

FACTORES QUE  
PREDICEN POBRE  
CONTROL DE  
ANTICOAGULACIÓN EN  
PACIENTES CON  
WARFARINA EN  
CLÍNICA DE  
ANTICOAGULACIÓN DE  
FCI



Residente de Medicina Interna.

Adriana Catalina Uscátegui Ruiz

UNIVERSIDAD  
DEL ROSARIO  
FACULTAD DE  
CIENCIAS DE LA  
SALUD

TUTOR.

Dr. LUÍS GUILLERMO URIBE

Departamento de  
Medicina Interna

MÉDICO INTERNISTA

15 de enero 2010

## *TABLA DE CONTENIDOS*

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>6</b>
<b>3</b>	<b>PROBLEMA</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>8</b>
4.1	Farmacocinética y Farmacodinamia	8
4.2	Principales factores que determinan el tiempo en rango terapéutico	9
4.3	Interacciones Medicamentosas	9
•	<i>Efecto de los Medicamentos: Inhibición</i>	<b>10</b>
4.4	Dieta	21
4.5	Edad y Género	22
4.6	Nivel de conocimiento sobre la anticoagulación	24
4.7	Comorbilidades	24
4.8	Monitoria	25
4.8.1	Frecuencia de la Monitoria	26
4.9	Efectos adversos asociados a la sobreanticoagulación	26
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
5.1	General	27
5.2	Específicos	27
<b>6</b>	<b>METODOLOGÍA</b>	<b>28</b>
6.1	Tipo y diseño general del estudio	28
6.2	Población de referencia y muestra	28
6.3	Criterios de inclusión	29
6.4	Criterios de exclusión	29
6.5	Variables	29
6.6	Hipótesis	29
6.7	Técnicas y procedimientos para la recolección de información	29
6.8	Instrumento de Recolección	30
6.9	Control de calidad de los datos	30
6.9.1	Sesgos de información	30
<b>7</b>	<b>PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	<b>32</b>
7.1	Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables.	32

7.1.1	Para las variables cuantitativas	32
7.1.2	Para las variables cualitativas	32
7.2	<b>Programas a utilizar para análisis de datos.</b>	<b>33</b>
8	<b>RESULTADOS</b>	<b>34</b>
9	<b>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	<b>48</b>
10	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>50</b>
11	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>51</b>

# FACTORES QUE PREDICEN POBRE CONTROL DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTES CON WARFARINA

## EN CLÍNICA DE ANTICOAGULACIÓN DE FCI

### RESUMEN

- **Introducción**

Existe gran preocupación acerca del proceso de anticoagulación y su monitorización, por esta razón debemos conocer cuáles son los factores que influenciarán la respuesta a la warfarina en la población en estudio.

- **Metodología**

Estudio de cohorte prospectivo desarrollado entre mayo de 2008 y junio de 2009 en la Clínica de Anticoagulación de la FCI, con el objetivo de caracterizar la población que toma warfarina y determinar los factores de riesgo relacionados con eventos adversos a la terapia. Se registraron los INR en cada visita médica, las dosis semanales de warfarina y otras variables a estudio. Se registraron los eventos en los cuales los pacientes presentaron sobre y subanticoagulación. Muestra estimada de 390 pacientes.

- **Resultados**

Se recolectaron 496 muestras provenientes de los pacientes en estudio. El 61.7 % de la población era mayor de 60 años. Como factor de riesgo para sobreanticoagulación se encontró el tener estudios de básica secundaria (RR 1.8, IC 95% 1.10-2.07) con relevancia estadística. No se encontró asociación entre edad, sexo, polifarmacia, comorbilidad, ni conocimiento de la indicación de anticoagulación con el tiempo en rango terapéutico. Hubo una tendencia a mantener un INR en rango terapéutico en los pacientes con mayores controles en la clínica de anticoagulación. El promedio del tiempo en rango terapéutico es del 82%. Existió una tasa de eventos hemorrágicos del 5% de la población en el periodo de estudio.

- **Conclusión**

La mayor frecuencia de consulta a la clínica de anticoagulación aumenta el tiempo del INR en rango terapéutico.

**Palabras clave:** Warfarina, sobreanticoagulación, subanticoagulación, sangrado, factor de riesgo, clínica de anticoagulación, adherencia, INR, eventos adverso. Warfarin, over coagulation, sub anticoagulation, bleeding, risk factor, anticoagulation clinic, adherence, INR, complication.

# 1 INTRODUCCIÓN

El creciente número de pacientes que tienen indicación de terapia con warfarina ha generado un aumento en la preocupación acerca del proceso de anticoagulación y de su monitorización, haciéndose más complicado el control si se tiene en cuenta la variabilidad de la respuesta en cada paciente frente al medicamento<sup>i</sup>.

El costo de seguimiento de los pacientes anticoagulados para un servicio de salud ha sido determinado a través de estadísticas Inglesas, en las cuales se estima que para una población del 2% de pacientes consumiendo warfarina, el costo se incrementa en un 10% anual, asociado principalmente a pacientes con fibrilación auricular<sup>ii</sup>.

Del total de pacientes con fibrilación auricular solamente la mitad se encuentran actualmente anticoagulados. Con la implementación de programas de detección para fibrilación auricular, se calcula que los requerimientos de servicios de monitorización de anticoagulación se incrementarán en 5 veces lo actual.

Este punto es particularmente problemático en un sistema de salud que no cuenta con una infraestructura organizada para prestar estos servicios, y en el cual queda en manos de médicos generales e internistas el guiar este proceso. Por lo anterior es de gran importancia conocer cuáles son los factores que van a influenciar la respuesta a la warfarina en nuestras poblaciones, como herramienta facilitadora en esta labor.

## 2 JUSTIFICACIÓN

Alcanzar un nivel adecuado de anticoagulación y mantener al paciente en un rango terapéutico, son dos de los más importantes determinantes de la seguridad y eficacia de la terapia con warfarina. Este objetivo está influenciado por factores fisiológicos y farmacológicos, como la interacción con medicamentos y enfermedades que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de la warfarina; así como también factores dietarios o gastrointestinales, los cuales afectan la disponibilidad de vitamina K.<sup>iii</sup>

Factores específicamente relacionados con el paciente como la adherencia al plan terapéutico, el conocimiento del medicamento, son también de vital importancia. Finalmente la habilidad del profesional de la salud en establecer la dosis adecuada y establecer un seguimiento continuo, impactan la eficacia de la terapia<sup>iv</sup>.

Considerando la complejidad de todas estas variables, se han propuesto varios modelos de seguimiento<sup>v vi</sup> para los pacientes anticoagulados entre los que se encuentran las Clínicas de anticoagulación, la capacitación para el auto manejo, y los puntos de seguimiento. Todos estos modelos han mostrado significativos beneficios en disminuir el riesgo de complicaciones.

El sangrado es la mayor complicación de la terapia con warfarina. Los criterios para definir su severidad cambian notablemente entre estudios, debido en parte a la variabilidad en los registros. Los mayores determinantes de sangrado en la terapia con antagonistas de la vitamina K son la intensidad de la anticoagulación, las características del paciente y la duración de la terapia<sup>vii</sup>.

La intensidad del efecto anticoagulante es el factor de riesgo más importante para hemorragia intracranéica, independientemente de la indicación de la terapia, el riesgo que aumenta dramáticamente con valores de INR entre 4 y 5. Otro elemento implicado como factor de riesgo independiente para sangrado es la edad, el cual es más frecuente en pacientes mayores de 75 años (> 5.1%/año) que para paciente más jóvenes (1%/año).<sup>viii</sup>

Estos entre otros factores, se han implicado en la variabilidad de la respuesta a la Warfarina. Sin embargo existen otros factores cuya influencia no ha sido explorada suficientemente, especialmente aquellos relacionados con características culturales propias de nuestro medio, donde no se cuenta aún con los recursos para la realización de campañas de auto monitoreo. Es importante analizar que el soporte familiar, especialmente para aquellos pacientes mayores de 65 años o con discapacidad, reflejado en quien administra el medicamento a este grupo específico, es de vital importancia. Otro factor por explorar es el uso concomitante de medicamentos naturistas, muy populares en este tiempo.

Por tanto, es fundamental determinar en nuestra comunidad los factores que determinan un adecuado o pobre control de la anticoagulación, con el fin de limitar al máximo posible las complicaciones por sobre o subanticoagulación, porque ambas representan un alto costo social y económico.

### **3 PROBLEMA**

Los antagonistas de la vitamina K poseen una ventana terapéutica estrecha, sin embargo entre pacientes se presenta una considerable variabilidad en respuesta a iguales dosis, debido a que existe una notable interacción con fármacos y alimentos. Además el control de laboratorio es difícil de estandarizar y existen problemas en dosificación como resultado de la no adherencia al tratamiento o por problemas en la relación médico paciente.

Los problemas inherentes a la terapia anticoagulante son el riesgo de hemorragia en un extremo y el riesgo de eventos tromboembólicos ligados a niveles subterapéuticos en el otro extremo; por esta razón es necesario determinar qué factores en una población de pacientes hacen que sus niveles se muevan de un extremo a otro; o por el contrario que se mantengan en rangos terapéuticos. Esta es una necesidad relevante en nuestra población, cada vez con mayores requerimientos de anticoagulación.<sup>ix x</sup>

#### **Pregunta de Investigación**

¿Cuáles son los factores de riesgo que predicen un pobre control de la anticoagulación en pacientes en manejo con anticoagulantes orales en la Clínica de Anticoagulación de la Fundación Cardioinfantil?

## 4 MARCO TEÓRICO

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K e interfieren directamente en la activación de los factores de coagulación II, VII, IX y X y las proteínas anticoagulantes C y S.

Estos factores se sintetizan en el hígado, y son biológicamente activos una vez se carboxilan sus residuos glutamato de la región amino Terminal 9 a 13 para formar los residuos carboxiglutamato, que se unen al calcio. Esta reacción requiere dióxido de carbono, oxígeno molecular, y vitamina K reducida.

La vitamina K reducida debe regenerarse a partir del epóxido por carboxilación sostenida y a partir de la síntesis de proteínas con capacidad biológica, la enzima que cataliza este paso es la reductasa de epóxido de vitamina K que se inhibe por la acción de la warfarina.

Existe una segunda reductasa, la DT – diaforasa, esta requiere concentraciones altas de vitamina K y es menos sensible a los cumarínicos lo cual explica porque dosis grandes de vitamina K contrarrestan dosis grandes de warfarina.<sup>xi</sup>

### 4.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

La warfarina es una mezcla racémica de 2 isómeros R (débil) y S (potente) que se metabolizan en vías diferentes en el hígado. Se absorbe rápidamente en Tacto Gastro Intestinal TGI y alcanza una concentración máxima en sangre a los 90 min de su administración. La warfarina tiene una vida media de 36 a 42 horas, circula unida a proteínas del plasma, principalmente a la albúmina, se acumula en el hígado donde sus dos isómeros son metabolizados en diferentes vías metabólicas.

La warfarina S se transforma en metabolitos inactivos por la acción de citocromo P450 2C9 y la warfarina R por CYP1A2, CYP2C19 (vía mayor) y CYP3A4 (vía menor), los metabolitos inactivos se excretan en orina y heces.

Este metabolismo la hace susceptible a numerosas interacción farmacológicas y de otros tipos (alimentos, infusiones herbales, comorbilidad).<sup>xii</sup>

Muchos medicamentos potencian su acción anticoagulante o disminuyen su eliminación, mientras que otros la aceleran o disminuyen su absorción.

#### **4.2 Principales factores que determinan el tiempo en rango terapéutico**

Factores ambientales, medicamentos y características propias de cada individuo van a influenciar profundamente el metabolismo de la warfarina, ya sea potenciando su acción o inhibiéndola, esto asociado a una estrecha ventana terapéutica obligan al médico y al paciente a un seguimiento continuo del INR con el objetivo de lograr que el paciente permanezca la mayor parte del tiempo en rango terapéutico.

Por tanto, casi sin excepción, cada vez que se modifica un factor determinante en el metabolismo de la warfarina (se añade o se retire un medicamento, se cambie la dieta, o se presente alguna comorbilidad) la monitoria del INR deberá ser más cercana que cada 4 semanas.

#### **4.3 Interacciones Medicamentosas**

La warfarina interactúa con numerosos medicamentos, dada su vía común de metabolismo hepático, haciéndola susceptible a grandes variaciones en su acción con la introducción o retiro de un medicamento.

Comprender la farmacología de los medicamentos nos ayuda a predecir su potencial interacción con la warfarina, la aplicación de estas predicciones dentro del campo clínico es bastante difícil; razón por la cual la monitorización del INR en forma regular es la mejor protección contra las complicaciones debidas a estas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

El efecto de los medicamentos y el tipo de interacción (potenciación, inhibición o sin efecto) ya se ha establecido, así como se ha establecido en grado de esta interacción (mayor, moderado, menor o sin relevancia clínica)<sup>xiii</sup>.

- Efecto de los Medicamentos: Potenciación

**Mayor:** se ha definido como la muerte, sangrado mayor o necesidad de suspender definitivamente la terapia con warfarina. Episodios de sangrado mayor incluyen estos que amenazan la vida así como los que causan la pérdida de 2 o más unidades de sangre en 7 días o menos.

**Moderada:** se ha definido como el cambio en el INR que requiere un ajuste en la dosis de warfarina, o un INR mayor a 5 o un aumento en este mayor a 1.5 .

**Menor:** se ha definido como un aumento en el INR que no requiere modificación de la dosis o menor de 5 o aumento menor de 1.5.

- Efecto de los Medicamentos: Inhibición

**Mayor:** ocurrencia de un evento trombótico.

**Moderada:** cambio en el INR que requiere un ajuste en la dosis de la warfarina o una disminución de este a 1.5, o disminución mayor a 1.5 unidades.

**Menor:** disminución en el INR que no requiere cambio en la dosis o un INR que permanece mayor a 1.5 o una disminución menor a 1.5 unidades.

La interacción definida como sin efecto es aquella en la cual no se potencia ni se inhibe la acción de la warfarina en cualquiera de las vías descritas previamente.

Para cada medicamento la probabilidad de interacción fue categorizada del nivel I (altamente probable) al nivel IV (altamente improbable). Evidencia definitiva de la interacción requiere un nivel I de causalidad, el cual se ha probado en voluntarios sanos y en reportes de pacientes en los cuales se describen interacciones idénticas en su dirección y severidad.

La inhibición del isómero S posee mayor importancia clínica, ya que este es 5 veces más potente que el isómero R. Fenilbutazona, sulfipirazona, metronidazol, y TMP\_SMX inhiben la eliminación del isómero S y, por tanto, potencian el efecto de la warfarina sobre el PT. En contraste, medicamentos como cimetidina, omeprazol, que inhiben la eliminación del isómero R, tienen poco impacto sobre el PT.

Amiodarona es un potente inhibidor del metabolismo de ambos isómeros, con gran efecto sobre la anticoagulación. Medicamentos como barbitúricos, rifampicina, carbamazepina, disminuyen el efecto anticoagulante al aumentar el metabolismo hepático.

Otros medicamentos que impactan sobre la farmacodinamia de la warfarina, son aquellos que aumentan o disminuyen la eliminación de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, o que interfieren con otras vías de hemostasia.

El efecto de la warfarina se ve aumentado por las cefalosporinas de tercera generación que inhiben la interconversión cíclica de la vitamina K o por la tiroxina que aumenta el metabolismo de los factores de coagulación.

Medicamentos como AINES, aspirina y grandes dosis de penicilina, incrementan el riesgo de sangrado asociado a inhibición de la función plaquetaria. De estos la aspirina es la más importante dado su amplio uso y efecto prolongado. Así mismo los AINES y la aspirina pueden causar erosiones gástricas y aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal<sup>xiv</sup>.

En la tabla 1, que se presenta a continuación, se muestran los medicamentos y alimentos que interactúan con la warfarina, su nivel de causalidad y dirección de la interacción. En la tabla 2, las interacciones clínicamente significativas con warfarina, su nivel de causalidad, por grupos farmacológicos son presentadas.

**Tabla 1.** Medicamentos y alimentos que interactúan con la warfarina, su nivel de causalidad y dirección de la interacción. <sup>2 xv xvi</sup>

Nivel de Causalidad	Potenciación	Inhibición	No Efecto
I Altamente Probable	<b>Acetaminofén</b>	Barbituricos	Alcohol
	Alcohol (concomitante con enfermedad hepática)	Carbamazepina	Anastrozole
	Amiodarona	Clordiazepoxide	Antiácidos
	Esteroides Anabólicos	Colestiramina	Argatroban
	<b>Boldo-fenugreek</b>	Etodolac	Atenolol
	Cimetidina	Griseofulvina	Bumetadina
	Ciprofloxacina	<b>Mercaptopurine</b>	Cilostazol
	<i>Citaloprama</i>	<b>Mesalamine</b>	Clopidogrel
	Clofibrato	Nafcillina	Diflunisal
	Cotrimoxazole	<b>Ribavirina</b>	Donepezil hydrochloride
	Diltiazem	Rifampin	Enoxacin
	<i>Entacapone</i>	Sucralfate	Eprosartan
	Erytromicina	<b>Trazodone</b>	Famotidina
	<b>Fenofibrato</b>	Alto contenido de Vitamina K	Felodipine
	<b>Aceite de Pescado</b>	alimentos/nutrición enteral	Fluoxetina
	Fluconazol	Grandes cantidades de Aguacate	Fondaparinux
	Isoniazida		Gemifloxacina
	<b>Mango</b>		Ketorolaco
	Metronidazol		Levetiracetam
	Miconazol oral		Losartan
	<b>Miconazol vaginal supositorios</b>		Meloxicam
	Omeprazol		Metoprolol
	Fenilbutazona		Metrifonate
	Piroxicam		Miglitol
	Propafenona		Modafinil
	Propranolol		Moexipril

Nivel de Causalidad	Potenciación	Inhibición	No Efecto
	<b>Quilinggao</b> <i>Sertralina</i> Sulfinpirazona <i>Voriconazol</i> <i>Zileuton</i>		Montelukast Moricizine Naproxen Nateglinide Nefazodone Nizatidine Olestra Pantoprazol Psyllium Ranitidina Sevelamer hydrochloride Vitamin E
II Probable	Acido Acetilsalicilico <b>Amoxicilina/clavulanato</b> <b>Azithromycina</b> <b>Celecoxib</b> Choral hydrate <b>Clarithromicina</b> <b>Danshen</b> Dextropropoxyphene Disulfiram <b>Dong quai</b> <b>Fluorouracil</b> <b>Fluvastatina</b> <b>Fluvoxamine</b> <b>Gemcitabine</b>	<b>Azathioprina</b> <b>Bosentan</b> Candesartan cilexetil <b>Chelation therapy</b> <b>Dicloxacilina</b> <b>Ginseng</b> <i>Vacuna de la Influenza</i> Contenido de vitamina K de Suplemento Multivitaminico <i>Raloxifeno hydrochloride</i> <b>Ritonavir</b> <i>Leche de Soya</i>	Atorvastatina Cilomilast Coenzyme Q10/ ginkgo biloba Colesevelam hydrochloride Ibuprofeno Vacuna de Influenza Ketoconazol Ketoprofeno Levosimendan

Nivel de Causalidad	Potenciación	Inhibición	No Efecto
II Probable	<p>Jugo de Uva</p> <p><b>Interferon</b></p> <p>Itraconazol</p> <p><b>Levamisol/fluorouracil</b></p> <p><b>Levofloxacin</b></p> <p><b>Lycium barbarum L</b></p> <p><b>PC-SPES</b></p> <p><b>Paclitaxel</b></p> <p><b>Paracetamol</b></p> <p>Phenitoin (inhibición tardía bifásica)</p> <p>Quinidina</p> <p><b>Ritonavir</b></p> <p><b>Ropinirole</b></p> <p><i>Simvastatina</i></p> <p>Tamoxifen</p> <p>Tetraciclina</p> <p><b>Tolterodine</b></p> <p><b>Tramadol</b></p> <p><b>Troglitazone</b></p>		
	<p><b>Acarbosa</b></p> <p><b>Toxicidad inducida-Amiodarona</b></p> <p><b><i>Amoxicillinao</i></b></p> <p><b><i>Amoxicillin/tranexamico</i></b></p> <p><b>CMF</b></p> <p><b>(cyclophosphamide/methotrexate/fluorour</b></p>	<p>Cyclosporine</p> <p>Etreinate</p> <p><b><i>Sulfasalazina</i></b></p> <p><b>Sushi containing seaweed</b></p> <p><i>Telmisartan</i></p>	

Nivel de Causalidad	Potenciación	Inhibición	No Efecto
III Posible	<p>acil)</p> <p><b>Chloramphenicol</b></p> <p>Jugo de Cranberry</p> <p><i>Curbicin</i></p> <p><b>Danazol</b></p> <p><b>Danshen/methyl salicylate</b></p> <p>Disopiramide</p> <p><b>Felbamato</b></p> <p><b>Gatifloxacina</b></p> <p><b>Gemfibrozil</b></p> <p><b>Indomethacina</b></p> <p>Ifosphamide</p> <p>Lovastatina</p> <p>Leflunomide</p> <p>Metolazone</p> <p><b>Gel topico Miconazole</b></p> <p>Acido Nalidixico</p> <p>Norfloxacina</p> <p><b>Ofloxacina</b></p> <p><b>Orlistat</b></p> <p>Propoxyphene</p> <p><b>Rofecoxib</b></p> <p>Topical salicylates</p> <p><b>Saquinavir</b></p>	<p>Terbinafine</p> <p>Ubidicarenone</p>	

Nivel de Causalidad	Potenciación	Inhibición	No Efecto
	Sulindac <b>Terbinafine</b> Ticlopidine Tolmetin <b>Trastuzumab</b>		
IV Improbable	<b>Bezafibrato</b> Cefamandole Cefazolin <b>Etoposide/carboplatin</b> <b>Fluoxetine/diazepam</b> Heparina <b>Levamisol</b> Evonorgestrel <b>Methylprednisolona</b> <b>Nabumetone</b> <b>Quetiapina</b> Sulfisoxazole	<b>Cloxacillin</b> <b>Furosemida</b> <b>Te Verde</b> <i>Nafcillina/dicloxacillina</i> <b>Propofol</b> <b>Teicoplanin</b>	Tabaco Vancomicina

\* Interacciones: interacciones mayores (***bold/italics***); interacciones moderadas (**bold**); interacciones menores (*italics*); sin interacción clínica (regular).

**Tabla 2.** Interacciones clínicamente significativas, con warfarina su nivel de causalidad, por grupos farmacológicos.

Nivel de causalidad	Antibióticos	Medicamentos Cardiovasculares	Analgésicos Antiinflamatorios	Medicamentos SNC
	POTENCIACIÓN			
I Altamente Probable	Ciprofloxacina Cotrimoxazole Eritromicina Fluconazol Isoniazida (600 mg/d) Metronidazol Miconazol oral gel Miconazol vaginal Voriconazol	Amiodarona Clofibrate Diltiazem Fenofibrato Propafenona Propranolol Sulfinpyrazone (inhibición tardía bifásica)	Phenylbutazone Piroxicam	Alcohol (concomitante con enfermedad hepática ) Citalopram Entacapone Sertralina
II Probable	Amoxicilina/clavulanato Azithromycina Clarithromycina Itraconazol Levofloxacina Ritonavir Tetraciclina	Acido Acetylsalicylico Fluvastatina Quinidine Ropinirole Simvastatina	Acetaminophen Acido Acetylsalicylic Celecoxib Dextropropoxyphene Interferon Tramadol	Disulfiram Hidrato de Choral Fluvoxamine Phenytoin (inhibición tardía bifásica)

Nivel de causalidad	Antibióticos	Medicamentos	Analgésicos	Medicamentos
		Cardiovasculares	Antiinflamatorios	SNC
III Posible	Amoxicillina Amoxicillina/tranexamico Chloramphenicol Gatifloxacina Miconazol gel Tópico Nalidixico acido Norfloxacin Ofloxacin Saquinavir Terbinafine	Toxicidad inducida- Amiodarona Disopyramide Gemfibrozilo Metolazone	Celecoxib Indomethacina Leflunomide Propoxyphene Rofecoxib Sulindac Tolmetin Topical salicylates	Felbamate
IV Improbable	Cefamandole Cefazolin Sulfisoxazole	Bezafibrate Heparina	Levamisol Methylprednisolone Nabumetone	Fluoxetina/diazepam Quetiapine
<b>INHIBICION</b>				
I Altamente Probable	Griseofulvina Nafcillina Ribavirina Rifampin	Cholestyramine	Mesalamine	Barbiturates Carbamazepine
II Probable	Dicloxacillina	Bosentan	Azathioprine	Chlordiazepoxide

Nivel de causalidad	Antibióticos	Medicamentos	Analgésicos	Medicamentos
		Cardiovasculares	Antiinflamatorios	SNC
	Ritonavir			
III Posible	Terbinafine	Telmisartan	Sulfasalazine	
IV Improbable	Cloxacillin Nafcillina/dicloxacillina Teicoplanin	Furosemida		Propofol

Nivel de Causalidad	Medicamentos GI y alimentos	Suplementos Herbales	Otros Medicamentos
<b>POTENCIACION</b>			
I Altamente Probable	Cimetidina Aceite de pescado Mango Omeprazol	Boldo-fenugreek Quilinggao	Esteroides Anabólicos Zileuton

II Probable	Jugo de Uva	Danshen Dong quai Lycium barbarum L PC-SPES	Fluorouracil Gemcitabine Levamisole/fluorouracil Paclitaxel Tamoxifeno Tolterodine
III Posible	Jugo de Cranberry Orlistat	Danshen/methyl salicylate	Acarbose CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil) Curbicin Danazol Ifosphamide Trastuzumab
IV Improbable			Etoposide/carboplatin Levonorgestrel
<b>INHIBICION</b>			
I Altamente Probable	Alto contenido de vitamina K de alimentos/nutrición enteral Grandes cantidades de aguacate		Mercaptopurine

II Probable	Leche de Soya Sucralfato	Ginseng	Chelation therapy Vacuna de Influenza Suplementos Multivitaminicos Raloxifene hydrochloride
III Posible	Sushi containing seaweed		Cyclosporine Etretinate Ubidicarenone
IV Improbable		Te Verde	

#### 4.4 Dieta

La mayoría de la vitamina K proviene de la dieta como phyloquinona, sin embargo pequeñas e impredecibles cantidades provienen de la producción endógena de la flora gastrointestinal. La recomendación dietaria de consumo de vitamina K es de 1 µg/kg, cantidad que puede ser fácilmente adquirida de la dieta. Entre los alimentos de consumo frecuente, las hojas verdes y algunas vísceras como el hígado son la mayor fuente de vitamina K. Fuentes ocultas de vitamina K, como suplementos alimenticios y productos herbales, crean preocupación especialmente entre pacientes ancianos, en los cuales el consumo se puede ver frecuentemente aumentado.

Pacientes que reciben warfarina crónicamente son sensibles a fluctuantes niveles de vitamina K en la dieta. La phyloquinona actúa a través de la vía – insensitiva de la vitamina K. Fluctuaciones importantes en el consumo de vitamina K se ve en sujetos sanos y enfermos; un consumo aumentado de ésta en la dieta es suficiente para reducir la respuesta a la anticoagulación, sobre todo en aquellos pacientes con consumo aumentado de vegetales verdes, o pacientes con suplementos alimenticios que contienen vitamina K. El contenido de phyloquinona de un amplio rango de alimentos ha sido enlistado en numerosos estudios.<sup>xvii xviii</sup>

Consumo disminuido de vitamina K potencia el efecto de la warfarina en pacientes enfermos que están bajo efecto de antibióticos, LEV o estados de mal absorción.

Se sabe que consumir más de 250 µg/día disminuye la sensibilidad a la warfarina, así como cambios breves en su consumo tienen importantes repercusiones en los parámetros de anticoagulación. Se ha encontrado en registros dietarios por cada aumento en 100 µg de vitamina K consumida, disminución en 0.2 del INR. <sup>xix</sup>

#### **4.5 Edad y Género**

Numerosos estudios han demostrado que el requerimiento de warfarina disminuye en forma paralela con el aumento de la edad, así mismo es menor en mujeres que en hombres. Por cada año de vida la dosis semanal de warfarina disminuye en 0.4 mg. A cualquier edad la dosis promedio de warfarina para la mujer es 4.5 mg menor que para los hombres. Entre los pacientes con fibrilación auricular<sup>xx</sup> se encontró que la dosis promedio de warfarina estaba entre 5.4 mg para los hombres entre 50 y 59 años y 3.1 mg para las mujeres mayores de 80 años. Estos hallazgos tienen un importante valor para la seguridad y el control de la anticoagulación.

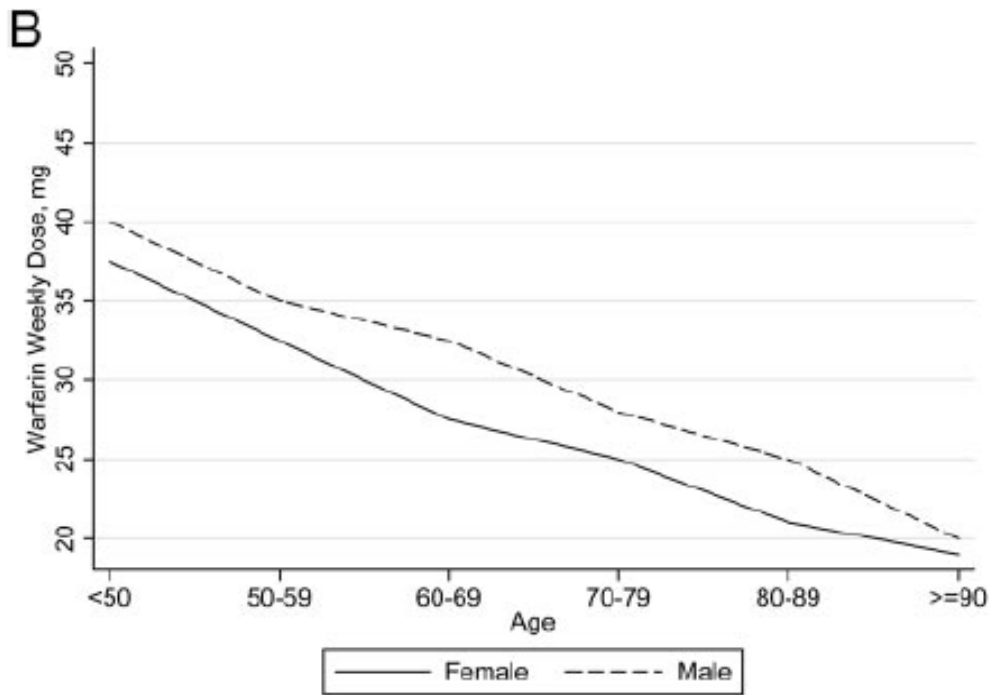
El mecanismo por el cual se aumenta la sensibilidad a warfarina con la edad no se encuentra del todo claro. Factores como hipoalbuminemia (que produce menor volumen de distribución), disminución en el consumo de vitamina K (que causa disminución en la síntesis de factores de coagulación), absorción disminuida de la vitamina K y polifarmacia conducen al aumento a la sensibilidad de la warfarina.

En estudios de las enzimas hepáticas microsomales se ha encontrado hasta un 30% de disminución en el metabolismo hepático de los medicamentos e igual disminución en el contenido de citocromo P450 con la edad.

El hecho que las mujeres, independientemente de la edad, requieran una menor dosis de warfarina que los hombres se puede explicar en parte por las diferencia en tamaño corporal, contenido hepático de grasa o por diferencia intrínsecas en el metabolismo de la warfarina. Una hipótesis que se ha desarrollado usando modelos

animales sugiere que la expresión de al menos algunos citocromos P450 puede estar regulada por hormonas sexuales.

Con base en este estudio la recomendación actual de inicio de 5 mg /día puede ser muy alta para más del 82% de las mujeres y 65% de los hombres que son mayores de 70 años. Los reportes sobre altas tasas de sangrado y valores erráticos de INR en fase inicial de la terapia con warfarina es explicada por el agresivo suministro de warfarina al comienzo de la medicación en pacientes ancianos.<sup>xxi</sup>



**Gráfica 1.** Dosis Promedio de Warfarina Semanal por Edad y Género con objetivo de INR entre 2 y 3

Fuente: Elaine M. Hylek David Garcia, Susan Regan, Mark Crowther, Robert A. Hughes Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Anticoagulation in the Elderly Population Clinical Practice: Implications for Safer *Chest* 2005;127;2049-2056.

#### 4.6 Nivel de conocimiento sobre la anticoagulación

Los datos de los estudios indican que existe una correlación positiva entre el conocimiento del paciente respecto del tratamiento con warfarina y la calidad de la anticoagulación (determinada según el número de valores de INR en rango terapéutico).

En general el conocimiento acerca del tratamiento con warfarina demostrado por los pacientes es muy pobre, sin diferencias entre hombres y mujeres, encontrando una relación inversa entre la edad y la puntuación de conocimiento de los pacientes.

Así mismo se ha encontrado que aquellos pacientes con mejores recursos, mayor grado de educación o que poseen un trabajo estable, tiene mejores conocimientos de la terapia con warfarina y, por tanto, mayor tiempo de INR en rango terapéutico.<sup>xxii xxiii xxiv</sup>

#### 4.7 Comorbilidades

La mayoría de los estudios se han centrado en las interacciones de la warfarina con medicamentos y alimentos, pero en realidad existen pocos estudios sobre el efecto de las enfermedades en su acción y en realidad son numerosas las enfermedades que afectan la respuesta anticoagulante de la warfarina, entre estas se encuentran:

Disfunción hepática, siendo el hígado el órgano más importante para la síntesis de factores de coagulación, su disfunción se refleja directamente en defectos de la homeostasia incluyendo prolongación del PT como marcador. Por tanto, es esperable que la disfunción hepática aumente la respuesta a la warfarina.

##### Desordenes tiroideos

Hipertiroidismo sensibiliza la respuesta a los anticoagulantes orales a través del aumento de la afinidad de la warfarina por sus receptores y por el aumento del catabolismo de los factores dependientes de Vitamina K.

El hipotiroidismo por el contrario disminuye la acción de la warfarina con la disminución del catabolismo de los factores dependientes de Vitamina K.

Se ha encontrado gran variabilidad en el INR entre los pacientes con cáncer, encontrando como factores asociados metástasis hepáticas, desnutrición, quimioterapia o poca adherencia. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a sangrado o eventos trombóticos.

Los eventos agudos como la fiebre tienden a aumentar la respuesta a la warfarina a través de mecanismos como la disminución del metabolismo de la warfarina y la disminución de su unión a proteínas, y aumento del catabolismo de los factores dependientes de la vitamina K.

Estados como la diarrea pueden alterar la respuesta a la warfarina por fenómenos de mal absorción de la vitamina K proveniente de la dieta. <sup>xxv</sup>

#### **4.8 Monitoria**

El PT es el test más usado para monitorizar la terapia con warfarina. El PT refleja la reducción de tres de los cuatro factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII Y X) que se reducen proporcionalmente a sus respectivas vidas medias; por tanto durante los primeros días de la terapia con warfarina el PT refleja principalmente la reducción del factor VII, cuya vida media es aproximadamente de seis horas, posteriormente la reducción de los factores X y II contribuyen a la prolongación del PT.

Por tanto el verdadero efecto antitrombótico de la warfarina se refleja en los niveles bajos de protrombina, lo cual explica la razón del manejo conjunto con heparina hasta que el PT o INR se encuentren en rangos terapéuticos. Dado que la vida media de la protrombina es alrededor de 60 a 72 horas, al menos 4 días de manejo son necesarios.

#### **4.8.1 Frecuencia de la Monitoria**

En pacientes hospitalizados, la medición del PT se realiza a diario empezando después de la segunda a tercera dosis de warfarina, hasta que se alcanza el rango terapéutico y este se mantiene por al menos dos días consecutivos; después dos a tres veces por semana por una a dos semanas y luego se prolonga el tiempo dependiendo de la estabilidad del INR.

En pacientes ambulatorios en quienes se inicia la terapia con warfarina la frecuencia del monitoreo inicial se reduce a pocos días hasta que se alcanza un nivel estable. Cuando el INR es estable la frecuencia de la medición puede ser reducida a intervalos como cada 4 semanas. Sin embargo existe evidencia que sugiere que una medición más frecuente conduce a mayor tiempo en rango terapéutico.

La frecuencia óptima de toma del INR está influenciada por la adherencia, las fluctuaciones temporales por comorbilidad la adición o suspensión de otros medicamentos.

Estudios han demostrado <sup>vi, xi</sup> que los pacientes deben ser monitorizados no menos que cada 4 semanas. Se recomienda una mayor frecuencia en aquellos que exhiben una dosis respuesta inestable.

#### **4.9 Efectos adversos asociados a la sobreanticoagulación**

No existe una clasificación estandarizada para definir hemorragia entre los estudios; Fihn et al, propuso tres categorías de sangrado: menor (reportado pero no requiere evaluaciones adicionales, o nuevas consultas); mayor (requiere tratamiento, evaluación médica o al menos 2 unidades de sangre); amenaza la vida (conduce a arresto cardiaco, cirugía/intervención angiográfica o deja secuelas irreversibles). Sin embargo en otras publicaciones se ha dividido en dos categorías mayor y menor; donde eventos mayores incluyen aquellos sangrados fatales o que amenazan la vida (Ej. intracraneales o retroperitoneal) o sangrado que cause una caída en la hemoglobina que requiera transfusión de un numero específico de unidades de sangre u hospitalización.<sup>xxvixxxvii</sup>

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 General**

Caracterizar la población de la clínica de anticoagulación de la Fundación Cardioinfantil, como muestra representativa de los pacientes anticoagulados con warfarina, y determinar la influencia de factores biológicos y culturales sobre su control de anticoagulación (o sobre el control de su anticoagulación).

### **5.2 Específicos**

1. Determinar las principales características demográficas (edad, sexo, nivel educativo, grado de apoyo familiar, comorbilidad) de aquellos pacientes con pobre control de su anticoagulación frente aquellos que permanecen por mayor tiempo con INR en rangos terapéuticos.
2. Calcular el número promedio de consultas con niveles de INR fuera de rango terapéutico y eventos adversos.
3. Determinar y asociar las principales interacciones medicamentosas que conducen tanto a sobre como a subanticoagulación en aquellos pacientes con polifarmacia.
4. Analizar la asociación entre la adherencia a la consulta, el conocimiento sobre el tema y el control de la anticoagulación.
5. Hallar la fuerza de asociación entre aquellos factores de riesgo y protectores mas prevalentes tanto para adecuada, como inadecuada anticoagulación.

## 6 METODOLOGÍA

### 6.1 Tipo y diseño general del estudio

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el cual se hace un seguimiento a la población de pacientes anticoagulados, que asistían a la consulta de la Clínica de Anticoagulación de la FCI, durante un periodo de 6 meses. A través de este estudio se recolectaron datos sobre las características sociales y biológicas de los pacientes, con el fin de encontrar una relación de causalidad entre los factores antes descritos, que influyen la respuesta propia de los individuos a la warfarina, así como describir los desenlaces por sobre y subanticoagulación que se presenten durante este tiempo.

### 6.2 Población de referencia y muestra

Se tomó la población de pacientes que pertenecían a la Clínica de Anticoagulación de la Fundación Cardioinfantil que compartían como característica común el uso de anticoagulantes orales, residentes en Bogotá, de ambos sexos, y que asumieron por su cuenta el costo de la consulta y la toma del INR.

Se calculó la muestra considerando la información disponible en la literatura, sobre la cual el porcentaje del total de valores de INR en el que un paciente se encuentra sobre o subanticoagulado es del alrededor del 15% al 20%, con un poder del 80% y un intervalo de confianza del 95%; obteniéndose de esta manera una muestra estimada de 390 pacientes<sup>xxviii</sup>.

El tamaño de la muestra se calculó a través del programa EPISET, versión 1.1, desarrollado por MD.MSc Henry Oliveros R.

### **6.3 Criterios de inclusión**

1. Pacientes que asistían a la Clínica de Anticoagulación de la Fundación Cardioinfantil, y que se estimaba estarían anticoagulados por un periodo mayor o igual a seis meses, con una clara indicación para esta.
2. Pacientes mayores de edad.

### **6.4 Criterios de exclusión**

1. Pacientes que voluntariamente no deseaban suministrar la información para la base de datos.
2. Pacientes sin indicación de anticoagulación debidamente ordenada por un trabajador de la salud.

### **6.5 Variables**

Tabla adjunta número 4.

### **6.6 Hipótesis**

El proceso de anticoagulación con warfarina está influenciado por factores propios (edad, talla, género) y factores externos (conocimiento sobre la warfarina, quién es la persona que administra el medicamento a los adultos mayores o con discapacidad), determinando estos la variabilidad en la respuesta individual y colectiva a través del tiempo.

### **6.7 Técnicas y procedimientos para la recolección de información**

La información se recolectó día a día en la consulta de la Clínica de Anticoagulación a través de una base de datos, que fue llenada por un internista, donde se consignó para cada individuo las características físicas (peso talla, IMC, género), diagnóstico por el cual se encuentra anticoagulado, dosis de warfarina semanal y nivel de INR.

Se interrogó acerca de complicaciones que el paciente hubiese presentado en el periodo interconsulta, relacionadas con el proceso de anticoagulación. Así sucesivamente con cada variable de la base de datos.

Todos estos datos se almacenaron en forma electrónica para luego establecer la frecuencia y el número de consultas por cada individuo y en que intervalo de tiempo. Una vez se han obtenido los datos se buscó establecer medidas de frecuencia para cada variable.

Se usó como indicador número de INRs en rango terapéutico, buscando establecer una relación entre pacientes que permanecieron mayor tiempo en rango terapéutico y aquellos que no lo estaban, estableciendo la frecuencia de las variables en cada grupo.

## **6.8 Instrumento de Recolección**

Tabla 5. Donde se consignarán todos los datos correspondientes a las variables antes descritas.

## **6.9 Control de calidad de los datos**

### **6.9.1 Sesgos de información**

- Observador: Para evitar la subjetivización de la información por parte del investigador, una segunda persona ajena al estudio (Internista de la consulta de la Clínica de Anticoagulación) recogió la información, en este protocolo.
- Instrumento: Los datos se recopilaron a través de una encuesta en la cual el encuestador consignó las diferentes variables de forma sencilla y específica ; por ejemplo Escolaridad
  - 1: Primaria
  - 2: Bachillerato
  - 3: Profesional

- 4: Ninguno
- Los datos recolectados se archivaron periódicamente en medio electrónico para evitar pérdidas, o alteraciones, se realizó un seguimiento de cerca al proceso de recolección.

Observación: en este estudio pueden encontrarse sesgos de memoria, los cuales se controlaron , con la historia antigua a la cual tiene acceso el entrevistador.

#### ***6.9.1.1 Sesgo de Selección***

La muestra de este estudio fue homogénea porque tanto el grupo expuesto y como el no expuesto fueron todos pacientes pertenecientes a la Clínica de Anticoagulación, en la cual todos recibieron, a su ingreso, la misma información.

#### ***6.9.1.2 Sesgo de Confusión***

Se evitó a través de un tamaño de muestra suficiente que garantizara en el grupo expuesto y en el no expuesto, que la presencia de las variables a estudio y las variables de posible confusión fueran distribuidas en forma uniforme.

## 7 PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

### 7.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variables.

La recolección de los datos se hará en una tabla que contiene las variables del estudio.

Los datos de cada tabla se archivarán en una base de Excel creada para tal fin, la cual permitirá una vez acabada la recolección, el análisis estadístico de los datos.

#### 7.1.1 Para las variables cuantitativas

Edad, Peso, IMC, Dosis/semanal de warfarina, fecha de último control, será analizada su significancia estadística mediante la prueba T-Student, previa demostración de homogeneidad de varianza dada según curva de Kolmogorof Sminor.

#### 7.1.2 Para las variables cualitativas

Sexo, diagnostico, INR (se encuentra, si o no dentro de rango terapéutico), complicaciones, seguimiento de la dieta/ medicamentos homeopáticos, medicación, comorbilidad, conocimiento de la indicación de anticoagulación, nivel educativo, administración del medicamento; se compararán mediante la prueba  $CHI^2$  para determinar si hay significancia estadística.

A las variables cualitativas se les calculará la frecuencia y razón de incidencia; a las variables cuantitativas se les calculará la frecuencia.

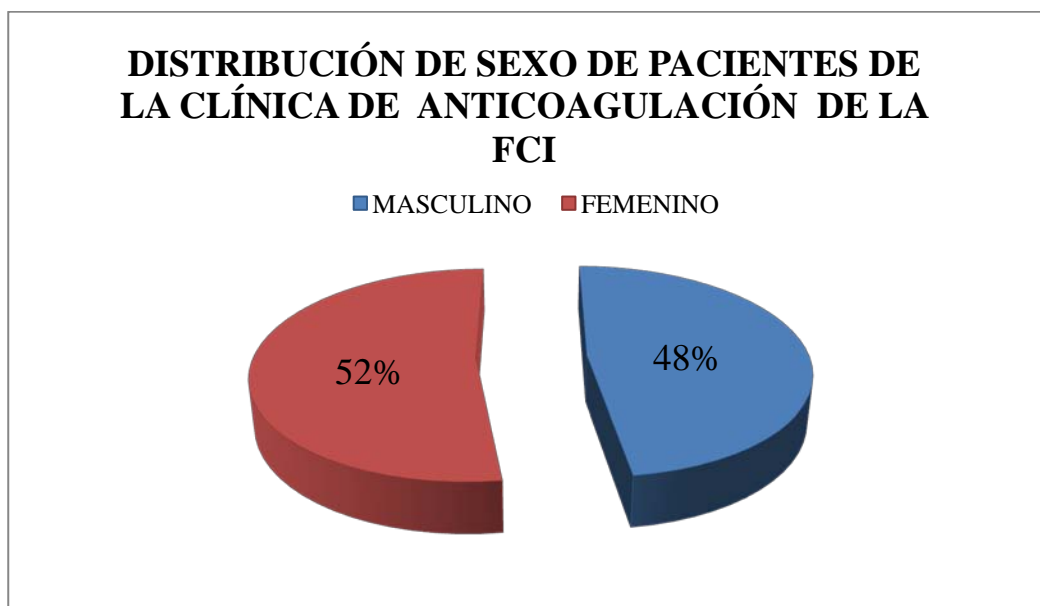
Con el fin de encontrar entre estas variables cuáles son la que tienen mayor influencia sobre la variabilidad del INR en nuestra población, se realizará una regresión logística. Para completar el análisis se realizará un análisis estratificado entre la presencia de desenlaces de sobre o subanticoagulación y las variables más importantes.

## **7.2 Programas a utilizar para análisis de datos.**

La base de datos se elaborará en el programa Excel a través del formato de recolección de variables, estos datos obtenidos se analizarán en el programa SPSS. Analizados los datos recolectados de las tablas, se utilizarán para encontrar asociaciones de causalidad entre las variables estudiadas y los desenlaces.

## 8 RESULTADOS

En el periodo comprendido entre mayo de 2008 a junio de 2009, se recogieron los datos de un total de 496 pacientes anticoagulados de la Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil de Bogotá; quienes asistían a consulta al menos en una oportunidad en un periodo de observación mayor a 6 meses a consulta. Del grupo estudio el 48% (237) eran del sexo masculino y el 52% (259) eran del sexo femenino (Gráfica 2). El rango de edad del grupo de estudio se encontraba entre los 18 y los 96 años, siendo la edad promedio de 62 años.

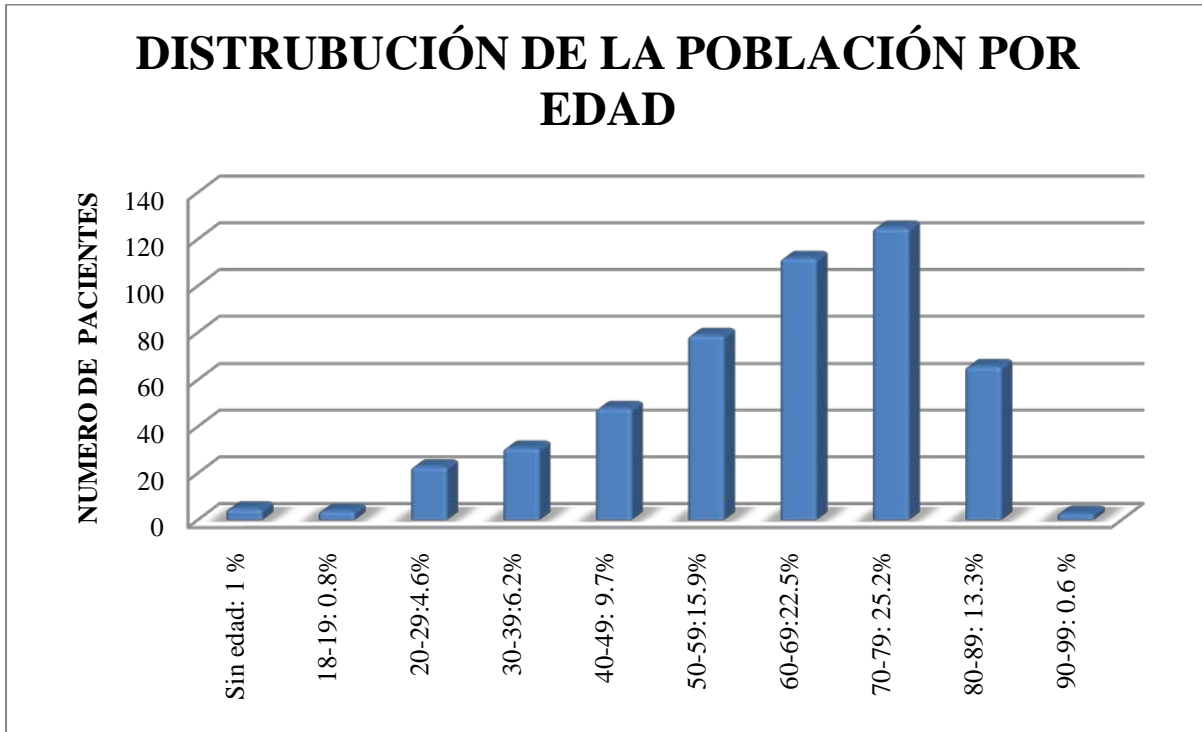


**Gráfica 2. Distribución de Sexo de pacientes de la clínica de anticoagulación de la FCI**

Dentro de la población estudiada el 49.3% tenían solamente la primaria (Gráfica 4). En cuanto al seguimiento de la dieta indicada en los pacientes anticoagulados el 91% (450) seguían adecuadamente la dieta, mientras que el 9% (46) no lo hacían.

**Tabla 3. Rango de edades entre los pacientes**

<b>Rango de Edades</b>		
	<b>No de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Sin edad: 1 %	5	1,008064516
10-19: 0.8%	4	0,806451613
20-29:4.6%	23	4,637096774
30-39:6.2%	31	6,25
40-49: 9.7%	48	9,677419355
50-59:15.9%	79	15,92741935
60-69:22.5%	112	22,58064516
70-79: 25.2%	125	25,2016129
80-89: 13.3%	66	13,30645161
90-99: 0.6 %	3	0,60483871
<b>Total Pacientes</b>	<b>496</b>	<b>100</b>

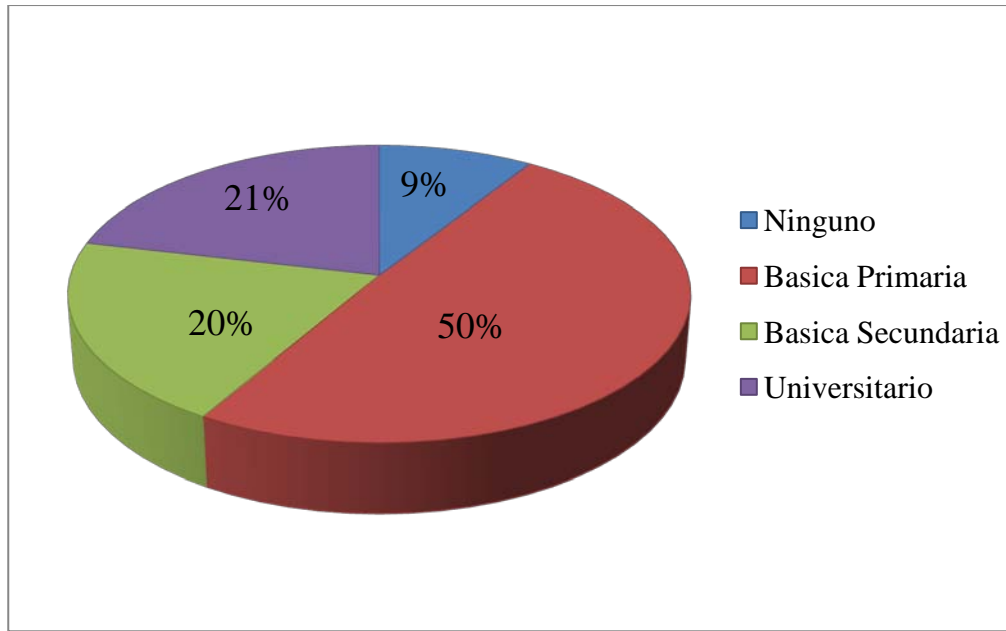


**Gráfica 3. Distribución de la población por edad**

De la gráfica de distribución por decenios, (Gráfica 3) se observa como la mayoría de la población a estudio es mayor a 50 años. De hecho el 61.69% son mayores a 60 años.

El 96% (476) de los pacientes se administraban ellos mismos la warfarina; y solamente en el 4% (20) otra persona distinta al paciente administraba la warfarina.

Dentro de las indicaciones de anticoagulación de la población estudiada; la fibrilación auricular fue la patología más común; con un 29% (146) de la población total en estudio seguido por la trombosis venosa profunda con un 16% (81), el tromboembolismo pulmonar con un 13% (62) y la Cardiopatía isquémica con un 8% (40) (Tabla 4).



**Gráfica 4. Nivel educativo de los pacientes anticoagulados de la Fundación Cardioinfantil, Bogotá 2008**

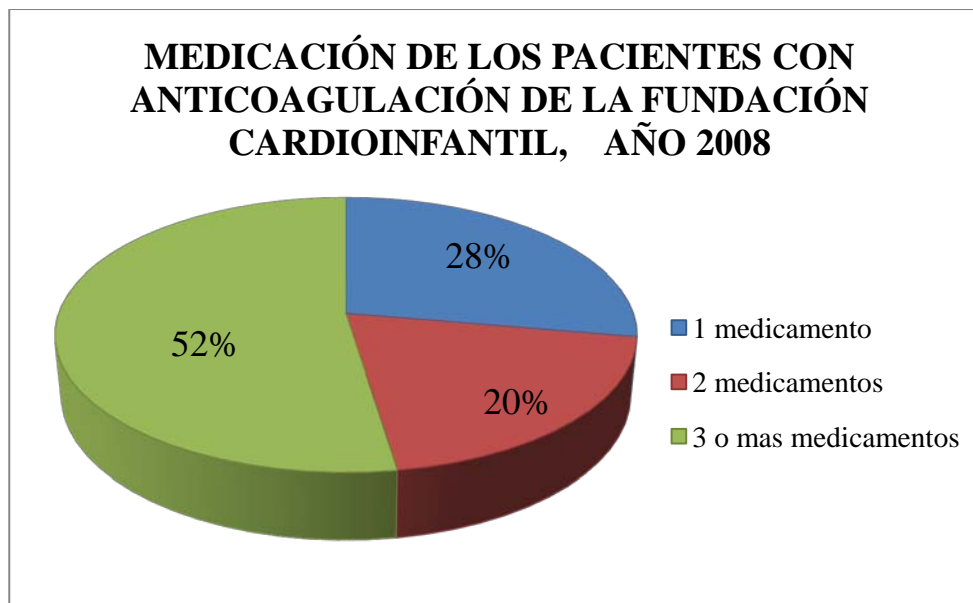
El índice de masa corporal promedio de los pacientes estudiados fue de 26. El 91.3% (454) de los pacientes presentaban comorbilidad en el momento del estudio y solamente un 8,7% (42) no las presentaban, dentro de las comorbilidades se encontraban el hipotiroidismo, la hipertension arterial y la osteoporosis.

En cuanto al uso de medicación diferente a la anticoagulación, el 33% (164) no usaban otro medicamento y el 67% (332) si, de los cuales el 50% (174) tenían tres o mas medicamentos y por lo menos uno de ellos era antihipertensivo. (Gráfica 5).

**Tabla 4. Distribucion de la patología del paciente de la Clínica de anticoagulación, Fundación Cardioinfantil, 2008.**

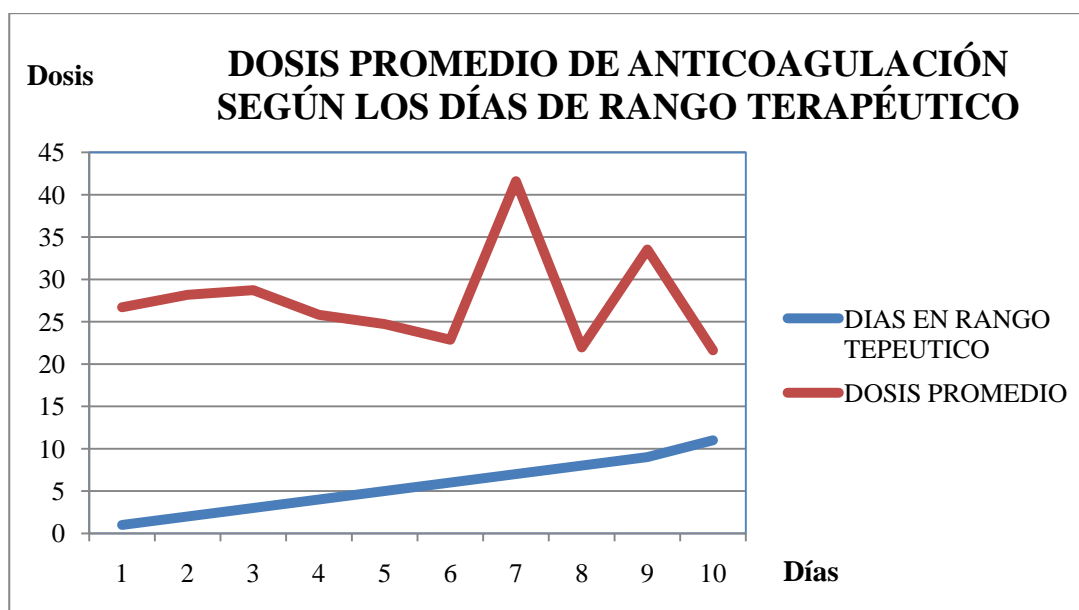
<b>Indicación</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Fibrilación auricular	156	31.5%
Trombosis venosa profunda	91	18.3%
Tromboembolismo pulmonar	72	14.5%
Cardiopatía isquémica	50	10.0%
Reemplazo valvular	44	9.0%
Síndrome antifosfolipidos	31	6.3%
Evento cerebro-vascular	20	4.0%
Trombo intracavitario	10	2.0%
Ateromatosis	7	1.4%
Otras	15	3.0%
<b>Total</b>	<b>496</b>	<b>100%</b>

Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil



**Gráfica 5. Medicación de los pacientes con anticoagulación de la Fundación Cardioinfantil, año 2008**

La dosis promedio semanal de warfarina en la población fue de 26.71 mg (Grafica 6). Las complicaciones por anticoagulación evidenciadas durante el estudio se presentaron en 23 pacientes que correspondio al 5%, dentro de las que se presentaron la sobreanticoagulación como las mas común; con un 39% (19) (Tabla 5).



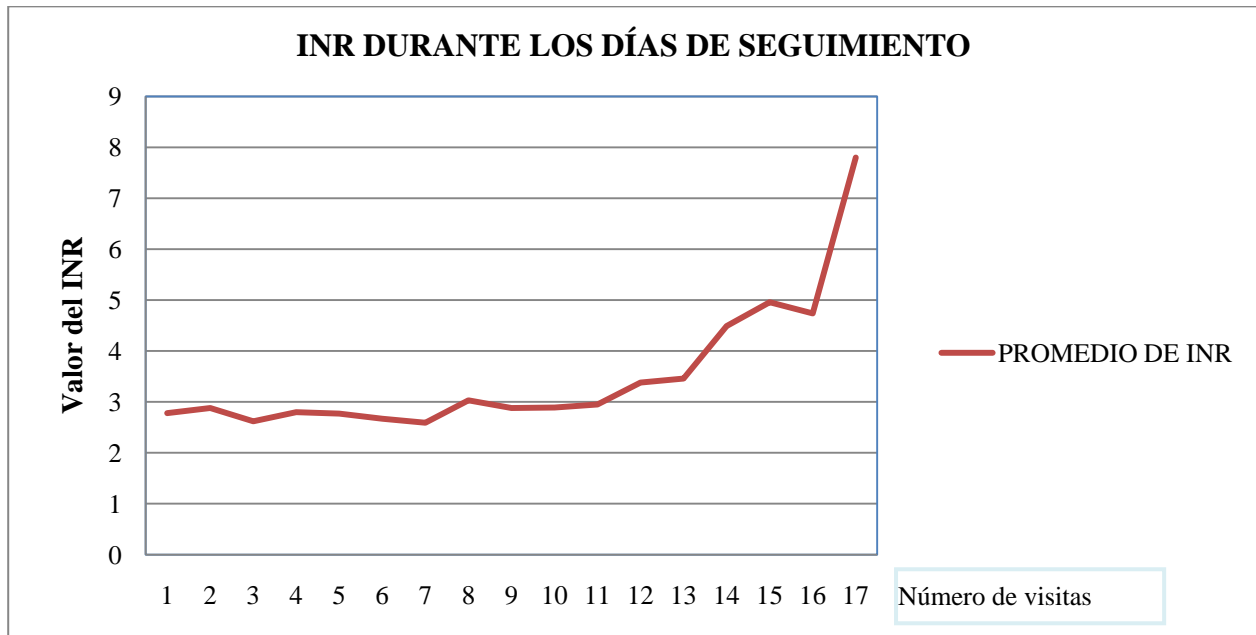
**Gráfica 6. Dosis promedio de anticoagulación según los días de rango terapéutico**

**Tabla 5. Complicaciones relacionadas con la anticoagulación en los pacientes la Fundación Cardioinfantil, Bogotá 2008.**

COMPLICACIÓN	FRECUENCIA
Sobreanticoagulación	19
Epistaxis	4
Equimosis miembros superiores	3
Hematuria	2
Hemorragia vías digestivas	2
Gingivorragia	2
Petequias	3
Hemorragia conjuntival	1
Exantema	1
Total	37

Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil

En cuanto al INR en rango terapéutico, durante el periodo de seguimiento en los pacientes anticoagulados 253 pacientes lo que corresponde al 82.4% de la población, presentaban INR dentro del rango terapéutico, mientras que el 17.6% (53) se encontraron por encima del rango terapéutico durante el seguimiento (Gráfica 7).



**Gráfica 7. Distribución de INR durante los días de seguimiento en la población con anticoagulación en la Fundación Cardioinfantil, 2008.**

No se encontraron diferencias significativas en las dosis promedio durante los días de seguimiento con respecto al rango terapéutico del INR, además de no encontrarse relación entre la edad y el sexo con respecto al control del INR terapéutico. El 47.9% de los pacientes presentaron INR en rango terapéutico en los primeros 3 controles en la Clínica de anticoagulación (Tabla 6).

**Tabla 6 . Frecuencias de edad y dosis promedio con respecto a días de rango terapéutico**

<b>DÍAS EN RANGO TEPEUTICO</b>	<b>EDAD PROMEDIO</b>	<b>MASCULINO</b>	<b>FEMENINO</b>	<b>DOSIS PROMEDIO</b>	<b>TOTAL PACIENTE</b>
1	63	82	77	26,7	159
2	64	25	36	28,18	61
3	61	15	18	28,72	33
4	65	8	15	25,82	23
5	64	6	6	24,71	12
6	61	2	5	22,86	7
7	51	3	2	41,6	5
8	69	0	2	21,95	2
9	49	3	1	33,52	4
11	85	1	0	21,62	1

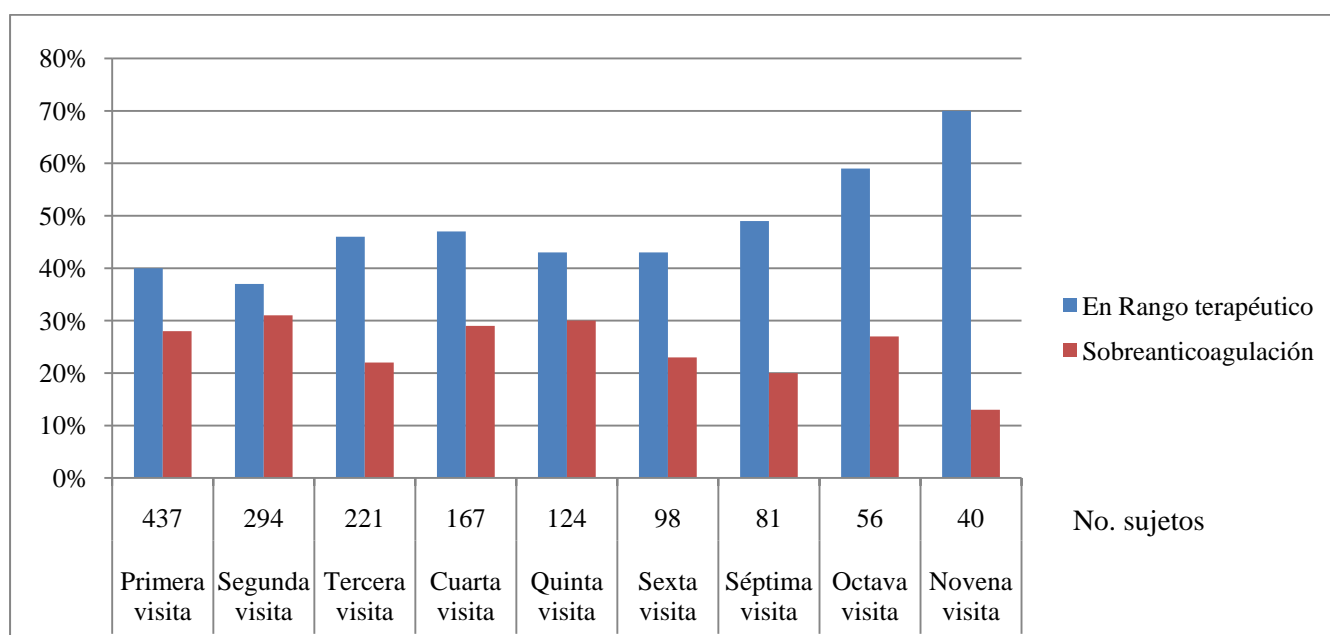
Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil

Existe una tendencia en aumento a permanecer dentro del rango terapéutico al incrementar el número de visitas que realiza cada paciente a consulta. Este comportamiento se refleja en una mayor adherencia a la clínica de anticoagulación y al seguimiento en las indicaciones del tratamiento. Construyéndose en un factor de protección para el paciente en contra de eventos adversos que pudiesen presentarse. Esta tendencia se visualiza en la tabla 7 y en la gráfica 8.

**Tabla 7. Número total de visitas en relación con número de oportunidades en rango terapéutico.**

	Primera visita	Segunda visita	Tercera visita	Cuarta visita	Quinta visita	Sexta visita	Séptima visita	Octava visita	Novena visita
Total	437	294	221	167	124	98	81	56	40
En Rango terapéutico	40%	37%	46%	47%	43%	43%	49%	59%	70%
Sobreanticoagulación	28%	31%	22%	29%	30%	23%	20%	27%	13%

Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil



**Gráfica 8. Número total de visitas en relación con número de oportunidades en rango terapéutico**

Dentro de los factores intrínsecos (edad, sexo, comorbilidad) relacionados con el resultado de INR dentro de los rangos terapéuticos, se encontró que en el sexo femenino existe la tendencia a aumentar el riesgo de presentar rangos de INR por encima de los valores terapéuticos (RR 1,13; IC 95%; 0.87-1,47), sin embargo este resultado no fue estadísticamente significativo. En cuanto la edad y la comorbilidad en los pacientes participantes no se presentaron asociaciones con la presencia del INR por encima del rango terapéutico (Tabla 8).

En factores como seguimiento de la dieta y la auto administración del medicamento anticoagulante, se observó una asociación con la presencia de INR en rangos no terapéuticos (R.R 1.23 IC 95%; 0.82-1.83) y (R.R 1.1 IC 95%; 0.59-2.02) respectivamente, pero no se presentó significancia estadística.

No se presentó una alta asociación con respecto al uso de otros medicamentos (R.R 1.05 IC 95%; 0.80-1.37). El grupo de pacientes con nivel educativo de básica secundaria, presentó una fuerte asociación con la presencia en rangos no terapéuticos (R.R 1.80 IC 95%; 1.10-2.07), siendo este resultado estadísticamente significativo (Tabla 8).

**Tabla 8 . Distribución de las variables asociadas a INR en rango terapéutico.**

VARIABLE	INR en rango terapéutico	RR (IC 95%)	Chi <sup>2</sup>	P
<b>Edad</b>				
Menor de 65 años	195		1.69	0.1932564
Mayor de 65 años	144	0.854 (0.64-1.10)		
<b>Sexo</b>				
Femenino	183	1.13 (0.87-1.47)	0.85	0.35557434
Masculino	157			

VARIABLE	INR en rango terapéutico	RR (IC 95%)	Chi <sup>2</sup>	P
<b>Dieta</b>				
Si	312		0.92	0.3383125
No	28	1.23 (0.82-1.83)		
<b>Medicación</b>				
Si	124	1.05 (0.80-1.37)	0.12	0.7256028
No	215			
<b>Comorbilidad</b>				
Si	156		2.82	0.0928393
No	184	0.79 (0.61-1.04)		
<b>Administración</b>				
Si	324	1.10 (0,59-2.02)	0.08	0.7736202
No	13			
<b>Nivel Educativo</b>				
1	66	0.92(0.59-1.41)	0.26	0.6918390
2	179	0.88(0.62-1.25)	0.48	0.4902254
3	56	1.80(1.10-2.07)	4.15	0.416638
4*	74	-	-	-

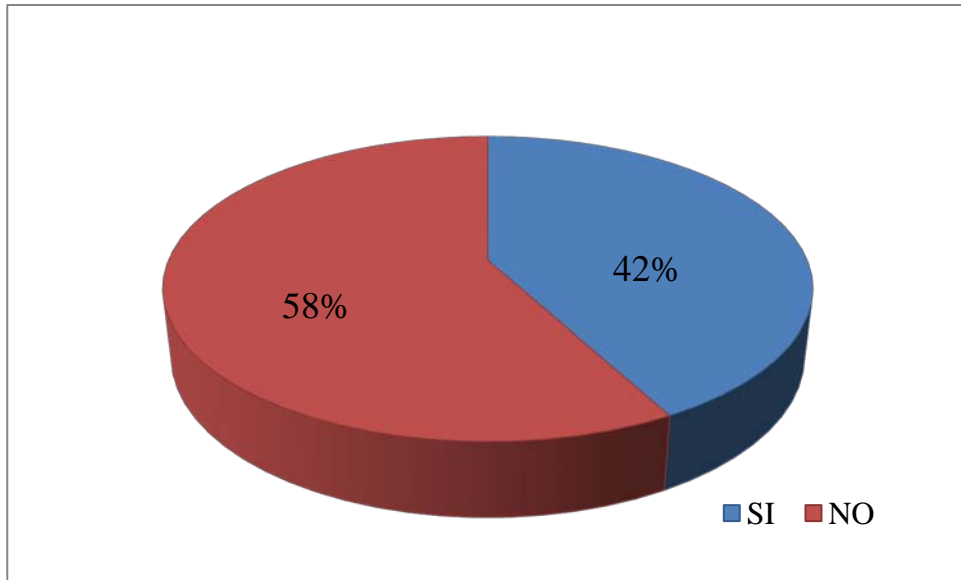
Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil

En variables asociadas a la presencia complicaciones como la sobreanticoagulación se evidenció una leve asociación con respecto a edad (R.R 1.47 IC 95%; 0.60-3.58), la administración adecuada (R.R 1.32 IC 95%; 0.19-9.42) y el uso de otros medicamentos (R.R 1.23 IC 95%; 0.51-3.01) (Tabla 9).

**Tabla 9. Distribución de variables asociado complicaciones secundaria a anticoagulación**

<b>VARIABLE</b>	<b>SOBREANTICOAGULACIÓN</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>Chi 2</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>				
Menor de 65 años	8		0.73	0.3930257
Mayor de 65 años	11	1.47 (0.60-3.58)		
<b>Sexo</b>				
Femenino	9		0.01	0.998897
Masculino	10	0.96 (0.39-2.31)		
<b>Dieta</b>				
Si	18	0.56 (0,08-4.07)	0.35	0.5559056
No	1			
<b>Medicación</b>				
Si	8	1.23 (0.51-3.01)	0.21	0.6452390
No	11			
<b>Comorbilidad</b>				
Si	7		0.34	0.5599962
No	12	0.76 (0.34-1.90)		
<b>Administración</b>				
Si	18	1.32(0,19-9.42)	0.08	0.7811296
No	1			

Fuente. Base de datos Clínica de Anticoagulación Fundación Cardioinfantil



**Gráfica 9. Distribución de los pacientes con sobreanticoagulación asociada al conocimiento de la indicación de anticoagulación**

En pacientes con sobreanticoagulación se evidenció que el 58% (11) desconocían la indicación de su anticoagulación, mientras el 42% (9) si la conocían. (Gráfica 9). La asociación entre la presencia de complicaciones como la sobreanticoagulación y el desconocimiento de la indicación se presentó (R.R 1.03 IC 95%; 0.91-1.16) aunque no fue estadísticamente significativa.

## 9 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las clínicas de anticoagulación se han recomendado como uno de los mejores métodos para el manejo a largo plazo de los pacientes que toman anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K. además han demostrado incrementar el tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico<sup>xxix</sup>.

Dadas las características de la población de nuestro estudio; con un nivel de escolaridad bajo, y encontrándose más de la mitad en edad vulnerable (61.7% mayores de 60 años), se hace necesario el apoyo al seguimiento continuo de esta población a través de clínicas de anticoagulación, ya que la mayoría de estos pacientes no cuenta con el soporte para implementar aún el auto monitoreo.

Se encontró que existe una mayor frecuencia de tiempo de anticoagulación en rango terapéutico en la medida en que los pacientes asistieron con mayor frecuencia a la clínica de anticoagulación, al mismo tiempo que se disminuyó los eventos de sobreanticoagulación. Si bien es de suma importancia estar en rangos terapéuticos durante la terapia, el impacto de esta medición se puede ver reflejada en la presencia de un 5% de eventos hemorrágicos, sin embargo la confiabilidad de este resultado es baja por razones que se exponen a continuación.

Comparando los porcentajes de tiempo en rango terapéutico obtenidos por el estudio de 82.4%, con los encontrados en la literatura de 63.5%<sup>x</sup>, se podría considerar inicialmente que la eficacia de la clínica de anticoagulación de la FCI es bastante alta. No obstante, la medición de la calidad de la clínica de anticoagulación, se evalúa en la literatura mediante la medición de frecuencia de eventos hemorrágicos o tromboembólicos durante el seguimiento de la terapia<sup>xvii</sup>. En nuestro estudio se obtiene una frecuencia excepcionalmente baja de eventos hemorrágicos (5%), sin que se tengan los datos de los eventos embólicos. Se cree entonces que esto no refleja la alta calidad de la clínica de anticoagulación, dado que cuando se comparan dichas frecuencias de sangrado con las reportadas en la literatura, las cuales se encuentran en el intervalo 24% - 41%<sup>xxx</sup>; se mostraría un subregistro de dichos eventos o una pérdida en el seguimiento de los pacientes, o ambos eventos a la vez. Siendo esto último el reflejo de las características de nuestro sistema de seguridad social en el cual los pacientes pueden ser trasladados de su sitio de atención, perdiéndose por ende el seguimiento en

nuestra institución o suspensión voluntaria de la terapia sin que se tenga conocimiento de la frecuencia de cada uno de estos eventos.

Al igual que lo reportado en la literatura, en el estudio se encontró que a mayor duración de la anticoagulación, mayor fue la tendencia a salir del rango terapéutico, esta misma tendencia también fue encontrada en el sexo femenino, pacientes, mayores y polifarmacia sin que se encontrara significancia estadística. Se encontró en el estudio una asociación entre el nivel educativo de los pacientes que tenían bachillerato y el riesgo de sobreanticoagulación, asociación poco clara que podría tener como explicación la mayor autonomía sin éxito en el manejo individual. Se podría asumir que los pacientes con un menor grado de educación son más adherentes a la hora de seguir las instrucciones médicas.

Es llamativo la ausencia de asociación entre tiempo fuera del rango terapéutico y factores de riesgo conocidos para ello, como lo son la edad, sexo femenino, polifarmacia, dieta, comorbilidad y conocimiento de la anticoagulación<sup>viii</sup>. Se cree que la ausencia de asociación encontrada en este estudio tiene varias explicaciones. Primero la ausencia de asociación puede ser explicada por un bajo poder del estudio (80%), tal vez al considerar una muestra mayor, se podría revelar alguna diferencia. Por otra parte, pese a control de sesgos establecido y una adecuada depuración de la herramienta de recolección de datos, esta pudo haber sido susceptible a subregistro por parte de los recolectores. La pérdida al seguimiento a los pacientes pudo influenciar la pérdida de la asociación.

Sin embargo, el diseño de la base de datos desarrollada en este estudio, permitirá hacia el futuro superar estas dificultades técnicas, así como establecer nuevas asociaciones causales.

## 10 CONCLUSIONES

La clínica de anticoagulación ha demostrado ser un buen método para que los pacientes permanezcan en rango terapéutico, ya que los internistas se encuentran capacitados para analizar y manejar los eventos de subanticoagulación y sobreanticoagulación y las complicaciones que se podrían derivar de ellos, con eficiencias de INR en rangos terapéuticos de hasta el 82,4% en los pacientes que asistieron regularmente a la clínica de anticoagulación.

Este trabajo mostró que dentro de la población estudiada, los pacientes que presentaban bajos niveles de escolaridad, (Básica primaria o ningún grado de escolaridad) o eran mayores de 60 años, requerían un control más cercano de su proceso de anticoagulación. No fue posible demostrar la asociación de INRs dentro o fuera del rango terapéutico con relación a la autoadministración o la administración del medicamento por una tercera persona en especial para el grupo anteriormente descrito.

Fue también posible establecer que existe gran polifarmacia dentro de los pacientes anticoagulados requiriéndose una evaluación individual en cada paciente acerca del riesgo que existe de sobre o subanticoagulación asociado a interacciones farmacológicas.

Existe una mayor tendencia en el sexo femenino a encontrarse fuera del rango terapéutico, con un RR 1,13 y un IC 95%; 0,87-1,47, lo cual justificaría un monitoreo más estricto sobre este grupo poblacional.

Variables como el seguimiento de la dieta y el conocimiento del medicamento y la indicación de la anticoagulación no se encontraron fuertemente asociadas como factores de riesgo a sobre y subanticoagulación.

Mediante este estudio se pudo establecer que existe un subregistro importante de las complicaciones presentadas por los pacientes anticoagulados, ya que se reportaron solo en un 5% de la muestra. Sin lograr establecer el grado o la severidad de estas, principalmente en las complicaciones relacionadas al sangrado. No existió un registro de las complicaciones por subanticoagulación, como los eventos tromboembólicos.

## 11 RECOMENDACIONES

Para un próximo estudio el autor recomienda realizar la recolección de datos directamente en una base electrónica (Access, Excel) lo cual facilitaría el proceso, haría que los profesionales eviten dar juicios de valor mejorando la homogeneidad en los registros y evitaría pérdidas de información.

Se recomienda en un próximo proyecto de investigación profundizar acerca de la presencia de complicaciones relacionadas con el proceso de anticoagulación, como episodios de sangrado y eventos tromboembólicos.

A pesar que en la literatura existe una fuerte asociación entre el tiempo fuera de rango terapéutico y los adultos mayores de 75 años. En este estudio no se encontró tan asociación. Por lo que se recomienda un estudio que profundice en la relación entre estas variables.

En este estudio no se tomó en cuenta la presentación de la warfarina, ya que no existen en el país estudios de referencia con respecto a la bio-equivalencia entre la warfarina y el Coumadín, por lo que sería interesante estudiar la influencia de este parámetro sobre el proceso de anticoagulación en proyectos posteriores.

Considerando las características socio-culturales de nuestra población se recomienda establecer clínicas de anticoagulación donde se pueda ejercer un control estricto de los pacientes en manejo con antagonistas de la vitamina K, hasta el momento en el que se desarrollen nuevas moléculas que no conlleven una alta carga de eventos adversos.

En nuestro medio la mayoría de los pacientes no cuentan con el acceso a una clínica de anticoagulación o con acceso a consultas con especialistas como internistas o profesionales con formación en el manejo de antagonistas de la vitamina K, lo cual conlleva a que se anticoagulen menos pacientes de los que tienen indicación o que se presenten más eventos adversos de los pacientes que no son monitoreados. Por esto es necesario establecer en el sistema de salud un mayor número de clínicas de anticoagulación.

## **ANEXOS**

## ASPECTOS ÉTICOS

Basados en la **RESOLUCIÓN N° 008430 DE 1993 del MINISTERIO DE SALUD** por la cual se establece los riesgos inherentes a la investigación en humanos, este trabajo se clasifica dentro del grupo de investigación sin riesgo (**ARTÍCULO 11. Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental prospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio)<sup>xxxii</sup>, por tanto y según la norma no requiere el uso de consentimiento informado.

Así mismo este trabajo se acoge la norma establecida en los **ARTÍCULO 5, 6, 7 y 8** sobre, dignidad y respeto al paciente así como privacidad y confidencialidad de la información.

Este trabajo fue evaluado en el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil, presidido por el Doctor Sinaí Arévalo por medio del acta de aprobación del 4 de Junio del 2008, con número de radicación 181.

## CRONOGRAMA

Actividad	Responsable	Tiempo Estimado por Semestre						Control Semestre
		Tiempo estimado en meses						
		1º semestre /07	2º semestre /07	1º semestre/08	2º semestre/08	1º semestre/09	2º semestre/09	
PRESENTACIÓN DE LA PROPUESTA DE TRABAJO	Investigador	*						Julio /07
PREPARACIÓN DEL PROTOCOLO	Investigador y tutor		**					Diciembre/07
CREACIÓN DEL INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN Y RECOLECCIÓN PILOTO	Investigador			*****				

MODIFICACIONES PROTOCOLO E INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS	Investigador y tutor			***** * ****				
PRESETACION ANTE COMITÉ DE ETICA Y UNIVERSIDAD	Investigador y tutor			***** ****				9 mayo/08
RECOLECCION DE LOS DATOS	Internista de la Clínica de Anticoagulación			**	***** *			Julio/08
CREACION DE LA BASE DE DATOS EN EXCEL, REVISION DE LOS MISMOS	Secretaria Investigador			***** *	***** *			
ANALISIS DE DATOS	Investigador y tutor				***** *	**		Diciembre/08

PRESENTACION DE LOS DATOS Y ELABORACION FINAL	Investigador y tutor					****	**	Julio/09
PRESENTACION FINAL	Investigador y tutor						**	

## PRESUPUESTO

Este trabajo es de bajo presupuesto ya que cada paciente asume el costo de la consulta y la toma del INR, los costos son derivados de las fotocopias que se requieren para completar la base de datos, la cual es llenada por cada especialista en la consulta.

Después los costos asociados al análisis de los datos, impresión del trabajo y su respectiva copia en medio electrónico fueron asumidos por el investigador.

<b>Fuente</b>	<b>Valor Individual</b>	<b>Valor Total</b>
<b>PERSONAL</b>		
<b>Investigador</b>	\$0	
<b>Tutor Temático</b>	\$0	
<b>Asesor Metodológico</b>	\$ 5.000.000	\$ 5.000.000
<b>Internista Clínica de Anticoagulación</b>	\$ 5.000.000	\$ 5.000.000
<b>Secretaria</b>	\$ 2.000.000	\$ 2.000.000
<b>Bioestadístico</b>	\$ 5.000.000	\$ 5.000.000
<b>MATERIALES</b>		
<b>Papelería, formato obtención de datos</b>	\$ 50	\$ 30.000
<b>Papelería, artículos Bibliografía</b>	\$1000	\$ 200.000
<b>Computador</b>	\$3.000.000	\$ 3.000.000
<b>Impresora e insumos</b>	\$ 500.000	\$ 500.000

<b>Fuente</b>	<b>Valor Individual</b>	<b>Valor Total</b>
<b>Servicios públicos (Electricidad e Internet)</b>	\$ 500.000	\$ 500.000
<b>Transporte</b>	\$ 3000	\$ 800.000
<b>Impresión y empaste proyecto.</b>	\$ 50.000	\$ 200.000
<b>Subtotal</b>		\$ 22.230.000
<b>COSTOS INDIRECTOS 20%</b>		\$ 4.446.000
<b>IMPREVISTOS 5%</b>		\$ 1.111.500
<b>COSTO TOTAL</b>		\$ 27.787.500

## BIBLIOGRAFÍA

---

<sup>i</sup> Palareti G, Legnani C, Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British Journal of Haematology*, 2005; 129,72–78.

<sup>ii</sup> Connock M, Stevens C, Fry-Smith A, Clinical effectiveness and cost-effectiveness of different models of managing long-term oral anticoagulation therapy: a systematic review and economic modelling. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 38.

<sup>iii</sup> Palareti G, Legnani C, Risks factors for highly unstable response to oral anticoagulation: a case-control study. *British Journal of Haematology*, 2005; 129,72–78.

<sup>iv</sup> BARCELONA D, CONTU P, Patient education and oral anticoagulant therapy. *haematologica* vol.87(10):october 2002.

<sup>v</sup> Christensen D, Johnsen S, Hjortdal V, Self-management of oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology* 118 (2007) 54–61.

<sup>vi</sup> Menedez-Jaéndula B, Souto J, Comparing Self-Management of Oral Anticoagulant Therapy with Clinic Management, A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:1-10.

<sup>vii</sup> Oake N, Dean A, Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* • May 22, 2007 • 176(11)

<sup>viii</sup> Levine M, Raskob G, Beyth R, Kearon C, Schulman S. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:287-310

---

<sup>ix</sup> Rohde L, Silva de Assis M, Rabelo E. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 10:1–5. \_ 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

<sup>x</sup> Walraven C, Jennings A. Effect of Study Setting on Anticoagulation Control. *CHEST*/129/5/ MAY,2006.

<sup>xi</sup> Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. Conference on Antithrombotic and Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP The Pharmacology and Management of the Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126; 204-233.

<sup>xii</sup> Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin J. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation* 2003;107;1692-1711

<sup>xiii</sup> Holbrook A, Pereira J. Systematic Overview of Warfarin and Its Drug and Food Interactions. *Arch Intern Med.* 2005;165:1095-1106.

<sup>xiv</sup> Quilliam B, Lapane K. Effect of Antiplatelet and Anticoagulant Agents on Risk of Hospitalization for Bleeding Among a Population of Elderly Nursing Home Stroke Survivors. *Stroke* 2001;32;2299-2304.

<sup>xv</sup> Delaney J, Opatny L. Drug–drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007;177(4):347-51

<sup>xvi</sup> Ann K. Wittkowsky. A systematic review and inventory of supplement effects on warfarin and other anticoagulants. *Thrombosis Research* (2005) 117, 81—86.

- 
- <sup>xviii</sup> Ann K. Wittkowsky. A systematic review and inventory of supplement effects on warfarin and other anticoagulants. *Thrombosis Research* (2005) 117, 81—86.
- <sup>xix</sup> Bolton-Smith C, Price R, Fenton S, Harrington D. Compilation of a provisional UK database for the phyloquinone (vitamin K1) content of foods. *British Journal of Nutrition* (2000), 83, 389–399.
- <sup>xx</sup> DiMarco JP, Flaker G, Factors affecting bleeding risk during anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation: Observations from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J.* 2005 Apr;149(4):650
- <sup>xxi</sup> Elaine M. Hylek David Garcia, Susan Regan, Mark Crowther, Robert A. Hughes Warfarin Maintenance Dosing Patterns in Anticoagulation in the Elderly Population Clinical Practice: Implications for Safer *Chest* 2005;127;2049-2056.
- <sup>xxii</sup> Fang M, Machtinger E, Health Literacy and Anticoagulation-related Outcomes Among Patients Taking Warfarin. *J GEN INTERN MED* 2006; 21:841–846.
- <sup>xxiii</sup> Hu A, Chow CM, Dao D, Errett L, Keith M. Factors influencing patient knowledge of warfarin therapy after mechanical heart valve replacement. *J Cardiovasc Nurs.* 2006 May-Jun;21(3):169-75; quiz 176-7.
- <sup>xxiv</sup> Taylor F, Ramsay M, Evaluation of patients' knowledge about anticoagulant treatment. *Quality in Health Care* 1994;3:79-85.

---

<sup>xxv</sup> Demirkan K, Stephens M. Response to Warfarin and Other Oral Anticoagulants: Effects of Disease States. SOUTHERN MEDICAL JOURNAL.2000 May 93n°5.

<sup>xxvii</sup> Mark A. Crowther, Walter Ageno, Oral Vitamin K Versus Placebo to Correct Excessive Anticoagulation in Patients Receiving Warfarin. Ann Intern Med. 2009;150:293-300.

<sup>xxviii</sup> Daniel M. Witt, Melanie A. Sadler, Effect of a Centralized Clinical Pharmacy Anticoagulation Service on the Outcomes of Anticoagulation Therapy. Chest 2005;127;1515-1522

<sup>xxix</sup> Scott Kaatz, Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. J Thromb Thrombolysis (2008)25:61–66

<sup>xxx</sup> Gulløv AL, Koefoed BG, Petersen P. Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1322-8.

<sup>xxxi</sup> República de Colombia, Ministerio de Salud, RESOLUCION N° 008430 DE 1993, (4 DE OCTUBRE DE 1993).