

## Opinión del Tutor:

El presente trabajo aquí presentado fue realizado por el Dr. Francisco José Somarriba “Factores asociados a intoxicación mayor por warfarina en pacientes con anticoagulación oral atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Octubre 2016 – Octubre 2017”.

El autor del informe con todo entusiasmo se apropió del trabajo, al tener la experiencia clínica de atender a los pacientes con anticoagulación oral y sus complicaciones, demostró responsabilidad, creatividad, iniciativa y responsabilidad.

Felicito al Doctor por su trabajo y lo insto a que presente los resultados a las autoridades del hospital ya que sus recomendaciones se pueden convertir en una herramienta administrativa para los tomadores de decisiones, lo que vendría a fortalecer el programa y por ende una mejor atención a la población, así mismo prevenir las complicaciones asociadas a la toxicidad por anticoagulación y de esta forma contribuir con la salud de la población.

---

**Dr. Ramón Ulises Lopez Fúnez**

**Especialista en Medicina Interna**

**Hospital Roberto Calderón Gutiérrez**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA**  
**UNAN MANAGUA.**  
**Facultad de Medicina**  
**HOSPITAL ESCUELA DR. ROBERTO CALDERON G.**



Factores asociados a intoxicación mayor por warfarina en pacientes con anticoagulación oral atendidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez. Octubre 2016 – Octubre 2017.

Tesis para optar al título de:  
**MEDICINA INTERNA.**

Autor: Francisco José Somarriba. Residente de III año.

Tutor: Ulises López Funes. Especialista en Medicina Interna.

Asesor metodológico: Ulises López Funes. Especialista en Medicina Interna.

Jueves 08 de marzo del 2018

## Resumen

La Warfarina, como fármaco anticoagulante, sigue siendo desde la década de los noventa uno de los fármacos más utilizados a pesar de presentar varios efectos adversos, entre los cuales el principal es el sangrado, con una prevalencia reportada en nuestro medio de 60% y que en este estudio fue de 28% con una prevalencia de sangrado mayor en este grupo de pacientes de 40%. La alta prevalencia de sangrado mayor debe alarmar al personal médico en la necesidad de conocer el manejo de sobreanticoagulación puesto que este evento puede comprometer la vida de los pacientes si no se maneja adecuadamente, aunque debe destacarse que durante este estudio no hubo ningún caso de sangrado fatal asociado al uso de Warfarina.

La asociación de los factores de riesgo con la probabilidad de sangrado se encuentra que el factor de riesgo que más asociado a sangrado por el uso de antagonistas de la vitamina K es la edad mayor de 65 años en los casos aumentado el riesgo de sangrado 21.3 veces más con un intervalo de confianza del 95% y tan solo encontrándose en un 28% de los controles, seguido de la intoxicación previa con warfarina que el factor que más se asocia a complicaciones hemorrágicas en un factor de 17.6 veces más con respecto a los controles. El ictus previo predispone a sangrado con 11.5% mayor de probabilidad tras encontrarse el uso conjunto de warfarina en paciente con enfermedad del sistema nervioso central. Si bien es cierto la mayor indicación de este tipo de medicamentos ha sido por trastornos del ritmo se encuentra que el hecho de haber iniciado AVK por esta razón incrementa el riesgo de hemorragia en un 9.78%

Se realizó manejo con antagonistas de vitamina K, plasma fresco congelado y cristaloides a todos los pacientes, solo la mitad requirió aminas, un tercio se complicó con neumonía nosocomial y más de la mitad tuvieron estancias prolongadas.

Índice:

Introducción	1
Antecedentes	3
Justificación	6
Problema	7
Objetivos	8
Marco Teórico	9
Diseño Metodológico	12
Reultados	20
Discusión de Resultados	22
Conclusiones	24
Recomendaciones	25
Bibliografía	26
Anexos	28

## Introducción

La warfarina es el anticoagulante mayormente usado en el tratamiento y prevención de trombosis, fibrilación auricular crónica, válvulas mecánicas, tromboembolismo pulmonar y cardiomiopatía dilatada, siendo sus indicaciones múltiples es una de las terapias de las que más efectos farmacológicos adversos se reportan.

La incidencia de hospitalizaciones por eventos hemorrágicos es de 3.8 (3.4 a 4.2) para la exposición actual y de 2.7 (2.2 a 3.3) para el pasado. Existen múltiples condiciones que deben de evaluarse al momento de inicio de la terapia que de no tomarse en cuenta pueden ocasionar complicaciones hemorrágicas mayores siendo las de mayor frecuencia: la hemorragia intracraneal en 38% y del 6% la hemorragia gastrointestinal.<sup>1</sup>

Existen factores internos como los polimorfismos en los genes del citocromo P450 y factores externos, como las interacciones entre medicamentos que representan la mayor parte del riesgo de complicaciones por toxicidad, sin embargo, cada persona es única en su grado de susceptibilidad a los agentes tóxicos. La interpretación de la toxicidad y el riesgo para la salud de la mayoría de las sustancias tóxicas son un tema de incertidumbre. La capacidad metabólica baja determinada genéticamente en un individuo puede alterar dramáticamente los niveles de toxinas y metabolitos de los normalmente esperados, lo cual es crucial para los medicamentos con un índice terapéutico estrecho, como la warfarina.<sup>2</sup>

A pesar que existen revisiones sistematizadas sobre perfil de seguridad de NACO versus Warfarina como la revisión sistemática donde se analizó la efectividad y seguridad del uso de warfarina en comparación al no uso, NACO en pacientes con FA mayores de 65 años (26 estudios publicados en pubmed y Cochrane)<sup>3</sup> donde

---

se establece un perfil de seguridad mayor de NACO sobre warfarina, esto no es aplicable a nuestra población debido a condiciones socioeconómicas que no permiten una adherencia adecuada a estos nuevos fármacos, por tal motivo es necesario continuar con la utilización de warfarina para prevención de eventos cardioembólico y por ende realizar estudios que nos permitan identificar los factores en nuestros pacientes relacionados a una mayor probabilidad de sangrado.

## **Antecedentes:**

La FDA's Adverse Event Reporting System indicó que la Warfarina se encuentra entre el top 10 de medicamentos con mayor número casos de eventos adversos reportados entre los años 1990 y 2001. En los Estados Unidos, en el 2003 y 2004, la anticoagulación, ocupó el primer lugar de efectos adversos terapéuticos causantes de defunciones. Los servicios de urgencias indicaron que del año 1999 al 2003, la Warfarina estaba asociada con aproximadamente 29.000 visitas por año por complicaciones de sangrado, estando entre los medicamentos que ocasionan mayor número de visitas.

En Colombia el Dr. Giovanni Caviedes Pérez et al, de la Universidad Surcolombiana Facultad de salud programa de medicina neiva - Huila 2013, realiza un estudio de casos y controles anidado en una cohorte dinámica prospectiva con los siguientes resultados: La prevalencia de sangrado asociada al uso de Warfarina es de alrededor del 47,83% siendo el sangrado mayor el tipo de sangrado más frecuente. Los principales diagnósticos por los cuales los pacientes reciben terapia con Warfarina son Prótesis valvular mecánica y TVP. La severidad y manifestación de sangrado en pacientes que reciben terapia con Warfarina es independiente del INR y la dosis del fármaco. El Antecedente de Sangrado podría considerarse un factor de riesgo para presentar sangrado mayor

En el año 2004, un estudio prospectivo, descriptivo transversal, titulado "Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes cardiopatas, realizado en el Instituto Nacional del Corazón (Incor) de Lima, el cual incluyó 216 pacientes, 58,8% portadores de prótesis valvulares mecánicas y 38,4% con fibrilación auricular; encontró, que el 47,7% de los pacientes alcanzaron una eficacia anticoagulante óptima en el día del estudio, mientras que el 38,4% no alcanzó un efecto anticoagulante, además el 37,9% obtuvieron un nivel de INR subanticoagulante y el 13,9% uno sobreanticoagulante; en algún momento de la terapia un 11,1% presentó ACV cardioembólico y un 6,0% hemorragia mayor. Los

factores de riesgo de sangrado de mayor prevalencia fueron: edad mayor de 65 años, (44,9%); HTA descompensada (41,2%) y un INR mayor de 3,5 (13,9%). El 46,7% y el 34,2% de los pacientes presentaron uno y dos factores de riesgo de sangrado, respectivamente. En la investigación, el uso rutinario de Warfarina en los pacientes cardiopatas con riesgo cardioembólico brindó una protección anticoagulante efectiva en la vida real a solo el 50% de los pacientes.

En el 2007, se publicó: “Complicaciones con sangrado durante el uso de Warfarina<sup>4</sup>”. Esta investigación reveló que el número de formulaciones médicas con prescripción para Warfarina había incrementado un 45%, desde 21 millones en 1998 a cerca de 31 millones en 2004. En Mayo del mismo año, se publicó otro estudio de tipo prospectivo: “Incidencia y predictores de sangrado severo durante el tratamiento con Warfarina<sup>5</sup>”, en el cual, 1276 pacientes se expusieron a Warfarina, la incidencia del primer episodio de sangrado severo fue del 2,3 por cada 100 pacientes al año, el sexo masculino y el uso de fármacos que interactuaban con la warfarina fueron los únicos factores de riesgo para sangrado severo, la edad, el INR, el tiempo fuera del rango de INR y la dosis de warfarina requerida no fueron asociados significativamente al riesgo de sangrado.

En nuestro hospital se han realizado 2 estudios previos relacionados a la temática de investigación, el primero en el 2011 con el título factores de riesgo asociados a anticoagulación oral excesiva en el hospital Dr. Roberto Calderón el que se encontró que los principales factores de riesgo asociados a la anticoagulación excesiva fueron:

Pesar menos de 50 Kg aumenta 3.99 veces más riesgo de anticoagulación excesiva.

El bajo nivel educacional aumenta el riesgo en 1.98 veces.

Dilatación auricular izquierda asociada a fibrilación aumenta 2.12 veces más el riesgo de presentar anticoagulación excesiva, entre otros.



El otro trabajo también realizado en el hospital Dr. Roberto Calderón Roque con el tema anticoagulación ambulatoria en pacientes ingresados con diagnóstico de trombosis venosa profunda realizado por la Dra. Darling Acevedo, Dr. Ulises López encontrando que el 60% de las complicaciones hemorrágicas, el porcentaje de recidivas fue del 14% y el 74% de los pacientes que no acudieron a

## **Justificación**

La Warfarina es un medicamento de amplio uso en el ámbito clínico, las complicaciones hemorrágicas en pacientes que reciben tratamiento con Warfarina son variables en frecuencia e intensidad.

A pesar de los beneficios que la terapia de anticoagulación oral ha brindado a los pacientes, se ha visto la aparición de las complicaciones asociadas a su uso, dentro de las cuales las más graves y temidas son las hemorragias, siendo 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.

El uso de nuevos anticoagulantes orales aún no es una realidad en el sistema público, aun somos dependientes de fármacos como warfarina para el manejo de los pacientes con patologías con alto riesgo de tromboembolia siendo este el principal motivo por el que éste trabajo permitirá identificar los posibles factores asociados a la severidad del sangrado como evento adverso asociado al uso de warfarina, dado que lograr una terapia efectiva y eficaz con este fármaco es un gran reto.

## **Planteamiento del Problema**

¿Cuáles son los factores asociados a intoxicación mayor por warfarina en pacientes con anticoagulación oral atendidos en el Hospital escuela DR Roberto Calderón Gutiérrez Octubre 2016 – Octubre 2017?

## **Objetivos:**

### Objetivo General:

1. Determinar los factores de riesgo factores asociados a intoxicación mayor por warfarina en pacientes con anticoagulación oral atendidos en el Hospital escuela Dr. Roberto calderón Gutiérrez en el periodo Octubre 2016-Octubre 2017.

### Objetivos Específicos:

1. Caracterizar clínica y socio demográficamente los pacientes en estudio.
2. Identificar factores sobre la anticoagulación relacionadas a hemorragia.
3. Determinar complicaciones hemorrágicas y su manejo

## Marco Teórico

La eficacia del tratamiento anticoagulante oral con warfarina, para prevenir fenómenos tromboembólicos amerita un control de la razón normalizada internacional (INR), y debe lograrse un INR de 2 a 3 en las mayorías de indicaciones de ACO, excepto en prótesis metálicas valvulares cardíacas que amerita un INR de 2,5 a 3,5; ya que  $INR < 2$  no ha demostrado prevención secundaria de fenómenos embólicos e  $INR > 3,5$  se ha asociado con fenómenos hemorrágicos. <sup>5</sup>

Los ACO se usarán con cautela y puede requerirse ajuste de dosis en caso de que el paciente inicie tratamiento con fármacos que interactúan con ellos. Considerar las siguientes interacciones de fármacos:

Potencian a los ACO:

- ✓ Analgésicos: AAS (Aspirina) y derivados salicilados
- ✓ Antifúngicos: fluconazol
- ✓ Metamizol
- ✓ Antimicrobianos Cotrimoxazol, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Metronidazol
- ✓ Alcohol (si enfermedad hepática concomitante).
- ✓ AINEs
- ✓ Hipolemiantes: Clofibrato y similares
- ✓ Antidiabéticos: Sulfonilureas
- ✓ Antidepresivos Tricíclicos
- ✓ Neurolépticos: Clorpromacina
- ✓ Uricosúricos: Alopurinol
- ✓ Ranitidina
- ✓ Disulfiram
- ✓ Omeprazol
- ✓ Amiodarona
- ✓ Quinidina

Pedro Blanch, Román Freixa, Montserrat Ibernón, en Barcelona, España, realizaron un estudio sobre utilización de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria en el año 2000, encontraron que la edad media fue de 79,3 años, el 66% eran mujeres y los factores predictores de una adecuada anticoagulación fueron enfermedad valvular mitral reumática OR= 16.6 (5.06-54.8) p= 0.0001, ACV isquémico OR= 1.48 (1.02-2.19) p=0.04, embolismo periférico OR= 5.6 (1.6-19.9) p= 0.002 y fibrilación atrial OR= 2.19 (1.5-3.1) p= 0.0001 en cambio la edad mayor de 75 años OR= 0.32 (0.24-0.43) p= 0.0001 <sup>5</sup>

Eduardo Vázquez Ruiz de Castro et al, encontraron que la edad media fue de 70,2 años, no hubo diferencia en el sexo, se presentó hipertensión arterial como antecedente en el 54,3% de los casos y los factores que se asociaron de forma independiente al uso de la anticoagulación fueron Insuficiencia cardíaca OR= 1,97 IC= 1,07-3,62 p= 0,02 Tromboembolismo previo OR= 4,03 IC= 1,99-8,19 p= 0,0001 Dilatación de Aurícula Izquierda OR= 2,32 IC= 1,29-4,16 p= 0,004, Fibrilación Atrial permanente OR= 2,69 IC= 1,35-5,36 p=0,004. <sup>6</sup>

El estudio ISCOAT, que es multicéntrico, prospectivo e incluyó a 2.745 pacientes, objetivó una incidencia de hemorragias fatales de 0,25, mayores de 1,1 y mayores/menores de 7,6 por 100 pacientes/año. Sin embargo, existen dificultades para valorar la incidencia real de las complicaciones hemorrágicas en los diferentes estudios, entre las cuales conviene destacar las siguientes: limitaciones metodológicas, estudios realizados antes de la introducción del INR, algunos de ellos son retrospectivos y sin una cohorte bien definida y el distinto rango terapéutico entre los diferentes estudios. <sup>7</sup>

Otro estudio de 6814 pacientes, las complicaciones sangrantes ocurrieron durante un período de 12 meses (2.7 por 100 paciente - años). Cada incremento de 1 punto en INR sobre 4.0 produjo un 42% aumento en el riesgo de sangrado. Román Freixa, realizaron un estudio en el Servicio de Cardiología. Hospital Creu Roja. Barcelona. España. Se realizaron 3.683 determinaciones de INR en 512 pacientes. Se identificaron 77 test con INR >5, que corresponden al 2% del total. En total fueron

55 pacientes con INR > 5, y el 31% de ellos (17 pacientes) tuvo más de un test > 5 durante el período de estudio. El análisis multivariado identificó 4 variables predictoras independientes de excesiva anticoagulación: pacientes portadores de prótesis valvular mecánica, mal cumplimiento terapéutico, adición de nuevos fármacos con interferencia y enfermedad intercurrente en el último mes.

Los pacientes con INR > 5 presentaron más hemorragias totales (21,8 frente a 4,08%;  $p = 0,008$ ). Sólo un paciente sufrió una hemorragia mayor. La incidencia de excesiva anticoagulación en pacientes con cardiopatía controlados de modo ambulatorio es aceptable. Los pacientes con INR > 5 presentan una incidencia más elevada de hemorragias totales, la mayoría de las cuales es menor.<sup>8</sup>

El registro prospectivo, observacional, multicéntrico, de cohorte de inicio FCSA-START Register, una rama del registro START ( NCT02219984 ) incluyó pacientes tratados con AVK administrados por centros de la Federación Italiana de clínicas de anticoagulación (AC). Durante los 8906 pacientes-año (pt-años) de observación, 123 pacientes tuvieron hemorragia mayor (MB) (1,38% pt-años, fatales: 0,11% pt-años), mientras que las hemorragias no importantes clínicamente relevantes fueron 144 (1,62%) pt-yrs). El sangrado fue más frecuente en ancianos ( $\geq 70$  años,  $p = 0.04$ ) y durante la terapia inicial de 3 meses ( $p = 0.02$ ). La tasa de sangrado fue de 2.5% pt-año para los resultados de INR temporalmente relacionados  $< 3.0$ , aumentando a 12.5% para INR  $\geq 4.5$ . Los eventos trombóticos fueron 47 (0,53% pt-años, 4 fatales 0,04% pt-años). Comparado con ISCOAT-1996/7 resultados, los pacientes mayores de 80 años se incrementan de 8 a 28% ( $p < 0,01$ ), y los tratados por AF se incrementan de 17 a 61%. La calidad del control de la anticoagulación y la incidencia de MB no son diferentes. Sin embargo, las complicaciones trombóticas disminuyeron drásticamente de 3.5 a 0.53% pt-años ( $p < 0.01$ ), con menor mortalidad ( $p = 0.01$ ). Los pacientes tratados con AVK monitoreados en la AC italiana tienen buenos resultados clínicos, con bajas tasas de complicaciones hemorrágicas y trombóticas. Se detectaron cambios importantes en la población tratada y una mejoría en las complicaciones trombóticas en comparación con el estudio ISCOAT -1996/7.<sup>10</sup>

## **Diseño Metodológico**

Área de estudio:

La constituyen los pacientes que acuden al servicio de anticoagulación oral del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo del Octubre del 2016- Octubre 2017.

Tipo de estudio:

El presente estudio es un estudio analítico, de casos y controles.

**Población:** La población está conformada por 375 pacientes que son atendidos en el servicio de anticoagulación del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez en el periodo de Octubre 2016- Octubre 2017

**Muestra:** El diseño cuenta con una muestra de 70 pacientes constituyéndose 20 pacientes que presentaron complicaciones hemorrágicas mayores ingresadas al hospital Dr. Roberto Calderón Gutiérrez Gutiérrez en el periodo de Octubre 2016- Octubre 2017, comparados con 50 pacientes que asisten a la clínica de anticoagulación sin presentar sangrado mayor

Muestra:

Muestreo probabilístico, margen de error 5%, intervalo de confianza del 95%, con un estudio caso, control en una relación 2:1.

Unidad de Análisis:

El instrumento de investigación se aplicará a los pacientes ingresados con complicaciones hemorrágicas mayores y a pacientes control del servicio de



anticoagulación del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el año de investigación del 2016 a octubre del 2017.

Todos los pacientes fueron sometidos a igual protocolo de investigación

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Expediente completo
3. Pacientes atendidos en la clínica de Anticoagulación del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el año de investigación de Octubre 2016 a octubre del 2017 anticoagulados con Warfarina.
4. Pacientes que bajo terapia con Warfarina en el HUHMP, presenten sangrado independientemente del INR que reporte el laboratorio
5. Que cuente con al menos un control de INR

Criterios de Exclusión:

1. Pacientes con INR prolongado y/o sangrado secundario a otra etiología o al uso de otros fármacos, diferente al tratamiento con Warfarina.
2. Se excluyeron los pacientes con eventos categorizados como posibles o improbables.

Procedimientos:

Previo a la recolección de datos se presentó un resumen del trabajo y se solicitó permiso a Docencia. Posteriormente, se realizaron visitas diarias a los servicios de Medicina Interna, Urgencias y Centro de anticoagulación del hospital escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, en busca de pacientes que cumplieran con los criterios

de inclusión mencionados a los cuales se les hizo el respectivo seguimiento durante su estancia hospitalaria para evaluar los factores de riesgo mencionados. La recolección de datos se hizo en un formato de encuesta en el que se consignaron los datos obtenidos mediante el autoinforme y mediciones biofisiológicas de la evolución clínica de los pacientes.

Instrumento de recolección de datos:

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

Fuente de información:

Este estudio corresponde a una fuente primaria de información

Procesamiento y tabulación de la información:

Los datos se organizaron, agruparon y tabularon mediante el programa Excel y procesamiento de datos en SPSS. 22 para su análisis; los resultados fueron presentados en tablas.

Variables del Estudio:

Con respecto al objetivo Numero 1. Caracterizar clínica y socio demográficamente los pacientes en estudio.

Edad

Sexo

Escolaridad

Estado Civil

Con respecto al objetivo Numero 2. Identificar factores sobre la anticoagulación relacionadas a hemorragia.

Indicación

Tiempo de anticoagulación

Anticoagulación previa

Intoxicación previa

Dosis de Warfarina

Número de controles INR/citas

Valor de Hasbled, chads2vasc, RIETE e índice de sangrado de Jacobs

Objetivo Numero 3. Establecer características clínicas asociadas a eventos de sangrado mayor.

Patologías previas

Etilismo

Hospitalizaciones previas en el último mes

Fármacos

Con respecto al objetivo Número

4. Determinar complicaciones hemorrágicas y su manejo

Parámetros de laboratorio

Manejo de intoxicación

Sala de ingreso

Medidas de soporte

Evolución

### Operacionalización de las variables:

variable	concepto	Indicador	Valor
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Expediente clínico	años
Sexo	Condición de tipo orgánica que diferencia al hombre de la mujer	Expediente clínico	Masculino Femenino
Escolaridad	Nivel académico alcanzado	Expediente clínico	Iletrado Primario Secundaria Universitario
Estado civil	Condición que establece relación con individuo de sexo opuesto.	Expediente clínico	Casado Acompañado Soltero Viudo
Indicación	Patología por la cual se indicó AVK.	Expediente clínico	Fibrilación Auricular Prótesis Valvular SAF TVP Otras
Tiempo de anticoagulación	Evolución en el tiempo evaluado	Expediente clínico	Años

	en años de usar warfarina		
Tipo de anticoagulación	Indicación en el tiempo del fármaco	Expediente clínico	Temporal Permanente
Intoxicaciones previas	Historia previa de alteración del INR o hemorragias.	Expediente clínico	Si No
Dosis de warfarina	Miligramos del fármaco que tomaba al momento de la evaluación	Expediente clínico	Mg
INR previos	Valor numérico que mide efectividad del fármaco	Expediente clínico	Segundos
Escalas de Riesgo	Parámetros validados para determinar riesgo de hemorragia con uso de anticoagulantes	Expediente clínico	
Comorbilidades	Patologías encontradas de forma agregada	Expediente clínico	Diabetes Hipertensión Insuficiencia Cardíaca
Hospitalización previa	Historia en el mes pasado de hospitalizaciones.	Expediente clínico	Si No

Fármacos	Medicamento utilizados para sus comorbilidades	Expediente clínico	Antihipertensivos Insulina Antiangiosos Otros
Laboratorios al ingreso	Exámenes realizados en el primer contacto medico	Expediente clínico	INR Hemoglobina Creatinina Plaquetas
Manejo de intoxicación	Tratamiento dirigido según Guías para la toxicidad por warfarina	Expediente clínico	Omitir Warfarina Administrar vitamina K Plasma fresco congelado
Medidas extras	Manejo dirigido a reponer volemia y manejo del shock	Expediente clínico	Cristaloides Aminas Paquete Globular
Complicaciones	Condición nosológica secundaria a hospitalización	Expediente clínico	Neumonía Nosocomial Flebitis otras
Estancia	Tiempo en días desde el ingreso hasta egreso del paciente	Expediente clínico	Días

### Análisis Estadístico:

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS. 22, se hizo un análisis descriptivo univariado para las variables cuantitativas: medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas o cualitativas: sus respectivos promedios y porcentajes. Se realizaron tablas de contingencia para las variables cuya asociación o dependencia se consideró pudiese resultar relevante, determinando la significancia de la asociación con la prueba estadística siendo el OR el recurso de mayor uso. Además por su validación y significancia estadística se utilizó Valor de P, considerada Significancia estadística un valor menor de 0.07.

## **Resultados:**

El sexo femenino fue el sexo predominante en nuestros casos y controles con 84% y un 75% respectivamente, teniendo una población mayor de 65 años en ambos grupos.

El 55% de nuestros casos son iletrados y un 44% de los controles de igual manera no contaban con estudios.

La indicación principal para la terapia con antagonistas de vitamina K fue la fibrilación auricular para ambos grupos siendo esta la indicación en un 95% de los casos y en un 66% para los controles; seguido de prótesis valvular, trombosis venosa y síndrome antifosfolípido.

La principal comorbilidad encontrada en ambos grupos fue la hipertensión arterial representando un 45% de la población perteneciente al grupo de casos y un 30% al grupo de los controles. La diabetes mellitus y el Ictus se encontró como comorbilidad más frecuente en los casos representando un 30% y 50% de la población estudiada, no así las cardiopatías fue la comorbilidad presente en el grupo control con un 10% de la población

Los Fármacos que se encontraban usándose de forma concomitante a la warfarina tanto en los casos como en los controles el de mayor uso fue el bisoprolol siendo de uso conjunto en un 65% de los casos y en un 45% de los controles, seguido del antihipertensivo irbesartán en un 30% y un 20% respectivamente para los casos y los controles.

En cuanto a la asociación de los factores de riesgo con la probabilidad de sangrado se encuentra que el factor de riesgo que más asociado a sangrado por el uso de antagonistas de la vitamina K es la edad mayor de 65 años en los casos aumentado el riesgo de sangrado 21.3 veces más con un intervalo de confianza del 95% y tan solo encontrándose en un 28% de los controles, seguido de la intoxicación previa con warfarina que el factor que más se asocia a complicaciones hemorrágicas en un factor de 17.6 veces más con respecto a los controles. El ictus previo predispone a sangrado con 11.5% mayor de probabilidad tras encontrarse el uso conjunto de



warfarina en paciente con enfermedad del sistema nervioso central. Si bien es cierto la mayor indicación de este tipo de medicamentos ha sido por trastornos del ritmo se encuentra que el hecho de haber iniciado AVK por esta razón incrementa el riesgo de hemorragia en un 9.78%

Al 100% de los pacientes con complicación hemorrágica se le manejó en la unidad hospitalaria, de ellos el 100% se le administró tanto Vitamina K como plasma fresco congelado independientemente del nivel de INR al ingreso. El 60% se ingresó a sala general. En el 100% de los pacientes se utilizó cristaloides, 90% ameritó paquete globular y 50% requirió de aminos vaso activas.

La complicación más frecuente fue la neumonía nosocomial y el 60% presento estancia prolongada.

## **Discusión de resultados:**

La Warfarina, como fármaco anticoagulante, sigue siendo desde la década de los noventa uno de los fármacos más utilizados a pesar de presentar varios efectos adversos, entre los cuales el principal es el sangrado, con una prevalencia reportada en nuestro medio de 60% y que en este estudio fue de 28% con una prevalencia de sangrado mayor en este grupo de pacientes de 40%. La alta prevalencia de sangrado mayor debe alarmar al personal médico en la necesidad de conocer el manejo de sobreanticoagulación puesto que este evento puede comprometer la vida de los pacientes si no se maneja adecuadamente, aunque debe destacarse que durante este estudio no hubo ningún caso de sangrado fatal asociado al uso de Warfarina. En otros estudios se ha reportado una prevalencia de sangrado mayor similar, de 62,50%, pero puede variar entre 2,3% y 28,73%. De los pacientes incluidos en este estudio, se encontró que en los pacientes que presentaron sangrado (grupo de casos) la mujer tiene mayor probabilidad para presentar este evento. Las principales indicaciones de anticoagulación durante este trabajo fueron: prótesis de válvula mecánica y fibrilación auricular, hallazgos similares a los datos de la literatura internacional. La FA y la prótesis valvular mecánica fueron las primeras indicaciones tanto en el grupo de casos como en el de los controles, resaltando que en pacientes con esta condición durante los primeros meses de terapia el riesgo de sangrado secundario a la terapia anticoagulante es mayor. Tanto en el grupo de casos como en el grupo de control (pacientes sin sangrado), los pacientes presentaron más de una comorbilidad, principalmente: HTA en ambos grupos, seguida por diabetes mellitus e ictus en el grupo de casos y la cardiopatía en el grupo control, las cuales han sido reportadas como factores de riesgo para sangrado en un 30%, 40% y 10% respectivamente. El 85% de los pacientes del grupo de casos tenían antecedente de sangrado, el cual también ha sido reportado como factor de riesgo para sangrado. Es importante destacar que la mayoría de pacientes recibían medicamentos que interaccionan con la warfarina: Bisoprolol, Irbesartan en ambos grupos, fármacos que aumentan la probabilidad de presentar sangrado por aumentar la acción de este cumarínico. En este estudio se encontró un OR probablemente predictivo para factores como la edad, la intoxicación previa

con warfarina, el ictus y la fibrilación misma como causa de indicación del inicio de la anticoagulación aumentado la probabilidad de complicaciones hemorrágicas en un 21.73%, 17.66%, 11.5% y 9.78% respectivamente, esto se encuentra en relación a lo publicado en la literatura.

Al 100% de los pacientes con complicación hemorrágica se le manejó en la unidad hospitalaria, de ellos el 100% se le administró tanto Vitamina K como plasma fresco congelado independientemente del nivel de INR al ingreso. El 60% se ingresó a sala general. En el 100% de los pacientes se utilizó cristaloides, 90% ameritó paquete globular y 50% requirió de aminos vaso activas. La complicación más frecuente fue la neumonía nosocomial y el 60% presento estancia prolongada.

## **Conclusiones:**

1. La principal característica en estos casos es que la población es de predominio femenino, iletrados y mayores de 65 años.
2. Los principales factores de riesgo asociados a intoxicación mayor por warfarina fueron: mayor de 65 años, intoxicación previa y antecedentes de EVC, además de ser paciente fibrilador crónico.
3. Se realizó manejo con antagonistas de vitamina K, plasma fresco congelado y cristaloides a todos los pacientes, solo la mitad requirió aminas, un tercio se complicó con neumonía nosocomial y más de la mitad tuvieron estancias prolongadas.

Recomendaciones:

1. Evaluar de forma completa a los pacientes a través de las escalas predictoras de hemorragia ya establecidas.
2. Ofertar alternativas a warfarina que generen menos riesgo de hemorragia
3. Continuar seguimiento de estudios sobre pacientes de clínica e anticoagulación ya que son un grupo muy lábil y de alto riesgo, de esta forma realizar retroalimentación de los estudios publicados previamente para generar beneficios en la salud de la población.

## Bibliografía:

1. Eventos hemorrágicos entre los nuevos iniciadores y los conmutadores a dabigatrán en comparación con warfarina en la fibrilación auricular. Larsen TB , Gorst-Rasmussen A , Rasmussen LH , Skjøth F , Rosenzweig M , Lip GY, Am J Med. 2014 Jul; 127 (7):
2. Circulación. 2007 29 de mayo; 115 (21): 2689-96. Epub 2007 21 de mayo. Hemorragia y tolerabilidad mayores de warfarina en el primer año de terapia en pacientes ancianos con fibrilación auricular. Hylek EM , Evans-Molina C , Shea C , Hénuault LE , Regan S
3. Envejecimiento de la edad 2018 1 de enero; 47 (1): 9-17. doi: 10.1093 / envejecimiento / afx103. Eficacia y seguridad de los anticoagulantes orales en pacientes mayores con fibrilación auricular: una revisión sistemática y un análisis de metarregresión. Bai Y , Guo SD , Deng H , Shantsila A , Fauchier L , Ma CS , Lip GYH
4. Anticoagulación en el anciano Dr. Oscar López Locanto. Arch Med Interna Agosto 2009; Vol. XXXI; Supl 2:S01-S70.
5. Utilización de anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular al alta hospitalaria en el año 2000. Pedro Blanch, Roman Freixa, Montserrat Ibernón Rev Esp Cardiol 2003;56(11):1057-63
6. Utilización del tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular no reumática. Eduardo Vázquez Ruiz de Castroviejo, Antonio Martín Rubio. (Rev Esp Cardiol 2000; 53: 200-204)

7. Complicaciones hemorrágicas del tratamiento anticoagulante oral: una cohorte de inicio, estudio prospectivo colaborativo (ISCOAT) Palareti, Gualtieri et al. *The Lancet*, volumen 348, número 9025, 423 – 428
8. Identificación de factores responsables de anticoagulación Oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. Ramón Freixa. *Rev. Esp. Cardiol* 2003; 56 (1): 65-72.
9. BONILLLA HERNANDEZ, Juan Diego et al. Prevalencia y factores de riesgo relacionados con sangrado en la terapia con warfarina de los pacientes que ingresan al HUHMP de Neiva en el año 2011. *Op. Cit.*, p. 23-31.
10. Palareti G et al . Terapia con antagonistas de la vitamina K: cambios en las poblaciones tratadas y en los resultados de manejo en las clínicas de anticoagulación italianas en comparación con las registradas hace 20 años. *Intern Emerg Med*. 2017 Dic; 12 (8): 1109-1119. doi: 10.1007 / s11739-017-1678-9. Epub 2017 13 de mayo.

Tabla No. 1 Características Socio-Biológicas

	Controles n = 50		Casos n = 20	
	N°	%	N°	%
<b>Factores biológicos</b>				
Edad mayor de 65 años	14	28	19	95
Sexo femenino	37	74	17	85
<b>Factores sociales</b>				
Iletrado	22	44	11	55
Casado	34	68	10	50
<b>Indicaciones de anticoagulación</b>				
Fibrilación auricular	33	66	19	95
Prótesis valvular	9	18	1	5
Trombosis venosa	3	6	0	0
Síndrome				
Antifosfolípidos	5	10	0	0
<b>Comorbilidades</b>				
Colagenopatías	5	10	0	0
Ictus isquémico	4	8	10	50
Diabetes mellitus tipo 2	6	12	6	30
Hipertensión arterial	15	30	9	45



**Tabla No. 2 Principales fármacos que utilizan los pacientes**

	Controles		Casos	
	n = 50		n = 20	
	N°	%	N°	%
Verapamilo	1	2	0	0
Simvastatina	6	12.2	3	15
Acido fólico	4	8	0	0
Insulina	4	8	4	20
Enalapril	3	6	5	25
Carvedilol	7	14	6	30
Irbesartan	10	20	6	30
Furosemida	2	4	4	10
Prednisona	4	8	0	0
Bisoprolol	23	46	13	65
Digoxina	2	4	6	30
Espironolactona	1	2	4	20

**Tabla No. 3 Factores de Riesgo asociados a Intoxicación mayor por warfarina**

	<b>Controles</b>		<b>Casos</b>		<b>Riesgo</b>		<b>Valor de P</b>
	n = 50		n = 20		<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	
	<b>N°</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>			
Edad mayor de 65 años	14	28	19	95	21.3	(3.01 - 150)	0.000
Sexo femenino	37	74	17	85	2.12	(0.737 - 6.127)	0.500
Bajo nivel de educación	36	72	19	95	0.13	(0.017 - 1.109)	0.019
Solteros	16	32	10	50	2.12	(0.73 - 6.12)	0.163
Fibriladores	33	66	19	95	9.78	(1.205 - 79.47)	0.005
Diabéticos	6	12	6	30	3.14	(0.873 - 11.320)	0.083
Hipertensos	15	30	9	45	1.9	(0.656 - 5.558)	0.237
Ictus	4	8	10	50	11.5	(2.993 - 44.191)	0.000
Intoxicación previa	0	0	17	85	17.66	(5.886 - 53.025)	0.000
Polimedicación	7	14	9	45	5.026	(1.530 - 16.507)	0.007

**Tabla No. 4 Manejo de los paciente y evolución en la hospitalización**

---

**n = 20**

---

	<b>N°</b>	<b>%</b>
Omitir warfarina	20	100
Vitamina K	20	100
Plasma fresco congelado	20	100
Cuidados coronarios	8	40
Sala General	11	55
Otra	1	5
Cristaloides	20	100
Paquete globular	18	90
Aminas	10	50
Neumonía Nosocomial	6	30
Estancia prolongada	12	60

---

## PACIENTES CON ANTICOAGULACIÓN ORAL

Nombre: \_\_\_\_\_ Expediente \_\_\_\_\_

Número de Cuestionario: \_\_\_\_\_ Fecha de llenado \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

### Características socio-biológicas:

- 1) Edad en años: \_\_\_\_\_ Edad mayor de 65 años: sí ( ) no ( )
- 2) Sexo: M ( ) F ( ).
- 3) Escolaridad: \_\_\_\_\_
- 4) Estado civil: \_\_\_\_\_

### Sobre la anticoagulación:

- 5) Indicación: \_\_\_\_\_
- 6) Tiempo de anticoagulación: \_\_\_\_\_
- 7) Tipo de anticoagulación: temporal ( ) permanente ( )
- 8) Intoxicaciones previas: no ( ) sí ( ) \_\_\_\_\_
- 9) Dosis de warfarina \_\_\_\_\_
- 10) Número de controles y valor de INR
- 11) Hasbleed \_\_\_\_\_ chads2vasc \_\_\_\_\_ RIETE \_\_\_\_\_  
Índice de riesgo de sangrado de Jacobs

### Comorbilidades y factores:

- 12) Comorbilidades: ICC ( ) IRC ( ) Hepatopatía ( ) DM ( ) HTA ( ) ACV ( )  
Neoplasias ( ) \_\_\_\_\_ Colagenopatías ( ) \_\_\_\_\_ otras ( ) \_\_\_\_\_
- 13) Hospitalización por cualquier causa en mes previo: sí ( ) no ( ) \_\_\_\_\_
- 14) Fármacos ( ): \_\_\_\_\_

### Sobre intoxicación y su manejo:

- 15) INR al ingreso \_\_\_\_\_ Creatinina \_\_\_\_\_ HTO/HB \_\_\_\_\_ PLT \_\_\_\_\_
- 16) Tipo de intoxicación: Leve ( ) Moderada ( ) Grave ( ) \_\_\_\_\_
- 17) Manejo de intoxicación: omitir tx ( ) Disminuir dosis ( ) Vitamina K ( ) PFC ( )
- 18) Manejo agudo: Sala general ( ) UCI ( ) UCC ( ) otro ( )
- 19) Medidas extras: transfusiones ( ) cristaloides ( ) Aminas ( )
- 20) Evolución: complicaciones ( ) \_\_\_\_\_
- 21) Estancia \_\_\_\_\_