

TRABAJO DE GRADO

Protocolo de Investigación

PREDICCIÓN DEL RIESGO DE SANGRADO EN LOS PACIENTES QUE RECIBEN WARFARINA EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL MEDIANTE APLICACIÓN RETROSPECTIVA DE UNA ESCALA

Investigadores

Kelly Patricia Vega Castro M.D
Adriana Fernanda Vega Solano M.D

Asesor Temático

Dr. Luis Eduardo Burgos Martínez

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
2009**

1. TABLA DE CONTENIDO

1. TABLA DE CONTENIDO
2. LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS
3. RESUMEN
4. INTRODUCCIÓN
5. IDENTIFICACIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA
6. MARCO TEÓRICO
7. JUSTIFICACIÓN
8. OBJETIVOS E HIPOTÉISIS
 - 8.1. OBJETIVO GENERAL
 - 8.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS
9. METODOLOGÍA
 - 9.1. DISEÑO DEL ESTUDIO
 - 9.2. LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN
 - 9.3. POBLACIÓN BLANCO
 - 9.4. POBLACIÓN ACCESIBLE
 - 9.5. POBLACIÓN ELEGIBLE
 - 9.6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA
 - 9.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN
 - 9.7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - 9.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - 9.8. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

- 9.9. CÁLCULOS DE TAMAÑO DE MUESTRA
- 9.10. MEDICIONES E INSTRUMENTOS
- 9.11. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN
- 10. PLAN DE ANÁLISIS
- 11. ASPECTOS ÉTICOS
- 12. RESULTADOS
- 13. DISCUSIÓN
- 14. CONCLUSIONES
- 15. BIBLIOGRAFÍA
- 16. ANEXOS

2. LISTA DE TABLAS Y GRÁFICOS

Índice de tablas

Tabla 1. Modelo de dosificación de warfarina y seguimiento de pacientes con dicha anticoagulación del Servicio de anticoagulación de la Universidad de Michigan, para INR objetivo de 2 a 3.

Tabla 2. Riesgo de ACV trombótico según Escala de CHADS2

Estudios antecedentes de escalas de predicción de riesgo de sangrado con anticoagulación oral.

Tabla 4. Riesgo de sangrado mayor en participantes de NRAF, con prescripción de warfarina estratificados con HEMORR2HAGES

Índice de figuras

Figura 1. Mecanismo de acción de la warfarina.

Tomada y Traducida de Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. 2008.

Figura 2: Índice de OBRI

Figura 3. Diseño de estudio. Estructura general

Tabla 5. Definición operativa de variables

3. RESUMEN GENERAL

Justificación y propósito: La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K se ha convertido en una opción preventiva de eventos embólicos o trombóticos en varias enfermedades en las que se quiere disminuir la posibilidad de los mismos, sin embargo dado que su principal riesgo es sangrado sea este mayor o menor, se han venido desarrollando modelos de predicción de riesgo de sangrado previo a la administración de este medicamento, los instrumentos desarrollados hasta el momento han sido insuficientes o con bajo poder de predicción, por lo que se ha desarrollado la escala HEMORR2HAGES que es mas integral y ha demostrado adecuada predicción de riesgo.

En el Hospital militar central se llevó a cabo este estudio con pacientes anticoagulados por todas las causas, con fecha de inicio de la misma en 2007.

De estos pacientes se tomo una muestra para la aplicación de la escala HEMORR2HAGES, con el fin de concluir que tan útil podría resultar esta, para su aplicación de forma sistemática a los pacientes que van a iniciar anticoagulación, con miras a la construcción en el futuro o de una unidad de atención denominada clínica de anticoagulación

Métodos:

Resultados:

Conclusiones:

Palabras Claves

Sangrado, anticoagulación, escala de predicción, warfarina, HEMORR2HAGES

General Summary

Background and purpose: Oral anticoagulation with vitamin K antagonists has become a defensive option embolic or thrombotic events in several diseases in which you want to reduce the possibility of the same, however as their main risk is bleeding is this more or less, have been developing models to predict risk of bleeding prior to administration of this drug, the tools developed so far have been insufficient or low predictive power, so the scale has been developed HEMORR2HAGES which is more comprehensive and has demonstrated to be a adequate predictor of risk.

In the Central Military Hospital was conducted this study with anticoagulated patients for all causes, with date of beginning of the same in 2007.

Of these patients were sampled for the scale HEMORR2HAGES, to conclude that this might be so useful for application in a systematic way to patients who began to take anticoagulation, with a view to building in the future or a unit of care known as

anticoagulation clinic.

Methods:

Results:

Conclusions:

Keywords

Bleeding, anticoagulation, scale prediction, warfarin, HEMORR2HAGES

4. INTRODUCCIÓN

Historia de la warfarina:

En los años veinte una epidemia en ganado bovino en el norte de Estados Unidos y Canadá, llevo a estudios postmortem de estos animales encontrando que fallecían por hemorragias internas masivas, y 1921 Frank Schofield un veterinario canadiense encontró que los animales ingerían una mezcla mohosa hecha de trébol dulce que funcionaba como un potente anticoagulante, sin embargo solo fue hasta 1929 el conocimiento exacto acerca de la sustancia solo había avanzado en el hallazgo de inhibición de la acción de la protrombina.

En 1940 en la Universidad de Wiconsin el Dr. Karl Paul Link y su grupo de trabajo aislaron 4-hidroxycumarina que fue modificada para hacerla mas estable a dicumarol, y en 1948 a partir de este se llevo a cabo la síntesis de warfarina con el fin de crear rodenticidas. El nombre warfarina se debe al acrónimo WARF del ingles *Wisconsin Alumni Research Foundation*; (Fundación de Investigación de Alumnos de Wiconsin) y la terminación arina que indica su relación con la cumarina .(20)

Los estudios para uso terapéutico en humanos dieron fruto en 1954 cuando fue aprobada por la FDA para administración en pacientes con enfermedades que propiciarán de forma anormal la aparición de trombos, y en 1955 fue prescrita al Presidente de los Estados Unidos Dwight Eisenhower, posterior a un infarto cardiaco. También se le atribuye a los efectos de la warfarina la muerte de Joshep Stalin líder de la antigua Unión Soviética, se cree que fue envenenado con este medicamento.

Farmacología

La warfarina es una mezcla racémica compuesta de un S enantiomero metabolizado por la CYP2C9 a hidroxivarfarina, y un R enantiomero, es convertido en una forma de alcohol metabólicamente inactivo excretado por la orina gracias a la acción de la CYP1A1; CYP1A2

El S enantiomero bloquea la regeneración de la forma reducida de vitamina K, que es la responsable de la carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores de la coagulación II, VII, IX, X y de las proteínas C, S, Z, y osteocalcina, logrando de esta forma efecto anticoagulante.

El efecto inicial de la administración de warfarina promueve brevemente la formación de coágulos. Esto se debe a que el nivel de proteína S también depende de la actividad de la vitamina K. Los niveles reducidos de proteína S dan lugar a una reducción de la actividad de la proteína C (de la que es cofactor) y, por tanto, se retrasa la degradación del factor Va y el factor VIIIa. Esto hace que el sistema de hemostasia quede temporalmente desviado hacia la formación de trombos, lo que conduce a un estado protrombótico.

El efecto antitrombótico de los antagonistas de la vitamina K se estudio desde hace mas de 40 años Wessler y Gitel (21) encontrando de para este se requiere una

disminución de la protrombina (factor II), que tiene una vida media de 60-72 horas, por lo que el efecto antitrombótico está dissociado del anticoagulante, ya que aparece 6 días después de la administración del fármaco, y este último solo requiere 2 días.

Farmacogenética

Polimorfismos en nucleótidos simples de las enzimas que metabolizan la warfarina son responsables de alteraciones en los niveles de este fármaco y dificultad para el ajuste de dosis necesaria en cada paciente. (2)

Polimorfismos en dos genes (VKORC1 y CYP2C9) son particularmente importantes.

Gen VKORC1

Los polimorfismos en el gen VKORC1 explican el 30% de la variación de dosis entre los pacientes: ciertas mutaciones hacen al VKORC1 menos susceptible a la supresión por warfarina

Hay dos haplotipos que explican el 25% de variación: un grupo haplotipo de dosis baja (A) y un grupo haplotipo de dosis alta (B). Los polimorfismos de VKORC1 explican por qué los afroamericanos, en promedio, son relativamente resistentes a la warfarina (mayor proporción de haplotipos del grupo B), mientras que los estadounidenses asiáticos son generalmente más sensibles (mayor proporción de haplotipos del grupo A). Los polimorfismos del VKORC1 Grupo A conduce a una más rápida consecución del INR terapéutico, pero también a un tiempo más corto para alcanzar un TP superior a 4, lo que se asocia con hemorragias.

Gen CYP2C9

Los polimorfismos en CYP2C9 explican el 10% de la variación de dosis entre pacientes, principalmente en los de raza caucásica, ya que estas variantes son raras en afro-americanos y en la mayoría de poblaciones asiáticas. Estos polimorfismos en CYP2C9 no influyen en la eficacia para alcanzar el INR terapéutico, pero sí reducir el tiempo de para alcanzar un TP mayor de 4.(22)

Figura 1. Mecanismo de acción de la warfarina.

Tomada y Traducida de Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. 2008.

Monitorización de la intensidad de la anticoagulación oral

El tiempo de protrombina (PT) es la prueba usada comúnmente junto con la determinación de la razón normalizada internacional (INR, del inglés *International Normalized Ratio*).

El PT refleja la disminución de tres de los factores K dependientes, II, VII, X, que van descendiendo dependiendo de su tiempo de vida media, la prueba se realiza fácilmente en el laboratorio con la adición de calcio y tromboplastina al plasma citrado, sin embargo el resultado expresado en segundos, no se ha estandarizado, y la medida que se emplea entonces es el INR.

EL INR resulta de un modelo propuesto en 1982, es una relación entre el PT del plasma del paciente y el PT promedio calculado en el plasma sujetos control sanos: $INR = \frac{PT \text{ paciente}}{PT \text{ promedio normal}}$. (25)

Rango terapéutico Óptimo

El INR objetivo no es igual para todas las indicaciones de anticoagulación oral y depende de las características del paciente, como estado nutricional, edad, comorbilidades, medicamentos adicionales que reciba y de la enfermedad que indica la terapia

Se ha comparado el resultado de llevar INR entre 2 y 3 moderada intensidad de anticoagulación con INR mas altos, alta intensidad de anticoagulación, encontrando que una moderada intensidad reduce el riesgo de sangrados de importancia clínica sin reducir la eficacia (26)

Dosis de inicio y mantenimiento

Generalmente la dosis inicial de warfarina se administra mientras el paciente recibe heparinas no fraccionada o de bajo peso molecular, y dadas las características farmacocinéticas ya mencionadas, se evalúa INR en las siguientes

72 horas de la dosis inicial.

La recomendación actual es iniciar con dosis de warfarina de 5 mg en todos los pacientes, esto producto de resultados de estudios en los que se compararan dosis de inicio de 5 mg y 10 mg encontrando que iniciar con 10 mg lleva a alcanzar INR >2 mas rápidamente en 48 horas aproximadamente, pero conlleva un incremento de riesgo de complicaciones hemorrágicas, por lo que se desaconseja el inicio de la terapia a dosis altas (27)

Acerca de la dosis de mantenimiento y de la frecuencia de los controles se han realizado varios modelos estratégicos, con el fin de hacer los ajustes dosis de la forma mas exacta posible, sin embargo en la actualidad se acepta un algoritmo que se presenta en la Tabla 1. (28)

Los ancianos son una población especial porque son especialmente sensibles a los medicamentos anticoagulantes, de tal forma que tienen alto riesgo de sangrado, por lo que las dosis de inicio y los ajustes posteriores en esta población deben hacerse con precaución. Sobretudo en los que también reciben amiodarona.

INR del paciente	< 1.5	1.5-1.9	2-3	3.1-3.9	4-4.9
Cambio de dosis	Incrementar 10-20%. Dosis extra	Incrementar 5 a 10%	No cambiar	Disminuir 5 a 10%	Suspender 2 días. Reinicio con disminución 10%
Próximo INR	4-8 días	7 a 14 días	Cada 4 semanas	7 a 14 días	4-8 días
Número de INRs			Frecuencia de INR		
	1			5-10 días	
	2			2 semanas	
	3			3 semanas	
	4			4 semanas	

Tabla 1. Modelo de dosificación de warfarina y seguimiento de pacientes con dicha anticoagulación del Servicio de anticoagulación de la Universidad de Michigan, para INR objetivo de 2 a 3.

La dosis de mantenimiento ha sido tema de discusión en múltiples escenarios y de hecho se han diseñado software para cálculo de la dosis de mantenimiento de warfarina, por semana, sin embargo la recomendación actual esta orientada a mantener la dosis con la que se obtenga menor variación de INR (30)

Usos Terapéuticos

La anticoagulación oral es una herramienta de prevención de complicaciones tromboticas en pacientes con fibrilación auricular, flutter, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y su uso es indiscutible en los pacientes con reemplazos valvulares mecánicos. Dentro de los beneficios buscados con la anticoagulación, se encuentran la disminución del número de eventos tromboticos y de la tasa recurrencia de los mismos.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más común en la práctica clínica, afecta al 2% de la población general, su incidencia aumenta en forma proporcional con cada década de la vida y confiere un riesgo substancial de accidente cerebro vascular (ACV) y tromboembolismo, estimándose en 4.5% al año en pacientes sin anticoagulante.(23)

La anticoagulación con warfarina reduce significativamente el riesgo, con un gran beneficio en prevención primaria y secundaria. (12).

Con la aparición y validación de la escala de CHADS 2; del ingles **C**ongestive heart failure, **H**ypertension, **A**ge \geq 75 years, **D**iabetes,e **H**istory of **S**troke; en 2001, producto de la integración de dos modelos de predicción de riesgo trombotico existentes previamente y diseñada con el fin de predecir en riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) trombotico en pacientes con FA. (24)

Se asigna puntaje de uno a todas las variables excepto a la historia de evento cerebrovascular que tiene puntuación de 2, y a partir de una sumatoria igual o mayor a 2 el paciente se beneficia de anticoagulación oral, dada la tasa de riesgo de ACV por 100 pacientes año. Tabla 2

Puntaje CHADS 2	Tasa de ACV trombotico por 100 pacientes/año
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

Tabla 2. Riesgo de ACV trombotico según Escala de CHADS2 (24)

A pesar de guías claras acerca de la indicación de uso de warfarina, esta es todavía subutilizada, con una prescripción de solo 15-44% entre los pacientes elegibles (13, 14). La percepción médica del riesgo beneficio a menudo no es fiable, y el riesgo de sangrado es con frecuencia sobreestimado; es por ello que una apropiada evaluación de dicha relación de sangrado versus trombo profilaxis con warfarina es crucial.

Complicaciones del uso de antagonistas de la vitamina K (warfarina)

1. Hemorrágicas

a.) Mayores: Requiere tratamiento medico, evaluación, implica descenso de mínimo 2gm de la hemoglobina ó de la transfusión de 2 unidades de glóbulos rojos empaquetados. Amenaza la vida.

b.) Menores: no requieren evaluaciones adicionales, ni transfusiones

c.) Fatales: sangrado mayor que lleva a la muerte del paciente

2. No hemorrágicas

a.) Incremento de INR fuera de metas

b.) Necrosis cutanea

c.) Osteoporosis

Determinantes de las complicaciones hemorrágicas

Se estima que cada año en los Estados Unidos se atienden algo mas de 29.000 casos año de pacientes con complicaciones hemorrágicas relacionadas con la ingesta de warfarina; es por esto que se ha buscado el diseño de modelos predictores de la dosis de antagonista oral de la vitamina K y del riesgo de sangrado de cada individuo con la anticoagulación oral (1). En Colombia no tenemos estadísticas y en el hospital militar se adolece de una base de datos al respecto.

Han sido identificados muchos factores de riesgo para sangrado con el uso concomitante de warfarina, entre ellos se incluyen: factores demográficos (edad, genero, residencia en hogares de cuidado diario), evento de sangrado reciente o remoto, abuso de drogas y/o alcohol, enfermedades concomitantes (anemia, cáncer, hipertensión, infarto de miocardio, falla cardiaca y/o cardiomiopatía enfermedad cerebrovascular, diabetes, falla hepática, ulcera péptica), riesgos concomitantes para lesión (riesgo de caídas, deterioro cognitivo o cirugía durante la actual hospitalización) y uso concomitante de medicamentos que pueden influenciar la homeostasis (ej. Antiplaquetarios) (11).

Intensidad del efecto anticoagulante

La mayoría de los estudios relacionan el INR objetivo con el riesgo de sangrado, encontrando que pacientes que son llevados a INR entre 2 y 3 tiene menos complicaciones de sangrado que los llevados a INR mayor de 3.

Se considera que este es el más importante factor de riesgo independiente para sangrado, ya que este se incrementa de forma lineal cuando el INR esta por encima de 5. (31)

Características de los pacientes

a) Edad: se comporta con un factor de riesgo independiente para sangrado mayor, un metanálisis que incluyo 8 artículos publicado en 1999, se encontró que la edad tiene una clara tendencia a incrementar casi al doble la posibilidad de sangrado mayor, no relacionado , con ninguna lesión orgánica y encontró un mayor riesgo de hemorragia intracraneana en pacientes mayores de 75 años cuando alcanzan INR fuera del rango terapéutico (32). Otros factores encontrados que están directamente relacionados con riesgo de sangrado mayor fueron la educación acerca de la terapia, la existencia de clínicas de anticoagulación, y la polifarmacia.

b.) Innatos: de tipo farmacogenéticos en particular los polimorfismos de la Citocromo p450 CYP2C9, porque estos pacientes se comportan como metabolizadores lentos de los antagonistas orales de la vitamina K.

Tratamiento concomitante con drogas antiplaquetarias, acetaminofen, Inhibidores de la ciclooxigenasa 2

a.) Adición de ácido acetilsalicílico: se han publicado aproximadamente seis estudios sobre este particular con un total de 3874 pacientes, anticoagulados por la presencia de válvulas protésicas, encontrando en un análisis multivariado incremento en el riesgo de sangrado intracraneano con la combinación con riesgo relativo (RR) 2.4% con intervalos de confianza de 1.2-4.8 y P significativa :0.02; por lo que se desaconseja la adición de aspirina a la terapia con warfarina, mas aun cuando ya se conoce bien el efecto antitrombótico de este medicamento, como se menciona anteriormente. (33)

b.) Acetaminofen: la combinación con warfarina induce un riesgo incrementado de sobre anticoagulación, fundamentalmente prolongación del INR, de tal forma que estimula la intensidad de la anticoagulación, que como se menciona ya es el principal factor de riesgo independiente de sangrado mayor. Sin embargo dado que estos pacientes no están exentos de requerir analgesia, la recomendación en los que reciben esta combinación es que la tomen por el menor tiempo posible, y que tengan una monitorización mas estrecha. (34)

c.) Antiinflamatorios no esteroideos(AINES) e inhibidores de la enzima Ciclooxygenasa 2 (COX2)

Los resultados de la coadministración de AINES y warfarina se asocia con elevación del nivel de INR, y efecto gastrolesivo en la mucosa de los AINES, predispone a sangrado del tracto digestivo superior. Sin embargo los estudios disponibles tienen defectos metodológicos y resultados contradictorios. Se acepta que la combinación no es adecuada dado el riesgo de sangrado de tracto gastrointestinal, más que por el aumento del INR (35)

Con los COX 2 los resultados de estudios con falencias metodológicas indican que al parecer no incrementan el riesgo de sangrado, sin embargo como con todos los medicamentos es conveniente siempre valorar el riesgo beneficio de su coadministración. (35)

Duración de la terapia anticoagulante

La frecuencia de sangrado mayor, es alta durante los tres primeros meses de la terapia, y posteriormente desciende durante todo el primer año, se calcula riesgo de 3% en el primer mes, hasta 0.8% al final del primer año, lo que se ha explicado porque los pacientes con predisposición para sangrar no continúan la terapia de forma temprana, y esto puede hacer ver como si con el tiempo la terapia es mejor tolerada, siendo esto falso. Un punto crucial en estas incidencias de sangrado tempranas o tardías depende en gran medida de la educación y de las clínicas de pacientes anticoagulados, con las que se logra disminuir las incidencias de sangrado en todos los tiempos de la terapia. (5)

Historia de modelos de predicción de riesgo de Sangrado

Es importante el establecer un adecuado balance de riesgo beneficio antes de instaurar tratamiento anticoagulante dado que esta terapia ocasiona reporte de eventos adversos por sangrado mayor y menor.

Wysowski reportó el registro de eventos adversos con el uso de warfarina desde enero de 1993 hasta julio de 2006, encontrando en orden de frecuencia y numero la disminución del nivel de protrombina 3922; Incremento de INR 3901; interacción

con otros medicamentos 2179; Hemorragia Gastrointestinal 1914; Hematuria 956; Anemia 725; Epistaxis 698; Melena 648; Hematoma 408; evento cerebro vascular hemorrágico 394 (3)

Dentro de los eventos adversos existen datos del centro nacional de estadísticas en Salud de los Estados Unidos donde los anticoagulantes orales son los responsables de la muerte incrementando de doce registros en 1998 a cuarenta y seis en 2004 (3)

En la década de los 70 y 80, las metas de anticoagulación oral eran la obtención de INR que oscilara entre 4.4 y 7,6, sin embargo, una vez presentados los datos de Pettiti en un estudio en el que se midió la incidencia de sangrado en pacientes usuarios de warfarina, por fibrilación auricular y tromboembolismo venoso, encontró el sangrado mayor se presentaba en 18 % en un año (4)

Después de múltiples análisis de estos datos, el comité de terapia antitrombotica de The American College of Chest Physicians and the National Heart , Lung and Blood Institute en 1986 modifico las recomendaciones acerca de los objetivos de la anticoagulación indicando reducir la intensidad de la anticoagulación para todas las recomendaciones excepto cambio valvular y embolismo sistémico recurrente. El INR se fijo entre 2-3 para considerarlo terapéutico.

Posterior a estas recomendaciones Landefeld realizó un estudio en el que midió incidencia de sangrado con base en un instrumento que uso como índice para predecir sangrado, reportando incidencia de sangrado mayor de 5.3%, de este estudio siempre ha quedado la duda si la disminución de la incidencia es debida a la intensidad mas baja de la anticoagulación, o a la aplicación de un índice, con parámetros mas específicos de medición (5)

La presentación de hemorragia mayor y complicaciones o eventos adversos relacionados con la warfarina tiende a disminuir con el tiempo de uso, según lo encontrado en un estudio de cohorte publicado en 1998, con 579 pacientes anticoagulados por tromboembolismo venoso y fibrilación auricular y seguidos como mínimo 14 meses, se observo que la incidencia promedio de sangrado mayor fue de 0.82% en el primer trimestre, disminuyendo a 0,37% entre los 3 y 12 meses, después de 12 meses fue de 0.37% (6).

Los sitios mas frecuentes de sangrado fueron, tracto gastrointestinal en 63% , tracto urinario 28%, sistema músculo-esquelético 15%, nasofaringe 13% y pulmones 8%, solo se presento un sangrado fatal.

De este estudio se pudo realizar un análisis univariado buscando predictores de riesgo de sangrado independientes encontrando consumo de alcohol, falla renal y antecedente de sangrado gastrointestinal como factores de riesgo de sangrado mayor con uso de terapia anticoagulante oral (6)

Kearon y col. basados en la hipótesis de que una terapia anticoagulante con warfarina de menor intensidad debería prevenir el tromboembolismo recurrente con la misma efectividad pero asociado con menor riesgo de sangrado que una terapia convencional intensiva, realizaron para comprobar esto, un estudio doble ciego, randomizado, en pacientes con tromboembolismo venoso, en los cuales comparaban

terapia con warfarina con un INR objetivo de 1,5 a 1,9 (terapia de baja intensidad) contra un INR objetivo de 2.0 a 3.0 (terapia convencional intensiva). Al comparar los resultados de los dos grupos de 369 pacientes, quienes fueron seguidos por un promedio de 2.4 años se encontró sangrado mayor en el grupo de terapia de baja intensidad de 1.1 por 100 personas-año y de 0.9 por 100 personas-año en el de terapia intensiva convencional. En este estudio se encontró una frecuencia de sangrado mayor en pacientes con los factores de riesgo de edad mayor a 65 años, ACV previo, historia de úlcera péptica, antecedente de sangrado gastrointestinal, falla renal, anemia, trombocitopenia, enfermedad hepática, diabetes y uso de antiplaquetarios. Se encontró también en el grupo de tratamiento de baja intensidad 1.9 eventos por 100 personas-año de tromboembolismo venoso recurrente, mientras que en el de terapia convencional intensiva 0.7 eventos por 100 personas-año. Demostrándose así que la terapia convencional intensiva es más efectiva que la de baja intensidad para prevención de tromboembolismo venoso recurrente, y que el régimen de baja intensidad no reduce la frecuencia de sangrado (17).

En la Guía nacional para el manejo de fibrilación auricular en cuidado primario y secundario del Instituto Nacional **UK** de Salud y Excelencia Clínica hace claridad en que la evaluación del riesgo de sangrado debería ser parte de la evaluación clínica de los pacientes antes de iniciar terapia anticoagulante con warfarina, con énfasis especial en los siguientes: pacientes con edad > 75 años, uso de medicamentos antiplaquetarios (ej. Aspirina, clopidogrel), uso de múltiples medicamentos (polifarmacia), hipertensión no controlada, historia de sangrado (ej. Úlcera péptica o hemorragia cerebral) y historia de terapia anticoagulante pobremente controlada (15).

Los diferentes métodos para estimar el riesgo de sangrado relacionado con el consumo de warfarina podrían facilitar el uso de este anticoagulante, al optimizar la selección de los pacientes en quienes el beneficio de la terapia sobrepasa el riesgo e identificar pacientes con alta probabilidad de sangrado con el fin de tomar una decisión más cuidadosa y monitorizar la terapia anticoagulante más cuidadosamente; además de incrementar la ganancia neta de la terapia anticoagulante

¿Cómo identificar el riesgo de sangrado de un paciente que es anticoagulado con warfarina?

Esta pregunta se ha planteado desde la década del 70, y ha sido la motivación de estudios de donde se han obtenido puntajes para predicción de sangrado, como el índice de severidad de sangrado (OBRI) (7) que fue derivado de una cohorte de 556 pacientes que comenzaban warfarina después de un egreso hospitalario del hospital de Boston desde 1977 y seguidos hasta 1983, encontrándose como predictores independientes de riesgo de sangrado cuatro variables, edad mayor o igual a 65 años, antecedente de hemorragia digestiva, historia de ACV y la presencia de comorbilidades entendidas estas como Infarto agudo del miocardio reciente, creatinina mayor de 1,5 mg/dl, hematocrito menor de 30%; y diabetes Mellitus; clasifica a los pacientes en bajo riesgo de sangrado cuando no tienen ningún factor de riesgo, intermedio cuando tienen mínimo dos factores de riesgo, y alto riesgo cuando tienen mas de dos; y estima el riesgo de sangrado mayor a los tres meses y doce meses. (7) (5) (Figura 1)

La agudeza en la predicción de sangrado de ese índice ha sido validada por varios estudios, el primero de ellos publicado en 1998, en el cual se siguió una cohorte de 264 pacientes quienes comenzaron warfarina después de egreso del Hospital de Cleveland entre 1986 y 1987, hasta 1993 o hasta la suspensión de anticoagulación o muerte, comparándose el poder de predicción de sangrado del médico en su evaluación del paciente anticoagulado con la aplicación del índice de OBRI; dicho estudio reporta que el índice estratifica a los pacientes de acuerdo al riesgo de sangrado mayor con más precisión que los médicos, quienes no predicen mejor el sangrado que el azar. Evidenciándose así su agudeza y utilidad clínica.

Un dato importante de este trabajo es que el riesgo evaluado por el profesional se deriva de la evaluación en el tiempo, por el contrario el índice se aplica al inicio de la terapia (8). Con esto no se quiere desprestigiar el juicio médico en la evaluación del paciente, ya que estos resultados lo que han motivado es que una vez identificado el riesgo de sangrado el paciente debe ser incluido en un programa integral de anticoagulación en el que se le suministre educación, información, signos de alarma y recomendaciones acerca de su tratamiento, esta intervención ha evidenciado disminución de la incidencia acumulada de sangrado mayor de 12% a 5,6% (9).

En un estudio publicado en 2003 se evaluó la agudeza del OBRI para predecir el riesgo de sangrado en pacientes con diagnóstico de TVP y/o TEP anticoagulados con warfarina, el grupo estudiado constaba de 222 pacientes, y se demostró la utilidad del OBRI en dichos pacientes para evaluar el riesgo potencial de sangrado, encontrándose un riesgo anual de sangrado mayor de 4,3% en pacientes de riesgo moderado de acuerdo al OBRI. (10)

Kuijjer y col. desarrollaron un modelo de predicción de riesgo basado en las siguientes variables identificadas previamente en la literatura: edad mayor a 60 años, género y malignidad, permitiendo estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo basado en un puntaje calculado con la fórmula $(1,6 \times \text{edad}) + (1,3 \times \text{sexo}) + (2,2 \times \text{malignidad})$; una puntuación de 3 o más definía pacientes de alto riesgo, de 1 a 3 para riesgo intermedio y 0 para bajo riesgo. Evaluaron este puntaje en una cohorte inicial de 241 pacientes seguidas por tres meses y subsecuentemente en una cohorte independiente de 780 paciente con tromboembolismo venoso y encontraron que este modelo pudo identificar un subgrupo de pacientes que tendrían un alto riesgo de sangrado, con una incidencia de sangrado de 17%, y de sangrado mayor de 7%, aunque no pudo discriminar claramente entre los grupos de moderado y bajo riesgo (16).

Shireman y Col. Preocupados por la necesidad de un modelo de predicción de riesgo que se dirija a pacientes ancianos con fibrilación auricular anticoagulados con warfarina realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en búsqueda de este índice predictor, realizando a la vez una validación de dicho índice. En el grupo cohorte de 19875 pacientes seguido a 90 días, identificaron ocho variables predictoras significativas de eventos de sangrado mayor, edad mayor o igual a 70 años, género femenino, evento antiguo de

sangrado, evento reciente de sangrado, abuso de alcohol o drogas, diabetes, anemia y uso concomitante de antiplaquetarios; desarrollaron un puntaje de riesgo, encontrando que puntuaciones menores o iguales a 1.07 predecían un riesgo bajo, menos de 2,19 riesgo moderado y mayor o igual a 2,19 riesgo alto. (11) Figura 2.

$$\text{Puntaje de riesgo} = 0,49 * X_{\text{edad} \geq 70 \text{ años}} + 0,32 * X_{\text{femenino}} + 0,58 * X_{\text{sangrado antiguo}} + 0,62 * X_{\text{sangrado reciente}} + 0,71 * X_{\text{abuso de alcohol y drogas}} + 0,27 * X_{\text{diabetes}} + 0,86 * X_{\text{anemia}} + 0,32 * X_{\text{antiplaquetarios}}$$

X = 1: característica presente. X = 0: característica ausente.

Figura 2: Puntaje de Riesgo por Shireman y Col.

Este modelo comparado con los previos tiene la habilidad para diferenciar cuantitativamente los efectos de cada factor de riesgo, e identificaba factores de riesgo adicionales, sin embargo tiene como limitaciones su incapacidad para evaluar el cumplimiento con la continuidad de la warfarina, la no documentación de los valores de INR, el seguimiento a solo 90 días y la exclusión de factores como la falla renal que ha tenido un impacto significativo como determinante de riesgo para sangrado en pacientes con anticoagulación oral. (11)

Para adaptar los modelos previos a la población anciana con fibrilación auricular Gage y col, decidieron plantear una nueva escala para estratificación de riesgo de sangrado, incluyendo los diferentes factores de riesgo de los modelos previos y una revisión sistemática (19), la combinación de predictores fue denominada "HEMORRHAGES": enfermedad hepática o renal, abuso de etanol, malignidad, edad mayor a 75 años, recuento de plaquetas reducido o alteración en la función, riesgo de Resangrado, hipertensión no controlada, anemia, factores genéticos (polimorfismo simple del nucleótido CYP 2C9), excesivo riesgo de caídas (incluyendo enfermedad neuropsiquiátrica) y ACV. El riesgo relativo para estos factores oscila entre 1.2 y 2.4, por ello a cada factor de riesgo se le dio un punto, excepto al e previo sangrado que se le dio 2 puntos, llamándose al nuevo esquema "HEMORR2HAGES".

La definición de edad aumentada como mayor o igual a 75 años, fue escogida dado el incremento de riesgo de hemorragia después de esta edad y además porque esta es la edad promedio de la población con FA (18).

Validaron este índice tomando los datos de organizaciones de mejoría de calidad que representan 7 estados en Estados Unidos los cuales han consolidado un registro de 3791 beneficiarios con FA en el National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). De los 3791 pacientes encontraron 162 admisiones con sangrado (5.2 sangrados por 100 pacientes-año). 67.3% fueron hemorragias gastrointestinales, 15.4% intracraneales y 17.3% en otros sitios. La mortalidad a 30 días de los pacientes admitidos con sangrado fue 21.6%.

1604 pacientes tomaban warfarina, 660 aspirina y 1527 sin terapia antitrombótica. El promedio de puntaje HEMORR2HAGES fue de 1.9 en

pacientes con warfarina y 3.1 en aspirina y 2.1 en pacientes sin terapia antitrombótica. Se clasificó a los pacientes con puntuaciones de 0 a 1 como bajo riesgo, de 2 a 3 como riesgo intermedio y ≥ 4 como riesgo alto (figura 3). Se compararon los diferentes modelos previos y se encontró que clasifican entre todos a los pacientes de manera muy diferente. Además la escala HEMORR2HAGES tiene la mejor habilidad discriminatoria de riesgo al compararla con los índices previos. Entre las limitaciones del estudio están el hecho de tomar los datos solo de sangrados que resultan en hospitalización; se desconoce además el cumplimiento del uso de warfarina después del egreso hospitalario; además no se pudo determinar si valores de INR supra terapéuticos u otros factores (ej. Uso de heparina o procedimientos invasivos) contribuyeron al sangrado. Entre las fortalezas del estudio están la representación geográfica de diversas regiones de los Estados Unidos, el tamaño de muestra, además es estudio toma en cuenta muchos factores de riesgo permitiendo cuantificar el riesgo de hemorragia con un amplio rango de condiciones comorbidas con precisión. En la discusión del artículo los autores aclaran que la escala fue desarrollada sin referencia a una población específica de pacientes y debería ser por ello generalizable a otras poblaciones, por ejemplo pacientes con infarto de miocardio reciente que requieran anticoagulación, con tromboembolismo venoso, o con válvulas mecánicas entre otros.

Tabla 4. Riesgo de sangrado mayor en participantes de NRAF, con prescripción de warfarina estratificados con HEMORR2HAGES (18)

HEMORR2HAGES	N	Número de Sangrados	Sangrados por 100 puntos año con warfarina (95% IC)
0	209	4	1.9
1	508	11	2.5
2	454	20	5.3
3	240	15	8.4
4	106	9	10.4
>5	87	8	12.3
Cualquier puntaje	1604	67	4.9

El uso de modelos de predicción de riesgo de sangrado con la terapia anticoagulante, se han convertido en una herramienta valiosa para el clínico que busca establecer equilibrio entre riesgo beneficio del empleo de antagonistas orales de la vitamina K, con el fin de poder ajustar la intensidad, tipo y duración del tratamiento así como la frecuencia de monitorización de INR.

La implementación de los mismo en los servicio dirigidos a los pacientes anticoagulados, se hace al iniciar el tratamiento y periódicamente, y mejora el cumplimiento terapéutico y disminuye la tasa de complicaciones secundarias al uso inapropiado de la medicación.

Y de ninguna manera intentan reemplazar el criterio medico, buscan entregar una valoración objetiva de los pros y contras de la terapia en cada paciente particular.

Tabla Estudios previos de predicción de riesgo a las escala HEMORR2HAGES

Estudio	Métodos	n	Intervención	Resultados
Landefeld and Goldman and Beyth, et al. 1989	Cohorte Hospital Universitario de Ohio	565	Identificación de factores de riesgo de Sangrado en pacientes que egresan con warfarina	Sangrado Mayor 65 pacientes (12%) Sangrado fatal 10 pacientes (2%). Cinco factores de riesgo independientes , edad mayor de 65 años, historia de ACV, historia de HVDA, Antecedente de reciente IAM, Falla renal, anemia y FA
Kuijjer PM, Hutten BA, Prins MH, et al. 1999	Cohorte	780	Validación de Puntaje de riesgo, previo al inicio de anticoagulación oral	Alto riesgo de sangrado, según puntaje: confería 26 % de posibilidad de sangrado y 14 % de ellas sangrado mayor
<i>Kearon C, Ginsberg J, Michael J. et al. 2003</i>	Doble ciego aleatorizado	738	Tres meses de terapia con warfarina de baja o alta intensidad	La terapia convencional con warfarina es mas efectiva que la de baja intensidad y esta ultima no reduce los episodios de sangrado

6. JUSTIFICACIÓN

Dado que los pacientes en el Servicio de Medicina Interna son adultos mayores, con comorbilidades, y patologías como la fibrilación auricular que es la causa mas frecuente de anticoagulación, hemos evidenciado la necesidad de contar con un instrumento que nos permita evaluar el riesgo de sangrado de un paciente que requiere utilizar warfarina, con el fin de tomar una adecuada desición de inicio o no de esta medicación, un adecuado seguimiento y establecer asi el mejor equilibrio entre el riesgo de trombosis o embolismo y el de hemorragia.

Esta aproximación hasta el momento se hace de forma subjetiva, y basados, en la experiencia del médico que controla el paciente, pero esta estrategia con frecuencia falla y el paciente puede cursar con recurrencia de evento trombóticos o embólicos, problemas de sub o sobreanticoagulación, y en algunos casos eventos hemorrágicos que amenazan la vida. Es por ello que es necesario plantear un instrumento objetivo y no subjetivo, como el que plantea una escala de predicción de riesgo.

Esta situación es aun mas grave en el escenario actual, en el cual carecemos de un servicio especial para atención de pacientes anticoagulados, llamado también

:clínica de anticoagulación, el cuál pretende brindar al paciente la posibilidad de un control mas estricto de su tratamiento, ajustes según en INR, el estado de sus enfermedades de base, o la administración de medicamentos; el paciente anticoagulado del Hospital Militar entonces se encuentra en un estado carencial en cuanto a este servicio lo que podría incrementar el riesgo de complicaciones derivadas de su tratamiento anticoagulante .

Gracias a que la población que acude al Hospital militar central, puede seguirse en el tiempo, en razón a que sus servicios de atención medica especializada son prestados solo en esta entidad, se facilita la revisión de historias clínicas, que si bien están organizadas de forma cronológica, en muchas ocasiones no tienen consignados los datos trascendentales de la atención del paciente anticoagulado, pero con frecuencia si se encuentran anotados datos de atención de los episodios de sangrado; lo que facilita el objetivo de este estudio en la correlación del puntaje de la escala con la aparición en el tiempo de complicaciones hemorrágicas. Además de todo lo anterior, esta escala ha sido validada en población inglesa, pero no existen datos en población latinoamericana y mucho menos en colombianos, por lo que el poder de predicción de la escala en nuestra población no se conoce.

7. OBJETIVOS E HIPOTÉISIS

7. 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La predicción del riesgo de sangrado mediante la aplicación retrospectiva de la escala HEMORR₂HAGES del ingles (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (age ≥ 75 years), Reduced platelet count/function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and Stroke), en pacientes a quienes se ha prescrito warfarina entre el 01 de Julio de 2003 y el 31 de Junio de 2008 en el Hospital Militar Central, se correlaciona con la aparición de sangrados, encontrados en estos pacientes?

7. 2. OBJETIVO GENERAL

Describir el riesgo de sangrado de los pacientes a quienes se les prescribió warfarina entre el 01 de Julio de 2003 y el 31 de Junio de 2008 en el Hospital Militar Central mediante la aplicación de la escala HEMORR₂HAGES del ingles (Hepatic or renal disease, Ethanol abuse, Malignancy, Older (age ≥ 75 years), Reduced platelet count/function, Rebleeding risk, Hypertension, Anemia, Genetic factors, Excessive fall risk and Stroke), y comparar dicha predicción de riesgo con la aparición de sangrado en estos pacientes mediante seguimiento a un año.

7.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir las características sociodemográficas del grupo de pacientes del estudio.
2. Describir cuáles fueron las patologías por las cuáles se inicio warfarina a estos pacientes.

3. Describir variables adicionales a las planteadas por la escala y su frecuencia, las cuales consideramos pueden comportarse como factores de riesgo para sangrado en nuestra población anticoagulada con warfarina.
4. Exponer el comportamiento en cuanto a sangrado y no sangrado presentado por los pacientes que tenían las variables adicionales planteadas previamente.
5. Describir cuales fueron las complicaciones hemorrágicas durante el primer año de anticoagulación de los pacientes estudiados.

9. METODOLOGÍA

Estructura General del Estudio

1. Por tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo en que no se realiza intervención directa a los pacientes, no requiere la firma de consentimiento informado
2. Búsqueda inicialmente en la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-10) de los códigos relacionados con: fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, valvulopatía, enfermedad cardíaca valvular, anticoagulación con warfarina, efectos adversos de anticoagulación, intoxicación con anticoagulantes; encontrándose los siguientes códigos: D683, D684, D688, D689, D698, D699, I48X, I269, I499 y T459.
3. Búsqueda por medio de base de datos del Hospital Militar Central de consulta externa y de hospitalización, de los pacientes atendidos en dichos servicios con códigos de las patologías del CIE-10 descritos previamente.
4. Solicitud de historias clínicas a servicio de Archivo del Hospital Militar Central, y posterior revisión de estas, con aplicación del instrumento de revisión de historias clínicas (Anexo 1).
5. Ingreso de datos a la base de datos creada en hoja de cálculo Excel. Anexo 2.
6. Aplicación de la escala HEMO2RRAGES basados en los datos recolectados en la base de datos.
7. Cálculo de puntaje de la escala HEMORR2HAGES. De acuerdo a este puntaje clasificación del riesgo de sangrado en alto, intermedio y bajo riesgo.

9.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Serie de casos.

9.2 . LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

Hospital Militar Central servicios de Hospitalización y Consulta Externa

9.3. POBLACIÓN BLANCO

Pacientes anticoagulados con warfarina con atención medica y seguimiento clínico en la ciudad de Bogotá

9.4. POBLACIÓN ACCESIBLE

Pacientes anticoagulados con warfarina, con atención medica y seguimiento clínico en la ciudad de Bogotá y con servicios de salud pertenecientes a la Dirección General de Sanidad Militar.

9.5. POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes anticoagulados con warfarina, con servicios de salud pertenecientes a la Dirección General de Sanidad Militar cuya atención médica y seguimiento clínico se realizan en el Hospital Militar Central

9.6. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se realizo inicialmente una búsqueda en la décima versión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y otros Problemas de Salud (CIE-10) de los códigos relacionados con: fibrilación auricular, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, valvulopatía, enfermedad cardíaca valvular, anticoagulación con warfarina, efectos adversos de anticoagulación, intoxicación con anticoagulantes; encontrándose los siguientes códigos: D683, D684, D688, D689, D698, D699, I48X, I269, I499 y T459, Y442. Posterior búsqueda por medio de base de datos del Hospital Militar Central de consulta externa y de hospitalización, de los pacientes atendidos en dichos servicios con códigos de las patologías del CIE-10 descritos previamente.

9.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

9.7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes anticoagulados con warfarina, quienes reciben warfarina prescrita entre el 01 de Julio de 2003 y el 31 de Junio de 2008. Usuarios de servicios de salud pertenecientes a la Dirección General de Sanidad Militar cuya atención médica y seguimiento clínico se realizan en el Hospital Militar Central

9.7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con alguna de las siguientes condiciones:

- 1. Anticoagulación crónica con medicamentos diferentes a warfarina, por ejemplo con heparinas de bajo peso molecular o heparinas no fraccionadas.**
2. Inadecuado seguimiento clínico, como ausencia de controles médicos, o de controles de laboratorio.
3. Ausencia de información disponible en la historia clínica que permita calcular la escala HEMORR2HAGES.
4. Consumo de warfarina por menos de un año.

9.8. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición operativa	Clasificación
Edad	Tiempo en años transcurrido después del nacimiento. Se medirá en años.	Cuantitativa – continua.

Enfermedad Renal Crónica	Elevación de creatinina por encima de 1.5mg/dl	Cualitativa - nominal
Enfermedad Hepática Crónica	Enfermedad hepática en estadio final o cirrosis hepática	Cualitativa - nominal
Abuso de alcohol	Enfermedad que consiste en el deseo de ingerir alcohol y seguir bebiendo, inclusive cuando se enfrenta a problemas laborales, legales, de salud o familiares relacionados con el alcohol.	Cualitativa – nominal
Neoplasia	Diagnostico definitivo patológico ó imaginológico de Cáncer en localización definida.	Cualitativa – nominal.
Trombocitopenia	Conteo plaquetario menor de 150.000 por método automatizado o manual.	Cualitativa – nominal.
Alteración en función plaquetaria	Consumo de aspirina en los últimos 8 días y patologías como discrasias sanguíneas.	Cualitativa - nominal
Riesgo de resangrado	Antecedente de sangrado previo, que proporciona riesgo de resangrar	Cualitativa – nominal
Hipertensión no controlada	Cifras de presión arterial por encima de 140/90, a pesar de tratamiento medico adecuado	Cualitativa – nominal
Anemia	Cifra de Hemoglobina inferior a 12g/dl	Cualitativa – nominal.
Enfermedad neuropsiquiátrica	Diagnostico de depresión, Esquizofrenia, Trastorno obsesivo compulsivo, Ansiedad.	Cualitativa – nominal
Accidente cerebrovascular	Presencia de enfermedad cerebrovascular que produce interrupción del suministro de sangre a cualquier parte del cerebro y que origina una serie de síntomas variables en función del área cerebral afectada	Cualitativa – nominal
Nivel escolar	Ultimo grado académico cursado	Cualitativa - ordinal
Apoyo Familiar	Presencia de por lo menos un acudiente, familiar ó no. Referencia en Historia clínica de haber asistido acompañado	Cualitativo - nominal
Sangrado Mayor	Cualquier hemorragia que ocasione descenso de mínimo 2 g/dl de la Hemoglobina con respecto a la previa, ó que	Cualitativo - nominal

	requiera transfusión de 2 o mas unidades de globulos rojos, o según la localización: sangrado intracraneano, retroperitoneal y/o digestivo.	
Sangrado Menor	Cualquier hemorragia que no cumpla los criterios de hemorragia mayor	Cualitativo - nominal

-

-

9.9. CÁLCULOS DE TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a que en el Hospital Militar Central no contamos con el dato del número de pacientes anticoagulados que nos permita calcular un tamaño de muestra, se realizo un muestreo por conveniencia de 102 pacientes.

9.10. MEDICIONES E INSTRUMENTOS

Se utilizo el instrumento para revisión de historias clínicas (Anexo 1) el cuál contenía los datos básicos de identificación, datos a correlacionar con los criterios de inclusión y de exclusión, y los tópicos correspondientes a la escala HEMORR2HAGES y las complicaciones presentadas.

Posterior a esto, y de acuerdo al puntaje parcial de cada tópico de la escala HEMORR2HAGES, cálculo del puntaje final, clasificación de acuerdo a este en riesgo bajo, intermedio o alto de sangrado y posterior correlación de esto con los eventos de sangrado presentados por los pacientes durante el primer año de seguimiento posterior al inicio de warfarina.

9.11. MÉTODOS DE LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La recolección de los datos se llevó a cabo durante el año de 2009, mediante revisión de historias clínicas en archivo general de Hospital Militar Central y aplicación del instrumento de revisión de historia clínica que contiene las variables incluidas en la escala HEMORR2HAGES, como predictores de riesgo de sangrado. Posterior transcripción de los datos a la base de datos.

10. PLAN DE ANÁLISIS

El análisis y almacenamiento de los datos se realizó en Excel y esto se correlacionó con la aparición real de sangrado mayor y menor.

10.1. PROCESAMIENTO DE DATOS

Instrumento de aplicación

Anexo 1. Base de datos

10.2. MEDIDAS DE RESUMEN DE PROPORCIONES PARA VARIABLES ORDINALES, PROMEDIOS PARA VARIABLES CONTINUAS.

10.3. PRUEBAS ESTADÍSTIAS QUE PERMITEN CONTRASTAR LAS HIPOTÉSIS

11. ASPECTOS ÉTICOS

En cuanto a este tema no se presentaron dificultades ya que al tratarse de un estudio descriptivo en el que no se realiza intervención directamente en pacientes, y que esta diseñado para la revisión de historias clínicas, no requiere la firma de consentimiento informado.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

RECURSOS HUMANOS

Dra. Kelly Vega y Dra. Adriana Vega, Residentes de Medicina Interna, diseñaron el proyecto, hicieron cronograma de trabajo y recolectaron datos mediante la revisión de las historias clínicas en base de datos construida en Excel. Bajo la tutoría del Dr. Luis Eduardo Burgos; previa aceptación del diseño del proyecto por la Unidad de epidemiología de división de educación médica HOMIC

RECURSOS LOCATIVOS

El estudio se realizó totalmente en el Hospital Militar Central, con la colaboración del servicio de Estadística que mediante búsqueda en el sistema según el código internacional de enfermedades CIE 10, de las enfermedades más frecuentes que requieren anticoagulación; nos suministró los números de historia de pacientes y del personal del Archivo con la búsqueda de las historias clínicas

RECURSOS FINANCIEROS

Desde el punto de vista económico no requiere inversión económica pero sí de tiempo de las investigadoras para la recolección de datos.

RECURSOS TECNOLÓGICOS

Computadores portátiles de las investigadoras principales y dispositivos USB para almacenamiento temporal de datos

12. RESULTADOS

Características demográficas de los pacientes analizados	
n: 102 (%)	
Edad	
a. ≤ 50 años	16 (15.6)
b. 51 – 74 años	57 (55.8)
c. ≥ 75 años	29 (28.6)
Genero	
a. Femenino	51 (50)
b. Masculino	51 (50)
Razón de anticoagulación	
a. Flutter auricular	15 (14.7)
b. Fibrilación auricular	75 (73.5)
c. Reemplazo valvular	1 (1)
d. Tromboembolismo venoso	6 (5.8)
e. S. hipercogulabilidad – S. antifosfolípidos	3 (3)
f. Trombo intracavitario	2 (2)

Dosis de anticoagulación	
a. 2,5mg	11 (10.7)
b. >2,5 y < 5mg	5 (5)
c. 5 mg	74 (72.6)
d. > 5 mg	12 (11.7)
Escolaridad	
a. Ninguna	4 (4)
b. Primaria	37 (36.2)
c. Secundaria	47 (46)
d. Técnico / Profesional	14 (13.8)
Apoyo familiar	
a. Si	98 (96)
b. No	4 (4)
Adherencia	
a. Si	94 (92.2)
b. No	8 (7.8)
HTA	
c. Si	60 (58.8)
d. No	42 (41.2)

Tabla 1. Características socio demográficas

FACTOR DE RIESGO	N: 102 (%)
Enfermedad renal crónica	7 (6.8)
Enfermedad hepática crónica	0 (0)
Abuso de alcohol	2 (2)
Neoplasia	5 (5)
Edad ≥ 75 años	29 (28.4)
Alteración en función plaquetaria	0 (0)
Trombocitopenia	0 (0)
Riesgo de resangrado	1 (1)
HTA no controlada	5 (5)
Anemia	12 (11.7)
Riesgo de caída – enf neuropsiquiátrica	4 (4)
ACV previo	13 (12.7)

Correlación puntaje escala y aparición de sangrado			
Puntaje escala	N: 102 (%)	Sangrado Mayor	Sangrado Menor
0	51 (50)	1	13
1	34 (33.3)	3	11
2	9 (8.8)	2	3
3	6 (5.9)	3	0
4	2 (2)	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
7	0	0	0

Tabla 2. Correlación escala-Sangrado.

Correlación Riesgo por escala y aparición de sangrado			
Riesgo Escala	N: 102 (%)	Sangrado Mayor	Sangrado Menor
Bajo	85 (83.3)	4	24
Intermedio	15 (14.7)	5	3
Alto	2 (2)	0	0

Distribución de sangrado mayor y menor

Sangrado mayor	N: 9	Sangrado Menor	N: 27
Hemorragia digestiva alta	4	Epistaxis	8
Hemorragia digestiva baja	2	Hematoma muscular	2
Hematoma subdural	2	Vaginal	4
Hematoma retroperitoneal	1	Hematuria	9
		Otros *	4

Tabla 3. Distribución de sangrado mayor y Menor.

*Hace referencia a Hemartrosis, gingivorragia, hematoquecia por hemorroides, sangrado por herida.

Correlación Riesgo de Sangrado por escala y factores sociales

Correlación apoyo familiar y aparición de sangrado			
Apoyo familiar	Pacientes n: 120 (%)	Sangrado Mayor n: 9 (%)	Sangrado Menor n: 27 (%)
Presente	98 (96)	9 (100)	25 (92.6)
Ausente	4 (4)	0 (0)	2 (7.4)

Correlación Adherencia con aparición de sangrado n: 102 (%)			
Adherencia	Pacientes n: 120 (%)	Sangrado Mayor n: 9 (%)	Sangrado Menor n: 27 (%)
Presente	8 (6.6)	0 (0)	2 (2)
Ausente	94 (93.4)	0 (0)	5 (0)

Correlación Nivel escolar con aparición de sangrado n: 102 (%)			
Nivel Escolar	Pacientes n: 120 (%)	Sangrado Mayor n: 9 (%)	Sangrado Menor n: 27 (%)
Ninguno	4 (4)	1 (11%)	1 (3.7%)
Primaria	37 (3.2)	1 (11%)	5 (18.5)
Secundaria	47 (46)	6 (6.6%)	19 (70%)
Tecnicó/ universitario	14 (13.8)	1 (11%)	2 (7.4%)

REFERENCIAS

1. Geoffrey D. Barnes, James B. Froehlich. Anticoagulation: A Pathway to Clinical Effectiveness. *The American Journal of Medicine*, Vol 122, No 2, February 2009
2. Gage Brian F. Pharmacogenetics-Based Coumarin Therapy. *Hematology* 2006. Pg 467-473
3. Wysowski Diane K.; Nourjah Parivash, Swar z Lynette. Bleeding Complications With Warfarin Use. A Prevalent Adverse Effect Resulting in Regulatory Action. *Arch Intern Med*. 2007;167(13):1414-1419,
4. Pettití D, Strom B, Melmon K, Duration warfarina anticoagulant Therapy and probabilities of recurrence tromboembolism and Hemorrhage. *Am J Med* 1986; 81:255-9
5. Landefeld S. Y Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarina: incidence and prediction by factors Known at the start of outpatients therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-52
6. Macmahan D, Smith D, Carey M, Zhou X, Risk for major hemorrhage for outpatients treated with warfarin. *J. Gen Intern Med* 1998;13:311-16
7. Landefeld CS, Flatley M, Weisberg M, et al. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med*. 1987;82:703–713
8. Beyth R, Quinn L, Landefeld CS. Prospective Evaluation of an Index for Predicting the Risk of Major Bleeding in Outpatients Treated with Warfarin. *Am J Med*. 1998;105:91–99
9. Beyth R, Quinn L, Landefeld CS A Multicomponent Intervention To Prevent Major Bleeding Complications in Older Patients Receiving Warfarin A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2000;133:687-695.
10. Wells P, Forgie M. The Outpatient Bleeding Risk Index, Validation of a Tool for Predicting Bleeding Rates in Patients Treated for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med*. 2003;163:917-920
11. Shireman T, Mahnken J et al. Development of a Contemporary Bleeding Risk Model for Elderly Warfarin Recipients. *Chest* 2006; 130:1390-1396.
12. Lip GY, Edwards SJ et al. Stroke prevention with aspirin, warfarin and ximelgatran in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2006; 118:311–333
13. Fang MC, Stafford RS, Ruskin JN, et al. National trends in anti-arrhythmic and anti-thrombotic medication use in atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2004; 164:55–60
14. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al. Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin? *Arch Intern Med* 2000;160:41–46

15. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Atrial fibrillation: national clinical guideline for management in primary and secondary care. London, UK: Royal College of Physicians, 2006
16. Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999 159:457–460
17. Kearon C, Ginsberg J. Comparison of Low-Intensity Warfarin Therapy with Conventional-Intensity Warfarin Therapy for Long-Term Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;349:631-9.
18. Gage B, Yan Y et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006;151:713- 9
19. Beyth RJ, Milligan PE, Gage BF. Risk factors for bleeding in patients taking coumarins. *Curr Hematol Rep* 2002;1:41 -9.
20. Warfarina.com
21. Wessler S, Gitel SN. Warfarin; from beside to bench. *N. Engl J Med* 1984; 311:645-652
22. Takahashi H. Echizen H. Pharmacogenetics of warfarina elimination and its clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40:587-603
23. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL, Manning WJ. 8th Edition ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: evidence-based guidelines. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 2008;133:546S-592S.
24. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-70.
25. Kirkwood TBL. Calibration of reference Thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost* 1983; 1: 225-241.
26. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl. J Med* 1982; 307: 1676-1681.
27. Harrison L, Johnston M, Massicote MP, et al. Comparison of 5mg and 10 mg loading doses in initiation of warfarina therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126: 133-136.
28. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al; American College of Chest Physicians. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):160S-198S.

29. Barnes G, Froehlich J, Anticoagulation: A Pathway to Clinical Effectiveness. *The American Journal of Medicine*, 2009 Vol 122, No 2: 126-128
30. Klein TE, Altman R, Eriksson N, Gage BF, Kimmel S. The International Warfarin Pharmacogenetics Consortium* Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Med* 2009;360:753-64.
31. Altman R, Rouvier J, Gurkinkel E, et al. Comparison of two levels anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-431
32. Hutten B A, Leasing AW, Kraaijenhagen RA, et al Safety of treatment with oral anticoagulants in the elderly: a systematic review. *Drugs Aging* 1999; 14:303-312
33. Altaman R. Rouvier J, Gurfinkel E, et al. Comparison of high dose with low dose aspirin in patients with mechanical heart valve replacement treated with oral anticoagulant. *Circulation* 1996; 94 2113-2116.
34. Gadisseur A. Van de Mer, Rosendaal FR. Sustained intake of paracetamol during oral anticoagulant therapy does not cause clinically important INR changes. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 714-718.
35. Van Dijk KN, Plat A, Van Dijk A, et al. Potential interaction between acenocumarol and diclofenaco, naproxen, and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thromb Haemost* 2004; 91 95-101.

-