

Uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicación de terapia anticoagulante

NEGARESH S¹, SILVA ARRECHAVALA R², MUÑOZ GAITÁN M², CORRIOLS M²

1 Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua)

2 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua)

Fecha de recepción: 13/09/2022 - Fecha de aceptación: 10/10/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X2024000300011>

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es describir el uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicación de terapia anticoagulante para identificar problemas asociados al manejo terapéutico.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal, realizado en el período de junio a diciembre del 2021. La muestra fue de 108 pacientes mayores de 18 años. Las variables estudiadas corresponden a datos demográficos, clínicos, consumo de ciertos alimentos y drogas. La información se tabuló y procesó con el programa estadístico SPSS 25, utilizando estadísticos descriptivos para variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas en porcentaje para las variables cualitativas.

Resultados: 100 pacientes cumplieron criterios de inclusión (55% mujeres y 45% hombres). La media de edad fue 62 años $\pm$ 14,8. El diagnóstico principal fue fibrilación

auricular (67%), seguido de trombosis venosa profunda (14%) y cardiopatía valvular (5%). El 82% presentaba más de dos comorbilidades, siendo la hipertensión arterial la más frecuente (34,2%). La dosis media fue 30,34 mg/semana. El 76 % presentó valores inadecuados de INR. El 49% fueron polimedicados. El 76% reportó más de dos RAM, principalmente eventos hemorrágicos menores. Fue poco frecuente el consumo de alimentos y drogas que interactúan con la warfarina.

Conclusiones: El estudio confirma que los datos demográficos, diagnósticos, comorbilidades y dosis, son similares a lo reportado en la literatura. Los valores de INR en rangos sub o supra terapéuticos son mucho más altos que lo encontrando en otros estudios, reflejando limitaciones del manejo y el no alcance de los objetivos terapéuticos, aumentando el riesgo de RAM, principalmente hemorrágicos.

Palabras clave: **anticoagulación con warfarina, INR, RAM, hemorragia, interacciones.**

Use of warfarin in outpatients with an indication for anticoagulant therapy

SUMMARY:

Objective: The objective of this study is to describe the use of warfarin in outpatients with an indication for anticoagulant therapy to identify problems associated with therapeutic management.

Methods: Descriptive cross-sectional study, carried out from June to December 2021. The sample consisted of 108 patients over 18 years of age. The variables studied correspond to demographic and clinical data, consumption of certain foods and drugs. The information was tabulated and processed

with the statistical program SPSS 25, using descriptive statistics for quantitative variables and absolute and relative frequencies in percentage for qualitative variables.

Results: 100 patients met the inclusion criteria (55% women and 45% men). The mean age was 62 years $\pm$ 14.8. The main diagnosis was atrial fibrillation (67%), followed by deep vein thrombosis (14%) and valvular heart disease (5%). 82% had more than two comorbidities, with arterial hypertension being

the most frequent (34.2%). The mean dose was 30.34 mg/week. 76% had inadequate INR values. 49% were poly-medicated. 76% reported more than two ADRs, mainly minor hemorrhagic events. The consumption of foods and drugs that interact with warfarin was infrequent.

Conclusions: The study confirms that the demographic data, diagnoses, comorbidities and dose are similar to those reported in the literature. INR values in sub- or supra-therapeutic ranges are much higher than found in other studies, reflecting management limitations and the failure to achieve therapeutic goals, increasing the risk of ADRs, mainly hemorrhagic.

Keywords: **anticoagulation with warfarin, INR, adverse events, hemorrhage, interactions.**

✉ Sara Negaresh · Facultad de Ciencias e Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua (UNAN-Managua)
Rotonda Universitaria Rigoberto López Pérez 150 m al este.

✉ snegaresh@unan.edu.ni

INTRODUCCIÓN

Warfarina es el anticoagulante oral más usado para prevenir y tratar enfermedades cardiovasculares (ECV) como, trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar, fibrilación auricular (FA) y reemplazo de válvulas cardíacas¹⁻³. Las ECV son la principal causa de defunción en el mundo, incrementando de 2 millones de defunciones en 2000 a 17.9 millones en 2020⁴.

La terapia anticoagulante con warfarina está indicada para prevenir complicaciones tromboembólicas, con dosis de mantenimientos entre 4-11 mg al día⁵⁻⁷, usándose como control del efecto el valor de INR (International Normalized Ratio), siendo la meta terapéutica mantener valores de INR entre 2,0-3,0 valores menores o mayores conllevan eventos embólicos o hemorrágicos^{8,9}. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) y complicaciones terapéuticas son frecuentes, asociadas a factores como la edad, sexo, raza, escolaridad, comorbilidades, polimedicación¹⁰⁻¹⁵, consumo de ciertos alimentos, tabaco o alcohol, aumentado la morbilidad, discapacidad, mortalidad y costos sanitarios de la atención¹⁶⁻²⁰ reportada hasta en 10% de pacientes ambulatorios y 10-20% de pacientes hospitalizados²¹. Las hemorragias son la RAM más frecuente asociadas al uso de warfarina, reportada hasta en 41 % de pacientes⁵.

Debido a su bajo costo y eficacia terapéutica, la warfarina, aún está incluida en la lista de medicamentos esenciales de la OMS y ampliamente utilizada en servicios públicos de varios países²². En Nicaragua, pese a que las ECV con la quinta causa de enfermedad crónica y es el anticoagulante de primera elección para profilaxis de FA y TVP²³ no se han realizado estudios científicos sobre su uso, razón por la cual este estudio describe el uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicaciones de terapia anticoagulante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo, transversal, realizado entre julio y diciembre de 2021 en la clínica de anticoagulación del hospital de referencia nacional Manolo Morales, en Managua, Nicaragua. La muestra fue 108 pacientes, a partir de 44.962 pacientes con ECV²³, con una prevalencia entre 2,5²⁴ y 4,8%²⁵ para FA, seleccionados a conveniencia, estudiando todos los pacientes atendidos en la clínica hasta completar la muestra.

Cien pacientes cumplieron con criterios de inclusión: tratados con warfarina, mayores de 18 años, expedientes clínicos completos, que incluye datos generales, diagnóstico, dosis, INR, y firma de consentimiento informado previo. Se excluyeron pacientes con hepato y nefropatías. Las variables estudiadas corresponden a datos demográficos, diagnóstico, comorbilidades, dosis, relación normalizada internacional (INR), reacciones adversas medicamentosas (RAM), consumo de ciertos alimentos y drogas.

La fuente de información es primaria, a partir de entrevistas con los pacientes, realizadas por la investigadora principal, utilizando un cuestionario diseñado, validado y ajustado. Se revisaron los expedientes clínicos para completar la información referida al diagnóstico, medicación, comorbilidades, pruebas de laboratorio. La información se tabuló y procesó con el programa estadístico SPSS 25, utilizando estadísticos descriptivos para variables cuanti-

tativas y frecuencias absolutas y relativas en porcentaje para las variables cualitativas. Las enfermedades se clasificaron siguiendo el sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, Onceava Revisión (CIE-11). El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad.

RESULTADOS

En cuanto a las variables sociodemográficas, de los 100 pacientes, 55% fueron mujeres y 45% hombres, con una media de edad de $63 \pm 15,52$ y $61 \pm 14,21$ años respectivamente. La mayoría, 57 % eran mayores de 60 años. El 98 % se auto reportaron como mestizos, 1% afrodescendientes y 1% Matagalpa. El 43% tenían escolaridad primaria, 27% secundaria, 18% analfabetos, 11% universitarios y el 1% técnico (Tabla 1).

El diagnóstico principal fue FA (67%), TVP (14%) y cardiopatía valvular (5%). En menor proporción se reportaron cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y síndrome antifosfolipídico (3% cada uno), fibrosis pulmonar (2%), cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar por disfunción diastólica y cardiomiopatía (1% cada uno) (Tabla 1).

El 82% presentaba comorbilidades, con 237 casos reportados, de estos los porcentajes se distribuían en HTA (34,2%), enfermedades de las cavidades cardíacas (28,7%), Diabetes Mellitus (7,6%), gastritis e hipercolesterolemia (7,1% cada una), dolor (5,9%), trastornos psicológicos (3,8%); neoplasia maligna de próstata, insuficiencia venosa periférica crónica e hipertiroidismo (1,3% cada uno), insuficiencia hepática (0,84 %), lupus eritematoso y gota (0,4% cada uno). El síndrome metabólico representa casi la mitad de las comorbilidades (Tabla 1).

En relación a los aspectos farmacológicos, la dosis media administrada fue de 30,34 mg/semana, sin diferencias estadísticamente significativas por sexo, 30,8 para mujeres y 29,78 para hombres ($p=0.55$) (Tabla 2).

En cuanto al INR, el 76 % presentó valores no óptimos: 46% se encontraron en valores sub terapéuticos (0-2); y 30% en valores supra terapéuticos (11 % de 3,01-4,0 y 19% > 4-10). Solo 24% tenían un INR adecuado, entre 2 y 3. El rango osciló entre 1.0 y 10. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo ($p=0.12$) siendo la media de INR en mujeres 2,65 y 3,16 en hombres (Tabla 2).

Se estudió el consumo de medicamentos, alimentos y otras sustancias que interactúan con la warfarina. El 49% de los pacientes estaban polimedicados, con más de 4 medicamentos, siendo más frecuente entre mujeres que en hombres (58% mujeres y 38% hombres). De los 65 medicamentos reportados, 17 (26%) son reconocidos por interactuar con la warfarina. El 74% de pacientes (89% en mujeres y 55% en hombres), usó estos medicamentos, 13% usaron medicamentos inhibidores y 61% potenciadores. En cuanto a los potenciadores, su consumo más frecuente fue en mujeres 69%, comparado con 51% en hombres. El tipo de medicamentos potenciadores eran antihipertensivos, hipolipemiantes, analgésicos, psicofármacos, y otros anticoagulantes. En cuanto a los inhibidores, también su uso fue más frecuente en mujeres, 11%, que, en hombres, 4%, siendo diuréticos y anticonvulsivantes. Solo el 26% de pacientes usaban medicamentos sin interacción conocida (Tabla 3).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes por sexo

Características	Femenino	%	Masculino	%	Total	%Total
Total	55	55	45	45	100	100
Edad						
Media de edad	63	-	61	-	-	-
18-24	0	0	1	2	1	1
25-44	6	11	4	9	10	10
45-59	17	31	15	33	32	32
>60	32	58	25	56	57	57
Etnia						
Mestizo	54	98	44	98	98	98
Matagalpa	1	2	0	0	1	1
Afrodescendiente	0	0	1	2	1	1
Escolaridad						
Analfabeto	13	24	5	11	18	18
Primaria	26	47	17	38	43	43
Secundaria	12	22	15	33	27	27
Técnico	0	0	1	2	1	1
Universitario	4	7	7	16	11	11
Diagnóstico egreso (CIE 11)						
Fibrilación auricular (BC ⁸ 1.3Z)	39	71	28	62	67	67
Trombosis venosa profunda (BD ⁷ 1)	8	14	6	13	14	14
Cardiopatía valvular (BC ⁰ Z)	4	7	1	2	5	5
Cardiopatía Isquémica (BA ⁰ Z)	1	2	2	4	3	3
Enfermedad cerebrovascular (8B ² Z)	1	2	2	4	3	3
Síndrome antifosfolipídico (4A ⁴ 5.Z)	2	4	1	2	3	3
Fibrosis pulmonar (CB ⁰ 3.4)	0	0	2	4	2	2
Cardiopatía Hipertensiva (BA ⁰ 1)	0	0	1	2	1	1
Hipertensión pulmonar por disfunción diastólica (BB ⁰ 1.1)	0	0	1	2	1	1
Cardiomiopatía (BC ⁴ 3.Z)	0	0	1	2	1	1
Comorbilidades (CIE 11)						
Hipertensión arterial (BA ⁰ 0.Z)	45	81	36	80	81	34,2
Enfermedades de las cavidades cardíacas (BC ⁴ Z)	37	67	31	69	68	28,7
Diabetes Mellitus (5A ⁴ 4)	8	15	10	20	18	7,6
Gastritis (DA ⁴ 2.Z)	11	2	6	13	17	7,1
Hipercolesterolemia (5C ⁰ 0.0Z)	8	15	9	20	17	7,1
Dolor (MG ³ Z)	10	18	4	9	14	5,9
Trastornos psicológicos (6D ⁰ 6.Z)	1	2	8	18	9	3,8
Neoplasia maligna de la próstata (2C ⁰ 2.Z)	0	0	3	7	3	1,3
Insuficiencia venosa periférica crónica (BD ⁷ 4.Z)	1	2	2	4	3	1,3
Hipertiroidismo (5A ⁰ 2.Z)	3	6	0	0	3	1,3
Insuficiencia hepática (DB ⁰ 9.7)	1	2	1	2	2	0,84
Lupus eritematoso (4A ⁰ 0.Z)	1	2	0	0	1	0,4
Gota (FA ² 5.2Z)	1	2	0	0	1	0,4

En relación con el consumo de alimentos que interactúan con la Warfarina, el 31% (22% mujeres, 42% hombres) consumía este tipo de alimentos, de forma frecuente, de 2 a 3 veces por semana. De ellos, el 18% consumía alimentos con efectos inhibitorios conocidos (15% mujeres y 22% en hombres), siendo los principales alimentos

reportados aguacate, soya y pescado. El 13% de pacientes consumía alimentos potenciadores (7% mujeres y 20% hombres), entre ellos, mango, toronja y hojas verde. En cuanto al consumo de otras sustancias solamente el 3% consumían tabaco (0% mujeres y 7% hombres); y el 2% (igual para ambos sexos) consumían alcohol. (Tabla 3).

Tabla 2. Características farmacológicas del uso de warfarina en los pacientes por sexo

Características	Femenino	%	Masculino	%	Total	%Total
Dosis						
Dosis media de la warfarina (mg/semanal) (p=0.55)	30,80	-	29,78	-	30.34	-
IC ⁹⁵ %	26,90-34,70		25,92-33,64			
INR						
0-2.0 (rango sub-terapéutico)	28	50.9	18	40	46	46
2.01-3.0 (rango adecuado)	12	21.8	12	26.7	24	24
3.01-4.0 (rango sin riesgo de sangrado)	5	9.1	6	13.3	11	11
INR>4.01-10 (rango supra terapéutico)	10	18.2	9	20	19	19
Media INR (p=0.12)	2,65	-	3,16	-	2.88	-
	2,13-3,02		2,85-3,74			

Tabla 3. Uso de medicamentos, alimentos y otras sustancias que interactúan con la warfarina.

Medicamentos	Femenino n=55	%	Masculino n=45	%	Total n=100	%
Inhibidores de la actividad anticoagulante	11	20	2	4	13	13
Potenciadores de la actividad anticoagulante (frecuente)	38	69	23	51	61	61
No usa medicamentos que interactúan	6	11	20	45	26	26
No usa ningún medicamento	2	3	1	2	3	3
1	8	15	5	12	13	13
2	5	9	11	24	16	16
3	8	15	11	24	19	19
>4	32	58	17	38	49	49
Alimentos						
Inhibidores de la actividad anticoagulante (frecuente)	8	15	10	22	18	18
Potenciadores de la actividad anticoagulante (frecuente)	4	7	9	20	13	13
No consumían ninguno de los anteriores	43	78	26	58	69	69
Otras sustancias						
Tabaco	0	0	3	7	3	3
Alcohol	1	2	1	2	2	2
No consumían ninguno de los anteriores	54	98	41	91	95	95

Se reportaron 278 RAM de 13 tipos (promedio de 2,8/paciente, 3,3/mujeres y 2,2/hombres), 39,9% neurológicas, 38,1% hemorrágicas, 14,0 % respiratoria, 6,1 % dermatológica 1,8 % inespecífica. Las más frecuentes dentro de la población fueron: parestesias (72%), hematomas (55%), vértigo y disnea (39% cada una) y alopecia (17%), esta última poco reportada en la literatura. El 76% indicó presentar más de dos RAM, 13% presentaba una RAM y el 11% expresó no presentar ninguna. Se observa una mayor frecuencia en todas las RAM reportadas en las mujeres, excepto en la frecuencia de gingivorragias y hematemesis que fue más alta en hombres; y tres RAMS con frecuencias similares, rectorragia, parestesias y vértigo. (Tabla 4).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en pacientes ambulatorios con indicación de anticoagulación con warfarina de Nicaragua que describe con detalle el manejo terapéutico. La distribución por sexo de los pacientes, es similar a la reportada por Lindh y col ⁹, coincidiendo con el 55 % de

mujeres identificado en este estudio. El condicionamiento de género determina diferentes formas de vivir, enfermar y morir, las mujeres tienen una esperanza de vida al nacer superior a la de los hombres, por lo que esta longevidad se relaciona con mayor número de años de vida con enfermedades crónicas que tienden a complicarse con el incremento de edad¹³.

La mayoría de los individuos que reciben terapia anticoagulante son pacientes mayores de 60 años, lo cual coincide con la población en estudio (57 %). Bereznicki et al¹⁰, Ghaswalla et al²⁶ y Henderson et al²⁷ expresa que el desgaste propio del organismo por la edad, la polimedicación y las comorbilidades incrementan la incidencia de tromboembolismo y sangrado en pacientes mayores.

El 98 % de los pacientes en estudio se identificó como mestizos, correspondiendo con el perfil étnico de Nicaragua, con predominancia mestiza y baja proporción de poblaciones originarias y afrodescendientes²⁸. Las variaciones genéticas entre las etnias contribuyen a requerimientos diferentes de dosis de warfarina entre estas poblaciones¹⁸.

En relación a los niveles educativos, un porcentaje significativo de la población no contaba con estudios o tenía un nivel de primaria, lo cual coincide con lo reportado por Hernández et al¹⁴, que expresa que un nivel educativo bajo puede influir negativamente en el correcto manejo de terapias, tener dificultades con horarios de toma de medicamentos, presentar interacciones medicamentosas, ingesta de alimentos y sustancias que interfieren con el metabolismo de la warfarina.

Según, Navarro et al¹² y Oral et al¹, FA, TVP y cardiopatías valvulares son las indicaciones más frecuentes para la terapia anticoagulante con warfarina, coincidiendo con lo reportado en este estudio, de 67 % para FA, 14 % TVP y 5 % para cardiopatías valvulares.

Asimismo, se identificó la HTA como la comorbilidad más frecuente, seguida de las cardiopatías y en tercer lugar la Diabetes Mellitus, similar a lo reportado por Oral et al¹, Endogan et al² y Shireman et al³.

Según Wadelius et al⁶ y García et al⁷, la dosis de mantenimiento oscila entre 28 a 77 mg a la semana. La dosis media semanal registrada en los pacientes en estudio fue de 30,34 mg, coincidiendo con lo recomendado por Kimmel⁵ y lo registrado por Oral et al¹, quien además demostró un riesgo de sangrado mínimo a estas dosis.

El 46% de la población en estudio registró valores de INR en un rango de 0-2, lo cual está asociado a mayor riesgo de tromboembolismo según Hylek et al⁸, relacionándose con dosis sub terapéuticas. Por otra parte, el 30% de la población registró valores de INR > 3 que se traduce en un incremento significativo de riesgo de sangrado (dosis supra terapéuticas). Landefeld et al²⁹ demostraron que el incremento de 1 unidad en el valor de INR aumenta 40 veces el riesgo de sangrado.

En este estudio, los pacientes ingerían un menor número de medicamentos, un promedio de 4 (49% de la población) en comparación con 5 (68% de la población) y 10 reportados por los estudios de Oral et al¹ y Colet et al¹⁶. La polimedicación debe considerarse durante la terapia anticoagulante con warfarina ya que incrementa los riesgos de eventos adversos. Al igual que lo reportado por Colet et al¹⁶, los pacientes estudiados consumían otros medicamentos con interacciones potenciales con la warfarina como otros anticoagulantes, diuréticos, inhibidores de la bomba de protones, analgésicos y antiinflamatorio, antihipertensivos, hipolipemiantes y psicofármacos.

En cuanto a hábitos alimenticios, encontramos que casi un tercio de pacientes consumía alimentos que interactúan con la warfarina, del tipo estudiado por Chock et al¹⁷: porcentaje superior al registrado por Oral et al¹, 21,6 %.

Tabla 4. Reacciones adversas registradas durante la terapia con warfarina

Clasificación de RAM	Manifestaciones de la RAM	Femenino (n=55)	%	Masculino (n=45)	%	Total (n=100)	Porcentaje
RAM hemorrágicas	Gingivorragia	3	5	5	11	8	8
	Epistaxis	4	7	0	0	4	4
	Hematuria	4	7	0	0	4	4
	Hemoptisis	3	5	1	2	4	4
	Hematoma	38	69	17	37	55	55
	Hematemesis	2	4	3	7	5	5
	Rectorragia	1	2	1	2	2	2
	Petequias	15	27	9	20	24	24
	Sub total	70	66	36	34	106	38,1
Otras RAM							
Neurológicas	Parestesias	41	74	31	68	72	72
	Vértigo	24	44	15	33	39	39
	Sub total	65		46		111	39,9
Respiratoria	Disnea	26	47	13	29	39	39
	Sub total	26		13		39	14
Dermatológica	Alopecia	16	29	1	2	17	17
	Sub total	16		1		17	6,1
Inespecífica	Fiebre	4	7	1	2	5	5
	Sub total	4		1		5	1,8
	Total casos	181	-	97	-	278	-
	n	55	-	45	-	100	-
	promedio	3,3	-	2,2	-	2,8	-
Frecuencia de RAM							
Cantidad de RAM	0 (ninguna)	3	5	8	18	11	11
	1	2	4	11	24	13	13
	>2	50	91	26	58	76	76

En este estudio, la frecuencia de consumidores de alcohol y tabaco fue muy baja y no se registraron casos clínicos puntuales que tuvieran relación con ajustes de dosis. Aun cuando el consumo de alcohol y tabaco, ha sido asociado al incremento del efecto anticoagulante de la warfarina al interactuar en la unión a proteínas plasmáticas y disminuir el metabolismo de este, los estudios de Colucci et al¹⁸ y Efid et al¹⁹, demostraron que no había diferencias significativas en cuanto al ajuste de dosis en pacientes fumadores que además consumen bebidas alcohólicas.

En relación a las RAM, en este estudio, aunque se presentaron manifestaciones de RAM hemorrágicas, principalmente hematomas, no se identificaron sangrados fatales ni mayores, posiblemente asociado con la alta frecuencia de niveles sub óptimos de INR. En contraste, Navarro et al¹² y Narváez²², reporta sangrados menores como hematuria, epistaxis y hemoptisis y desenlaces fatales dentro de esos grupos. Según Hanley et al²⁰, las hemorragias son las complicaciones más peligrosas asociadas al uso de warfarina, con una incidencia de casos fatales de 1% en la población. En este estudio no se exploró la frecuencia de hospitalizaciones de emergencia debido a RAM relacionada a terapia con warfarina.

CONCLUSIONES

El estudio confirma que los datos demográficos, diagnósticos, comorbilidades y dosis, son similares a lo reportado en la literatura. Los valores de INR en rangos sub o supra terapéuticos son mucho más altos que lo encontrando en otros estudios, reflejando limitaciones del manejo y el no alcance de los objetivos terapéuticos, aumentando el riesgo de RAM, principalmente hemorrágicos. A lo largo de todo el estudio es evidente las diferencias de género en casi todas las variables, notándose una mayor prevalencia de polimedicación, uso de fármacos que interactúan y RAM, lo cual amerita un estudio a profundidad de las diferencias de género en este tema.

Los pacientes anticoagulados con warfarina, requieren un monitoreo adecuado y constante de valores de INR. El abordaje de los efectos adversos debe de tratarse individualmente. Debe estudiarse las interacciones medicamentosas considerando el antecedente de polimedicación, incluyendo fármacos que interactúan, muy frecuente en el tipo de pacientes que requieren este fármaco.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oral A, Başçı S, Köstek O, Uzunlulu M. Clinical characteristics and overdose risk factors of patients hospitalized due to warfarin overdose. FNG & Demiroğlu Bilim Tıp Dergisi 2019;5(2):63-71. Disponible en: <https://www.journalmeddbu.com/full-text/163>. Consultado: 28 de abril del 2022
2. Erdoğan MÖ, Ayhan H, Çolak S, Duran L, Yavuz Y, Akdemir HU, et al. Epidemiological features of warfarin overdose and efficacy of prothrombin complex concentrates. J Exp Clin Med 2013;30:327-30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/273421279_Epidemiological_features_of_warfarin_overdose_and_efficacy_of_prothrombin_complex_concentrates. Consultado: 28 de abril del 2022
3. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. Chest. 2006;130(5):1390-1396. doi:10.1378/chest.130.5.1390. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)37314-1](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)37314-1)

fulltext. Consultado: 28 de abril del 2022

4. WHO. Estadísticas Sanitarias Mundiales 2020. Monitoreando la salud para los ODS, objetivos de desarrollo sostenible. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338072/9789240011953-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y%22>. Consultado: 07 de mayo del 2022
5. Kimmel SE. Warfarin therapy: in need of improvement after all these years. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(5):677-686. doi:10.1517/14656566.9.5.677. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2855533/pdf/nihms-184028.pdf>. Consultado: 28 de abril del 2022
6. Wadelius M, Sörlin K, Wallerman O, Karlsson J, Yue QY, Magnusson PK, et al. Warfarin sensitivity related to CYP2C9, CYP3A5, ABCB1 (MDR1) and other factors. Pharmacogenomics J. 2004;4(1):40-8. doi: 10.1038/sj.tpj.6500220. PMID: 14676821. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/6500220>. Consultado: 28 de abril del 2022
7. García D, Regan S, Crowther M, Hughes RA, Hylek EM. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest. 2005;127(6):2049-2056. doi:10.1378/chest.127.6.2049. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)49808-3/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)49808-3/fulltext). Consultado: 28 de abril del 2022
8. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med. 1996;335(8):540-546. doi:10.1056/NEJM199608223350802. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8678931/>. Consultado: 28 de abril del 2022
9. Lindh JD, Holm L, Dahl ML, Alfredsson L, Rane A. Incidence and predictors of severe bleeding during warfarin treatment. J Thromb Thrombolysis. 2008;25(2):151-159. doi:10.1007/s11239-007-0048-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17514429/>. Consultado: 28 de abril del 2022
10. Bereznicki LR, Peterson GM, Jackson SL, Jeffrey EC. The risks of warfarin use in the elderly. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(3):417-431. doi:10.1517/14740338.5.3.417. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.5.3.417?journalCode=ieds20>. Consultado: 28 de abril del 2022
11. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(6):867-876. doi:10.1007/s00228-020-02856-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239828/>. Consultado: 28 de abril del 2022
12. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta J, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral [Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants]. Rev Esp Cardiol. 2007;60(12):1226-1232. doi:10.1157/13113927. Disponible en: <https://www.revescardiol.org/es-pdf-13113927>. Consultado: 28 de abril del 2022
13. Artiles L. Equidad de salud y etnia desde la perspectiva de género. Revista Cubana Salud Pública. 2007; 33(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000300008. Consultado: 23 de junio del 2022.
14. Hernández J, Jaramillo L, Villegas J, Álvarez L, Roldan M, Ruiz C, et al. La educación en salud como una importante estrategia de promoción y prevención. Archivos de Medicina (Col), 2020; 20(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2738/273863770021/273863770021.pdf>. Consultado: 23 de junio del 2022.
15. Limdi NA, Brown TM, Yan Q, Thigpen J, Shendre A, Liu N, et al. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. Blood. 2015;126(4):539-545. doi:10.1182/blood-2015-02-627042. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4513254/>. Consultado: 28 de abril del 2022
16. Colet C, Alves T, Heineck I. Drug interactions and adverse events in a cohort of warfarin users attending public health clinics. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2019;32(2):110-117. Disponible en: <https://www.scielo.br/ijcs/a/CbYCLCqb5G6fVcDGzSWkspt?lang=en>. Consultado: 28 de abril del 2022
17. Chock A, Stading J, Sexson E. Food and lifestyle interactions with warfarin: review. U.S. Pharmacist. 2009;34(2):28-39. Disponible en: <https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.26.9.1314>. Consultado: 28 de abril del 2022
18. Colucci VJ, Knapp JF. Increase in international normalized ratio associated with smoking cessation. Ann Pharmacother. 2001;35(3):385-386.

- doi:10.1345/aph.10226. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11261541/>. Consultado: 7 de mayo del 2022
19. Efrid LM, Miller DR, Ash AS, Berlowitz D, Ozonoff A, Zhao S, et al. Identifying the risks of anticoagulation in patients with substance abuse. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1333-1339. doi:10.1007/s11606-013-2453-x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23620189/>. Consultado: 7 de mayo del 2022
20. Hanley J. Warfarin reversal. *J Clin Pharmacol*. 2004;57:1132-1139. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1770479/>. Consultado: 28 de abril del 2022
21. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(5):178-184. doi:10.1016/j.medcli.2019.08.007. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-clinica-english-edition--462-articulo-adverse-drug-reactions->. Consultado: 28 de abril del 2022
22. Narváez A, Benavides A, Domínguez M, Cuervo M, Fajardo D, Quiroga C, et al. Perfil de uso anticoagulante en pacientes hospitalizados, interacciones farmacológicas y reacciones adversas identificadas. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*. 2020;49(1):137-158. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0034-74182020000100137&script=sci_abstract&lng=es. Consultado: 28 de abril del 2022
23. MINSA. Mapa Nacional de la Salud. 2021. Disponible en: <http://mapas-lud.minsa.gob.ni/mapa-de-padecimientos-de-salud-de-nicaragua/>. Consultado: 18 de mayo del 2022
24. Cardenal F, Matesanz M, Cogolludo F, Candel I, Mora C, Bescos T, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y factores relacionados en una población del centro de Madrid. *Anales de Medicina Interna*. 2004; 21(10). Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ami/v21n10/original2.pdf>. Consultado: 23 de junio del 2022.
25. Castro J, Quintero S, Valderrama F, Díaztagle J, Ortega J. Prevalencia de fibrilación auricular en pacientes hospitalizados por Medicina interna. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(6):560-566. Disponible en: https://www.rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_6_NOV-DIC/RCC_2020_27_6_560-566.pdf. Consultado: 23 de junio del 2022.
26. Ghaswalla PK, Harpe SE, Tassone D, Slatum PW. Warfarin-antibiotic interactions in older adults of an outpatient anticoagulation clinic. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10(6):352-360. doi:10.1016/j.amjopharm.2012.09.006. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1543594612001262?via%3Dihub>. Consultado: 28 de abril del 2022
27. Henderson MC, White RH. Anticoagulation in the elderly. *Curr Opin Pulm Med*. 2001;7(5):365-370. doi:10.1097/00063198-200109000-00020. Disponible en: https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Abstract/2001/09000/Anticoagulation_in_the_elderly.20.aspx. Consultado: 28 de abril del 2022
28. Williamson M, Mendoza M, Valerio L, García R, Cid V, Mendoza J, et al. Pueblos originarios y afrodescendientes de Nicaragua. Disponible en: <https://www.uraccan.edu.ni/sites/default/files/2019-10/Manual%20Interpretacio%CC%81n%20Mapas%20-%20WEB.pdf>. Consultado: 23 de junio del 2022.
29. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med*. 1989 Aug;87(2):144-52. doi: 10.1016/s0002-9343(89)80689-8. PMID: 2787958. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2787958/>. Consultado: 23 de junio del 2022.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.