguimiento, el 10,4% de los pacientes presentó sangrado mayor, mientras que el 15,3% experimentó sangrado menor (Tabla 2).

Tabla 2. Características de sangrado de los pacientes anticoagulados con reemplazo valvular mecánico.

Variable	Episodio de sangrado
Sangrado Mayor (%)	19(10,4)
Sangrado menor (%)	28(15,3)

El análisis de regresión logística no mostró asociaciones significativas entre los eventos de sangrado y las variables clínicas como edad (OR: 1,0; IC 95%: 0,99;1,05), sexo femenino (OR: 1,2; IC 95%: 0,61;2,36); o tipo de reemplazo valvular aórtica (OR; 1,2; IC 95%: 0,6;2,3), mitral (OR:0,2;IC 95%: 0,02;1,68). Asimismo, no se encontraron asociaciones significativas con antecedentes de fibrilación auricular (OR: 1,5; IC 95%: 0,69;2,36), enfermedad renal crónica (OR: 3,9; IC 95%: 0,84;18,1), y antecedente de cáncer (OR: 0,5; IC 95%: 0,06;4,73). (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis crudo y ajustado entre los pacientes anticoagulados con reemplazo valvular mecánico y episodio de sangrado.

Variable	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Edad (Ds)	1,02	0,99;1,05	1,02	0,99;1,05
Sexo Femenino (%)	1,21	0,61;2,36	1,37	0,63;2,95
Tipo de reemplazo valvular (%)				
Válvula Aórtica	1,21	0,60;2,42	1,39	0,61;3,18
Válvula Mitral	0,21	0,02;1,68	0,11	0,11;1,26
Antecedentes				
Fibrilación auricular	1,57	0,69;3,57	1,3	0,47;3,59

Variable	OR crudo	IC 95%	OR ajustado	IC 95%
Enfermedad renal crónica	3,9	0,84;18,1	6,85	0,911;51,64
Antecedente de cáncer	0,53	0,06;4,73	0,49	0,33;7,39
Antecedente de enfermedad hepática	-	-	-	-
Tasa de filtración Glomerular				
TFG menor de 30 ml/min/m ²	2,76	0,37;20,2	2,56	0,22;29,59
Índice de masa corporal IMC Kg/m ²	0,98	0,91;1,06	0,98	0,91;1,06
TTR < 60% (%)	-	-	-	-
Interacción medicamentosa	1,40	0,69;2,85		
No adherencia farmacológico	1,04	0,85;1,28	0,97	0,743;1,27
No adherente a la alimentación	1,02	0,45;2,31	0,79	0,26;2,37
Consumo de alcohol	1,05	0,63;1,74	1,15	0,58;2,27
Consumo de cigarrillo	1,09	0,82;1,44	1,23	0,87;1,72

8. DISCUSIÓN

Los hallazgos del presente estudio sugieren que, a pesar de las complicaciones asociadas al uso de anticoagulantes, en este caso la warfarina, como los episodios de sangrado, las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con reemplazo valvular mecánico no mostraron asociaciones significativas con la ocurrencia de estos eventos. Esto podría indicar un seguimiento adecuado por parte de la clínica de anticoagulación del Hospital Santa Clara en los pacientes tratados con warfarina, ya que se lograron metas de TTR superiores al 60 %, lo que resultó en un riesgo mínimo de sangrado. Este rango es comparable a los hallazgos de estudios locales, como el seguimiento poblacional realizado en la clínica de anticoagulación de la Fundación Santafé de Bogotá en 2021, que reportó un TTR superior al 53% (30). Sin embargo, el presente estudio reportó un TTR menor en comparación con datos clínicos de anticoagulación en España e Italia, donde se evidenciaron TTR de 64.9% y 69.5%, respectivamente (30). Además, se identificó una asociación entre episodios de sangrado mayor y sangrado clínicamente relevante con enfermedad renal crónica. Por el contrario, una investigación en la Subred Centro Oriente de Bogotá, que evaluó a 75 pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica G4-5 que estaban anticoagulados, no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas (31). Esta discrepancia podría explicarse por el hecho de que la población de este estudio, además de tener enfermedad renal crónica, presenta reemplazo valvular, lo que sugiere un mayor compromiso clínico.

Por otra parte, se observó que el 10,4% de los pacientes con reemplazo valvular mecánico experimentó episodios de sangrado mayor, mientras que el 15,3% presentó sangrado menor, en la población analizada de este estudio, estas cifras son relevantes, ya que en el mundo, las enfermedades degenerativas del corazón van en aumento debido al envejecimiento poblacional, por ejemplo, en un estudio realizado con población asiática se analizaron factores asociados a eventos hemorrágicos como predictores de dichos eventos, se encontró que en adultos mayores, las interacciones farmacológicas y la condición física como estilo de vida tuvieron un efecto significativo sobre el episodio de sangrado, encontrando así un 23,7% con episodio de sangrado mayor (25). En la evidencia, se destacan varios factores que pueden influir en la prevalencia de eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados. En el presente estudio, no se encontraron asociaciones significativas entre sangrado y variables como la edad, el sexo, o el tipo de reemplazo valvular. Sin embargo, en la literatura se han encontrado factores de riesgo

como el antecedente de enfermedad renal crónica y la puntuación en la escala de HAS-BLED como predictores de sangrado (25).

Dentro de los hallazgos encontrados, el 3,85% de los pacientes presentó enfermedad renal crónica, lo que pudo haber contribuido en la prevalencia del sangrado de esta población.

Los resultados de este estudio aportan información valiosa sobre las características sociodemográficas y clínicas de pacientes con reemplazo valvular mecánico que tienen seguimiento en la clínica de anticoagulación del Hospital Santa Clara de Bogotá, así como sobre los eventos de sangrado asociados al tratamiento anticoagulante. Sin embargo, es importante considerar ciertas limitaciones que pueden afectar la interpretación de los presentes hallazgos. Este es un estudio observacional, con recolección de información retrospectiva, lo que limita la capacidad de establecer causalidad entre las variables analizadas y el evento desenlace que es el sangrado. La falta de un grupo control dificulta la comparación de los resultados. Adicionalmente, aunque se incluyó un tamaño de muestra significativo de pacientes, la subcategorización de aquellos que presentaron o no sangrado, redujo el tamaño de los grupos, lo que resultó en una posible limitación estadística de los análisis. La recolección de datos retrospectiva basada en historias clínicas pudo influir en los resultados de la adherencia a manejo farmacológico, dietario o el control de los factores de riesgo. Es importante tener en cuenta que los resultados de esta investigación son aplicables a esta única población dado el método de selección de esta. Aunque se realizó un análisis multivariado, pueden existir factores confusores no controlados que influyan en el desenlace que es el sangrado, como, por ejemplo, comorbilidades no registradas, interacciones medicamentosas no identificadas o variaciones en la técnica quirúrgica.

A pesar de las limitaciones del estudio, los hallazgos tienen importantes aplicaciones clínicas. En primer lugar, la optimización a la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico, como las recomendaciones dietarias, puede sugerir que el seguimiento médico continuo y las intervenciones educativas pueden ser muy efectivas. Esto refleja la importancia de implementar programas de educación para pacientes, que resultan en disminución del riesgo de complicaciones y se optimiza la adherencia. Dado que un porcentaje significativo de pacientes que sangraron tenían antecedente de enfermedad renal crónica, se considera esencial la vigilancia de la tasa de filtración glomerular, para así prevenir eventos adversos y ajustar el manejo anticoagulante si es pertinente. Por otra parte, la identificación de pacientes con mayor riesgo de sangrado, mediante las

escalas de predicción, debe priorizarse en la atención médica de estos pacientes. Aunque no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas en este estudio, el monitoreo continuo de factores sociodemográficos como la edad, o clínicos como el tipo de reemplazo valvular y los antecedentes patológicos, puede ser de gran utilidad en la práctica clínica para identificar factores que pueden estar asociados al riesgo de sangrar, por eso se considera pertinente personalizar el manejo para cada paciente.

En conclusión, este estudio ha proporcionado una visión de las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con reemplazo valvular mecánico, se encontró en su mayoría mujeres y una edad promedio de 57,8 años. Asimismo, la prevalencia de sangrado clínicamente significativo fue alta con un 25,7% durante el tiempo de seguimiento de los pacientes del estudio, esto indica una carga relevante de complicaciones hemorrágicas en esta población, lo que destaca la importancia de seguimiento estricto de estos pacientes. A pesar de que ninguna de las variables sociodemográficas y clínicas mostraron asociación estadísticamente significativa con el sangrado excepto la enfermedad renal crónica (ERC), se identificaron tendencias que sugieren que la edad, el tipo de reemplazo valvular y la comorbilidad podrían ser factores relevantes a considerar en la evaluación del riesgo de sangrado. Sin embargo, teniendo en cuenta el tamaño de muestra, el análisis retrospectivo, es importante continuar con futuros estudios que permitan profundizar en factores asociados a sangrado. La alta tasa de adherencia al manejo farmacológico (76%) y a la dieta (77,4%) sugiere que los pacientes son receptivos en cuanto a las recomendaciones del tratamiento, sin embargo, la carga por el consumo de alcohol y cigarrillo en esta población indican la necesidad de intervenciones adicionales en hábitos de vida saludables. Por lo tanto, este estudio resalta la importancia de las características sociodemográficas y clínicas en la predicción de posibles eventos adversos en pacientes con reemplazo valvular mecánico bajo tratamiento anticoagulante. Además, enfatiza la necesidad de enfoques multidisciplinarios para el manejo de esta población específica.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Migliaccio L, Testa S, Lodigiani C, et al. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol.* 15 de septiembre de 2018;267:68-73.
2. Jones, Hobbs, Taylor. Atria Fibrillation and stroke prevention: where we are and where we should be [Internet]. National Library of Medicine; 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6001982/>
3. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van Der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal Oral Anticoagulant Therapy in Patients with Mechanical Heart Valves. *N Engl J Med.* 6 de julio de 1995;333(1):11-7.
4. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. *Chest.* febrero de 2012;141(2):e576S-e600S.
5. Instituto Nacional de Salud. Boletín ONS observatorio nacional de salud [Internet]. 2013. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/Boletin-tecnico-1-ONS.pdf>
6. Solarte KG, Acosta FPB, Jiménez RR. Crónica custo doença intransferível: realidade colombiana. *Rev Cienc Salud.* 2016;14(01):103-14.
7. Organización Mundial de la Salud. La inversión en el control de las enfermedades no transmisibles genera importantes beneficios financieros y sanitarios [Internet]. OMS; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/16-05-2018-investing-in-noncommunicable-disease-control-generates-major-financial-and-health-gains>
8. Ministerio de la Protección Social. Encuesta Nacional de Salud [Internet]. 2007. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/ENCUESTA%20NACIONAL.pdf>
9. Lung B, Vahanian A. Epidemiology of valvular heart disease in the adult. *Nat Rev Cardiol.* marzo de 2011;8(3):162-72.
10. Prajwal Dhakal, Supratik Rayamajhi, Vijaya R Bahat. Reversal of Anticoagulation and Management of Bleeding in Patients on Anticoagulants. *Sage Journals* [Internet]. 26 de octubre de 2016; Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1076029616675970>
11. Dawn Jinnette, Qaseem Amir, Oettgen Peter. Prosthetic Heart Valve Dysfunction. *DynaMed* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.dynamed.com.ez.urosario.edu.co/condition/prosthetic-heart-valve-dysfunction>
12. Nelson Sue, Whitsel Laurie. Projections of Cardiovascular Disease Prevalence and Costs: 2015–2035 [Internet]. American Heart Association; 2016. Disponible en: <https://www.heart.org/-/media/Files/Get-Involved/Advocacy/Burden-Report-Technical-Report.pdf>

13. Al-Taweel A, Almahmoud MF, Khairandish Y, Ahmad M. Degenerative mitral valve stenosis: Diagnosis and management. *Echocardiography*. octubre de 2019;36(10):1901-9.
14. W C, Qaseem, A., B. Aird. Vitamin K Antagonist Management. *DynaMed* [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www-dynamed-com.ez.urosario.edu.co/drug-review/vitamin-k-antagonist-management#BACKGROUND>
15. Dawn J, Zbigniew F, Oettgen P, Alkhouli M. Mitral Regurgitation. *DynaMed* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www-dynamed-com.ez.urosario.edu.co/condition/mitral-regurgitation>
16. Aird W. Anticoagulation Overview. *DynaMed* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www-dynamed-com.ez.urosario.edu.co/drug-review/anticoagulation-overview>
17. Hoffmann M, Zimmermann M, Meyer R, Laubert T, Begum N, Keck T, et al. Spontaneous and non-spontaneous bleeding complications in patients with oral vitamin K antagonist therapy. *Langenbecks Arch Surg*. enero de 2014;399(1):99-107.
18. Shen AYJ, Yao JF, Brar SS, Jorgensen MB, Chen W. Racial/Ethnic Differences in the Risk of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. julio de 2007;50(4):309-15.
19. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major Hemorrhage and Tolerability of Warfarin in the First Year of Therapy Among Elderly Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 29 de mayo de 2007;115(21):2689-96.
20. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists. *Chest*. junio de 2008;133(6):160S-198S.
21. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. febrero de 1994;89(2):635-41.
22. Papageorgiou P, Qaseem A, Oettgen P, Chrispin J. Thromboembolic Prophylaxis in Atrial Fibrillation. *DynaMed* [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www-dynamed-com.ez.urosario.edu.co/management/thromboembolic-prophylaxis-in-atrial-fibrillation>
23. Fauchier L, Lecoq C, Ancedy Y, Stamboul K, Saint Etienne C, Ivanes F, et al. Evaluation of 5 Prognostic Scores for Prediction of Stroke, Thromboembolic and Coronary Events, All-Cause Mortality, and Major Adverse Cardiac Events in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Stenting. *Am J Cardiol*. septiembre de 2016;118(5):700-7.
24. Monroe VS, Kerensky RA, Rivera E, Smith KM, Pepine CJ. Pharmacologic plaque passivation for the reduction of recurrent cardiac events in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2003;41(4):S23-30.
25. Kim J, Jang I. Predictors of bleeding event among elderly patients with mechanical valve replacement using random forest model: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 14 de mayo de 2021;100(19):e25875.
26. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*. abril de 2013;35(3):312-9.
27. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191-4.
28. Ministerio de Salud. Resolucion numero 839 de 2017 [Internet]. Ministerio de Salud y Proteccion social; 2017. Disponible en:

https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%20No%20839%20de%202017.pdf

29. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993 [Internet]. Ministerio de Salud; Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/lists/bibliotecadigital/ride/de/dij/resolucion-8430-de-1993.pdf>

30. Laverde LP, Gómez SE, Montenegro AC, Lineros A, Wills B, Buitrago AF. Experiencia de una clínica de anticoagulación. Rev Colomb Cardiol. septiembre de 2015;22(5):224-30.

31. Uribe Barrada MC, Bustamante-Trespacios JM, Castro-Sánchez S, Arrieta-Bechara JC. Seguridad de los anticoagulantes orales en enfermedad renal crónica avanzada. Acta Médica Colomb [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 2 de noviembre de 2024];46(2). Disponible en: <http://www.actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1945>

10.ANEXOS

Anexo 1. Tabla de variables

Categoría	Variable	Definición	Naturalidad	Nivel de medición	Unidad de medida	Valores	clasificación por relación en el estudio
Factores sociodemográficos	Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento	Cuantitativa	Razón	No aplica	Edad en años cumplidos	variable independiente
	Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativo	Nominal	No aplica	0: Hombre 1: Mujer	variable independiente
Factores clínicos	Antecedentes patológicos	Diagnósticos clínicos del paciente	Cualitativo	Nominal	No aplica	0.Enfermedad renal crónica con TFG <30 ml/min CKD-EPI 1.Enfermedad hepática CHILD PUGH B y C 2. Fibrilación auricular 3. Cáncer 4. Ninguna	variable independiente
	Escalas predictivas de sangrado	Elemento de predicción de riesgo HAS BLED	Cuantitativo	Razón	No aplica	0. Riesgo bajo 1. Riesgo intermedio 2. Riesgo alto	variable independiente
	Índice masa corporal	relación peso talla del paciente	Cuantitativo	Nominal	Kg/m	0.Desnutrición : <18 1.Sobrepeso: >25	variable confusora

Categoría	Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Unidad de medida	Valores	clasificación por relación en el estudio
						2.Obesidad: > 30	
	Interacción medicamentosa	fármacos concomitantes que aumenten el INR	Cuantitativo	Ordinal	No aplica	0.No 1.Si	variable de confusión
Estilo de vida	adherencia al manejo	Adherencia al manejo farmacológico, alimentación, consumo de alcohol, cigarrillo	Cuantitativo	Ordinal	No aplica	0. No adherencia- no consumo 1. Adherencia a alimentación 2. Consumo alcohol 3. Consumo cigarrillo 4. Adherencia a manejo farmacológico	variable independiente
Tiempo de rango terapéutico	terapia óptima y subóptima mediante TTR	valor de tiempo de rango terapéutico > 60% óptimo y subóptimo	Cuantitativo	Ordinal	No aplica	0.óptimo 1.subóptimo	variable independiente
Cirugía de reemplazo valvular realizada	reemplazo valvular aórtico, mitral, aórtico-mitral	Cirugía que requirió el paciente en contexto de reemplazo valvular	Cuantitativo	Ordinal	No aplica	0.aórtico 1.Mitral 2. Aórtico-mitral	variable independiente
Factor desenlace	Episodio de sangrado	sangrado mayor o sangrado menor que compromete la calidad	Cualitativo	Nominal	No aplica	0. sangrado mayor 1.Sangrado menor	Variable dependiente

Categoría	Variable	Definición	Naturalidad	Nivel de medición	Unidad de medida	Valores	clasificación por relación en el estudio
		de vida					

Anexo 2. Técnicas de Procesamiento y Análisis de los Datos

Objetivo Específico	Análisis Previsto	Variables que incluye	Supuestos requeridos
Caracterizar la población de estudio en función de las variables sociodemográficas y clínicas	Las variables cualitativas se analizarán con frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas serán analizadas con medidas de tendencia central y de dispersión en función de su normalidad	Variables sociodemográficas: Edad, sexo Variables Clínicas: antecedentes patológicos, escalas predictivas de sangrado, IMC, interacción medicamentosa, TTR	Información de cada paciente disponible y correcto en la historia clínica
Establecer la prevalencia de sangrado posterior al inicio de anticoagulación en pacientes con enfermedad cardiovascular	El numerador incluirá los pacientes que presentaron sangrado posterior a la anticoagulación y el denominador el total de pacientes anticoagulados	Sangrado mayor o Sangrado menor que compromete la calidad de vida	Recopilación de datos de historia clínica completa

Objetivo Especifico	Análisis Previsto	VARIABLES que incluye	Supuestos requeridos
	con reemplazo valvular en manejo con warfarina		
Estimar la asociación entre sangrado y los factores clínicos y sociodemográficos en pacientes anticoagulados con enfermedad cardiovascular	Se realizarán análisis bivariados, en función de la variable de desenlace: Análisis de contingencia entre variables cualitativas (Chi	Variables sociodemográficas: Edad, sexo, TTR Variables Clínicas: antecedentes patológicos, escalas predictivas de sangrado, IMC, interacción medicamentosa	Recopilación de datos de historia clínica completa

Objetivo Especifico	Análisis Previsto	Variables que incluye	Supuestos requeridos
	<p>cuadrado y Test exacto de Fisher según corresponda)</p> <p>Comparación de promedios o de medianas entre variables cuantitativas y cualitativas (Test de student u de mann whitney según corresponda)</p> <p>Se realizará regresión logística con el fin de controlar variables de confusión y evaluar la asociación entre las variables de exposición y la de desenlace.</p>	<p>sangrado mayor o sangrado menor que compromete la calidad de vida</p>	

Anexo 3. Administración del Proyecto. Presupuesto

Equipo investigador	Formación	Función	Valor hora**
Florina Rincón LLain	Epidemiología	Investigador principal	\$ 61.724 *160 horas= 9'875.840*
Alejandra Castañeda Cocomá	Epidemiología	Coinvestigador	\$ 61.724 *160 horas= 9'875.840
Anamaria Reinoso Victoria	Epidemiología	Coinvestigador	\$ 61.724 *160 horas= 9'875.840
Dra. Angela Espinosa	Doctorado Epidemiología	Tutor metodológico	\$ 82.782 *96 =7'947.072
Dr. Sergio Velasco	Especialización medicina Interna	Tutor científico y temático	\$ 77.799 *96= 7'468.704
Total			50'992.452
** El número máximo de meses no supera el tiempo del cronograma del proyecto * Tarifas honorarias proporcionadas por universidad CES 2019			

Rubro equipo y software

Materiales	Justificación	Gastos
Papelería	Impresión y copias empleadas en el desarrollo del proyecto (cartas autorizadas por la universidad, documentos necesarios para evaluación del comité de investigación de un hospital de tercer nivel)	\$30.000 -Valor por unidad de copia: 200 pesos cop - Número de copias: 150
Equipo y software	Empleo de internet para el desarrollo de la investigación y digitalización de este. Así mismo se cuenta con computadores propios	\$12.000 cop
Bibliografía	Se emplean suscripciones y accesos a bases de datos especializadas proporcionadas por la Universidad el Rosario	\$100.000 cop
Total		\$142.000 cop

Anexo 4. Cronograma

Fases	Mayo 2023 - Noviembre 2023	Febrero 2024 - julio 2024	Agosto 2024 - septiembre 2024	Octubre 2024 - Noviembre 2024
Construcción del protocolo y diseño del estudio	x			
Autorización por comité de ética médica del Hospital de tercer nivel de Bogotá e institucional		x		
Recolección de datos de la historia clínica de los pacientes y base de datos de la clínica de anticoagulación del Hospital de tercer nivel de Bogotá		x		
Análisis de datos			x	
Escritura de artículo científico				x
Revisión por parte de los tutores				x

Anexo 5. Comité de Ética Hospital Santa Clara



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017

Bogotá D.C. 13 de Agosto de 2024
CEI 78/2024

Doctora
FLORINA ALEJANDRA RINCÓN
Investigadora Principal
Universidad del Rosario
Ciudad

Asunto: Aprobación Proyecto **“Prevalencia y factores asociados de sangrado en pacientes con reemplazo valvular mecánico en manejo con Warfarina en el Hospital Universitario Santa Clara de Bogotá”**.

Respetada doctora Rincón:

Cordial saludo. Tenemos el gusto de informarle que el Comité de Ética en Investigación (CEI) de la Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente, en sesión del día del 12 de agosto de 2024, evaluó el proyecto de la referencia y encuentra que cumple con las condiciones metodológicas, éticas y de factibilidad requeridas, y cumplido con las sugerencias hechas, se da por APROBADO para su desarrollo en esta Institución bajo su responsabilidad como Investigador principal.

Lo anterior consta en el acta 440 del 12 de agosto de 2024.

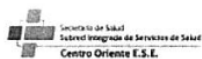
Es de aclarar, que por políticas de la institución se decidió cambiar la periodicidad en las reuniones del Comité de Ética en Investigación pasando de sesionar cada 8 días a cada 15 días actualmente, lo cual puede aumentar el tiempo de respuesta a los requerimientos que se hacen ante el Comité. De igual forma, la demora en la respuesta por parte de los investigadores, puede retrasar las respuestas por parte del CEI.

Finalmente, le informamos que el Comité de Ética en Investigación está integrado por siete (7) miembros y que el quórum reglamentario es de 4 integrantes.

Los integrantes del Comité que participaron en esta aprobación son:

Dr. Leonardo Alfonso Morales

Presidente - Psiquiatra. PHD Salud Pública





SUBRED INTEGRADA DE SERVICIOS
DE SALUD CENTRO ORIENTE E.S.E

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Certificado en Buenas Prácticas Clínicas-INVIMA - Resolución No. 2017039136 del 21 de septiembre de 2017

- Dr. Jairo Eduardo Torres Castañeda Secretario - Médico Bioeticista
- Dr. Jaime Velosa Forero Psicólogo, MSc. Investigación en Problemas Sociales Contemporáneos
- Dra. Nella Isbel Sánchez Bacterióloga – Especialista en Epidemiología
- Sra. Emma Romero de Boyacá Miembro Activo – Representante de la Comunidad

Sin otro particular.

Atentamente,

LEONARDO ALFONSO MORALES HERNÁNDEZ
Presidente
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
Subred Integrada de Servicios de Salud Centro Oriente ESE

cc. Dra. Mónica Monroy – Gestora Centro de Investigación Investigación

Responsable	Nombres y Apellidos Completos	Cargo y/o Perfil Contratista	Firma
Aprobó	Dr. Leonardo Morales	Presidente	
Elaboró	Zoraida Pérez Mogollón	Secretaria	

Declaramos los arriba firmantes, que hemos revisado el presente documento y lo encontramos ajustado a las normas y disposiciones legales y por lo tanto, lo presentamos para firma.

