



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

**Aspectos clínico epidemiológicos del paciente
anticoagulado, en el servicio de hematología del Hospital
Nacional Dos de Mayo, 2005-2009**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Hematología

AUTOR

Carol Díaz Bardales

LIMA – PERÚ
2014

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Título de la investigación	
2. Introducción.....	1
3. Planteamiento del problema.....	9
4. Justificación del estudio.....	10
5. Marco teórico.....	12
6. Objetivos de investigación.....	22
7. Operacionalización de variables.....	23
8. Metodología.....	25
9. Resultados.....	27
10. Discusión.....	38
11. Conclusiones.....	42
12. Referencias bibliográficas.....	44
13. Anexo.....	49

Aspectos clínico epidemiológico del paciente anticoagulado, en el servicio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2009

Autor: med. Carol Díaz Bardales

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes anticoagulados en el servicio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2009

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo. Se encontraron 105 pacientes en el período correspondiente al estudio.

Resultados: En cuanto a las características de los pacientes anticoagulados tenemos: El promedio de edad fue de 58 años, el 52.4% pertenecían al sexo masculino y el 47.6% sexo femenino. Motivo de anticoagulación: 40% fibrilación auricular, 26 % enfermedad trombo-embólica y el 34% prótesis valvular cardíaca. En cuanto al control del tratamiento: el 54.3% no estuvo en el rango terapéutico esperado (INR 1,9-3.2). De las complicaciones: Más del 50% de los pacientes presentó por lo menos una complicación hemorrágica durante el tratamiento. Se presentó más frecuencia de eventos hemorrágicos en los tres primeros años del tratamiento (54.2%), así los eventos hemorrágicos mayores se presentaron en un 23.9% y los eventos hemorrágicos menores sumaron 34.3%. Además de mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas mayores y menores asociadas a INR > 5. Se observó además recurrencia de evento trombótico en un 2.9% de estos pacientes. Medicación asociada: El 87,6% de los pacientes recibieron más de una medicación concomitante al uso de Anticoagulación y de estos el 41% fueron potenciadores del efecto anticoagulante.

Conclusiones: El uso regular del tratamiento anticoagulante ambulatorio en el consultorio de hematología se caracteriza por: Ser usado en pacientes menores de 60 años, con mayor proporción del sexo masculino (52%), y con diagnóstico de fibrilación auricular (39%) y prótesis valvular (34%) como causa de anticoagulación más frecuentes. Se observa que no llegan a rango de anticoagulación esperada en la mayor cantidad de los usuarios (>50%), siendo muchos de estos pacientes con polifarmacia ya que el 87% de los casos reciben alguna medicación asociada. Se encuentra una proporción importante de eventos hemorrágicos mayores (23.9%) y menores (34.3%) asociadas a INR mayor a cinco.

Palabras clave: anticoagulación oral, INR, complicaciones hemorrágicas.

2.- INTRODUCCION

El uso terapéutico de los anticoagulantes orales (ACO) se inició hace más de cincuenta años (1). Fue en los primeros años del siglo XX cuando muchos granjeros de América del Norte observaron que sus ganados presentaban hemorragias cuando comían determinados forrajes. El año 1924, en el estado de Dakota y en Canadá, se obtuvieron las primeras cumarinas a partir del trébol dulce y, posteriormente, se sintetizó el acenocumarol, que es el ACO más usado. En 1931, Roderick descubrió que las hemorragias se debían a la reducción tóxica de la protrombina plasmática.

En la actualidad, las cumarinas junto con los antiagregantes plaquetarios, y las heparinas de bajo peso molecular, constituyen el tratamiento de elección para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica en pacientes de alto riesgo de desarrollar esta complicación (1).

La utilidad de los ACO es fundamentalmente de carácter preventivo, mejorando notablemente el pronóstico de los pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica, ya que pueden evitar gran número de trombosis venosas profundas (TVP), embolismos pulmonares y embolias cerebrales.

Los beneficios fueron definidos por estudios clínicos realizados en prevención primaria y secundaria del trombo-embolismo venoso, en la prevención del embolismo sistémico en pacientes con válvulas protésicas y fibrilación auricular, para la prevención primaria del infarto agudo de miocardio en pacientes de género masculino de alto riesgo y para la prevención de infarto recurrente, la enfermedad cerebrovascular o la muerte en pacientes con infarto agudo de miocardio (2-4)

La inclusión de nuevas indicaciones, sobre todo la Fibrilación Auricular (FA) cuya prevalencia es del 5% en pacientes de 60 – 70 años (superior al 14% en pacientes de más de 70), ha provocado que más del 1% de la población general esté sometida al tratamiento con anticoagulantes orales. El ritmo de crecimiento anual de pacientes anticoagulados es cercano al 11% lo que describe las proporciones sociales de dicha situación.(5)

Este aumento es por varias razones; la existencia de diferentes pautas de tratamiento que incluyen la indicación de anticoagulación, pacientes más longevos con patologías que justifican la anticoagulación, avances en el estudio y diagnóstico de las trombofilias, el énfasis en la profilaxis de la enfermedad trombo-embólica, desarrollos de nuevos anticoagulantes y presencia de policlínicas especializadas⁽⁷⁾

La literatura médica disponible sobre la enfermedad tromboembólica venosa es muy amplia, en particular en lo referente a diagnóstico, tratamiento y factores de riesgo (8-12). Sin embargo los datos disponibles sobre la evolución a largo plazo son menos abundantes en este campo, sobre todo los datos que hacen referencia a la tendencia a la recidiva, las complicaciones del tratamiento y la incidencia de diagnóstico de nuevas neoplasias.

Aunque existen guías de consenso para la profilaxis secundaria de la enfermedad tromboembólica venosa, el tiempo de anticoagulación en la forma idiopática, aunque se recomienda que sea de 6-12 meses, no está bien establecido ⁽¹⁴⁾. En general una duración de la anticoagulación superior a tres meses, se asocia a una disminución de las recidivas de la enfermedad a costa de incrementar el riesgo de hemorragia, cesando el beneficio en cuanto cesa la anticoagulación ⁽¹⁴⁾. La incidencia de recidivas de la enfermedad es variable entre trabajos cifrándose entre 2,7 y 28% en dependencia de los factores de riesgo y de los antecedentes previos de enfermedad trombo-embólica. Se considera que el riesgo de recurrencia persiste durante muchos años ⁽¹⁷⁾ tras el episodio índice, aunque otros autores opinan que el riesgo disminuye sensiblemente con el paso del tiempo ^(18,19).

Por otra parte la incidencia de cáncer de nuevo diagnóstico también parece estar incrementada en los pacientes con enfermedad trombo-embólica de causa idiopática mostrando cifras variables entre 3,9 y 36% según el tiempo de seguimiento (17% al año, 39% a los 5 años) ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El factor de riesgo más prevalente para eventos cerebrovasculares es la hipertensión arterial y posee un riesgo relativo de 3 a 5, seguido por la hipercolesterolemia con un riesgo relativo de 1,8 a 2,6, el consumo de tabaco, la vida sedentaria, la obesidad, la estenosis carotídea y el consumo de alcohol que poseen riesgos relativos entre 1,5 a 2,7. La fibrilación auricular de origen no valvular aporta un riesgo relativo de 5 en tanto que la valvular de 17 ⁽²⁰⁾.

El *European Community Stroke Project* que evaluó las características de eventos cerebrovasculares que ocurrían en siete países europeos a través de una encuesta que involucró 4.462 pacientes, demostró que antes de sufrir los eventos cerebrovasculares tan sólo el 8,4% de los pacientes con fibrilación auricular estaban usando anticoagulación, mientras que el 26% usaba terapia antiplaquetaria.⁽²¹⁾

Esta encuesta encontró cómo la probabilidad de tener anticoagulación se reduce al 4% por cada incremento de un año de edad. La proporción del uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con esta patología por países puede variar; por ejemplo, se registra una frecuencia de uso de cerca del 40% en Francia en tanto que en Portugal, es de menos del 20%. La proporción del uso de anticoagulación varía aún más y puede ser tan baja como en Alemania y Portugal, que no alcanza al 5%, intermedia como en el Reino Unido e Italia que casi alcanza el 10% y aún mayor como en Francia, que sobrepasa el 15% ⁽²¹⁾.

Para ayudar en la identificación de los pacientes que con fibrilación auricular sin alteración valvular cardíaca requieren del uso de anticoagulación y que su uso no represente un riesgo exagerado de sangrado, Go y colaboradores realizaron el *Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study*. Para ello analizaron el impacto de los tres esquemas de clasificación de riesgo de eventos cerebrovasculares, a través del estudio de una cohorte de pacientes. Evaluaron 13.559 pacientes con un promedio de edad de 71,6 años, con la participación de un 43% de mujeres. El 9% de los pacientes incluidos habían tenido eventos cerebrovasculares, 31% falla cardíaca, 51% hipertensión arterial, 17% diabetes y 29% enfermedad coronaria. ⁽²²⁾

Cotrina et al en sus estudio encuentra un rango de edad de pacientes anticoagulados entre 25 y 94 años, la edad promedio fue 60,45 años ^{13,99}; el 54,6% de los pacientes fue menor de 65 años. La causa más frecuente de anticoagulación fue prótesis valvular mecánica (58,8%) seguida por FA; y la suma de ambos constituyó el 97,2% del motivo de anticoagulación de los pacientes. La categoría de riesgo de ACV cardioembólico en los 83 pacientes con FA fue riesgo alto en el 73,5% de los pacientes, riesgo moderado en el 18,1% y riesgo bajo en el 8,4% de los pacientes. ⁽⁵⁹⁾

Para los pacientes con fibrilación auricular, sin patología valvular y sin clasificarlos por categorías, el anticoagulante oral frente al ácido acetil-salicílico reduce en forma

significativa el riesgo de eventos cerebrovasculares conjuntamente con el de eventos cardiovasculares. En el caso de eventos cerebrovasculares el riesgo respectivamente es de 2,4 contra 4,5 por 100 pacientes/año (23). Si se usa anticoagulante oral más que ácido acetil-salicílico y se tratan 1.000 pacientes/año con fibrilación auricular, se pueden prevenir 23 eventos cerebro-vasculares(23).

Para conocer los factores que determinan el uso de anticoagulación o antiagregación en prevención secundaria luego de un evento cerebrovascular, se reseñarán los datos obtenidos en el Viena Stroke Registry. En este estudio se analizaron las características de 931 pacientes quienes habían sufrido recientemente de un evento cerebrovascular o de un ataque isquémico transitorio se encontró cómo la etiología cardioembólica y la presencia de fibrilación auricular se asociaban en forma independiente con la prescripción de anticoagulación. El 63% de los pacientes con anticoagulación tenían fibrilación auricular, en tanto que sólo el 6% al 12% de los formulados con antiagregación tenían fibrilación auricular. (24).

De igual forma, se registró cómo la edad se asocia en forma inversa con el uso de anticoagulación. Los antecedentes de hemorragia del tracto digestivo, el riesgo de trauma y la presencia de morbilidad de múltiples sistemas fueron los motivos más frecuentes para no usar anticoagulación, al igual que la edad avanzada. (24).

El análisis multivariado de este estudio demostró cómo el cardioembolismo, la fibrilación auricular, la presencia de enfermedad de grandes vasos y la terapia previa con ácido acetilsalicílico fueron los factores determinantes para el inicio de la terapia de anticoagulación. Tan sólo 50% de los pacientes con fibrilación auricular fueron formulados con anticoagulación al momento del egreso hospitalario. Los autores de este estudio ponen de manifiesto la gran variabilidad en las decisiones sobre esta terapia contraria aún en situaciones en las que las guías de manejo parecen ser claras (24).

Harrington y colaboradores reseñan, luego del análisis de los principales estudios de tratamiento de síndrome coronario agudo, cómo la combinación de ácido acetilsalicílico con heparina no fraccionada produce una disminución en riesgo relativo para muerte o infarto de 0,44 (IC 95% 0,21 - 0,93). Varios estudios han demostrado las ventajas de la heparina de bajo peso molecular frente a la heparina no fraccionada, como el ESSENCE y el TIMI-11B. Se han realizado estudios con

nadroparina, dalteparina y enoxaparina principalmente (25). Luego del evento coronario agudo o post-infarto en pacientes con alto riesgo por infarto extenso de pared anterior, falla cardíaca o con trombo intracardíaco, el mantenimiento de la terapia de anticoagulación a largo plazo puede disminuir el número de reinfartos, embolismo y muerte. Pero esta decisión terapéutica seguro que no es más popular en razón al aumento de riesgo de hemorragia.

Entre 1995 y 1996 se realizó la encuesta EUROASPIRE I, en nueve países, para evaluar el impacto de las guías de prevención de enfermedad coronaria. Se registró un marcado aumento del uso de antiagregantes llegando a cifras cercanas al 84%, mientras que el uso de anticoagulantes permaneció estable, con un registro cercano al 7% (26).

En pacientes con fibrilación auricular no originada en patología valvular, el uso de anticoagulante oral frente al ácido acetil-salicílico reduce el riesgo de eventos cardiovasculares con un riesgo de 0,71 con intervalos de confianza de 0,59 a 0,85 (23).

Se han evaluado múltiples estrategias de anticoagulación en pacientes con Tromboembolismo venoso, como regímenes de baja intensidad de anticoagulación definidos como rangos de INR de 1,5 a 2,0 que han resultado efectivos en la disminución de recurrencia a largo plazo para fenómenos trombóticos, comparándolos

con placebo, con una tasa de eventos de 2,6 por 100 pacientes/año y 7,2 por 100 pacientes/año respectivamente, es decir, una reducción del 76% al 81% en la recurrencia de trombosis a favor de la warfarina (16,17). Al comparar baja intensidad de anticoagulación (INR 1,5-2,0) con rangos usuales (definidos como un INR de 2,0-3,0) no se encontraron diferencias significativas en la tasa de sangrado mayor a 1,1 por cada 100 pacientes/año vs. 0,9 % por cada 100 pacientes/año, pero se demostró si, que la obtención de un INR en rangos usuales es más efectiva para la prevención de fenómenos tromboembólicos venosos, con tasa de recurrencia de 1,9 por cada 100 pacientes/año para rango bajo y de 0,7 por cada 100 pacientes/año para régimen usual (27).

Baglin y colaboradores definen cómo la persistencia de los factores de riesgo para un primer evento de tromboembolismo venoso, predice la recurrencia (29). En un estudio de 3.433 casos y 13.506 controles, luego de ajustar el riesgo de sangrado con el uso

de warfarina en pacientes ancianos (mayores de 65 años) se registró un riesgo relativo indirecto de 1,26 con unos intervalos de confianza de 95% de 1,11 a 1,43. Así, el número necesario de tratar para inducir sangrado en un caso fue en este estudio de 467 con el uso de ácido acetil-salicílico y de 126 con warfarina (30). En el tratamiento de tromboembolismo venoso se ha registrado un riesgo de sangrado del 26% y de sangrado mayor del 14% y Kuijer y colaboradores identificaron la edad, el género y la presencia de enfermedad maligna como los factores de riesgo mayores para predecir estos eventos (31).

Para identificar los factores de riesgo de sangrado en pacientes que usan enoxaparina y describir su uso como tratamiento de síndrome coronario agudo, Macie y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo describiendo el uso de una dosificación menor a la indicada y un riesgo mayor de sangrado asociado con la edad y con el uso concomitante de clopidogrel. Estos dos factores, edad y administración de analgésicos no esteroideos o de antiagregantes plaquetarios, se comportaron como factores de riesgo independientes para sangrado. El uso de clopidogrel registró un OR de 5,00 con intervalos de confianza de 1,15 a 21,68 para evento de sangrado complicado por requerir transfusión o por ser retroperitoneal, intracraneano o por ser letal, e incluso en el análisis multivariado este riesgo aumenta a 7,7 (32).

El descenso de los rangos de anticoagulación en pacientes con prótesis valvulares mecánicas de INR en promedio de 4 a 3,5 y en fibrilación auricular de 3,5 a 3 representó una disminución de la incidencia de sangrado de 2 con intervalos de confianza de 1,5 a 2,5 hasta 0,8 (0,5-1,3) por 100 pacientes/año (33).

La sobreacción de la warfarina es una causa frecuente de hospitalización en algunas latitudes y su mortalidad puede ascender al 20%. Para disminuir estos riesgos se describen diversos esquemas para dosificar el fármaco al inicio (34), individualizar la decisión (35), utilizar marcadores genéticos de sensibilidad o resistencia a la warfarina que puedan guiar esta decisión terapéutica (36) y para algunas comunidades en donde existen otros agentes farmacológicos para la anticoagulación oral, la decisión sobre qué fármaco usar se dirige hacia los que poseen vidas medias más cortas y tiempos más cortos de permanencia de sus efectos. Tal es el caso de Francia en donde el acenocumarol y el fluindione son más usados que la warfarina (34).

Mahe y colaboradores encontraron, luego de un estudio retrospectivo acerca del uso de anticoagulación oral en pacientes hospitalizados, que el fluindione se usó en 67,4% de los casos, el acenocumarol se utilizó en 23% y la warfarina tan solo en 9,6%. Particularmente en los pacientes mayores de 75 años el acenocumarol fue el agente más usado (37). También se han intentado esquemas combinando ácido acetilsalicílico y warfarina (38).

La fibrilación atrial (FA) es la alteración más frecuente del ritmo cardíaco (36). Se estima que una de cada cuatro personas de cuarenta años desarrollará FA a lo largo de su vida (53). La FA se relaciona con estados protrombóticos, con un riesgo 5 veces mayor para accidente cerebrovascular (ACV), independiente de si es paroxística o sostenida (53,54). Donde la mayoría de los eventos tromboembólicos se producen dentro de los dos años siguientes al comienzo de la arritmia. (57)

El ACV cardioembólico se asocia con una mortalidad del 25% a los 30 días (55) y si está relacionado con FA, la mortalidad es de ~50% al cabo de un año. Hasta tres millones de personas sufren un ACV asociado a FA cada año en todo el mundo (53,54), siendo especialmente graves y discapacitantes y más de la mitad de los pacientes fallecen en un año (54).

Más o menos dos terceras partes de los ACV debidos a FA pueden evitarse mediante el tratamiento anticoagulante adecuado (INR 2-3), recomendándose para los casos con más de un factor de riesgo moderado la anticoagulación con warfarina (55)

Para evaluar la utilidad del desarrollo de las clínicas de anticoagulación, Menéndez-Jándula y colaboradores, realizaron un ensayo aleatorio comparando el seguimiento personalizado individual luego de entrenamiento frente al practicado en una clínica de anticoagulación. Luego de 11,8 meses de seguimiento, encontraron cómo los desenlaces más comprometedores ocurrieron en los pacientes que alcanzaron índices de INR en rangos entre 3 y 4,5. En el grupo convencional de tratamiento se registró un 7,3% de complicaciones mayores, en tanto que para el grupo entrenado en el manejo propio fue tan sólo de 2,2% (40).

Se describió el uso de anticoagulación en diferentes patologías, se comentó la reducción de riesgo de eventos cerebrovasculares y cardiovasculares, se mostró el

panorama de la estratificación de riesgo en las diferentes patologías que guían las decisiones terapéuticas y se puso en evidencia la brecha que existe entre la práctica clínica y lo descrito en las diferentes guías de manejo o protocolos, pero así mismo se mostró la tendencia al uso más frecuente y acertado de estos agentes. (40).

Cotrino et al en su estudio reporta la efectividad en el seguimiento de la anticoagulación oral que varían desde el 25% hasta el 75% de INR en rango terapéutico para las mejores series. En nuestro medio, se ha reportado un INR terapéutico durante el seguimiento a seis meses de anticoagulación por FA en el 38,6% de los pacientes, un 32,7% subanticoagulado y un 4,9% sobreanticoagulado, con elevada frecuencia de sangrado menor que redundó en baja adherencia al tratamiento y subanticoagulación. (58).

La mayor tasa de sangrado se encuentra alrededor de 2,2 por cada 100 pacientes/año, con sangrado del sistema nervioso central 0,5 por cada 100 pacientes/año y sangrado que amenaza la vida del paciente 0,4 por cada 100 pacientes/año (41). Aunque la predicción de sangrado se ha correlacionado estrechamente con la intensidad de la anticoagulación, múltiples factores del paciente, entre ellos la presencia o no de comorbilidades, han sido claves como determinantes del riesgo de sangrado.(52)

Los índices de riesgo, diseñados para identificar la probabilidad de eventos hemorrágicos adversos en pacientes ambulatorios, son una herramienta que facilita la adopción de estrategias preventivas para disminuir la presencia de hemorragias serias, una vez determinada la indicación clara de terapia para anticoagulación con warfarina (52).

De otra parte, se encuentran en desarrollo nuevas moléculas con la intención de ofrecer más seguridad y rangos terapéuticos más amplios. Para mejorar el control de los pacientes que requieren anticoagulación disminuyendo tanto la tasa de eventos como en complicaciones, se han diseñado clínicas de anticoagulación y, en general, se ha demostrado que su uso reduce el número de hospitalizaciones y consultas médicas de urgencias, lo que representa un descenso del gasto en los sistemas de salud (39).

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La utilización del tratamiento anticoagulante se ha duplicado durante la década de los años noventa, pasando de un 7,4% al principio de ella a un 15,1% al final de la misma. El perfil clínico del paciente sometido a este tipo de terapia ha experimentado un cambio significativo, evolucionando hacia un paciente más anciano y con diferente morbilidad. Actualmente el grupo de pacientes que siguen tratamiento anticoagulante tiene una edad media de 67 años, y los mayores de 75 años constituyen la quinta parte de la totalidad de la población anticoagulada. Sin embargo, recibir tratamiento anticoagulante y ser mayor de 75 años constituía una situación excepcional hace menos de 10 años. Si bien el mayor riesgo hemorrágico de la población anciana continúa siendo un motivo de controversia (7-9), el incremento de la edad de los pacientes anticoagulados se encuentra condicionado por la mayor utilización de esta terapia en el importante grupo de pacientes con fibrilación auricular no reumática (FANR), enfermedad que se presenta, de forma muy predominante, en la población anciana(41-44) y en la que el beneficio de la anticoagulación en la prevención de complicaciones tromboembólicas ha quedado bien establecido durante los últimos años.

El cambio en el perfil clínico de los pacientes anticoagulados ha estado condicionado no sólo por el aumento de la edad, sino por el hecho de que la presencia de prótesis valvulares o el diagnóstico de enfermedad valvular reumática han dejado de constituir las enfermedades predominantes. Al principio de los años noventa, cuatro de cada 5 pacientes anticoagulados presentaban alguna de estas 2 situaciones clínicas. Al final del período estudiado, menos de la mitad de los pacientes podía ser incluida dentro de este grupo. La utilización del tratamiento como prevención secundaria ha experimentado un significativo descenso, pasando del 21% al principio de la década al 8% al final de la misma.

La evidente utilidad de esta terapia en la prevención de tromboembolismos en el importante número de pacientes con Fibrilación auricular, ampliamente documentada durante los últimos años, ha condicionado una sensibilización con el problema de la

prevención primaria de ictus cerebrales en médicos de distintas especialidades, así como una mayor utilización del tratamiento anticoagulante en este importante y creciente grupo de población, aunque, probablemente de forma todavía inferior a la considerada como óptima (45-48.)

4.- JUSTIFICACION

Cuando analizamos las patologías podemos ver que la causa más común de indicación de anticoagulación por sí sola o acompañando a otras patologías es la fibrilación auricular crónica. Cuando hablamos de anticoagulación el espectro de enfoques es muy amplio: indicaciones, contraindicaciones, interacciones, controles, complicaciones, etc.

Se presenta dos condiciones de consulta muy frecuente en el día a día y que generan estrés en los pacientes y en el personal de salud. Ellos son el manejo del paciente tratado con warfarina que presenta un INR fuera del rango terapéutico, el manejo del paciente anticoagulado que debe de someterse a un procedimiento invasivo y el conocimiento de los nuevos anticoagulantes que se prodigan en el mundo, y algunos de ellos disponibles en nuestro medio.

Los fármacos actualmente disponibles para dicho propósito (dicumarínicos) se caracterizan por: **1.**Un estrecho rango terapéutico con efectos secundarios potencialmente graves para el paciente si se está fuera de dicho rango, por exceso o por defecto. **2.** Una gran variabilidad de dosis entre pacientes. **3.** Su efecto está influenciado por otros fármacos y por la dieta. **4.** La necesidad de control analítico periódico complica la accesibilidad de los pacientes al tratamiento adecuado con los consiguientes desajustes en la dosificación.(49)

El problema inherente a la terapia anticoagulante es el riesgo de hemorragia. La incidencia anual de hemorragia mayor (usualmente definida como hemorragia intracraneal o hemorragia que causa muerte o necesita transfusión u hospitalización), está en el rango de 1,2 y 7 episodios por 100 pacientes en diferentes estudios de cohortes. En estudios clínicos con poblaciones de pacientes seleccionadas, este rango está ente 0,5 y 4,2 por 100 pacientes.

Los episodios de sangrado menor que no tienen consecuencias ni costos, tienen una incidencia anual de 2 a 24 episodios por 100 pacientes (50,51).

Nos encontramos, no obstante, ante un tipo de tratamiento que conlleva un riesgo hemorrágico evidente, presenta múltiples interacciones farmacológicas y exige un costoso y complejo control que convierte a los pacientes anticoagulados en un grupo especial para todos los profesionales sanitarios encargados de su control y condiciona un alto grado de servidumbre para el propio paciente y, en ocasiones, para su entorno familiar.

A pesar de esto, no sólo no se han desarrollado alternativas para la anticoagulación prolongada, sino que durante los últimos años se han ampliado las indicaciones, lo que, unido a la simplificación en el control de la terapia, mejoría del transporte y comunicaciones y mayor capacidad de la población para la correcta aplicación del tratamiento, ha propiciado un incremento significativo en el número de pacientes anticoagulados pasando a formar parte de esta población un grupo de pacientes cuyas circunstancias de edad, comorbilidad o situación sociocultural eran consideradas contraindicaciones para la anticoagulación hace pocos años.

Los datos estadísticos de los pacientes que se anticoagulan por cualquier motivo y sus características, no están consignados de manera clara y precisa, haciendo que en la organización del sistema de atención no se priorice aspectos que puedan ser importantes, pues no han sido identificados, llevando al desperdicio de energía y gastos que pueden ser aprovechados para mejorar tanto la eficiencia como la eficacia de la atención

Se considera que se requiere ampliar el conocimiento de los diferentes aspectos clínicos – epidemiológicos, en los pacientes admitidos en consultorio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, lo que proporcionaría una visión actualizada de la misma y una mejor planificación en base a estos.

Al convertirse esto en un verdadero calificador de la salud, que lleva implícito los logros del seguimiento y su control, nos motivamos a realizar esta investigación. Por esto se plantea como tema de investigación, el siguiente problema:

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas en pacientes anticoagulados en el servicio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2009?

5.- MARCO TEORICO

Características

El tratamiento anticoagulante oral presenta unas características especiales que hacen necesario un cuidadoso control de su dosificación y una continua vigilancia clínica. Incluye en primer lugar la definición del margen de hipocoagulabilidad o rango terapéutico apropiado según la patología de que se trate, así como la duración del tratamiento, la habilidad y pericia en la dosificación, teniendo presente aquellos factores que pueden modificar las necesidades del fármaco tales como son la edad, el sexo, las características genéticas, los estados patológicos, las asociaciones medicamentosas, así como los hábitos y estilo de vida.

Estas características se pueden resumir como:

- Dosis diaria muy variable a nivel individual.
- Escasa separación entre dosis insuficiente y excesiva.
- Interferencias por otros fármacos.
- Interferencias por cambios en la dieta.
- Posibilidad de complicaciones hemorrágicas o trombóticas a pesar de un control correcto.

Control de Anticoagulación

Dentro del control de la anticoagulación hay que distinguir dos aspectos: **el control analítico y el control clínico**. El primero consiste en la realización del tiempo de protrombina mediante una tromboplastina de alta sensibilidad y expresando los resultados como “razón normalizada internacional” (INR), siendo preceptivas las condiciones de estandarización de la fase preanalítica y analítica.

El control clínico, en la fase inicial del tratamiento, deberá confirmar la indicación, establecer su duración y el nivel terapéutico. Posteriores controles no se limitan a ajustar la dosis en función de la INR, sino que se deberá responder a las consultas del paciente relacionadas con la compatibilidad de otros fármacos o las precauciones a tomar antes de exodoncias o intervenciones quirúrgicas, así como adecuar el tratamiento a las complicaciones hemorrágicas o trombóticas que puedan aparecer. Actualmente, es especialmente frecuente la necesidad de establecer pautas preoperatorias ambulatorias, debido al incremento de la cirugía de corta estancia hospitalaria.

Rango de anticoagulación terapéutico

La indicación de warfarina para la prevención de las complicaciones trombóticas en diferentes entidades médicas y quirúrgicas ha sido ampliamente estudiada, con una reducción en la tasa de eventos adversos que justifica su uso. En general, los rangos de anticoagulación han sido bien estudiados y documentados, individualizándose para cada paciente y enfermedad a tratar, pero siempre manteniendo valores de INR que por medio de estudios han demostrado una buena relación riesgo- beneficio para los pacientes ⁽¹⁴⁾.

Condición	Riesgo anual de trombosis en %
Fibrilación auricular	5
Fibrilación auricular de alto riesgo	12
Prótesis valvular mecánica aórtica doble valva (St. Jude)	10-12
Prótesis valvular aórtica única valva (Shiley)	23
Fa lone	1
Válvula mitral protésica doble valva (St. Jude)	22
Prótesis múltiples (St. Jude)	91

El rango útil puede tener una intensidad alta, que corresponde a una INR de 2,5 a 3,5 (utilizado en pacientes con prótesis valvulares mecánicas) o intermedia o baja, que corresponde a una INR de 2 a 3 (la mayoría de los pacientes con FA).

En los pacientes ancianos, que presentan un mayor riesgo de sangrado, puede intentarse mantener un INR de 2 (rango de 1,6 a 2,5). Sin embargo, aunque el riesgo de sangrado disminuye cuando este valor es menor a 2, la protección para evitar la formación de trombos también disminuye, siendo casi nula cuando la INR es menor a 1,6.

El objetivo de anticoagulación se debe individualizar de acuerdo con la enfermedad en tratamiento y con las características propias del paciente, realizando siempre una valoración minuciosa del riesgo de eventos adversos para cada caso (13).

INDICACIONES, NIVELES TERAPÉUTICOS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

Indicación: Toda trombosis venosa profunda, proximal o distal, y las que afecten al cayado de la safena, y todo tromboembolismo pulmonar, diagnosticados de forma instrumental, serán anticoagulados, salvo contraindicación mayor.

Nivel terapéutico: INR entre 2 y 3, excepto en pacientes con síndrome antifosfolípido, que será de 2,5 a 3,5.

Duración del tratamiento: En los casos secundarios (postquirúrgicos, postraumáticos, etc.) y sin factores de riesgo persistentes, será de un mínimo de 3 meses en trombosis venosa y de 6 meses en la embolia pulmonar. En los casos esenciales será de un mínimo de para ambas. En pacientes con trombofilia, congénita o adquirida, (exceptuando el déficit de antitrombina) o con factores de riesgo persistentes, se prolongará la anticoagulación un mínimo de 6 meses y se hará una valoración individualizada de cada caso. En los déficits congénitos de antitrombina y en las trombosis recidivantes, en principio, la anticoagulación tendrá una duración indefinida.

PREVENCION DEL EMBOLISMO DE ORIGEN CARDIACO VALVULOPATIA MITRAL

Indicación:

- En fibrilación auricular crónica o paroxística
- Con previa embolia sistémica
- Con aurícula mayor de 55 mm en ecocardiograma
- Con disfunción severa del ventrículo izquierdo

Nivel terapéutico: INR entre 2 y 3.

Duración del tratamiento: Tendrá una duración indefinida, salvo cambio en la situación clínica.

Indicación:

- Tras recidiva de accidente vascular cerebral isquémico transitorio en paciente tratado con ácido acetilsalicílico.
- Tras embolismo sistémico.
- Con fibrilación auricular crónica o paroxística.
- Con aurícula izquierda mayor de 55 mm (por ecografía)

Nivel terapéutico: INR entre 2 y 3.

Duración del tratamiento: Tendrá una duración indefinida.

FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR CRONICA O PAROXÍSTICA

Indicación:

- En pacientes mayores de 75 años y los de cualquier edad con, al menos, un factor de riesgo embólico (disfunción del ventrículo izquierdo, aurícula izquierda mayor de

55 mm, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica moderada o grave, valvulopatía aórtica, hipertiroidismo, diabetes) se considera necesaria la anticoagulación.

- En caso de embolismo previo la indicación de anticoagulación se hará formal.
- En pacientes con edades entre 65 y 75 años, con fibrilación auricular crónica, sin factores de riesgo embólico, se consideran aceptables tanto la anticoagulación como la administración de antiagregantes.
- En los pacientes menores de 65 años y sin ningún factor de riesgo no existe indicación para la anticoagulación. Pueden recibir aspirina o ningún tratamiento.

Nivel terapéutico: INR entre 2 y 3.

Duración del tratamiento: Tendrá una duración indefinida.

PROTESIS VALVULARES CARDIACAS MECANICAS

Indicación: Toda prótesis valvular mecánica.

Nivel terapéutico: INR entre 2,5 y 3,5. Para los pacientes con prótesis aórticas de doble hemidisco y sin factores de riesgo (fibrilación auricular, dilatación de la aurícula izquierda o fracción de eyección reducida) se recomienda un nivel más moderado: INR 2 – 3. Cuando exista embolismo durante la anticoagulación, a pesar de un correcto control, se puede optar por:

- Nivel de anticoagulación más intenso.
- Nivel moderado y asociación de aspirina a dosis de 100 mg/día o de clopidogrel (75 mg / día) en caso de contraindicación para la aspirina.

Duración del tratamiento: Tendrá una duración indefinida.

BIOPROTESIS VALVULARES CARDIACAS

Pauta recomendada:

- Tras la implantación de toda bioprótesis es aconsejable administrar anticoagulantes orales (INR: 2-3) durante 3 meses, siempre que no existan contraindicaciones formales para este tratamiento. Pasado este período, si no existen factores de riesgo embólico, el tratamiento anticoagulante oral será sustituido por ácido acetil-salicílico a largo plazo.

- Se recomienda anticoagulación de duración indefinida en caso de asociarse fibrilación auricular, historia previa de embolismo, presencia de trombos en aurícula izquierda, gran dilatación de la misma o disfunción protésica valvular.

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Indicación: En pacientes con IAM anterior extenso cuando exista un trombo intraventricular o aneurisma ventricular.

Nivel terapéutico: INR entre 2.0 y 3.0

Duración del tratamiento: Durante 3 a 6 meses.

En caso de existir dilatación de ventrículo izquierdo o fracción de eyección menor del 35% o insuficiencia cardíaca (apartado siguiente) se recomienda la anticoagulación a largo plazo.

MIOCARDIOPATIA DILATADA

Indicación: Con fracción de eyección menor del 35% o con insuficiencia cardíaca.

Nivel terapéutico: INR entre 2.0 y 3.0

Duración del tratamiento: A largo plazo.

PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

El empleo de cumarínicos, con un nivel de anticoagulación intenso (INR: 2.8- 4.8), ha demostrado un beneficio significativo en la prevención de reinfarcto y la muerte en dos estudios aleatorizados, pero su uso se halla limitado por la duda de si el riesgo hemorrágico que inducen contrarrestaría el beneficio obtenido, utilizándose en esta indicación los antiagregantes preferentemente.

ASOCIACIÓN DE ASPIRINA AL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

En los pacientes considerados de alto riesgo trombótico arterial, como los portadores de “stent” intracoronario o en otras localizaciones, o de injerto aortocoronario venoso u otros injertos arteriales, y en casos de accidentes isquémicos transitorios de origen carotídeo a pesar de recibir anticoagulación oral por otra causa, en los que se

considera necesario el tratamiento con aspirina, se reducirá la dosis de ésta a 100 mg / día, manteniendo el margen terapéutico habitual en la anticoagulación.

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

- Diátesis hemorrágicas graves
- Procesos hemorrágicos activos (ulcus gastroduodenal sangrante, neoplasia ulcerada, etc.)
- Hipertensión arterial grave no controlable
- Hemorragia intracraneal reciente
- Aneurisma intracerebral

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

- Retinopatía hemorrágica, dependiendo de su gravedad
- Ulcus gastroduodenal activo
- Mala absorción intestinal
- Alcoholismo activo
- Escaso nivel mental
- Alteraciones mentales, especialmente con tendencia al suicidio
- Epilepsia
- Pericarditis con derrame
- Gestación (contraindicados durante el primer trimestre y el último mes).
- Pacientes con pronóstico vital infausto a muy corto plazo.

Las contraindicaciones relativas serán valoradas en función de la necesidad de la anticoagulación (riesgo de tromboembolismo) y darán lugar, en muchos casos, a una pauta más moderada o a la supresión temporal de la anticoagulación.

INTERFERENCIA DE OTROS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ORAL

FARMACOS QUE INTERFIEREN CON MAYOR CONSTANCIA E INTENSIDAD

POTENCIADORES

Analgésicos-antiinflamatorios: Acido acetilsalicílico (a dosis elevadas)

Antimicrobianos y antiparasitarios

- Cotrimoxazol (sulfametoxazol + trimetoprim), Tetraciclinas (tetraciclina, doxicilina)
- Imidazoles (metronidazol, ketoconazol, ornidazol)

Hipolipemiantes: Fibratos (benzafibrato, fenofibrato) (*efecto generalmente tardío*)

Varios: Amiodarona (*efecto tardío*)

INHIBIDORES

- Rifampicina, Barbituricos, Fenitoina, Colestiramina- Colestipol- Poliestireno sulfonato cálcico - Carbamazepina

ACTUACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

INTERVENCIONES QUIRURGICAS: Pacientes que reciben tratamiento anticoagulante oral y precisan cirugía mayor

Pacientes de alto riesgo tromboembólico (prótesis valvulares mecánicas, otros diagnósticos con previo embolismo sistémico, y tromboembolismo venoso de menos de 3 meses de antigüedad.

- Se suspenderá el tratamiento anticoagulante oral como mínimo 3 días (acenocumarol) o 5 días (warfarina) antes de la intervención.
- El primer día el paciente no recibirá cumarínicos ni heparina (este día puede ser el previo al ingreso si se avisa oportunamente al paciente).
- A partir del segundo día, si el valor INR está por debajo del nivel terapéutico, recibirá heparina a dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar dosis terapéuticas cuando la INR se halla normalizado.

- La heparina a dosis terapéuticas se sustituirá por dosis profilácticas, estándar o alta según el riesgo trombótico, con suficiente antelación para permitir la intervención.
- Se mantendrá heparina a dosis profilácticas durante un mínimo de 24 horas, pasando a continuación a heparina a dosis moderadas, siempre que no hayan existido complicaciones hemorrágicas significativas, procurando mantener una anticoagulación moderada durante los primeros 5 días.
- En caso de cirugía neurológica, algunos tipos de cirugía oftálmica o en cualquier caso que se considere de alto riesgo hemorrágico, el inicio de la heparina a dosis moderadas se pospondrá un mínimo de 72 horas, manteniendo mientras heparina profiláctica.
- Una vez el paciente reciba tratamiento con heparina a dosis moderadas se podrá iniciar el paso a cumarínicos, superponiendo ambos tratamientos hasta que el valor INR se halle en margen terapéutico.

Pacientes de bajo riesgo tromboembólico (como fibrilación auricular no valvular sin previo embolismo)

- Se administrará heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica alta desde un día después de la supresión de la anticoagulación oral hasta 2 o 3 días después de su reanudación, especialmente si están encamados, como profilaxis del tromboembolismo venoso.

RIESGO DE SANGRADO

Las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben tratamiento con warfarina son variables en intensidad, siendo los tractos gastrointestinal y urinario, junto con los tejidos blandos, los sitios afectados con más frecuencia.

Hemorragia menor: evento que no requiere valoración médica o estudios adicionales ⁽⁵⁶⁾;

Hemorragia mayor: Se define como el que requiere internamiento, tratamiento médico y/o transfusión de globulos rojos o ⁽⁵⁶⁾;

Hemorragia que amenaza la vida: el que genera inestabilidad de signos vitales, secuelas neurológicas irreversibles y/o que requiera procedimientos quirúrgicos para control ⁽⁵⁶⁾.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS, CON EXCESIVA ANTICOAGULACIÓN O SIN ELLA

La actitud terapéutica dependerá de la importancia y localización del sangrado y del nivel de anticoagulación (INR). Ante cualquier manifestación hemorrágica espontánea no justificada por una anticoagulación excesiva se practicará un recuento de plaquetas para descartar una trombocitopenia intercurrente. En cualquier caso, aun existiendo un nivel de anticoagulación excesivo, se buscará una causa orgánica del sangrado.

Hemorragias con riesgo vital inminente (hemorragia mayor)

Hemorragias intracraneales (postraumáticas o espontáneas), sangrado digestivo severo, etc. Se corregirá de inmediato el defecto coagulativo mediante transfusión de concentrado protrombínico a dosis alrededor de 10 A 30 u./Kg y/o de plasma fresco, según el nivel de anticoagulación. Al término de la transfusión se realizará un Tiempo de Protrombina (INR) que se procurará no sea superior a 1,3. En caso contrario, proseguir la administración de hemoderivados hasta su corrección. Dado que el efecto de éstos es pasajero, tras la transfusión se administrarán 10 mg de vitamina K1 por vía endovenosa, que se repetirá 6 horas después.

En estos casos la anticoagulación quedará suspendida y será sustituida por heparina a dosis profilácticas lo antes posible cuando haya pasado el riesgo de hemorragia grave.

Los traumatismos craneales sin evidencia de hemorragia requieren ingreso hospitalario para observación.

Hemorragias importantes pero no peligrosas para la vida del paciente

Se consideran hemorragias importantes las que requieren ingreso para su control, como el sangrado digestivo controlable, hematuria severa, hematomas importantes pero en localizaciones no peligrosas, etc. Se administrará plasma fresco y, en caso de insuficiencia cardíaca congestiva severa, concentrado protrombínico hasta lograr un valor de INR inferior a 1,6.

ACTITUD TERAPÉUTICA TRAS TROMBOEMBOLISMO A PESAR DE CORRECTA ANTICOAGULACIÓN

Esta situación se plantea especialmente en portadores de prótesis valvulares mecánicas. Tal como se dijo en el apartado correspondiente, estos pacientes pasan a considerarse como portadores de factores de riesgo, siendo posibles una de las siguientes opciones:

- Pasar a nivel de anticoagulación más intenso.
- Mantener un nivel moderado de anticoagulación y asociar aspirina a dosis de 100 mg/día o de clopidogrel (75 mg / día) en caso de contraindicación para la aspirina.

Con respecto a esta última opción, cuando se trate de un embolismo cerebral importante, parece recomendable no iniciar la administración de antiagregantes hasta pasados unos dos meses del accidente, por el riesgo de hemorragia cerebral.

En caso de una anticoagulación previa incorrecta se extremará el control (visitas más frecuentes) para lograr un nivel eficaz.

6.- OBJETIVOS

GENERALES:

Determinar las características clínicas y epidemiológicas en pacientes anticoagulados en el servicio de hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, 2005-2009

Específicos:

1. Identificar la características sociodemográficas en términos de: edad, sexo y procedencia.
2. Identificar y describir las características clínicas en términos de: indicaciones para anticoagulación , comorbilidades

3. Determinar las características del consumo de anticoagulantes en términos de: tiempo de tratamiento anticoagulante, tipo de anticoagulante y rango de anticoagulación
4. Identificar las complicaciones relacionadas con el uso de anticoagulantes en términos de: hemorragia mayor y menor o recurrencia de evento
5. Conocer las características del consumo de fármacos asociados con el uso de anticoagulantes
6. Relacionar complicaciones hemorrágicas o trombóticas con nivel de anticoagulación.

7.- OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

7.1 variables independientes

Variable	Conceptualización	Indicador	Escala	Categoría
Edad	Tiempo en años cumplidos del paciente	Años	Intervalo	< 60 a >60 a

Sexo	Diferenciación biológica entre hombre y mujer, sexo masculino y sexo femenino.	Sexo	Nominal	Masculino Femenino
Antecedentes patológicos	Enfermedad que sea condición para iniciar o mantener anticoagulación	condiciones patológicas	Nominal	Fibrilación auricular o Flutter auricular Enfermedad tromboembólica Prótesis valvular
Tiempo de anticoagulación	Tiempo de tratamiento anticoagulante	Días de tratamiento	Ordinal	1-3años 4-6 Años Más de 6 años
Medicación asociada	Drogas que puedan potenciar o inhibir la acción farmacológica de la anticoagulación.	medicación	nominal	Potenciadores inhibidores

7.2 Variables dependientes

Rango terapéutico	Nivel de INR que previene nuevo evento trombótico	Rango de anticoagulación	Ordinal	2,6 - 3,2 2,2 - 2,5 1,9 - 2,1
Rango subterapéutico	Nivel de INR que no previene	rango de no anticoagula	ordinal	1,7 - 1,8 1,4 - 1,6

	evento trombotico	ción		
complicaciones	condición no deseada del efecto farmacológico del anticoagulante	hemorragias	nominal	Hemorragias mayores Hemorragias menores
Recurrencia de evento trombotico	Condición de novo en la que se presenta trombo a pesar de tratamiento	Nuevo evento	nominal	Si no

8.- METODOLOGIA

8.1. Método de investigación

Escenario: Servicio de Hematología clínica del Hospital Nacional Dos de Mayo”

Tipo de estudio: epidemiológico, no experimental

Diseño de estudio: Descriptivo, retrospectivo, Correlacional

Descriptivo: Se observó y reportó el uso de anticoagulación oral, los diferentes aspectos sociodemográficos y clínicos y sus complicaciones, relacionándolos entre ellos.

Retrospectivo: Se estudió las historias clínicas de pacientes anticoagulados, periodo 2005-2009

Correlacional: Pretendemos medir el grado de relación y la manera cómo interactúan un conjunto de observaciones en un período de tiempo con la que después se trata de establecer una asociación.

8.2. Población y Muestra:

Criterios de inclusión y de exclusión:

8.2.1 Criterios de Inclusión

Historias clínicas de pacientes que reciben anticoagulación por cualquier motivo, que se controlan al menos un año en forma regular en el servicio de hematología clínica, en el periodo 2005-2009

8.2.2 Criterios de Exclusión

Historias clínicas incompletas, que no tengan un mínimo de exámenes auxiliares o datos clínicos del paciente, que permitan obtener mayor información acerca del seguimiento, tratamiento y complicaciones de la anticoagulación.

8.2.3 Cálculo de la muestra:

Es un muestreo por conveniencia, todas las historias que cumplan los criterios de inclusión en el periodo de tiempo propuesto.

8.3. Técnica de recolección de datos

Se utilizaron fichas de recolección de datos. La ficha será alimentada con datos provenientes de las historias clínicas. A partir de las fichas se construirá un banco de datos en un software estadístico: SPSS para Windows 98.

8.4. Procedimientos éticos

De acuerdo a la declaración de Helsinki, por tratarse de un estudio descriptivo, no se requiere de consentimiento informado por parte del paciente.

9.- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para el análisis de los datos se utilizó el sistema computacional de análisis estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Empleando estadísticas descriptivas, de tipo porcentual, empleando tablas y/o gráficos para una mejor visualización e interpretación de resultados

9.- RESULTADOS

Se estudiaron 105 pacientes atendidos y evaluados en el consultorio externo de Hematología clínica en el Hospital Nacional Dos de Mayo, quienes recibieron tratamiento anticoagulante en el periodo 2005-2009

**DISTRIBUCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CLINICA Y QUE RECIBIERON ANTICOAGULACION EN EL
PERIODO 2005-2009**

CUADRO N° 01

EDAD

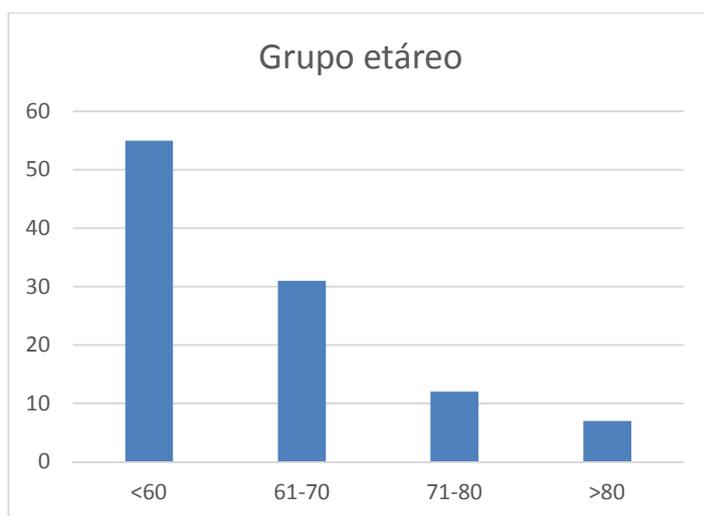
N	Válidos	105
	Perdidos	0
	Mediana	58.00
	Moda	56 ^a

GRUPO ETAREO

Edad	<60	61-70	71-80	>80
n°	55	31	12	7
%	52.38	29.5	11.43	6.7

De los pacientes que recibieron anticoagulación en consultorio externo de hematología, la mayor proporción (52,38%) fueron aquellos dentro del grupo etáreo de menos de 60 años.

CUADRO N° 03

**CUADRO N° 04**

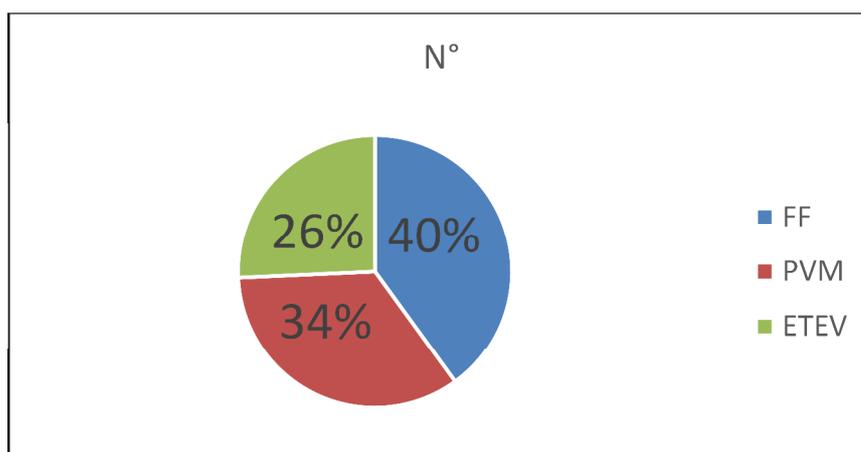
SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
F	50	47.6	47.6	47.6
Válidos M	55	52.4	52.4	100.0
Total	105	100.0	100.0	

El promedio de edad de los pacientes que recibieron anticoagulación evaluados en el consultorio de hematología entre los años 2005 - 2009 fue de 58 años y de los pacientes que recibían anticoagulación ambulatoria el 52.4% pertenecían al sexo masculino y el 47.6% de sexo femenino.

CUADRO N° 05

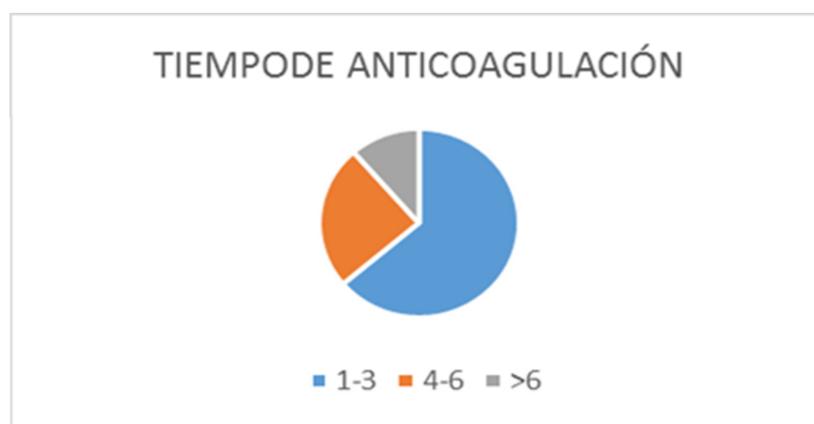
**INDICACIONES DE ANTICOAGULACION EN LOS PACIENTES
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA Y QUE
RECIBIERON ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009**



El 40% de los pacientes que recibieron anticoagulación correspondieron aquellos que presentaron fibrilación auricular, el 26 % correspondieron aquellos que presentaron enfermedad trombo-embolica y el 34% aquellos que presentaron prótesis valvular cardiaca.

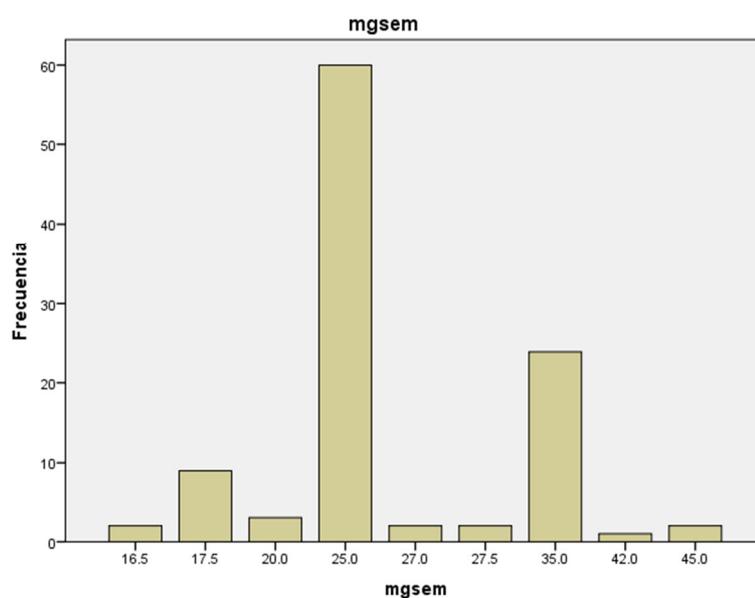
**CARACTERISTICAS DEL CONSUMO DE ANTICOAGULANTES EN LOS
PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CLINICA ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009**

Tiempo de anticoagulación	Porcentaje
1-3 años	63.8 %
4-6 años	24.8%
>6 años	11.4%
Total	100%



Se observó que el mayor porcentaje (63.8%) de pacientes que recibieron anticoagulación en el consultorio de Hematología fueron los que se encontraron en los tres primeros años de tratamiento. Siendo los pacientes con más de 6 años de anticoagulación los de menor proporción (11.4%) con el uso de anticoagulantes orales.

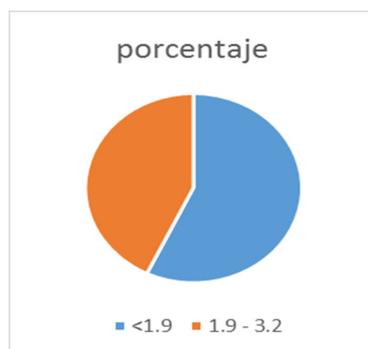
	T. AntiC.	Porcentaje
Válidos	1-3	63.8
	4-6	24.8
	>6	11.4
	Total	100

CUADRO N° 07**DOSIS SEMANAL EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA ANTICOAGULACION EN
EL PERIODO 2005-2009**

El 57.1% de los pacientes que reciben anticoagulación se encontraron en un rango de dosis de 25 mg/ semana, en segundo lugar la dosis más frecuente fue de 35mg/semana. Siendo esto un hallazgo que varía según el nivel de anticoagulación y fármacos asociados.

CUADRO N° 08

**CONTROL DEL TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN
EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA ANTICOAGULACION EN
EL PERIODO 2005-2009**



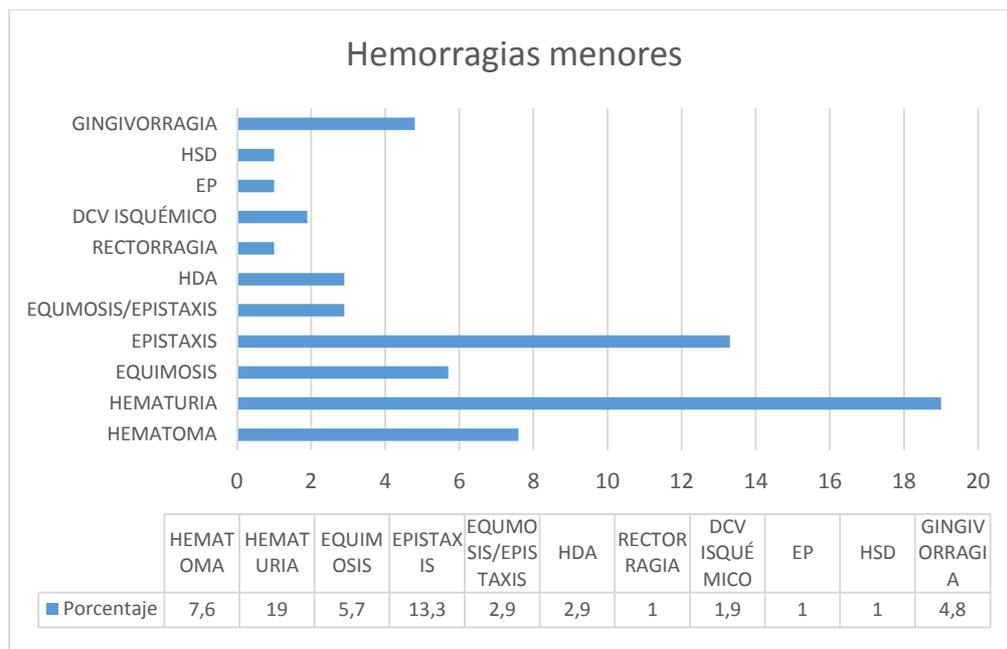
	Frecuencia	Porcentaje
0	42	40.0
1	57	54.3
Válidos 2	5	4.8
4	1	1.0
Total	105	100.0

Más de la mitad (54.3%) de los pacientes que llegaron a consulta externa para control de tratamiento, no estuvieron en el rango terapéutico esperado (INR 1,9-3.2) de anticoagulación.

**COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE EN LOS
PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CLINICA ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009**



Más del 50% de los pacientes que recibían anticoagulación oral por cualquier causa, habían presentado por lo menos una complicación hemorrágica durante el tratamiento anticoagulante. Hubo recurrencia de evento trombótico con tratamiento anticoagulante regular en un 2.9% de estos pacientes.



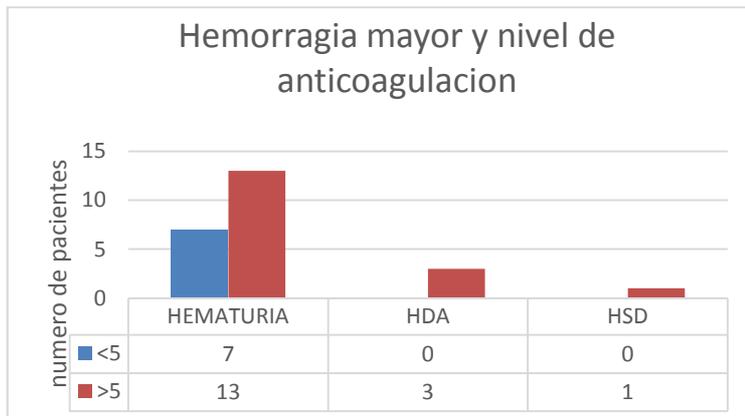
Las primeras causas de complicación durante el tratamiento anticoagulante fueron Hematuria (hemorragia mayor) con un 19% y Epistaxis 13.3% (hemorragia menor).

Los eventos hemorrágicos mayores sumaron 23.9% y fueron: Rectorragía, Hemorragia digestiva y hemorragia subaracnoidea y los eventos hemorrágicos menores sumaron 34.3% siendo estos epistaxis, equimosis equimosis-epistaxis y gingivorragia.

Se evidencia además que se encuentra DCV isquémico en 1.9% de los pacientes estudiados y embolia pulmonar en el 1% de aquellos que recibieron tratamiento anticoagulante en consulta externa de Hematología clínica.

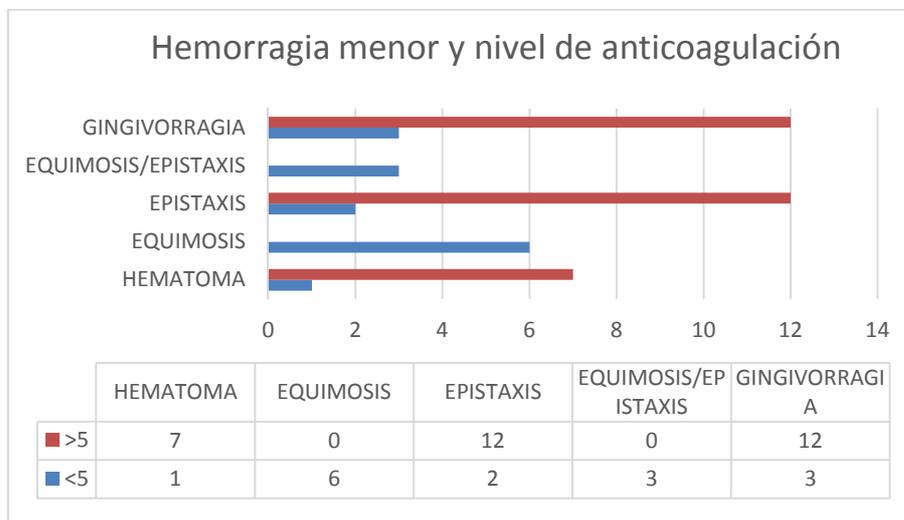
CUADRO N° 11

COMPLICACIONES HEMORRAGICAS Y NIVEL DE ANTICOAGULACION EN LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009



Se observó que se presentó hemorragia mayor en 24 pacientes que recibieron anticoagulación con un nivel de INR mayor de cinco, pero además se evidencia que hematuria además se presentó con niveles de INR menores de cinco.

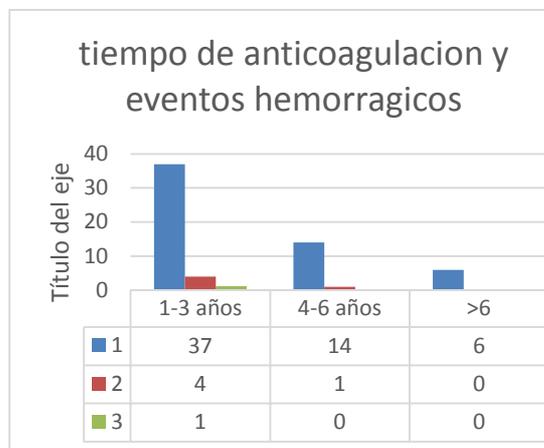
CUADRO N° 12



La mayor cantidad de pacientes (31) que presentaron episodios de hemorragia menor, tuvieron un nivel de anticoagulación con INR mayor de cinco.

CUADRO N° 13

**TIEMPO DE ANTICOAGULACION Y EVENTOS HEMORRAGICOS EN
LOS PACIENTES ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
CLINICA ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009**



Eventos hemorrágicos	Tiempo de anticoagulación			Total
	1-3 años	4-6 años	>6años	
0	25	11	6	42
1	37	14	6	57
2	4	1	0	5
3	1	0	0	1
Total	67	26	12	105

Los pacientes que recibieron anticoagulación en los tres primeros años del tratamiento tuvieron mayor proporción (54.2%) de eventos hemorrágicos. En el gráfico se evidencia también una disminución de eventos con el mayor tiempo de uso del anticoagulante.

CUADRO N° 14

**MEDICACION ASOCIADA EN LOS PACIENTES ATENDIDOS
EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA CLINICA
ANTICOAGULACION EN EL PERIODO 2005-2009**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	13	12.4	12.4	12.4
Válidos 1	92	87.6	87.6	100.0
Total	105	100.0	100.0	

El 87,6% de los pacientes recibieron más de una medicación concomitante al uso de Anticoagulantes orales.

CUADRO N° 15

TIPO DE FARMACO ASOCIADO

POTENCIADORES

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	62	59.0	59.0	59.0
Válidos 1	43	41.0	41.0	100.0
Total	105	100.0	100.0	

El 41% de los pacientes que recibieron anticoagulación y medicación concomitante usaron alguna medicación asociada con efecto potenciador sobre el anticoagulante.

10. -DISCUSION

La anticoagulación oral es un recurso ampliamente utilizado en la actualidad en la profilaxis y tratamiento de gran cantidad de procedimientos.

La anticoagulación oral en pacientes ambulatorios, fundamentalmente es de carácter preventivo, en relación a esto se conoce que en el estudio realizado por Anderson y colaboradores se registra el uso de anticoagulación con warfarina en un 56% de los casos y con heparina de bajo peso molecular en un 40% (28), en relación al uso total de warfarina en el consultorio externo de hematología, difiere con los datos encontrados en el estudio. En este estudio el medicamento usado fue en todos los casos warfarina como anticoagulante.

Por otro lado el promedio de edad de los pacientes estudiados fue de 58 años, siendo correspondiente al rango de edad de menores de 60 años, datos que se correlacionan por los encontrados por Cotrina et.al, (Perú) donde el promedio de edad de los pacientes fue de 60.4 años y el 54,6% de estos fueron menores de 65 años (58)

Comparando los grupos etáreos, los estudios de Gestal y col presentan la edad media de 77,02 años ($\pm 1,64$ años), y en el estudio realizado por Murray Et.al,(Chile)(61)

se observa que la mayor proporción de pacientes se encontraron en el grupo etáreo entre 71 y 80 años, difiriendo de los hallazgos de este estudio.

En este estudio encontramos además un predominio del sexo masculino (52%) quienes recibían tratamiento anticoagulante, y relacionando estos hallazgos por Gestal y col. (chile), se encuentra que el 41,38% de los pacientes eran de sexo femenino. (60)

Al evaluar el motivo de anticoagulación encontramos que la mayor proporción de pacientes son aquellos con diagnóstico de fibrilación auricular (40%) y prótesis valvular mecánica (34%), relacionando estos hallazgos con los encontrados por Rosa Cotrina-Pereyra, donde se evidencia que la causa más frecuente de anticoagulación fue prótesis valvular mecánica (58,8%) seguida por Fibrilación Auricular y la suma de ambos constituyó el 97,2% del motivo

de anticoagulación ⁽⁵⁹⁾. Evidenciándose que la causa clínica predominante para anticoagulación es similar en nuestras observaciones.

En relación a las características del uso de anticoagulantes, encontramos que los tres primeros años tenemos la mayor cantidad de pacientes en control de tratamiento (63%) en el consultorio de Hematología, relacionando esto a las guías de protocolo para el uso de anticoagulación se tiene en cuenta que los pacientes estudiados fueron aquellos que requirieron tratamiento en cualquier momento para inicio de anticoagulación, siendo el mayor porcentaje de pacientes aquellos que presentaron fibrilación auricular (40%) y prótesis valvular mecánica (34%).

En este estudio el 57.1% de los pacientes que recibían anticoagulación se encontraron en un rango de dosis de 25 mg/semana de warfarina. Considerando esto como un hallazgo que varía según el nivel de anticoagulación y fármacos asociados, siendo así encontramos que Sawicki y Newall et.al describen un programa de orientación para pacientes al respecto del manejo de anticoagulación oral, donde el riesgo de cualquier complicación dependerá del tiempo en que el medicamento se utiliza y de la seriedad del control de INR, requiriendo ajuste de las dosis que muchas veces es realizado por el propio paciente. ⁽⁶²⁾

En este estudio más del 50% (54.3%) de los pacientes que llegaron a consulta externa para control de anticoagulación, no estuvieron en el rango terapéutico (INR 1,9-3.2). Esto correlaciona con el estudio realizado por Gestal Pereyra, donde se evidencia que el 54.31% de los pacientes tenían menos del 60% de los controles de INR dentro de rango. ⁽⁶⁰⁾

Diversos estudios muestran que la correcta anticoagulación se alcanza entre el 44% (práctica clínica) y el 70% (pacientes incluidos en ensayos clínicos) de los pacientes anticoagulados. ⁽²⁾ cabe mencionar que estos son pacientes con polifarmacia y comorbilidades asociadas.

Por otro lado las pocas casuísticas que han reportado su efectividad en el seguimiento de la anticoagulación oral varían desde el 25% hasta el 75% de INR en rango terapéutico para las mejores series. ⁽⁶⁴⁾En nuestro medio, en un estudio realizado en el Hospital Almenara se ha reportado un INR terapéutico durante el seguimiento a seis meses de anticoagulación por cualquier causa sólo en el 38,6% de los pacientes y un 32,7% de ellos con rangos de INR subterapéuticos y, aunque nuestro propósito no fue ver el cumplimiento del tratamiento, se puede considerar que el no haber llegado a rango terapéutico puede asociarse que la regularidad de la medicación entre otros factores no fue el adecuado. Así, diversos estudios han demostrado la existencia de una relación significativa entre cumplimiento del tratamiento anticoagulante y el nivel de anticoagulación, Davis et al (2006) concluye que el cumplimiento es uno de los factores que más contribuye al control de la anticoagulación. ⁽⁶³⁾

En relación a las complicaciones, en este estudio se encontró que los eventos hemorrágicos se presentaron por lo menos una vez en más de la mitad de los pacientes, con una mayor proporción (54.2%) dentro de los tres primeros años de tratamiento. En los protocolos la eficacia del tratamiento anticoagulante oral para prevenir el ACV cardioembólico, requiere mantener una intensidad anticoagulante óptima (INR) de 2,0 a 3.5 y evitar la hemorragia mayor de riesgo invalidante e incluso fatal, que aún en las mejores series es de 2,2%.⁽³⁾ incluso observando los resultados encontrados por Cotrina con hemorragia mayor en 13 pacientes (6,0%) y hemorragia menor en 89 pacientes (41,2%), incluyendo los estudios de Kuijer P. en el tratamiento de tromboembolismo venoso con un riesgo de sangrado mayor del 14% ⁽³¹⁾. Se evidencia que la serie evaluada difiere a estos dos estudios donde se presentaron complicaciones hemorrágicas mayores en un 23.9% y de hemorragias menores en 34.3% de los pacientes.

También Cotrina, presentó en su serie eventos de accidente cerebro vascular isquémico en 24 pacientes (11,1%), evento trombo-embólico no isquémico en dos pacientes (0,9%), la cual se relaciona en este estudio, donde se encontró accidente cerebrovascular isquémico en un 1.9% y embolia pulmonar en 1% ⁽⁵⁹⁾.

En otros estudios como la de Levine⁽³⁾ y Ansell⁽²⁾, el factor de riesgo directamente asociado con sangrado mayor fue la intensidad del efecto anticoagulante INR > 3,5 con un riesgo porcentual de 10,0% para sangrado mayor y de 41,9% para sangrado menor. En relación a nuestras observaciones se encontró que el INR >5 se asociaba a presentación de evento hemorrágico mayor y menor, siendo correspondiente al estudio ISCOAT donde se documentó una mayor incidencia de hemorragias cuando el INR era > 4,5.

Por otro lado, el 87% de los pacientes recibió más de una medicación concomitante al uso de anticoagulantes orales y además que el 41% estos pacientes con polifarmacia usaron alguna droga con efecto potenciador sobre el anticoagulante, asociándose a lo encontrado por Freixa y Col, quien encuentra un 47,2% de los pacientes excesivamente anticoagulados (26 pacientes) donde recibieron un mayor número de nuevos fármacos en el tratamiento durante el mes previo al control siendo en ese estudio los grupos farmacológicos más comúnmente añadidos antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. ⁽⁶⁵⁾

11.- CONCLUSIONES

1. Los pacientes con indicación de anticoagulación en el consultorio de hematología clínica se encontró que, de 105 pacientes el promedio de edad fue de 58 años, correspondiendo al grupo etáreo más frecuente de menores de 60 años, siendo el sexo masculino (52.38%) con mayor frecuencia quienes recibieron este tipo de tratamiento.
2. La causa más frecuente de tratamiento anticoagulante de manejo ambulatorio es la fibrilación auricular (32%) y el uso de prótesis valvulares cardíacas (34%), constituyendo el 66% del motivo de tratamiento.
3. Dentro de las características del uso de anticoagulación ambulatoria, los pacientes que se controlaron con regularidad y en mayor proporción fueron aquellos que estuvieron dentro de los tres años de tratamiento, además que se usó un promedio de dosis de 25 mg por semana en el 57% de los casos, aunque el dato obtenido podría haber estado asociada a otras medicaciones e interurrencias.
4. La anticoagulación oral requiere un control con INR dentro del rango terapéutico (INR 1,9-3.2) para que sea efectiva, en este estudio se encontró que más de la mitad (54.3%) de los pacientes evaluados, no estuvieron en el rango terapéutico.
5. El tratamiento anticoagulante presenta un nivel de manejo bastante estrecho, representándose en los eventos hemorrágicos, correspondiendo a todas las observaciones ya que más del 50% de los pacientes habían presentado por lo menos una complicación hemorrágica durante el tratamiento anticoagulante, y se observó también que los eventos

hemorrágicos se presentaron con mayor frecuencia (54.2%) en los primeros años del tratamiento.

6. La incidencia global de hemorragias totales (mayores y menores) en pacientes anticoagulados sumaron 57.9%. Los eventos hemorrágicos mayores asociados al uso de anticoagulación fueron mucho más frecuentes en relación a otro estudios con 23.9%, encontrándose: Rectorragía, Hemorragia digestiva y hemorragia subaracnoidea y los eventos hemorrágicos menores sumaron 34.3% siendo estos epistaxis, equimosis equimosis-epistaxis y gingivorragia. Debemos tener en cuenta que este estudio es una revisión, por lo que es posible que se hayan infravalorado las hemorragias menores
7. La intensidad de la anticoagulación en los pacientes de este estudio, estuvo en relación al nivel de INR, aunque se encontró que se presentaron tanto las complicaciones hemorrágicas mayores como menores con un nivel de INR mayor de cinco. Los pacientes con $INR > 5$ presentaron una incidencia significativamente mayor de hemorragias totales, que en su mayoría fueron hemorragias menores.
8. Siendo entonces la vigilancia de los niveles del INR un aspecto fundamental en el control de los pacientes anticoagulados mientras no se disponga de herramientas más precisas.
9. El grupo de pacientes anticoagulados presentó un alto consumo de otras medicaciones concomitantes (87%), siendo casi el 50% de estas medicaciones que producían efectos potenciadores sobre la anticoagulación.
10. Mientras los pacientes necesiten el uso de anticoagulación los pacientes estarán en riesgo de complicaciones hemorrágicas inherentes al empleo de los mismo, por este motivo la prevención hecha en el cuidado ambulatorio y farmacovigilancia son elementos importantes para lograr un control más adecuado, disminuir los riesgo de sangrado y por ultimo mejorar la calidad de vida de los pacientes anticoagulados.

12.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- R. Aguilera Vaquero. *Control de la anticoagulación oral en Asistencia Primaria.* Granada- España. Pag 2-3
2. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and *management of the vitamin K antagonists.* The Seventh ACCP conference on Antithrombotic and Thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 204S-233S.
3. Levine MN, Raskob G, Beyth R, Kearon C, Schulman S. *Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment.* Chest 2004; 126: 287S-310S.
4. 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.
- 5.- Fernando Solano Ramos et al. *PROTOCOLO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN EL ÁREA SANITARIA DE TALAVERA DE LA REINA.* Hospital Nuestra Señora del Prado
- 6.- Andrea Giménez et al. *Anticoagulantes: Descripción del uso y sus reacciones adversas en la población adulta que consulta en servicios de urgencia - emergencia en Uruguay,* Julio-Septiembre de 2008.
- 7.-Pablo Catalá et al. *Manejo práctico de los pacientes anticoagulados.* Arch Med Interna Mayo 2009; Vol. XXXI: Supl 1:S46-S51.
- 8.- Dalen JE. Pulmonary embolism; *What have we learned since Virchow?. Natural history, pathophysiology, and diagnosis.* Chest 2002; 122: 1440-56
- 9.- Musset D, Parent F, Meyer G, Maitre S, Girard P, Leroyer C, et al. *Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentric outcome study.* Lancet 2002; 360: 1914-20.
- 10.-Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C Büller HR. *Use of a clinical decision rule in combination with D-Dimer concentration in diagnostic work up of patients with suspected pulmonary embolism.* Arch Intern Med 2002; 162: 1631-5.
- 11.- Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, Roy PM, Gourdier AL, Cornuz J, et al. *Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism.* Am J Med 2002; 113: 269-75
- 12.- Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. *Plasma D dimers in the diagnosis of venous thromboembolism.* Arch Intern Med 2002; 162: 747-54
13. Prandoni P. *Long-term clinical course of proximal deep venous thrombosis and detection of recurrent thrombosis.* Semin Thromb Haemost 2001; 27: 9-13.

14. Agnelli G, Prandoni P, Santamaría MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. **Three months versus one year of oral anticoagulation for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin optimal duration italian trial investigators.** N Engl J Med 2001; 345: 165-9.
15. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. **Incidence of recurrent thromboembolism and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis.** Clin Oncol 2000; 18: 3078-83
16. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Cocheri S. **Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative prediction value of D-Dimer performed after oral anticoagulation is stopped.** Throm Haemost 2002; 87: 7-12.
17. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. **The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis.** Ann Intern Med 1996; 125: 1-7
18. Douketis JD, Keaton C, Bates S, Duku EK, Ginsberg JS. **Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism.** JAMA 1998; 279: 458-62.
19. Beyth RJ, Coher AM, Landefeld CS. **Long-term outcomes of deep-vein thrombosis.** Arch Intern Med 1995; 155: 1031-7.
- 20.-Straus S, Majumdar S, McAlister F. **New evidence for stroke prevention.** JAMA 2002; 288: 1388-1395.
- 21.- Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. **Characteristics, outcome and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe.** Stroke 2001; 32: 392-398
- 22.-Go A, Hylek E, Phillips K, et al. **Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation.** Circulation 2000; 102: 11-13.
- 23.- Walraven C, Hart R, Singer D, et al. **Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation.** JAMA 2002; 288: 2441-2448.
24. Lalouschek W, Lang W, Mullner M, et al. **Current strategies of secondary prevention after a cerebrovascular event.** Stroke 2001; 32: 2860-2866.
25. Harrington R, Becker R, Ezekowitz M, et al. **Antithrombotictherapy for coronary artery disease. the seventh ACCP conference on antitrombotic and thrombolytic therapy.** Chest 2004; 126: 513S-548S.
- 26.- EUROASPIRE I and II Group. **Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries.** Lancet 2001; 357: 995-1001.
27. American College of Cardiology/American Heart Association.2006 **Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease Circulation** 2006; 114: 84–231.

- 28.- Anderson F, Hirsh J, White K, et al. Temporal trends in prevention of venous thromboembolism following primary total hip or knee arthroplasty 1996-2001. Chest 2003; 124: 349S-356S.
- 29.- Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 2003; 362: 523-26.
- 30.- Quilliam B, Lapane K, Eaton C, et al. 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.
- 31.- Kuijter P, Hutten B, Prins M, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. Arch Intern Med 1999; 159: 457-460.
32. Macie C, Forbes L, Foster G, et al. Dosing practices and risk factors for bleeding in patients receiving enoxaparin for the treatment of an acute coronary syndrome. Chest 2004; 125: 1616-1621.
- 33.- Torn M, Vander Meer F, Rosendaal F. Lowering the intensity of oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 2004; 164: 668-673.
- 34.- Ebell M. Evidence-Based initiation of warfarin. Am Fam Physician 2005; 71 (4): 763- 765.
35. Griffin G. Antiplatelet therapy and anticoagulation in patients with hypertension. Am Fam Physician 2005; 71 (5): 897- 899.
36. Sharma P. Of rats and men: superwarfarin toxicity. Lancet 2005; 365: 552-554.
37. Mahé I, Grenard A.S, Joyeux N et al. Management of oral anticoagulant in clinical practice: a retrospective study of 187 patients. J Gerontol 2004; 59A (12): 1339-1342.
38. Chiquette E, Amato M, Bussey H. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care. Arch Intern Med 1998; 158: 1641-1647.
39. Menéndez-Jándula B, Souto JC, Oliver A, et al. Comparing self-management of oral anticoagulant therapy with clinic management. Ann Intern Med 2005; 142: 1-10.
- 40.- The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low- intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. Lancet 1998; 351: 233-41.
41. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. Stroke 1991; 2: 983-988.
42. Lake RR, Cullen KJ, de Klerk NH, McCall MG, Rosman DL. Atrial fibrillation in an elderly population. Aust N Z J Med 1989; 19: 321-326.

- 43.- Philips SJ, Whisnant J, O'Fallon WM, Frye RL. *Prevalence of cardiovascular disease and diabetes in residents of Rochester, Minnesota.* Mayo Clin Proc 1990; 65: 344-359.
44. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju RM. *Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects: the Cardiovascular Health Study.* Am J Cardiol 1994; 74: 238-241.
45. Vázquez E. *Tratamiento anticoagulante: nuevos aspectos de una antigua terapia.* Rev Clin Esp 1999; 199: 89-94.
46. Flaker GC, McGowan DJ, Boechler M, Fortune G, Gage B. *Underutilization of antithrombotic therapy in elderly rural patients with atrial fibrillation.* Am Heart J 1999; 137: 307-312.
47. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. *Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin?* Arch Intern Med 2000; 160: 41-46.
48. Connolly SJ. *Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke. Warfarin reduces the risk for two thirds, but doctors still aren't prescribing it enough.* BMJ 2000; 320: 1219-1220
- 49.- Solano Ramos Fernando. *PROTOCOLO DE ANTICOAGULACIÓN ORAL EN EL ÁREA SANITARIA DE TALAVERA DE LA REINA.* PAG 1-5
- 50.- Fernán Mendoza Beltrán. *Manejo de la sobreanticoagulación y el sangrado en pacientes anticoagulados,* MD.
51. - Schulman S. *Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy.* N Engl J Med 2003; 349: 675-83.
52. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. *Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin.* Am J Med 1998;105:91-9. St Jude.
53. Lloyd-Jones DM, et al. *Circulation* 2004;110:1042-1046. 2. *Decision Resources. Atrial Fibrillation Report.* Dec 2008.
54. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC *2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation executive summary:* a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). J Am Coll Cardiol 2006;48:854-906. [Erratum, J Am Coll Cardiol 2007;50:562.
55. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. *Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation.* Stroke 2006;37:1070-4
56. Warfarin *Pharmacology, Clinical Management, and Evaluation of Hemorrhagic Risk for the Elderly* Laurie G. Jacobs, MD Cardiol Clin 26 (2008) 157-167.

57. Gimpel, N. *anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular*. Rev. Evidencia. Actualización en la practica ambulatoria. 2004;7: 143-146
58. Cotrina- Pereyra. Rev Sociedad Peruana de Medicina Interna 2010; vol 23 (4) : 131
59. Cotrina Pereyra et al. *Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiopatas*. Rev Soc Peru Med Interna 2007; vol 20 (3) 97.
- 60-Gestal Pereira, E.; Cinza-Sanjurjo, S. *Grado de control de anticoagulación oral en un centro de salud rural. proyecto de investigación.*; revista Hipertensión. 2013;30:119-20
61. Murray Et al. *La edad como factor determinante en la decisión para utilizar la terapia de anticoagulación oral: una auditoria de gestión*. Rev Chil Cardiol 2009; 28: 363-368 (3)
62. Sawicki PT. *A structured teaching and self-management program for patients for receiving oral anticoagulation: a randomized controlled trial*. Working Group for the Study of Patient Self-Management of Oral Anticoagulation. JAMA. 1999; 281 (2): 145-50
63. Davis NJ, Billet HH, Cohen HW, Arnsten JH. *Impact of adherence, knowledge and quality of life on anticoagulation control*. *Ann Pharmacoter*. 2005; 39(4): 632-36. Disponible en: <http://www.theannals.com>.
64. *Una nueva era en la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con fibrilación auricular*. Soc.per.de med.int. 2010.
65. Freixa R, et al. *Factores responsables de anticoagulación excesiva en cardiopatas ambulatorios* Rev Esp Cardiol 2003;56(1):65-72

ANEXOS

