

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA



**FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA
TERAPÉUTICA EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON
WARFARINA**

MARIA ZORAIDA ROJAS MARIN

**Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2013**

Factores que modifican la respuesta terapéutica en pacientes anticoagulados con Warfarina

María Zoraida Rojas Marín

Tesis presentada como requisito para optar al título de:
Magister en Ciencias: Farmacología

Director:

MSc José Julián López Gutiérrez

Línea de Investigación:

Farmacoepidemiología

Grupo de Investigación: Grupo RAM: Red para el uso Adecuado de Medicamentos

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2013

A mi Esposo y mi Familia, por su continúa motivación y quienes han sido la voz de aliento constante.

Agradecimientos

A mi director de tesis profesor José Julián López, del Departamento de Farmacia por su invaluable colaboración y asesoría continua.

A la Organización Sanitas Internacional, en el programa de Anticoagulación de la Clínica Universitaria Colombia por permitir ser el centro de recolección de datos.

A las personas que participaron en el estudio y que nos brindaron su información y experiencias.

Resumen

La warfarina continúa siendo el pilar del tratamiento anticoagulante oral a pesar de tener un margen terapéutico estrecho y múltiples factores que influyen en el mantenimiento terapéutico de INR en rangos estables. Dentro de estos factores se encuentran características farmacodinámicas y farmacocinéticas, factores genéticos, ambientales, patologías preexistentes, variabilidad de las pruebas de laboratorio y grado de seguimiento y adherencia al tratamiento, entre otros. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre los factores relacionados con el paciente (edad, género, escolaridad, estrato, diagnósticos, patologías concomitantes, tiempo utilización y adherencia), el sistema de seguridad social en salud (afiliación a la seguridad social, suministro, accesibilidad y dispensación), y el medicamento (almacenamiento, aspectos biofarmacéuticos, interacciones con otros medicamentos-alimentos), que pueden llegar a modificar la respuesta terapéutica al tratamiento anticoagulante. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de casos y controles, con la inclusión de 102 pacientes de una Clínica de anticoagulación en una institución de III nivel de la ciudad de Bogotá. **Resultados:** Un mayor predominio del género femenino 56,9%, odds ratio (OR) de 1,04 IC del 95% (0,57-2,3), los estratos predominantes 3 y 4, (OR de 1,2 IC 95% 0,5-2,7), la principal indicación de anticoagulación fue por prótesis valvulares mecánicas 27,5%, (OR 1,5 IC 95% 0,54-3,6), el fallo en la adherencia se presentó en un 19,6% (OR 1,15 IC 95% 0,43-3,06), la presencia de interacciones (OR 1,3 IC 95% 0,57-3,1); El 81,3% usaban warfarina genérica, se encontró una asociación significativa entre el medicamento de marca y el INR (OR 2,8 IC 95% 0,9-8,6); 9,8% reportaron sangrados menores (OR 0,69 IC 95% (0,15-1,9)). **Conclusiones:** factores como la seguridad social, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, interacción con medicamentos y patologías, y la adherencia no tuvieron asociación significativa con el nivel del INR. Se presentó una correlación positiva con el factor relacionado con el medicamento de marca, pero la potencia del estudio no es suficiente para sustentar esta afirmación.

Palabras clave: Warfarina, monitorización INR, factores relacionados anticoagulación.

Abstract

In despite of having a narrow therapeutic margin and depending on multiple factors which interfere with INR stability, warfarin continues being one of the most used oral anticoagulant in Colombia.

Objective: To assess all factors which deals with National Health and Social Security System (Sistema de Seguridad Social en Salud), like age, adherence, interaction with other drugs, concomitant diseases, generic medication, that may influence INR stability.

Materials and methods: A cohort and nested case-control study was conducted on a random sample of 102 patients of Anticoagulation clinic (III Level institution), located in Bogotá. **Results:** The most of the population was female 56,9%, odds ratio (OR) 1,04 IC 95%(0,57-2,3), socioeconomic status 3-4 65,3% OR de 1,2 IC del 95%(0,5-2,7); with the main anticoagulation indication was mechanical valve 27.5%, OR 1,5 IC del 95%(0,54-3,6);adhesion failure19,6% OR 1,15 IC del 95%(0,43-3,06); It was evidenced 159 potential interactions with drugs,OR 1,3 IC del 95%(0,57-3,1);about 81.3% used generic warfarina, was presented an significant associationbetween the drugs not generic and INR OR 2,8 IC del 95%(0,9-8,6); 9,8% had minor bleeding and 19.6% showed adherence failureOR 0,69 IC del 95%(0,15-1,9). **Conclusions:**Factors like Social security, age, educational level, socioeconomic status, drugs interaction, diseases and adherence did not have significant association with INR stability. Generic medication was the only one which showed statistic relevance.

Keywords: Warfarin, anticoagulation, factors associated INR stability, therapeutic response.

Tabla de contenido

Resumen.....	9
Lista de Figuras.....	12
Lista de Tablas.....	13
1. Introduccion	14
2. Marco Teorico	18
2.1. Farmacología de la warfarina	18
2.2. Indicaciones de anticoagulación.....	18
2.3. Factores que interfieren en la respuesta anticoagulante.....	20
2.3.1 Sistema de suministro- Dispensación	22
2.3.2 Edad.....	22
2.3.3 Factores patológicos (comorbilidades).....	23
2.3.4 Interacción con otros medicamentos, alimentos y productos naturales.....	24
2.3.5 Adherencia farmacológica.....	26
2.3.6 Idiosincrasia farmacológica.....	27
2.3.7 Variable biofarmacéutica.....	29
2.4 Estudios de utilización de medicamentos.....	29
2.5 Estudios de asociación de variables	31
3. Objetivos	33
3.1 Objetivo general.....	33
3.2 Objetivos específicos.....	33
4. Metodología	35
4.1 Búsqueda de información.....	35
4.2 Diseño	35
4.2.1 Definición de caso	35
4.2.2 Definición de control.....	35
4.2.3 Criterios de inclusión.....	36
4.2.4 Criterios de exclusión.....	36

4.3	Muestra	36
4.4	Selección y calculo de la muestra.....	37
4.5	Periodo de estudio.....	37
4.6	Variables.....	37
4.7	Análisis de la información.....	38
4.8	Recolección de la información.....	39
4.9	Instrumento.....	40
4.10	Control de sesgos.....	40
4.11	Aspectos éticos	41
4.12	Propiedad intelectual.....	41
5.	Resultados	43
6.	Discusión.....	58
7.	Conclusiones y Recomendaciones	65
	Bibliografía.....	69
	Anexos	80

Lista de Figuras

Figura 1: Indicación general de anticoagulación.....	44
Figura 2: Indicación casos y controles	45
Figura 3: Tiempo consumo de warfarina.....	46
Figura 4: Presencia fallo en la adherencia	48
Figura 5: Factor relacionado con el suministro-disponibilidad-dispensación	50
Figura 6: Nivel de riesgo de las interacciones	52

Lista de tablas

Tabla 1: Indicaciones de anticoagulación	18
Tabla 2: Patologías	23
Tabla 3: Alimentos con contenido de vitamina K	25
Tabla 4: Derivados herbales	25
Tabla 5: Interacciones de medicamentos.....	26
Tabla 6: Estudios de utilización de medicamentos	30
Tabla 7: Estudios de asociación de variables	31
Tabla 8: Factor relacionado con el paciente	37
Tabla 9: Factor relacionado con el medicamento	38
Tabla 10: Cuantificación de fallo y RAM	38
Tabla 11: Características socio demográficas	43
Tabla 12: Patologías concomitantes por grupo de pacientes	46
Tabla 13: Tiempo consumo warfarina	46
Tabla 14: Componentes del factor relacionado con adherencia	47
Tabla 15: Afiliación régimen de salud	48
Tabla 16: Características suministro-accesibilidad-dispensación	49
Tabla 17: Fallo en el factor seguridad social.....	49
Tabla 18: Presencia fallo en el almacenamiento	50
Tabla 19: Tipo warfarina que consume.....	51
Tabla 20: Potenciales interacciones.....	51
Tabla 21: Nivel de gravedad de las potenciales interacciones.....	52
Tabla 22: RAM y fallo terapéutico	53
Tabla 23: Factor relacionado con el Paciente	54
Tabla 24: Factor relacionado con el sistema de seguridad social.....	55
Tabla 25: Factor relacionado con el medicamento	56
Tabla 26: Presencia RAM.....	56

1.Introducción

La utilización de derivados cumarínicos como tratamiento anticoagulante oral es un hecho establecido hace más de medio siglo. Nos encontramos, no obstante, ante un tipo de tratamiento que conlleva un riesgo hemorrágico evidente, presenta múltiples interacciones farmacológicas y exige un costoso y complejo control, que convierte a los pacientes anticoagulados en un grupo especial demandando vigilancia continua en su control y condiciona un alto grado de dependencia parara el propio paciente y, en ocasiones, para su entorno familiar.

La terapia anticoagulante data de los años 40 con el descubrimiento de la warfarina y desde entonces se mantiene como tratamiento y profilaxis en patologías trombóticas [1, 2]. Posee grandes dificultades al ajustar su dosis para mantenerlo en rangos efectivos terapéuticos. A pesar del avance tecnológico, y más de 50 años de manejo clínico el rango óptimo todavía no se ha optimizado [3]. La warfarina continua siendo el pilar del tratamiento anticoagulante oral aun cuando su margen terapéutico es estrecho y múltiples factores que influyen en mantener los índices terapéuticos en rangos estables; se encuentran factores farmacocinéticos y farmacodinámicos; factores genéticos, ambientales, patologías preexistentes, variabilidad de las pruebas de laboratorio y grado de seguimiento y adherencia, entre otros[4, 5]. En años recientes se han ingresado nuevos anticoagulantes orales (Dabigatran, rivaroxavan) [6], aprobados por la European Medicines Agency (EMA), y algunos de ellos ya comercializados en nuestro país, ofreciendo nuevas expectativas para la anticoagulación oral, refiriendo menos riesgos ya que no precisan ajustes de dosis, no interfieren con los alimentos ni con la mayoría de los fármacos (a excepción de algunos muy concretos, definidos en sus respectivas fichas técnicas) y no precisan ajustes de dosis en función de ninguna prueba biológica [7]. Sin embargo, al disponer aún de poca experiencia en su uso en la práctica clínica, hay también potenciales limitaciones o inconvenientes, como pueden ser la falta de un protocolo específico en caso de hemorragia y aumento en los costos, sin encontrarse estos todavía en el plan obligatorio de Salud Nacional.

La warfarina es un anticoagulante oral prescrito ampliamente en los pacientes afectados no sólo de cardiopatías. La población anticoagulada no ha dejado de crecer. Las cumarinas o antagonistas de la vitamina K son los anticoagulantes orales con un uso más amplio en la práctica médica diaria; más de 4.000.000 de pacientes en Europa están

siendo anticoagulados a largo plazo con estos fármacos (7). En 2003, un total de 21,2 millones de prescripciones se realizaron para warfarina oral en los Estados Unidos [8]. La prescripción aumenta aproximadamente en 10 millones por año y se encuentra dentro de los primeros 10 fármacos causales de notificación de eventos adversos [9]. El uso de warfarina ha aumentado, y las hemorragias debidas a su empleo tienen notable prevalencia y son causa importante de mortalidad.

Muchos estudios han descrito la incidencia de eventos adversos relacionados con la warfarina. De acuerdo a recientes informes se estima que más de 36.000 pacientes con RAM están relacionados con la warfarina los cuales fueron atendidos por los servicios de emergencia en los Estados Unidos en 2006 [10]. En nuestro medio se evidencio una mayor relación con manejo hospitalario y presencia de hemorragias los cuales oscilan en un 1% y 6,3% de los pacientes [11].

LandefeldBeyth [12] manifiesta el riesgo anual de sangrado relacionado con la warfarina aproximadamente entre 0,6% y 9,6%, 5 veces la frecuencia observada en pacientes no tratados con warfarina. El riesgo de sangrado durante el primer mes de tratamiento con warfarina fue divulgado para ser 10 veces mayor que el riesgo después del primer año de tratamiento, claro está, con un adecuado seguimiento y monitorización del paciente. El sangrado en el tracto gastrointestinal, tejidos blandos y tracto urinario fue el más común, el sangrado intracraneal fue mínimamente descrito. Este documento hace referencia a los factores de riesgo con mayor asociación a la modificación de la respuesta terapéutica relacionado con el uso de warfarina, como edad avanzada, sexo femenino, antecedentes de un episodio de sangrado gastrointestinal, y las enfermedades concurrentes, como la hipertensión, enfermedad cerebrovascular, la fibrilación auricular, cardiopatía, insuficiencia renal, enfermedad hepática, y el alcoholismo. Características de interés para el presente estudio.

La población colombiana adulta mayor viene en aumento. Según el último censo del DANE, la población mayor de 65 años corresponde a un 8.5% de la población para la proyección al año 2020. La esperanza de vida proyectada para 2010 es de 69 años para los hombres y de 76 años para las mujeres. La mayor parte de esta población, presenta enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus, la Hipertensión Arterial, las Arritmias cardíacas, el cáncer, los eventos cerebrovasculares, entre otras lo cual predispone a trastornos de hipercoagulabilidad o trombosis que conllevan en muchas oportunidades al tratamiento con de warfarina [13]. De igual forma, esta población presenta comorbilidades que conllevan a la polifarmacia y la inadecuada adherencia al tratamiento farmacológico, lo que puede condicionar consultas riesgos para la vida y aumento de costos por ingresos a urgencias y hospitalizaciones.

En Colombia no hay cifras consolidadas del uso de anticoagulantes, sin embargo como lo refiere Pineda, se observa que la Warfarina se encuentran dentro de los tres primeros grupos de consulta a urgencias por uso de medicamentos, en primer lugar el uso de insulinas, seguido de digoxina y fenitoina [14].

Existen pocos estudios en nuestro país sobre el grado de compromiso en la calidad de vida del tratamiento anticoagulante en la población y mínima evidencia de estudios que profundicen la asociación de factores determinante en la respuesta terapéutica a la anticoagulación con warfarina.

El presente estudio es necesario, en nuestra opinión, por varias repercusiones. En primer lugar la complejidad y el coste de este tratamiento y más aun cuando se presentan complicaciones, que exigen adecuar recursos y planificar estrategias. Dentro de estas estrategias hay que incluir una mayor difusión, entre todos los estamentos del sistema general de seguridad social en salud, de su control, de los cuidados específicos que requiere la población anticoagulada, tanto en lo que se refiere al importante capítulo de las interacciones farmacológicas como a la actitud ante diferentes signos de alarma, y la adherencia al tratamiento.

Marco Teórico

2. Marco Teórico

2.1 Farmacología de la Warfarina

La warfarina es un antagonista de la vitamina k, un elemento necesario en la síntesis de factores de coagulación II, VII, IX y X. Estos factores y las proteínas son biológicamente inactivos sin la carboxilación. En la cascada de la coagulación normal, estos factores deben someterse a la γ -glutamyl-carboxilación para ser funcional. La enzima que cataliza esta reacción, γ -glutamyl-carboxilasa, requiere reducir la vitamina k hidroquinona (VitKH₂) como fuente de protones para completar la carboxilación. Por este motivo los factores II, VII, IX Y X se conocen como los factores de la coagulación dependientes de vitamina K. La vitamina K epóxido es un subproducto de γ -carboxilación. [15] En el plasma circula unida a proteínas y la forma libre es la única activa. Se metabolizan en el hígado y se excretan por vía renal. Existe gran variabilidad individual en la respuesta por lo tanto, la dosis debe vigilarse estrechamente. La variabilidad se debe a factores farmacocinéticas (absorción y eliminación), farmacodinámicos (diferente reacción a una concentración del medicamento) y de otro tipo, como la falta de adherencia, enfermedades intercurrentes, variaciones dietéticas, interacciones farmacológicas y vigilancia en el laboratorio.

2.2. Indicaciones Anticoagulación

La terapia anticoagulante se refiere al manejo de corto o largo plazo de uso de fármacos anticoagulantes; estos medicamentos son efectivos en la prevención y tratamiento de diversas condiciones patológicas como se refiere a continuación, lo cual ofrece una mayor ganancia de salud y de costo/efectividad. En diferentes estudios [16, 17, 18] se trazan los considerables beneficios de la terapia con warfarina para la prevención de accidentes cerebrovasculares, además de la práctica basada en guías clínicas [19].

Las indicaciones según Orue y Yurss [20] para llevar a cabo la anticoagulación con warfarina son:

- a) Trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar.
- b) Cardiopatías valvulares:
 - Valvulopatía mitral (está asociado si hay fibrilación crónica o paroxística, embolismo sistémico previo o aurícula izquierda mayor de 55mm).
 - Prolapso valvular mitral (si accidentes isquémicos transitorios, embolismo sistémico, fibrilación auricular crónica o paroxística).
 - Valvulopatía aórtica (si embolismo sistémico previo o fibrilación auricular crónica o paroxística).

- c) Fibrilación auricular sin valvulopatía:
- Mayores de 75 años valorando el riesgo hemorrágico individual.
 - Menores de 75 años (si embolismos previos, hipertensión arterial, diabetes Mellitus, insuficiencia cardíaca reciente, coronariopatía y tirotoxicosis).
- d) Miocardiopatía dilatada si fracción de eyección menor del 25%.
- e) Infarto de miocardio anterior si existe evidencia de trombos murales mediante ECO-2D o disfunción ventricular severa (fracción de eyección menor del 35%).
- f) Prótesis valvulares:
- Prótesis biológicas (si fibrilación auricular crónica o paroxística, historia previa de embolismo, trombos en aurícula izquierda y aurícula izquierda mayor de 55 mm)
 - Prótesis mecánicas: modelos nuevos y antiguos (sólo si son discoides o bola tipo Starr-Edwards).
- g) Embolismo sistémico durante un tratamiento anticoagulante con niveles adecuados.

La necesidad de utilización del anticoagulante ha generado su inclusión y actualización en las guías de prevención de ACV cardioembólico de la American College of Cardiology (ACC), de la American Heart Association (AHA) y en las recomendaciones de la American Cardiology of Chest Physicians (ACCP) [21]

INR	INDICACION
2,0 - 3,0	Tratamiento de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar. Profilaxis de embolismo en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad valvular cardíaca – Fibrilación auricular – Prótesis valvulares cardíacas biológicas – Infarto del miocardio con evidencia de trombos murales -Síndrome antifosfolípidos para pacientes de bajo riesgo
2,5 - 3,5	Válvulas cardíacas protésicas mecánicas Embolismo sistémico recurrente

Fuente: Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth Edition. [22]

2.3 Factores que interfieren en la respuesta anticoagulante con warfarina

Los factores dependientes del paciente que se relacionan con una utilización subóptima de la terapia anticoagulante incluyen preferencias individuales, varios inconvenientes culturales e intelectuales, así como los factores individuales y predisponentes. En este sentido, cuando se consiga una identificación clara de los factores que comprometen la terapia anticoagulante, su interrelación y el grado de intervención en el éxito de la terapia anticoagulante, se tendrá un manejo ideal y una reducción de las posibles complicaciones.

El objetivo que se pretende conseguir con la utilización de medicamentos es mejorar la calidad de vida de los pacientes, a través de la curación de las enfermedades o, cuando esto no es posible, controlando sus consecuencias y sus síntomas. La importancia de este objetivo justifica la existencia de un gran número de medicamentos, cada vez con más calidad, eficaces y seguros, los cuales constituyen el “arma terapéutica” más empleada para mantener o mejorar la salud de la población. Sin embargo, no siempre que un paciente utiliza un medicamento el resultado es óptimo.

La variabilidad interindividual en la respuesta a un fármaco se puede atribuir a la expresión de la variabilidad biológica interindividual, puede ser debida a causas farmacocinéticas (en la absorción, distribución, metabolización y excreción que puede determinar diferentes intensidades y duraciones de la respuesta) o bien a causas farmacodinámicas (en la interacción fármaco-receptor). Cada uno de estos factores farmacocinéticos y farmacodinámicos puede ser diferente de un individuo a otro a causa de determinantes genéticos, ambientales o patológicos, y depende también de la gravedad o intensidad de la enfermedad o síntoma que se desea tratar. Algunos autores también amplían las causas de esta variabilidad a acciones conductuales como el cumplimiento o la adherencia al tratamiento e incluso ineficiencias del sistema como son los errores de medicamentos.[²³]

“La piedra angular del uso de la warfarina segura y eficaz es la comprensión de pacientes y el conocimiento de los riesgos y beneficios asociados con esta terapia, que les permita gestionar su tratamiento de manera efectiva en relación con los médicos y otros profesionales de la salud. Además, algunos pacientes aún se reducirá el tratamiento con warfarina para una amplia variedad de motivos relacionados con el paciente a pesar de la discusión de los riesgos y beneficios de la terapia antitrombótica (“disenso informado”).[²⁴]

Las razones citadas incluyen el inconveniente de ajustar la dosis y las pruebas de sangre periódicos para controlar los niveles de INR; restricciones en la dieta, el riesgo de sangrado mayor y menor; falta de conocimientos sobre el riesgo de accidente

cerebrovascular, o la baja adherencia al régimen de tratamiento. Además, un alto número de pacientes que requieren anticoagulación con warfarina tienen un conocimiento muy limitado del manejo de esta, así como sus consecuencias y tratamiento, y sólo una minoría cree que su médico les había dado "información suficiente" sobre su tratamiento con warfarina. La utilización de instrumentos educativos pueden ayudar a mejorar el conocimiento del paciente y el cumplimiento de la anticoagulación."^[25]

Como lo refiere Niesls y Spilberg "Son innumerables los factores que influyen en la reacción de un sujeto a un fármaco: por ejemplo, su edad, la enfermedad de órganos por los que se elimina el medicamento, el empleo concomitante de otros productos farmacéuticos, alimentos y sustancias químicas, (interacciones medicamentosas); la administración previa del mismo fármaco u otros semejantes (tolerancia) y diversos factores genéticos que influyen en la cinética y toxicidad de los medicamentos (farmacogenética)"^[26]. Al considerarlos factores relacionados con el medicamento, el sujeto, la técnica de administración, el ambiente o la interacción con otras sustancias susceptibles de modificar el efecto esperado, y su análisis respecto al tratamiento, pueden dar lugar a diferencias cualitativas en la acción medicamentosa, como en los casos de alergia (hipersensibilidad), idiosincrasia (respuestas anormales genéticamente determinadas); otros producen cambios cuantitativos que ameritan la corrección de la dosis.

No obstante, a pesar del seguimiento y búsqueda del mantenimiento de valor de INR como lineamiento dentro del control anticoagulante, se puede encontrar como una variable subrogada ya que pacientes que se encuentran de los rangos establecidos también pueden presentar eventos tromboembólicos o hemorrágicos, aunque en menor frecuencia. La individualización del tratamiento es más necesaria que solo determinar un valor de INR, sin embargo es la medición en la cual se basa todavía como protocolización para realizar ajustes de dosis. En diversos estudios se hace referencia al NNT (número necesario a tratar) en diversas indicaciones donde se muestra la reducción de eventos de acuerdo al uso del medicamento por ejemplo: Quesada ^[27] identifica un NNT al año para prevenir un evento primario de Ictus fue de 50, con warfarina en donde fue efectiva tanto en pacientes mayores de 85 años como en menores. Buitrago ²⁸ refiere estudios para prevención primaria de warfarina comparado con nuevos anticoagulantes, mostrando una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 2,7% por año con un NNT de 37 para prevenir un accidente cerebrovascular. Se ha demostrado que la anticoagulación oral disminuye el riesgo de ACV; diversos estudios publicados han demostrado una reducción del riesgo relativo (RRR) de alrededor del 68%. En prevención primaria, el NNT para prevenir un ACV es de 37, siendo de 12 para prevención secundaria²⁹.

A continuación se hará referencia brevemente a algunos de los factores más relevantes que se relacionan con el desenlace de la respuesta anticoagulante, teniendo en cuenta elementos de la cadena del medicamento ^[30],

2.3.1. Sistema de suministro-Dispensación

Hacer relación a garantizar la disponibilidad de los medicamentos seguros, correctos y eficientes para cubrir las necesidades terapéuticas del paciente. El suministro de medicamentos está constituido por varias fases secuenciales e interrelacionadas. Aunque la literatura presenta al suministro conformado en un número variable de etapas, los autores coinciden en que algunas de éstas son de carácter Administrativo y otras técnico-científicas. El suministro se inicia con la selección de medicamentos, continuando con los componentes logísticos de programación, adquisición, almacenamiento y distribución de los medicamentos [31]. La dispensación de medicamentos comprende las actividades llevadas a cabo bajo supervisión de un farmacéutico desde que se recibe una prescripción o una petición de un medicamento hasta que éste es entregado al propio paciente o al profesional responsable de su administración. La dispensación no es sólo un acto físico sino que se corresponde con una actividad del conocimiento en la que se pone en juego el desempeño profesional.[32]

Al ser la warfarina un medicamento que requiere una estrecha supervisión, se deben plantear estrategias que aseguren la obtención, disponibilidad y dispensación informada a los pacientes de forma individualizada.

2.3.2. Edad

Es evidente que la edad interacciona fuertemente con el tratamiento: en jóvenes, la indicación es menor y en ancianos es mayor, aunque paralelamente con los años también se incrementa el riesgo de sangrado. El anciano tiene más riesgo de sangrado debido a múltiples razones: mayor fragilidad vascular, mecanismos homeostáticos más ineficientes y más patología potencialmente sangrante. Tiene, además, una frecuencia mayor de caídas, trastornos de memoria que pueden afectar tanto la toma correcta de los medicamentos como los controles de coagulación y recibe múltiples fármacos, con una tasa de depuración menor debido a una reducción de los procesos metabólicos, e interacciones medicamentosas, que son frecuentes con los dicumarínicos.[33].

Estudios que demuestran la estabilidad de INR en el paciente anticoagulado se encontró mayor regularidad en persona con edad menor a 70 años [34]. La evidencia de las guías de práctica clínica y en la práctica en general de los profesionales en las instituciones de salud, demuestran que el riesgo hemorrágico y la mortalidad de cualquier paciente, pero especialmente el de edad avanzada, se incrementa con la intensidad de la anticoagulación, muy especialmente cuando el valor de INR supera el límite de 4 [35, 36].

El riesgo de hemorragia grave aumentó con la edad avanzada si los sujetos estaban tomando warfarina, en una cohorte de adultos con fibrilación auricular no valvular. Un hallazgo notable fue que las tasas de hemorragia intracraneal, la forma más devastadora

de la hemorragia-aumentaron notablemente a la edad de 80 años y más. Las tasas de hemorragia asociada a la warfarina en pacientes con fibrilación auricular varían considerablemente, probablemente representa al menos algunas diferencias en el riesgo de hemorragia de referencia de las poblaciones de origen [37].

Diferentes índices de predicción de hemorragias evidencia a la edad mayor de 75. Estos hallazgos se relacionan con el estudio SPAF-II[38], que valoró la incidencia de hemorragias en pacientes anticoagulados afectados de FA no reumática en función de la edad. Se observó que los pacientes mayores de 75 años tenían una tasa anual de hemorragias mayores significativamente superior que la de los pacientes con edad menor de 75 años (4,2 frente a 1,7%, respectivamente)[39]. La relación entre edad avanzada y un riesgo superior de hemorragias parece razonable, dado que esta población presenta un mayor número de enfermedades concomitantes y cambios fisiopatológicos degenerativos propios de la edad.

2.3.3. Factores patológicos (Comorbilidades)

Existen diversas patologías concomitantes que en la población adulta pueden interferir en el proceso de coagulación. Entre las patologías se pueden encontrar principalmente las hepatopatías por efecto en la disminución de factores de coagulación, los estados hipermetabólicos como el hipertiroidismo por aumento del catabolismo de los factores dependientes de VK, algunas enfermedades de mala absorción intestinal y la insuficiencia renal por alteración de la tasa de unión a proteínas plasmáticas) [40]. Dentro de las investigaciones se observa que la mayor incidencia de efectos adversos se presenta en estados de comorbilidades, principalmente las enfermedades cardiovasculares, diabetes, desnutrición e insuficiencia renal [41].

Tabla 2. Patologías que interfieren en la respuesta anticoagulante.

CONDICIONES MEDICAS QUE PUEDEN POTENCIAR LA ACCION ANTICOAGULANTE DE LA WARFARINA
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cáncer ✓ Déficit o Baja ingesta de Vitamina K ✓ Desnutrición ✓ Enfermedad de la vía biliar ✓ Hipertiroidismo ✓ Insuficiencia cardiaca congestiva ✓ Síndrome de mala absorción ✓ Enfermedad del colágeno*(controvertido) ✓ Fiebre ✓ Diarrea ✓ Edad avanzada ✓ Pacientes tratados con antibióticos y líquidos IV sin suplemento de vitamina K y disminución de la ingesta. ✓ Enfermedad hepática
CONDICIONES QUE PUEDEN DISMINUIR LA ACCION ANTICOAGULANTE DE LA

WARFARINA	
✓	Alta ingesta de vitamina K
✓	Edema
✓	Hiperlipidemia
✓	Resistencia a Warfarina
✓	Hipotiroidismo
✓	Síndrome nefrotico

Fuente: Peña 2010. ACOC

2.3.4. Interacciones con otros medicamentos, alimentos y productos naturales

La respuesta anticoagulante a la warfarina está influenciada por factores farmacocinéticos, incluyendo interacciones con medicamentos que afectan la absorción o eliminación metabólica de la warfarina, farmacodinámica y factores que alteran la hemostasia en respuesta a las concentraciones que se dan del medicamento. Evidencia débil a reportado un incremento en el riesgo de hemorragia de 3,6 a 11 veces más con el uso de AINES y el manejo con warfarina. Sin embargo no existen estudios clínicos controlados de la asociación con el riesgo de hemorragia y AINES.^[42] Es claro que el riesgo de interacción con otros anticoagulantes o antiagregantes aumentan el riesgo de sangrado en este tipo de pacientes. Otros fármacos pueden modificar la farmacocinética de warfarina por reducir la absorción gastrointestinal o mediante la interrupción de su metabolismo.^[43]

La variabilidad en la respuesta anticoagulante también se produce como resultado de manipulación en las pruebas de laboratorio, el incumplimiento de los pacientes, y falta de comunicación entre el paciente y el médico.

Además de las interacciones con otros medicamentos, también se encuentran interacciones con productos naturales y alimentos, dentro de los que se encuentran vegetales de hojas verdes tales como: Espinaca, col, col de Bruselas, coliflor, brócoli, perejil, habas, nabo, acelga, berro, alcachofa, endibia, guisante, lechuga, espárrago, apio y tomate verde. Debe recomendarse al paciente que disminuya la ingesta de alimentos con alto contenido de VK, ya que estos crean resistencia adquirida a la warfarina y como consecuencia, se necesitarán dosis más altas para lograr la anticoagulación deseada.

Tabla 3. Alimentos con contenido de vitamina K/100g

Tabla III. Contenido de vitamina K _v /100 g					
1-10 µg	11-50 µg	51-100 µg	101-200 µg	201-500 µg	> 500 µg
Leche de vaca	Café (seco)	Maíz	Hígado de ternera	Garbanzos	Té verde (seco)
Aceite de cártamo	Miel	Cebada	Yema de huevo	Lentejas	Aceite de soja
Aceite de palma	Fresas	Salvado de trigo	Brócoli	Hojas de ortiga	Coles de Bruselas
Aceite de coco	Harina de trigo	Hígado de pollo	Repollo	Espinacas	Nabos
Manzana	Germen de trigo	Hígado de cerdo	Coliflor		Alga roja (<i>Palmaria palmata</i>)
Naranja	Hígado de conejo	Guisantes	Lechuga iceberg		
Ternera	Hígado de ternera	Berros	Soja (grano)		
Remolacha	Huevo				
Pepino	Espárragos				
Champiñones	Zanahoria				
	Judías verdes				
	Patata				
	Tomate				

Fuente: R.M. Rodríguez Rincón y L. Tuneu Valls. Interacciones de los anticoagulantes orales 2009

Las tabla 4 muestra los derivados herbales que pueden modificar la respuesta anticoagulante [44]:

Tabla 3. Derivados herbales que modifican la respuesta anticoagulante	
✓ AesculushippocastanumL (Castaño de indias)	✓ Alliumsativum L (ajo)
✓ BetulapendularR(Abedul)	✓ Filipendulaulmaria L (Ulmaria)
✓ Hypericumperforatum L (Hiperico)	✓ Ginkgo biloba L (ginkgo)
✓ Cúrcuma longa L. (Curcuma)	✓ Salizsp (sauce)
✓ Tanacetumparthenium (Matricaria)	✓ Leonorus cardiaca (Agripalma)
✓ Trinonellafoenumgraecum (alhova)	✓ Angelicasinensis (dong quai)

Fuente: Guía anticoagulación oral Clínica Universitaria Colombia 2010.

En la tabla 5 tomada de Quintero-González⁴⁵, se observan las interacciones de medicamentos de mayor frecuencia:

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA WARFARINA		
	Mecanismo	Referencia
Antibióticos		
Cefalosporinas (2 y 3 generación)	Inhibición enzimática del ciclo de la VK	Beshtold (13)
Rifampicina	Inducción de enzimas microsomales hepáticas	O Really (8)
Metronidazol	Inhibición de isómeros	O Really (14)
Cloranfenicol	Desconocido	Christenson (15)
Eritromicina	Inhibición de las enzimas microsomaleshepa	Welbert (16)
Sulfas (clotrimoxazol)	Desplazamiento de unión a proteínas	O Really (17)
Azitromicina	Inhibición de las enzimas microsomaleshepa	Woldvredt(18)

Antiinflamatorios no esteroides		
ácido acetilsalicílico	Desplazamiento de unión a proteínas	Fausa (19)
Ácido mefenámico	Otros efectos hemostáticos	Seller (20)
Celecoxib		
Diflunisal		
Lornoxicam		
Proxicam		
Rofecoxib		
Sulindac		
Antiarrítmicos		
Amiodorona	Desplazamiento de unión a proteínas Inhibición de citocromos P450 CYP2	Rees (27)
Quinolonas	Desplazamiento de la unión de proteínas	Gazzaniga (28)
Anticonvulsivantes		
Carbamacepina	Inducción del metabolismo	Hansen (29)
Fenitoina	Desconocido	Nappi (30)
Antifúngicos		
Fluconazol	Inhibición de enzimas microsomaleshpa.	Black (31)
Griseofulvina	Inhibición de enzimas microsomaleshpa	Cullen (32)
Miconazol	Inhibición de enzimas microsomaleshpa	O really (33)
Antihipertensivos		
Propranolol-Metoprolol	Disminución del metabolismo hepático	Scott (34)
Espironolactona	Aumento de la síntesis de factores de coagu	O really (35)
Antiulcerosos		
Cimetidina	Inhibición de la hidrosilación del isómero S	Serlin (36)
Omeprazol	Inhibición del metabolismo	Sutfin (37)
Sucralfato	Probable inhibición de absorción	Braverman (38)
Antineoplásicos		
Tamoxifeno	Desconocido	Lodwick (39)
Interferón	Inhibición enzimática	Adachi (40)
Hipolipemiantes		
Clofibrato	Desconocido	Oliver (41)
Hormonas		
Esteroides anabólicos	Desconocido	Acomb (47)
Glucagón	Aumento de la afinidad por el receptor	Koch- Weser (48)
Tiroxina	Aumento del catabo de factores II. VII. IX Y X	Owens (49)
Aminoglutemida	Inducción de enzimas microsomaleshp	Bruning (50)
Barbitúricos	Inducción de enzimas microsomaleshp	Lewis (51)
Acarbosa	Desconocido	Morreale (52)
Disulfiram	Inhibición del metabolismo	Rothstein (53)
Sulfipirazona	Desplazamiento de unión a proteínas	

Fuente: Qunitero-Gonzalez 2010

2.3.5. Adherencia farmacológica del paciente

Son muchos los elementos que influyen este aparte, quizás el factor más importante que determina la cooperación del paciente sea la relación que establece con su médico y a la vez con el equipo interdisciplinario.

La adherencia farmacológica es entendida como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente [46.] No solamente se habla de cumplimiento terapéutico, ya que esto solo hace referencia a lo que el paciente pueda realizar sin poder tener conocimiento o no de la terapia y sus implicaciones.

El pronóstico de pacientes en el uso del anticoagulante oral depende no sólo de la terapéutica farmacológica, sino también de aspectos no farmacológicos fundamentales para el tratamiento. Los pacientes necesitan seguimiento constante para recibir orientaciones a respecto del autocuidado, de la posibilidad de evento tromboembólico y de maneras de adaptación a la terapéutica empleada. La educación en salud es una de las atribuciones de los equipos que trabajan con esta población de pacientes, para ello es necesario que los profesionales desarrollen nuevas estrategias buscando mejorar la adhesión a la terapéutica. [47]

Un elemento imprescindible que debe estar presente en todo el proceso de atención al paciente con los anticoagulantes orales es la Información al paciente y/o la familia, información que realizan los profesionales de salud en diferentes momentos del proceso, esta información debe estar encaminada a las técnicas diagnósticas, resultados, situación clínica, actuación ante posibles complicaciones, plan terapéutico, control y seguimiento, información comprensible y progresivo, que responde a las necesidades y expectativas del paciente y se desarrolla en un entorno de privacidad y confidencialidad.

Las recomendaciones generales que podrían ayudar a la comprensión y seguimiento del uso del medicamento de forma personalizada al paciente en función de sus necesidades, se puede centrar en (7):

- Qué son los anticoagulantes orales (ACO), para qué sirven y cómo actúan.
- Interferencias con la alimentación y la medicación.
- Cómo cumplimentar la ingesta del fármaco.
- La importancia de comunicar al profesional sanitario que controla la anticoagulación la instauración y/o la retirada de fármacos o cambios en la dosis de los mismos, e informar igualmente sobre la aparición de modificaciones clínicas ocurridas desde el último control.
- Cómo actuar en caso de aparición de clínica hemorrágica.
- Conducta a seguir ante situaciones especiales: cirugía, exploraciones endoscópicas,
- traumatismos, embarazo.

Diferentes estudios muestran correlación positiva entre el grado de conocimiento – adherencia y el mayor control del nivel de anticoagulación [48, 49, 50, 51] sin embargo también se encuentran los cuales están en contraposición respecto al adecuado control de IRN relacionado con la adherencia [52, 53, 54]

2.3.6. Idiosincrasia farmacológica

Esta característica hace referencia a la reactividad anormal a un fármaco genéticamente determinada. Se encuentran varios tipos de respuestas: efectos irregularmente prolongados, mayor sensibilidad al fármaco, efectos totalmente nuevos, capacidad de respuesta disminuida, distribución anormal del agente en el organismo, etc. La base

genética de estas alteraciones incluye las deficiencias enzimáticas, la producción de proteínas anormales, moléculas transportadoras alteradas o receptores modificados estructuralmente. La relación dosis-respuesta de la warfarina de acuerdo a como lo refiere Montes es influenciada por factores genéticos y factores ambientales, incluyendo una identificación recientemente de mutación en el gen que codifica para una de las comunes las enzimas del citocromo P450 (2C9), la enzima hepática responsables del metabolismo oxidativo de la warfarina S-isómero. Esta mutación probablemente contribuye a la capacidad en respuesta a la dosis de warfarina [55,]La warfarina es un anticoagulante muy eficaz pero su eficacia se basa en el mantenimiento de INR en rango terapéutico. Encontrar la dosis correcta es difícil debido a la gran variabilidad interindividual. Dos genes, CYP2C9 y VKORC1, se han asociado con esta variabilidad, lo que lleva a las tablas de dosificación genotipo-guiadas en warfarina. Sin embargo, no queda claro o como se puede incluir esta información genotípica desde la práctica diaria en diferentes niveles de atención.

A su vez la FDA [56] hace referencia a pacientes en los que se conozca la presencia de variantes genéticas de las enzimas CYP2C9 y VKORC1, lo cual puede explicar una proporción significativamente mayor de la variabilidad en la dosis. Se estima que un tercio de los pacientes que reciben warfarina, la metabolizan de manera diferente a la esperada. En concreto las personas con este tipo de variantes genéticas necesitarán la dosis de warfarina más baja respecto al resto de pacientes. El gen CYP2C9 está implicado en el metabolismo de la warfarina y el gen VKORC1 ayuda en la regulación de la disponibilidad de warfarina.

Los factores genéticos relacionados con polimorfismos de los genes que tienen que ver con la acción de la warfarina o con su biotransformación, también inciden en sus efectos farmacológicos; en efecto, algunas variantes alélicas de los genes VKORC1 y CYP2C9 se han asociado claramente con las dosis anticoagulantes de warfarina, aunque el papel de otros genes (PROC, CYP4F2, GGCX, FVII) también parece importante en determinados grupos étnicos. Diferentes algoritmos propuestos para estimar las dosis de warfarina que tienen en cuenta variables demográficas, clínicas y genéticas, tienen valores predictivos entre 31% y 60% de la variabilidad de las dosis. Dado el estrecho margen terapéutico del fármaco y el alto riesgo de sangrado como principal reacción adversa, la adopción de un algoritmo de dosificación que contribuya a reducir el riesgo de hemorragia y a predecir interacciones potencialmente peligrosas aportaría una medida preventiva a los programas de farmacovigilancia. Sin embargo, la incorporación de marcadores farmacogenéticos en la dosificación de warfarina debe estar justificada en información obtenida mediante ensayos clínicos controlados y de asignación aleatoria y en estudios de costo-efectividad⁵⁷

2.3.7. Variable biofarmacéutica

Este concepto hace referencia a las características farmacotécnicas que afectan la respuesta biológica, es decir aquellos que pueden ser controlados durante los procesos de diseño y formulación, así como los factores fisiológicos y patológicos dependientes del paciente, del estado y evolución de la enfermedad y de la terapia.

El ahorro de costos de cambiar a los productos genéricos se investigó en el Boston City Hospital durante la década de 1980^[58]. El estudio encontró que los pacientes que utilizan exclusivamente Coumadin se mantuvo dentro de la meta de INR en un 68% del tiempo, mientras que los apaciente que utilizaron warfarina genérica mantuvieron la meta de INR solo el 39% del tiempo. En comparación con la marca 15 pacientes que se cambiaron de producto tenían mas ajustes de la dosis, una hospitalización de anticoagulación excesiva y una visita al servicio de urgencias por epistaxis. Ninguno de los pacientes que mantuvieron el medicamento de marca requirió hospitalización o atención médica de emergencia.

Diferentes estudios clínicos de análisis de warfarina de marca frente a productos genéricos proporcionan resultados contradictorios. En una revisión sistemática de la literatura^[59], donde se encontraron once estudios, con un total de más de 40.000 pacientes. Cinco eran ensayos controlados aleatorios, y seis eran estudios observacionales. En tres ensayos cruzados se evaluaron la diferencia de medias del índice internacional normalizado (INR), después de cambiar a la formulación alternativa de la warfarina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes asignados al azar. Los otros dos ensayos aleatorios no encontraron diferencias significativas en la magnitud o el número de cambios de dosis entre los pacientes que cambiaron de nombre de marca o genérico. Los resultados de esta revisión sistemática indican que la warfarina genérica puede ser tan segura y eficaz como los productos de marca y que los pacientes pueden ser tratados con seguridad con estos productos.

Los productos genéricos tienen diferencias farmacocinéticas en el tiempo hasta alcanzar la concentración, el área bajo la curva, la tasa de constantes de absorción, la vida media de absorción y uniformidad del contenido del comprimido. Por lo tanto, un aumento de la vigilancia puede ser prudente cuando un paciente se cambia de un medicamento de marca a la warfarina genérica. Si un producto genérico de la warfarina se inicia y luego se usa exclusivamente en un paciente, es probable que sean tan seguras como el medicamento de marca.

2.4 Estudios de Utilización de medicamentos EUM

Los estudios de utilización de medicamentos (EUM) como lo refiere Trezzo y cols ^[60], forman parte de la Farmacoepidemiología, en donde se busca el continuo mejoramiento de la terapéutica farmacológica en el ámbito asistencial, basándose en cuatro puntos:

determinar el costo de las necesidades farmacéuticas de la comunidad, analizar las posibles áreas de prescripción innecesaria, descubrir cualquier aumento de la morbilidad iatrogénica y formar una base sólida y fundada que permita supervisar la práctica de los profesionales de la salud. Desde su definición dada por la OMS como aquellos estudios que se ocupan de ‘la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes’ (serie informes Técnicos nº 615, 1977). Citado por Alvarez^[61] Estos estudios aportan información sobre cualquiera de los eslabones de la cadena del medicamento, sin embargo a pesar de su amplio contexto, la farmacovigilancia y los ensayos clínicos, no se consideran como un estudio de utilización de medicamentos.

Tienen carácter interdisciplinario, con tareas específicas; representan un avance en el conocimiento de la calidad y eficiencia de la atención en salud, pero poseen un limitante importante respecto a la validez externa. Estos estudios pueden clasificarse de la siguiente manera ^[62]: 1) Estudios de consumo; 2) Estudios de indicación-prescripción; 3) Estudios de prescripción-indicación; 4) Estudios de los condicionantes de los hábitos de prescripción o de dispensación; 5) Esquema terapéutico; 6) Estudios de consecuencias prácticas de la utilización; 7) estudios de intervención.

Tabla 6. Estudios de utilización de medicamentos

ESTUDIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS			
Tipo de estudio	Objetivo	Fuentes	Principal información obtenida
Descriptivos -De consumo	Describir y cuantificar los medicamentos usados	Facturación de recetas del SNS cifras de ventas de mercado.	Análisis de la situación comparación entre diferentes ámbitos. Tendencias temporales
Analíticos -De prescripción – indicación	Describir las indicaciones en las que se emplea un fármaco o grupo de fármacos.	Historias clínicas subgrupos de tratamiento de riesgo.	Descripción de la idoneidad del uso de medicamentos para la indicación estudiada.
De indicación- prescripción	Identificar los fármacos empleados en una indicación determinada.	Historias clínicas subgrupos de pacientes de riesgo.	Criterios de utilización de protocolos terapéuticos y/o guidelines según la prescripción estudiada
-Sobre esquema terapéutico (Audita)	Describir las características de utilización práctica de los medicamentos, fármaco seleccionado, dosis y duración del tratamiento. Cumplimiento terapéutico etc.	Recetas médicas. Historias clínicas hojas de enfermería. Hojas de medicación. Entrevista con el paciente.	Calidad de empleo de medicamentos, el grado de cumplimiento terapéutico etc.
-De los factores que condicionan los hábitos de prescripción	Describir las características relacionadas con la estructura sanitaria prescriptores, dispensadores, usuarios u otros agentes relacionados con el empleo de	Encuestas específicas Datos socio demográficos Historias clínicas Recetas médicas	Identificación sobre áreas prioritarias de mejora en el uso de medicamentos, si como sobre las posibilidades reales de éxito de dicha intervención.

	medicamentos y su asociación a hábitos de prescripción o dispensación.		
-Análisis del impacto de utilización de los medicamentos	Describir el resultado en términos clínicos (eficacia y seguridad económicas y humanas de tratamiento farmacológico	Historias clínicas Encuestas específicas Facturación al SNS	Datos relacionados con el éxito o fracaso de una pauta farmacoterapéutica Satisfacción y calidad de vida del paciente.
De intervención -Orientación a problemas	Modificar problemas relacionados con la utilización de medicamentos puestos en evidencia mediante los correspondientes EUM analíticos.	Historias clínicas Grupo de pacientes de riesgo Grupo de tratamientos de riesgo.	Datos relacionados con el éxito o fracaso de una intervención realizada en relación con el problema detectado.

Fuente: Gene J, Catalán A, Martín A, Cano JF. Utilización de medicamentos en Atención primaria. En Martín A, Caro JF eds. Atención primaria. Conceptos, organización y práctica clínica. 5 ed. Madrid 2003. Citado por: Garzón S, estudio de utilización de medicamentos. Unal. 2010.

2.5 Estudios de asociación de variables

Al realizar la revisión documental se encuentran estudios que determinan factores independientes o aislados que en conjunto comprometen la respuesta efectiva de la warfarina, sin embargo, los estudios que determinan la existencia de asociación entre tales factores es menor dentro de la literatura científica.

Se analizaron estudios donde se determinó la existencia de asociaciones entre una variable respuesta y uno o varios factores de exposición. Se puede decir que las variables de mayor significado relacionadas con la presencia de reacciones adversas y fallo terapéutico son la presentación de falla cardíaca, la edad mayor de 75 años, interacción con antiagregantes y la falta de adherencia.

Tabla 7. Estudios de Asociación de variables. Elaborada por la autora.

Variable asociación	OR	IC 95%	Referencia
<ul style="list-style-type: none"> Sexo Femenino Falla cardíaca Interacción Cefalosporina 	1.14 1.55 1.57	1.053-1,253 1.373-1.770 1.043-1.285	Zhang K. Young ^[63]
<ul style="list-style-type: none"> No asociación edad 			Gurwitz JH ^[64]
<ul style="list-style-type: none"> Interacción antiagregantes 	2,75	1,44 a 5,28	SG Jhonson ^[65]
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad maligna Disminución de la ingesta oral 	16 3,6	2,4 a 111,0 1.0 a 9,7	Hyleck ^[66]
<ul style="list-style-type: none"> Sexo femenino Falta adherencia 	2.7 2.2	- -	Santibañez ^[67]
<ul style="list-style-type: none"> Sexo femenino Edad menor 65 años Diabetes Mellitus 	0.7 0.6 0.7	-	Urrutia ^[68]
<ul style="list-style-type: none"> Mayores de 80 años 	2.89	1,68-4,95	DM Acicoyaa ^[69]
<ul style="list-style-type: none"> Falla cardíaca 	2.79	1,30-5,98	Hylek ^[70]
<ul style="list-style-type: none"> Edad mayor 75 años 	1.09	0.966- 1.201	Ruiz-Ortizal ^[71]

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General

Evaluar la asociación entre los factores relacionados con el paciente (edad, género, escolaridad, estrato, diagnósticos, patologías concomitantes, tiempo utilización y adherencia), el sistema de seguridad social en salud (afiliación al sistema, suministro, accesibilidad y dispensación), y el medicamento (almacenamiento, aspectos variable biofarmacéuticos, interacciones con otros medicamentos-alimentos), que pueden llegar a modificar la respuesta terapéutica al tratamiento anticoagulante.

3.2. Objetivos Específicos

- Describir las características socio demográficas (edad, género, etc...) y condiciones clínicas (factores), en los pacientes con tratamiento anticoagulante con warfarina, que asisten a consulta en la Clínica de anticoagulación de una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá, incluidos en el estudio, en un periodo de cuatro meses.
- Identificar los tratamientos farmacológicos concomitantes y el nivel de gravedad de las potenciales interacciones de estos con la warfarina.
- Identificar casos de fallo terapéutico (evento tromboembólico) y reacciones adversas (cualquier evento hemorrágico) en los pacientes incluidos en el estudio.

METODOLOGIA

4. METODOLOGIA

4.1. Estrategia para la búsqueda de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas Registro Cochrane Central, MEDLINE, EMBASE, PUBMED, LILACS y SCIELO. Se realiza además búsquedas manuales de textos de farmacología humana. La búsqueda de literatura se realizó en el periodo comprendido entre septiembre de 2009 hasta noviembre de 2012. Los principales términos de búsqueda se relacionan a continuación: (factors[All Fields] AND ("warfarin"[MeSH Terms] OR "warfarin"[All Fields]) AND ("international normalized ratio"[MeSH Terms] OR ("international"[All Fields] AND "normalized"[All Fields] AND "ratio"[All Fields]) OR "international normalized ratio"[All Fields] OR "inr"[All Fields]) AND associated[All Fields]) AND ("2000/04/25"[PDat] : "2012/11/21"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])). Se encontraron aproximadamente 270 estudios, de los cuales se realizaron análisis con los estudios de comparación similares que informaron sobre las medidas de resultado, y aproximadamente 30 estudios fueron útiles para generar y enriquecer la discusión del presente estudio.

4.2. Diseño

Estudio observacional analítico de casos y controles con recolección prospectiva de la información (casos incidentes).

4.2.1. Definición de caso

Caso: Paciente adulto de cualquier sexo, que se encuentre en consulta del programa de anticoagulación, que este consumiendo warfarina con más de una semana de inicio y presente un INR fuera del rango terapéutico para su patología (tratamiento de trombosis, tromboembolismo o profilaxis tromboembólica INR 2.0-3.0 y tratamiento para tromboembolismo recurrente y presencia de válvula mecánica INR 2.5 -3.5)

4.2.2. Definición de control

Control: Pacientes adulto de cualquier sexo, que se encuentre en consulta del programa de anticoagulación, que este consumiendo warfarina con más de una semana de inicio y presente un INR dentro del rango terapéutico (para tratamientos de trombosis,

tromboembolismo o profilaxis tromboembólica INR 2.0-3.0 y tratamiento para tromboembolismo recurrente y presencia de válvula mecánica INR 2.5 -3.5).

4.2.3.Criterio de inclusión

Pacientes que:

- se encuentren vinculados al programa de anticoagulación y asistan a consulta ambulatoria.
- Consuman warfarina con más de 1 semana de inicio.
- Presenten reporte de último INR.

Se tomara como parámetro, el último valor de INR documentado por historia clínica en todos los pacientes.

4.2.4.Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio los pacientes que:

- Presente limitación cognitiva.

4.3. Muestra

Pacientes que pertenecen al programa de Anticoagulación de clínica Universitaria Colombia (Organización Sanitas Internacional) de la ciudad de Bogotá, que asistan a citas de control en un periodo de cuatro meses.

Para el presente estudio se realizó una selección de la muestra de forma no probabilística secuencial, de acuerdo al ingreso a la consulta de primera vez o control de los pacientes del programa. Para la selección semanal de los días de elección se realizó con codificación de números aleatorios generados en una hoja de Excel Microsoft, para ubicar los días de forma aleatoria.

4.4. Selección y cálculo de la muestra

De acuerdo a estudios previos, Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó el método de Poisson, con un error tipo I de 0,05, un error tipo II de 0,2, una proporción de grupo control de 0,21 (21%); un OR de 2,4 y una tasa de asignación de caso: control = 1; para un total de 103 pacientes. La referencia para el cálculo de OR de exposición fueron las variables falla cardiaca, edad mayor a 75 años, interacción con anticoagulantes-antiagregantes y falta de adherencia al tratamiento.

4.5. Periodo de estudio

La recolección de la información de los pacientes se llevó a cabo durante cuatro meses (diciembre-enero- mayo- junio) 2012. Por cuestiones logísticas se presentó interrupción entre los meses de febrero a abril. La duración de del periodo de estudio estuvo dada por el tamaño muestra previamente. Una vez se alcanzó éste, se consideró oportuno poner fin a la recolección de datos.

4.6. Variables

La anticoagulante fue medida por el INR (Internacional Normalizad Ratio), considerando INR óptimo de 2,0 a 3,0; subóptima INR <2,0 (riesgo de trombosis); y, sobreanticoagulado INR > 3,5 (riesgo de sangrado) siguiendo los criterios de las guías internacionales.

Se realizaron categorías de clasificación de las variables así:

Variable dependiente: Anticoagulación optima de acuerdo a los rangos de INR así: Paciente con tratamiento de trombosis, tromboembolismo o profilaxis tromboembólico INR 2.0-3.0 y tratamiento para tromboembolismo recurrente y presencia de válvula mecánica INR 2.5 -3.5

Variables independientes:

Tabla 8. Factor relacionado con el paciente

Tipo	Valores	Tipo	Descripción
	Cuantitativo	Años cumplidos	Edad
	Cualitativa nominal	Masculino/Femenino	Genero
	Cuantitativa	Nivel educativo	Escolaridad

Factor relacionado con el paciente	Cualitativa nominal	Estratificación	Estrato socioeconómico
	Cualitativa nominal	Diagnostico CIE 10	Diagnostico principal(indicación)
	Cualitativa nominal	Diagnostico CIE 10	Otros diagnósticos (comorbilidades)
	Cuantitativa	Meses	Tiempo utilización
	Cualitativa nominal	Si / NO	Adherencia (uso-transporte)

Tabla 9. Factor relacionado con sistema de seguridad social

Nombre	Tipo	Valores	Descripción
Evaluación del sistema seguridad social	Cualitativa nominal	EPS/Plan Med prepagada	Régimen contributivo/Plan MP
		Si / No	Suministro
		Si / No	Disponibilidad
		Si / No	Oportunidad
		Si / No	Dispensación informada

Tabla 9. Factor relacionado con el medicamento

Nombre	Tipo	Valores	Descripción
Factor Medicamento	Cualitativa nominal	Si / No	Almacenamiento
		Si / No	Aspecto biofarmacéutico
		Cuantitativa	Nivel de Riesgo

Tabla 10. Cuantificación de Fallo terapéutico y RAM

Nombre	Tipo	Valores	Descripción
Fallo Terapéutico y reacción adversa a medicamento	Cualitativa nominal	Si / No	Evento tromboembólico.
	Cualitativa nominal	Si / No	Cualquier evento hemorrágico.

4.7. Análisis

Los datos basales y de seguimiento se manejan en una base de datos creada en el programa SPSS Versión 19.0. Para las variables cuantitativas continuas se utilizó estadística descriptiva, promedio y como medidas de dispersión la desviación estándar,

como medida de tendencia central la media. Para las variables cualitativas se utilizó el porcentaje como medida de frecuencia. El análisis bivariado se realizó entre la variable dependiente (anticoagulación óptima) con cada uno de los factores.

Para determinar asociación se utilizarán la prueba ji cuadrado de Pearson y el test exacto de Fisher. Para determinar el riesgo se utilizó la razón de ODDS con intervalo de confianza de 95% y el nivel de significancia en todas las pruebas fue del 5%.

En cuanto a la valoración de la adherencia al tratamiento se tuvo en cuenta el uso y el transporte del anticoagulante. La adherencia fue basada en la escala de adhesión de test de Batalla y el test de Morisky – Green .Compuesta por cuatro preguntas del tipo Likert, con puntuación que varía de cero (alta adhesión) a cuatro (baja adhesión). El paciente fue clasificado en el grupo de alto nivel de adhesión cuando las respuestas a todas las preguntas fueron negativas (sin fallo en adherencia) y el paciente que tenía tres o cuatro respuestas afirmativas, fue clasificado con fallo en la adherencia.

Para determinar si se presentó fallo en el factor relacionado con el sistema de seguridad social, se tuvo en cuenta las características dispensación, disponibilidad, oportunidad y la información sobre el medicamento. Si por lo menos una de ellas se encuentra afectada se determina fallo en este factor.

Como no fue posible medir la cantidad exacta de ingestión de alimentos con contenido en vitamina K y sustancias naturales, no se pudo medir el grado de afectación de esta variable, ya que de acuerdo a la literatura [⁷²,⁷³], el consumo diario de esta vitamina debe ser de al menos de 50-150 mcg; por dificultades de medición, esta información fue eliminada del estudio, pero no se deja de referir su importancia en la consecución de un tratamiento óptimo.

Para determinar el nivel de riesgo de gravedad de las potenciales interacciones se realizó por medio de l programa DrugInteractions Checker^[74] de disponibilidad gratuita, el cual permite comprobar las interacciones y contraindicaciones para cualquier medicamento o suplementos herbales.

4.8. Recolección de la información

Para la recolección de la información se diseñó un instrumento (anexo 1), en el cual en una entrevista con duración aproximada de 20-30 minutos, se registraron los datos tanto de la historia clínica como de la información personal con cada paciente y acompañante. El procedimiento de recolección de información se realizó de la siguiente manera:

1. Elaboración del formato de entrevista (anexo 1) y consentimiento informado (anexo 2).
2. capacitación general a la auxiliar para la recolección de la información. La auxiliar de investigación pertenecen al área de la salud para asegurar la calidad en la recolección de la información. En el encuentro de capacitación se hizo lectura de los aspectos generales de la población de anticoagulados, se identifican los aspectos generales del programa de la Clínica de anticoagulación, se explica el

estudio y se hace reconocimiento del instrumento de recolección de la información, aclarando dudas al respecto.

3. Identificación de los pacientes en consulta ambulatoria de forma secuencial, donde se diligenció la hoja de consentimiento informado luego de informarle al paciente la importancia de su participación, explicándole que este estudio no presentaría riesgo para su salud y a continuación se realizó la entrevista.
4. Se completaron los datos con la historia clínica y/o reporte en físico del último INR.
5. Clasificación y análisis de información.
6. Codificación en base de datos diseñada para tal fin y se hizo análisis posterior en SPSS versión 19.0
7. Análisis de resultados.

4.9. Instrumento

Fue elaborado un instrumento para este estudio con variables demográficas y clínicas. Para la identificación de los factores que modifican la respuesta terapéutica, se adoptó la propuesta del cuestionario de López y Vacca [30], con 27 preguntas referentes a tratamientos farmacológicos, la cual se adaptó de acuerdo a las variables del estudio.

Este cuestionario consiste en una lista de verificación que permite el análisis en forma secuencial de las situaciones que pueden modificar negativamente los resultados de la farmacoterapia. Está dividido en los siguientes subprocesos: Evaluación del suministro de medicamentos, evaluación del uso de los medicamentos y evaluación farmacológica.

Para obtener la información referente a los objetivos secundarios en la hoja de datos se añadieron variables de filiación (edad y sexo), indicación del tratamiento anticoagulante, aparición de complicaciones.

Para la obtención del INR se tomara el último valor de laboratorio de acuerdo a su seguimiento.

4.10. Control de sesgos

- El principal sesgo que se puede presentar en este estudio está relacionado con la información suministrada por el paciente. Se verificó la información con la historia clínica, preguntas de control, estandarización del procedimiento.
- La utilización del cuestionario estructurado, ante el cual se hizo prueba piloto para identificar la claridad de las preguntas y el tiempo de ejecución de la entrevista definitiva.

- Las variables incluidas dentro del estudio, no son clasificadas como íntimas, agresivas o que puedan presentar rechazo del entrevistado ante lo cual puedan generar cambios en sus respuestas.
- Adecuada motivación a los participantes con base en el valor de sus aportes al conocimiento para contribuir significativamente a la validez de la información por ellos suministrada.
- Otra forma de control de sesgo está dada por los criterios de inclusión y exclusión de la muestra del estudio.

4.11. Aspectos Éticos

El estudio fue sometido a consideración por el comité de ética del instituto de investigaciones de la Organización Sanitas Internacional. Es considerado como investigación sin riesgo, según Resolución 008430 /93 del Ministerio de Salud de Colombia y al decreto 2378 del 2008. Además de orientarse por los protocolos internos de la Universidad Nacional. No se realizó intervención ni modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes. Se garantizó la confidencialidad y privacidad de la información. La identificación de los participantes en la base de datos se manejó mediante códigos. Se contó en todos los casos con el consentimiento informado firmado por el participante el cual explicó en forma completa y clara el objetivo de la investigación, procedimientos, molestias, beneficios esperados, garantía de respuesta a inquietudes acerca del estudio, retiro voluntario del paciente en cualquier momento sin que ello cree perjuicios para continuar su cuidado, compromiso por parte del estudio de guardar la privacidad y confidencialidad de la información, comunicación de información actualizada durante el estudio aunque esta pudiera afectar la voluntad de continuar participando y garantía que participar en la investigación no incurriría gastos para el paciente. Todas las labores fueron ejecutadas por personal profesional entrenado en las diferentes actividades a desarrollar durante el estudio.

4.12. Propiedad Intelectual

La presente investigación se enmarca en la valorización de reconocimiento de la información y producción de conocimiento en beneficio de la población de nuestro país. Se fundamenta en los conceptos y aplicaciones buscando resolver problemas de salud por lo tanto se este trabajo se enmarca en el acuerdo 035 del 2003 del consejo académico.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Factor Relacionado con el Paciente

5.1.1.Descripción de características Socio-Demográficas

En el presente estudio se incluyeron 102 pacientes los cuales asistían a consulta en la Clínica de anticoagulación de la Clínica Universitaria Colombia, durante el tiempo que abarco el estudio. De la población total la edad promedio fue de 54 años (variando entre 19 y 89 años), encontrándose mayormente en edades inferiores a 65 años (50%)(casos n=26,controles n=25). La mayor población corresponde a 58 mujeres 56,9% (casos n=31, controles n=27). El nivel educativo prioritario fue la secundaria (incompleta y completa) 43 pacientes (42%), (casos n=21, controles n=22). Predomina en la muestra los estratos socioeconómicos 3-4 (64,7%) (casos n=40, controles n=26). Las características socio demográficas de los pacientes del estudio se resumen en la Tabla 11. No existieron diferencias significativas en cuanto a la edad, distribución por sexo y estrato socioeconómico.

Tabla 11.Características socio demográficas de casos y controles

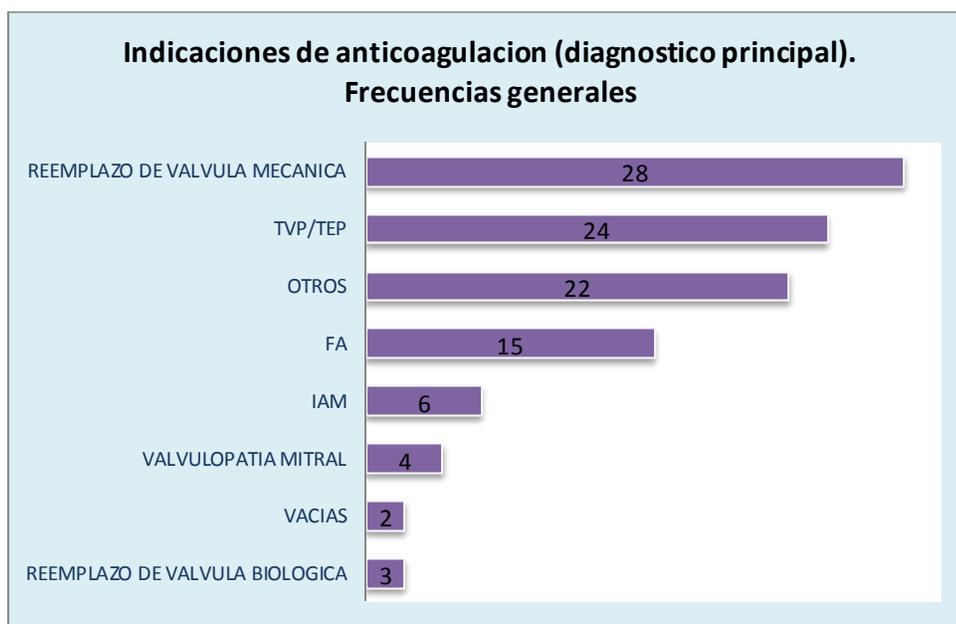
		casos		Controles	
EDAD (Años)	< 65 años	26	47,30%	25	53,20%
	66 a 74 años	19	34,50%	12	25,50%
	>= 75 años	10	18,20%	10	21,30%
Total		n=55		n=47	
GENERO	Femenino	31	56,40%	27	57,40%
	Masculino	24	43,60%	20	42,60%
Total		n=55		n=47	
ESCOLARIDAD	Primaria	17	30,90%	16	33,30%
	Secundaria	21	38,20%	22	48,90%
	Universitarios y/o otros	17	30,90%	9	17,80%
Total		n=55		n=45	
ESTRATO	1 (estratos 1 y 2)	11	20,40%	18	38,30%
	2 (estrato 3 y 4)	40	74,10%	26	55,30%
	3 (estrato 5 y +)	3	5,60%	3	6,40%
Total		n =54 47,30%		n=47	

5.1.2.Descripción características clínicas

5.1.2.1. Indicaciones de anticoagulación general

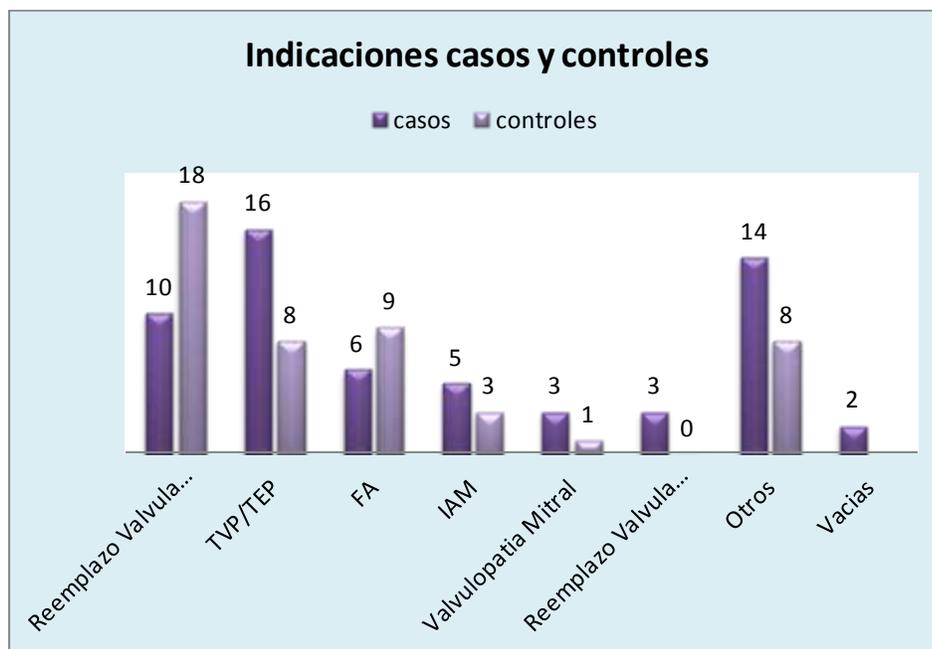
En cuanto al motivo de la anticoagulación en el general se encuentra por prótesis valvulares mecánicas 28 pacientes (27.5%), seguida por trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar 24 pacientes (23,8%); la fibrilación auricular se encuentra en el tercer puesto con 15 pacientes (14,7%).

Figura 1. Indicaciones generales anticoagulación



Las indicaciones de anticoagulación discriminadas por grupo caso y control se muestran en la figura 2.

Figura 2.Indicaciones casos y controles



En el ítem "otras" indicaciones de anticoagulación 22 pacientes (21,6%) (casos n=14, controles n=8), se encontraron principalmente: cardiopatía dilatada, enfermedad cerebro vascular, síndrome antifosfolípido y enfermedad valvular.

5.1.3. Otros diagnósticos (comorbilidades)

En cuanto a las comorbilidades, 42 pacientes (40,3%) no presentaron diagnósticos adicionales al de base para su anticoagulación. Los 62 pacientes restantes (59,7%), presentaron 90 situaciones patológicas adicionales (comorbilidades) a la indicación. El límite superior de enfermedades en un mismo paciente fue de 4. Las patologías más comunes en su orden fueron la hipertensión arterial: en el grupo casos n=19 pacientes (18,6%) y en el grupo controles n=24 pacientes (23,5), seguidos en igual frecuencia casos n=5, control n=5, en los dos grupos la DM II y la ICC. Sin presentarse diferencias significativas en ninguno de ellos. Se evidenció la hipertensión arterial como la principal comorbilidad en ambos grupos.

Dentro de las enfermedades concomitantes clasificadas en el ítem de otras, las más destacadas fueron: EPOC (4 pacientes), hipotiroidismo (7 pacientes), lupus (2 pacientes), hipertiroidismo (1 paciente).

Al analizar interacciones presentadas con comorbilidades como lo refiere la literatura 12 pacientes del grupo casos, presentaron patologías que pueden llegar afectar los niveles de la anticoagulación.

Tabla 12. Patologías concomitantes por grupos de pacientes

		Casos	Controles	
Comorbilidades	Hipertensión arterial	19	24	43
	Diabetes mellitus II	5	5	10
	Insuficiencia cardiaca congestiva	1	1	2
	Otras	19	27	46

5.1.4. Tiempo de consumo de warfarina

En cuanto al tiempo de consumo del anticoagulante, se documentó que el mayor tiempo de utilización de warfarina estuvo en la tercer clasificación, 45% de los pacientes (casos n= 21 y controles n= 24) llevaban utilizando el medicamento por más de siete meses. En la tabla 13 se muestran los periodos.

Tabla 13. Tiempo consumo warfarina por grupos de pacientes

		casos	controles	total	%
Tiempo de consumo de warfarina	>= 1 mes	11	7	18	17.6
	De 1 a 6 meses	22	15	37	36.2
	> 6 meses	21	24	45	44.1

Figura 3. Tiempo consumo Warfarina



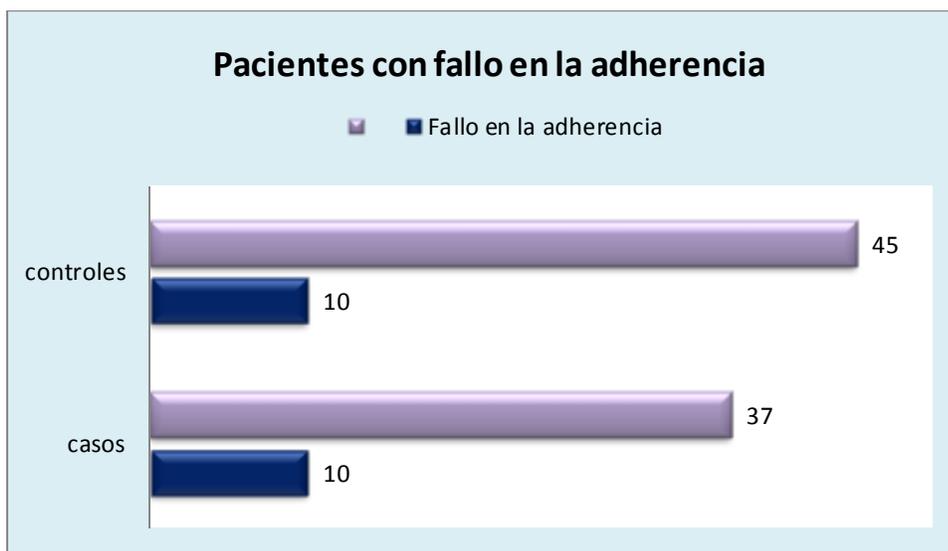
5.1.5. Adherencia al tratamiento farmacológico con warfarina

Respecto a los resultados de la adherencia del paciente al tratamiento, medida por las escalas de Morisky y Batalla, adaptadas para el paciente anticoagulado, se encontró que 20 pacientes (casos n=10, controles n=10) (19,6%) presentaron fallo en la adherencia. El paciente fue clasificado con fallo en la adherencia si no cumplía de forma correcta en al menos una de las preguntas del instrumento. En este aparte, se evidencia que más del 80% de los pacientes no presenta fallo en la adherencia. Además fue igual el resultado de fallo tanto en el grupo casos y controles.

La tabla 14. Componentes del factor relacionado con la adherencia.

Característica		Casos	controles
Conocimiento sobre indicación anticoagulación	Si	53	47
	No	1	1
Conocimiento sobre consecuencias del incumplimiento	Si	42	56
	No	4	2
Desconoce cómo se puede controlar la anticoagulación	Si	4	7
	No	49	40
Olvida tomar el medicamento	Si	8	7
	No	47	40
Olvida horarios	Si	4	10
	No	51	37
Evento vida diaria afecta el consumo	Si	4	10
	No	51	37
Está cansado ante el consumo del medicamento	Si	10	7
	No	45	40
Fallo en la adherencia	Si	10	10
	No	37	45

Grafica 4. Presencia de Fallo en la adherencia por grupo de pacientes



5.2. Factor relacionado con el sistema de seguridad social

5.2.1. Régimen de salud

El 100% de los pacientes pertenecía al régimen contributivo (casos n=55, controles n=47), de los cuales 97 pacientes (95.1%) estaban vinculados como cotizante o beneficiario al sistema general de seguridad social en salud pertenecientes a EPS Sanitas (casos n=52, controles n=45) y 5 pacientes tenían plan de medicina prepagada Colsanitas.

Tabla 15. Afiliación al régimen de salud

		Casos	controles
Régimen de salud	EPS	52	45
	Plan Medicina prepagada	3	2

5.2.2. Suministro-accesibilidad y dispensación.

En el factor relacionado con la seguridad social también se analizaron varios componentes: El suministro del medicamento que hacer relación ala entrega oportuna y completa del medicamento, la cual no presentó dificultad en el 96% de los pacientes (casos n=53 , controles n= 44); la accesibilidad analizada como la posibilidad de acceder

a al medicamento sin barreras económicas, físicas, geográficas o culturales , presento un 98%de cumplimiento (casos n= 53 , controles n= 46); y, la dispensación informada, en donde se evidenció que en el momento de la entrega del medicamento no se brindó en el 99% de los pacientes (casos n= 54 , controles n= 47) ningún tipo de información sobre el uso del medicamento por parte del personal de farmacia . La presencia de fallo en este factor fue de 6%, teniendo en cuenta que se presentaba afectación en al menos una de las variables. Se descarta la dispensación informada ya que por normatividad de la institución no se da información en farmacia al paciente. La tabla 16 muestra estos resultados.

Tabla 16. Características suministro-accesibilidad-dispensación

Evaluación del factor relacionado con la seguridad social		Casos	controles
Presenta dificultad suministro del medicamento?	Si	2	3
	No	53	44
Presenta dificultad en la disponibilidad del medicamento?	Si	2	1
	No	53	46
El medicamento es accesible	Si	53	46
	No	2	1
Dispensación informada	Si	1	0
	No	54	47
Presencia de fallo en suministro, dispensación, accesibilidad.	Si	3	3
	No	52	44

Tabla17. Presencia de fallo en el factor relacionado con seguridad social

		Casos	controles	total
Fallo suministro-accesibilidad-dispensa	Si	3	3	6
	No	52	44	96
Total		55	47	102

Figura 5. Factor relacionado con suministro-disponibilidad-dispensación.



5.3. Factor relacionado con el medicamento

Dentro del factor relacionado con el medicamento se exploraron varios componentes: almacenamiento del medicamento donde se identificó la conservación de la calidad del medicamento en su envase y envoltura original, bajo condiciones ambientales adecuadas para su uso; la variable biofarmacéutica relacionada con el tipo de medicamento genérico o de marca; y, las potenciales interacciones farmacológicas relacionadas con otros fármacos.

5.3.1. Almacenamiento

La presencia de fallo en el almacenamiento del fármaco en ambos grupos se muestra en la tabla 18. No se evidencian diferencias significativas en el grupo casos y controles.

Tabla 18. Presencia de fallo en el almacenamiento

		Casos	Casos	total
Fallo almacenamiento	Si	2	1	3
	No	53	46	99
Total		55	47	102

5.3.2. Características biofarmacéutica (producto genérico y producto de marca).

De los pacientes incluidos en el estudio se presentó un mayor consumo del medicamento genérico (casos n=41, controles n= 42), frente a casi el doble de consumo de warfarina de marca en el grupo control, como se muestra en la tabla 19.

Tabla 19. Tipo de warfarina que consume

		casos	Controles	Total
Variable Biofarmacéutica	Genérica	41	42	85
	Marca	14	5	19

5.3.3. Interacción con otros medicamentos

En los pacientes que se incluyeron en el estudio se presentaron un total de 159 potenciales interacciones con otros medicamentos. Se presentaron igual número de pacientes en ambos grupos (casos n= 6, controles n= 6) sin consumo adicional de otros medicamentos. Los medicamentos usados simultáneamente con la warfarina fueron de 1 a 7, con un promedio de 4. No se encontraron interacciones en 25 pacientes (24.03%), (casos n= 10, controles n= 25). En los 77 pacientes restantes, se observó al menos una interacción potencial en 21 de ellos (26.6%), (casos n=10 , controles n= 11), dos o más interacciones potenciales en 56 pacientes (73.4%) (casos n= 19 , controles n=37).

La distribución de las potenciales interacciones entre los pacientes de ambos grupos se muestra en la Tabla 20. Los pacientes pertenecientes al grupo control presentaron una mayor frecuencia de potenciales interacciones.

		Casos	controles
Potenciales interacciones con medicamentos	Sin interacciones	10	15
	Presencia de 1 interacción	10	11
	2 o más interacciones	19	37

Del total de las potenciales interacciones, se realizó la identificación del nivel de riesgo por medio de la herramienta Drug Interactions Checker, en donde se encontraron 33

interacciones con nivel de alto riesgo (21%) ,79 (50%) de mediano riesgo y 47 (29%) de bajo riesgo, fig 6. Como se menciona con anterioridad, se presentan múltiples interacciones ya que por paciente se mantenía el uso de entre 1 y 7 medicamentos. Los medicamentos que generaron interacción de alto riesgo fueron: amiodarona, asa, clopidrogel, naproxeno y ciprofloxacina.

En la tabla 21. Se muestra la distribución de los niveles de gravedad de las interacciones por grupo de pacientes.

Figura 6. Nivel de riesgo de la interacción.

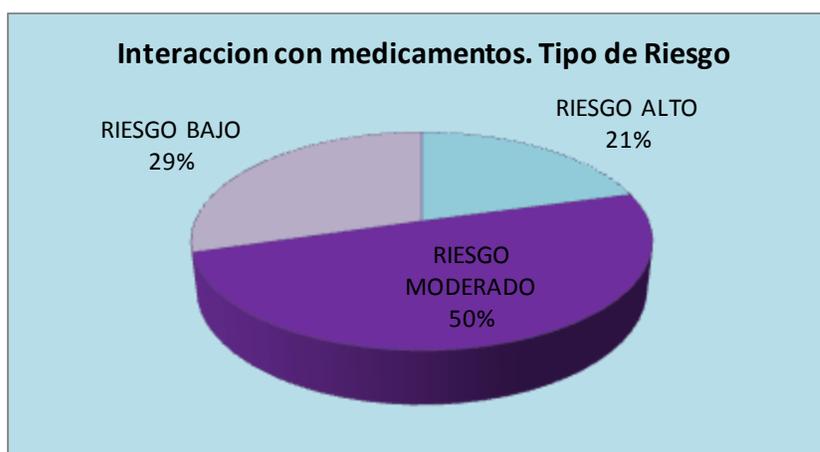


Tabla 21. Nivel de gravedad de las potenciales interacciones

		Casos	controles
Nivel de gravedad de la potencial interacción	Alto	13	13
	Intermedio	23	13
	Bajo	5	6
	Sin interacción	10	15
Total		51	47

5.4. Cuantificación del fallo terapéutico (evento tromboembolico) y RAM (evento hemorragico)

En cuanto a la ocurrencia de complicaciones en el tratamiento anticoagulante, en los pacientes tanto del grupo casos como controles, no reportaron eventos tromboembólicos. Respecto los eventos hemorrágicos, 11 pacientes (9,8%) reportaron sangrados menores: epistaxis 5 casos, sangrado encías 4 casos, melenas 2 casos. No hubo reporte de sangrado masivo o letal. En el rango de anticoagulación de los pacientes que reportaron sangrado dentro del grupo casos, se encontraron 3 pacientes en niveles inferiores de

INR terapéuticos y 3 pacientes con INR superior al establecido. 5 pacientes presentaron sangrados leves en el grupo controles. .

Tabla 22. RAM y Fallo terapéutico

		casos	controles
Presenta RAM (Sangrado)	Si	6	5
Clasificación del sangrado	Epistaxis	4	1
	Sangrado Encías	1	3
	Melenas	1	1

5.5. Factores asociados

La distribución de las características que se consideraron dentro del factor relacionado con el paciente: edad, genero, escolaridad, estrato, diagnósticos, patologías concomitantes, tiempo utilización y adherencia, en los casos y controles se muestra en la tabla23. La distribución general de los mismos fue similar en ambos grupos. Existieron no obstante, diferencias mucho más frecuente entre los casos que en los controles en el rango de edad de 66 a 74 años(35% frente a 25%), nivel de escolaridad universitario (31% frente a 18%) , clasificación de estratos 2 (74% frente a 55%),diagnostico de reemplazo valvular mecánico (39% frente a 18%). Y el diagnostico de trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar (17% frente a 29%) y el tiempo de utilización de warfarina entre 1 y seis meses (32% frente a 41%), se presentó con mayor frecuencia entre los controles.

En el análisis bivariado la edad entre 66 a 74 años presenta un OR 1,5 (IC 95% 0,6-3,79), Los estratos socioeconómicos 3 y 4 incluidos en el nivel 2 de la clasificación con OR 1,2 (IC 95% 0,5-2,7), la presencia de Fibrilación Auricular con OR 1,2 (IC 95% 0,4-3,8) y el reemplazo valvular mecánico con un OR 1,5 (IC 95% 0,6-3,6),y, el fallo en la adherencia OR 1,2 (IC 95% 0,4-3,1) se asocian a un mayor riesgo. Sin embargo, no se presenta asociación estadísticamente significativa entre las diferentes variables de este factor.

Tabla 23. Factor relacionado con el paciente: distribución de casos y controles, análisis univariado y multivariado.

			INR Fuera del Parámetro		INR dentro de parámetro		OR	IC	Valor p
			Pacientes	%	Pacientes	%			
FACTOR RELACIONADO CON EL PACIENTE	EDAD (Años)	< 65 años	26	47,30%	25	53,20%	1		0,613
		66 a 74 años	19	34,50%	12	25,50%	1,5	(0,6-3,7)	
		>= 75 años	10	18,20%	10	21,30%	0,96	(0,3-2,7)	
	Total		55		47				
	GENERO	Femenino	31	56,40%	27	57,40%	1		0,912
		Masculino	24	43,60%	20	42,60%	1,04	(0,57-2,3)	
	Total		55		47				
	ESCOLARIDAD	Primaria	17	30,90%	15	33,30%	0,53	(0,17-1,5)	0,299
		Secundaria	21	38,20%	22	48,90%	0,44	(0,16-1,2)	
		Universitarios y/o otros	17	30,90%	8	17,80%	1		
	Total		55		45				
	ESTRATO	1 (estratos 1 y 2)	11	20,40%	18	38,30%	0,75	(0,3-1,9)	0,123
		2 (estrato 3 y 4)	40	74,10%	26	55,30%	1,2	(0,5-2,7)	
		3 (estrato 5 y +)	3	5,60%	3	6,40%	1		
	Total		54		47				
	Indicaciones de anticoagulación	TV Profunda/TEP	8	17,40%	16	29,10%	0,42	(0,16-1,08)	0,119
		FA	9	19,60%	6	10,90%	1,2	(0,4-3,8)	
		Valvulopatía Mitral	1	2,20%	3	5,50%	0,3	(0,02-2,8)	
		Reemplazo Valvular biológico	0	0,00%	2	3,60%			
		Reemplazo Valvular Mecánico	18	39,10%	10	18,20%	1,5	(0,64-3,6)	
IAM		2	4,30%	4	7,30%	0,4	(0,07-2,4)		
Otros		8	17,40%	14	25,50%	0,5	(0,2-1,2)		
Interacción con comorbilidades	Si interacción	5	4,9%	7	6,8%	0,8	(0,24-2,8)	0,965	
	No Interacción	42	41,7%	49	48%	1			
Tiempo de utilización Warfarina	<= 1 mes	7	15,20%	11	20,40%	0,55	(0,18-1,6)	0,41	
	De 1 a 6 meses	15	32,60%	22	40,70%	0,59	(0,24-1,4)		
	> 6 meses	24	52,20%	21	38,90%	1			

			INR Fuera del Parámetro		INR dentro de parámetro		OR	IC	Valor p
			Pacientes	%	Pacientes	%			
	Fallo en la Adherencia	Si Fallo adherencia	10	9,8%	10	9,8%	1,15	(0,43-3,06)	0,695
		No fallo adherencia	39	38,2	45	44,1%	1		

Respecto a la distribución de las características que se consideraron dentro del factor relacionado con el sistema de seguridad social: EPS, fallo en suministro y accesibilidad en los pacientes casos y controles, los resultados se muestran en la tabla 24. No existieron diferencias significativas en cuanto a la distribución de los distintos procesos entre casos y controles. En el análisis bivariado la presencia de fallo en el sistema de seguridad social con un OR 1,2 (IC 95% 0,2-6,3), se asocia a un mayor riesgo. Sin embargo, no se presenta asociación estadísticamente significativa entre este factor.

Tabla 24. Factor relacionado con el sistema general de seguridad: distribución de casos y controles, análisis univariado y bivariado.

			Casos		controles		OR	IC	P
			Pacientes	%	Pacientes	%			
FACTOR RELACIONADO CON EL SISTEMA DE SEGURIDAD SOCIAL	Régimen Salud	EPS	44	93,60%	53	96,40%	0,55	(0,08-3,4)	0,522
		Plan Medicina Prepagada	3	6,40%	2	3,60%	1		
	Total		55		47				
	Fallo en factor sistema seguridad	Si	3	2,94%	3	2,94%	1,2	(0,2-6,3)	0,843
No		44	43,1%	54	52,9%	1			
	Total		55		45				

En cuanto a la distribución de las características que se consideraron dentro del factor relacionado con el medicamento: almacenamiento, variable biofarmacéutica e interacción con otros medicamentos los hallazgos de los pacientes casos y controles se muestran en la tabla 25. La distribución general de los mismos fue similar en ambos grupos. No obstante, existió una diferencia significativa entre los casos que en los controles en el tipo de warfarina utilizada, de marca, (9% frente a 27%). En esta condición se observa un

Análisis de Resultados y Discusión

6. Análisis de Resultados y Discusión

6.1. Factor relacionado con el Paciente

6.1.1. Características socio demográficas

Como se observa en la descripción socio-demográfica, la muestra (n=102), presenta un mayor número de participantes del género femenino 57%. Sin presentar mayor diferencia en los grupos casos y controles. Respecto a la edad, y dada la evidencia en diferentes estudios, se categorizó esta en tres grupos de acuerdo al mayor riesgo de presentar alteraciones con el uso del medicamento. El grupo de mayor prevalencia fue el de menos de 65 años, sin encontrar diferencia entre los casos y controles. La mayor proporción de pacientes (42%) presenta un nivel educativo de secundaria. De igual forma no se encuentra variación respecto a los pacientes denominados casos y controles. En esta característica se encuentra un mayor número de pacientes con nivel educativo universitario entre el grupo caso 31%. Los estratos socioeconómicos que sobresalen en la muestra son el 3 y 4. Encontrándose mayormente en los pacientes del grupo casos 41%. A pesar de estas diferencias, los hallazgos no demuestran diferencias significativas en cuanto a la edad, distribución por sexo y estrato socioeconómico en ambos grupos.

Algunos estudios han identificado el sexo femenino como un factor de riesgo de presentar mayor eventos tromboembólicos [75] y hemorrágicos (63), sin embargo, como en el presente estudio la relación con el género respecto al rango terapéutico no es estadísticamente significativa.

El nivel educativo es otra variable que incluso en estudios realizados en países desarrollados, con una población más educada, demuestran las bajas tasas de estabilidad en la terapia anticoagulante, caso similar a los resultados de la presente investigación. Por lo tanto, el hecho de pertenecer a un país desarrollado o tener un nivel más alto de la educación no parece tener importancia, ya que el problema del mantenimiento de niveles óptimos de INR para el tratamiento crónico, con un monitoreo frecuente, parece ser similar en todos los pacientes.[76].

Respecto al aumento de riesgo de complicaciones-sangrado en pacientes con edad mayor de 75 años [77, 78], estudios demuestran que esta población tienen una incidencia de 5 veces mayor de hemorragia grave y fatal ante el uso de anticoagulantes [79, 80, 81]. La edad avanzada o muy avanzada parece ser un predictor independiente del sangrado más temido, la hemorragia cerebral, en pacientes anticoagulados. Los investigadores del estudio SPAF II al analizar los predictores de sangrado en pacientes anticoagulados: identifican a la edad, la intensidad de la ACO y además el número de medicamentos fueron los únicos predictores independientes de sangrado y aquellos mayores de 75 años

tuvieron el triple de hemorragias mayor y cerebral ⁽³³⁾ . Sin embargo en nuestro estudio, al igual que otros ^[82, 83], no demuestran a la edad como factor de riesgo significativo.

6.1.2. Características clínicas

Con respecto a las indicaciones los pacientes de la muestra de nuestro estudio, se encontraron dentro de lo establecido según lo propuesto para cada indicación de anticoagulación en las últimas guías de práctica Clínica [21]. La mayor indicación se dio para pacientes con reemplazo valvular mecánico, siendo el grupo control el de mayor predominio 19% principalmente. Esto se correlaciona con el nivel de atención de la Institución (III) ya que es el primer punto de referencia para los pacientes de esta EPS. A diferencia de varios estudios, la indicación de FA está en el cuarto lugar de predominio, sin embargo como es sabido, la FA es la causa de múltiples eventos tromboembólicos y posteriores daños a nivel valvular que requieren en muchas oportunidades tratamientos quirúrgicos. Relacionando esto con las indicaciones de los pacientes del estudio.

Llama la atención que dentro de las indicaciones aprobadas por el INVIMA para el registro sanitario, se hace referencia a la acción farmacológica del anticoagulante, más no hay una identificación clara de las indicaciones para la anticoagulación con este.

De acuerdo a los resultados de la muestra del estudio, y dado que en el ciclo vital del adulto mayor se relaciona con indicaciones de anticoagulación para problemas de salud cardiovascular, las indicaciones se encuentran acorde con el perfil epidemiológico Colombiano^[84].

Generalmente, el paciente anticoagulado presenta patologías asociadas que pueden condicionar su rango terapéutico, se destacan las hepatopatías (disminución de la síntesis de factores de la coagulación), los estados hipermetabólicos como el hipertiroidismo (aumento del catabolismo de los factores dependientes de VK), las enfermedades intestinales (disminución de la absorción) y la insuficiencia renal (alteración de la tasa de unión a proteínas plasmáticas), en diversas investigaciones la presencia de comorbilidades representa otro factor que podría aumentar el riesgo de sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes ^{(40),(66),(70)}, situación que difiere los resultados de la presente investigación, al no encontrar asociación estadísticamente significativa con el rango de INR.

Aparte de sangrado previo (especialmente en el tracto gastrointestinal), que es el más potente predictor de recurrencia de las complicaciones hemorrágicas, la insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática o renal y la diabetes han sido identificadas como las condiciones asociadas con hemorragia grave ^[85, 86]. El control de la presión también es un factor crítico para las complicaciones hemorrágicas. Existe una mayor

prevalencia de pacientes con HTA en comparación con los pacientes sin sangrado previo [87] En el presente estudio las comorbilidades presentes con influencia teórica son diabetes e ICC, sin presentar asociación directa con sangrados.

Respecto al factor adherencia, los resultados demostraron que una cuarta parte de los pacientes presentaron fallo en la adherencia al tratamiento. Se presentó el mismo número de pacientes (n=10) con falla en este factor tanto en los casos como en los controles. Este hallazgo se puede explicar por la adaptación de la escala Morisky y el test de batalla, los cuales son ampliamente utilizados para evaluar la adherencia al tratamiento farmacológico, pero se ha encontrado algunas limitaciones a la hora de aplicarlos. Estas pruebas tienden a sobreestimar la falta de adherencia. Otro limitante del estudio respecto a este factor es la falta de validación de la modificación en el instrumento de recolección de información. Sin embargo, en varios estudios se hace referencia a la falta de adherencia al tratamiento como factor predictor de INR no estables. [88,89]. Estos hallazgos podrían ayudar a las instituciones de salud y a implementar y fortalecer estrategias de acompañamiento por profesionales especializados, en clínicas de anticoagulación, y acompañamiento sistemático han presentado resultados positivos en términos de mejoría de la adherencia y conocimiento del paciente sobre la terapéutica adoptada [90, 91].

No se encontró asociación significativa con el fallo en la adherencia al tratamiento. Todo esto puede generar algún costo adicional que repercute posteriormente en dirigir esfuerzos para mejorar la calidad de vida de la persona anticoagulada [92], sin embargo el costo beneficio puede ser mayor. El logro de un buen control de la anticoagulación puede ser mejor obtenida por el seguimiento del tratamiento en servicios especializados de la coagulación en este caso las clínicas o programas de anticoagulación. [93, 94].

En los adultos mayores, factores como la polifarmacia, deterioro cognitivo, apoyo social insuficiente y mal cumplimiento del tratamiento puede contribuir al temor de un inadecuado control de la anticoagulación. Sin embargo, pocos estudios han comparado la calidad de control de la anticoagulación entre las personas mayores y no mayores [95]. Si se desarrollan programas de educación y control, como en el que participa la población estudio, los temores y limitaciones para el tratamiento anticoagulante se pueden disminuir. Con un programa educativo y de una consulta especializada, el número de pacientes de edad avanzada han alcanzado los objetivos terapéuticos de anticoagulación es la misma que en los grupos de edad más jóvenes. [96]

6.1.3. Factor relacionado con el sistema de seguridad social

El factor presente en este estudio denominado seguridad social, mantiene un alto nivel de cumplimiento (casi la totalidad de la población), esto se debe principalmente a que la población estudio pertenecen al régimen contributivo como cotizante o beneficiario, los

cuales se encuentran captados por la Clínica de anticoagulación de la institución, y reciben periódicamente el anticoagulante sin dificultades. Esto puede ser una limitación de la presente investigación ante lo cual los datos no podrían extrapolarse y se hace necesario complementar con estudios adicionales en población no cautiva en Clínicas de Anticoagulación.

6.1.4. Factor relacionado con el medicamento

Con relación a las interacciones con diversos fármacos, los pacientes adultos mayores tienen tres características principales que lo diferencian de otros grupos etáreos: polipatología, polifarmacia y cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento que alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. Estos tres factores hacen que la interacción medicamentosa (interacción fármaco-fármaco) se manifieste con mayor frecuencia y severidad en este grupo etáreo,^[97] El presente estudio es comparable con lo publicado en varias investigaciones, ya que un alto número de pacientes usaba uno o más medicamentos que interactuaban con la warfarina, sin embargo, la ocurrencia de complicaciones o inestabilidad del INR es difícil llegar a atribuirle al uso concomitante de estos medicamentos. En nuestra investigación los medicamentos de mayor riesgo fueron asa, clopidogrel, amiodarona, naproxeno y ciprofloxacina. Con relación al el ácido acetilsalicílico, teniendo como base una revisión sistemática, publicada en 2005.^[98] La administración concomitante de ácido acetilsalicílico y warfarina aumenta el riesgo de sangrado.

El análisis de la literatura muestra una gran variabilidad en la incidencia de potencial interacciones en los pacientes que reciben tratamiento con warfarina. Revisiones como las de Holbrook et al ^[99] demostró que, a pesar del aumento de número de medicamentos que interactúan con la warfarina, pocos estudios fueron realizados hasta el momento y que la administración concomitante de ácido acetilsalicílico y warfarina aumenta el riesgo de sangrado, el mecanismo de esa interacción adversa son los efectos antiplaquetas, lesión de la mucosa gástrica y hipotrombinemia como respuesta a la warfarina (con una dosis de aspirina de 2 a 4g por día). Sin embargo varios estudios no han demostrado asociaciones en esta variable ^[63, 100] Además en la práctica diaria, se puede indicar que los médicos que practican no tienen en cuenta las posibles interacciones cuando se establece un régimen de tratamiento para sus pacientes, o que se antepone el riesgo beneficio ante la combinación y uso de estos medicamentos. Aunque nuestro estudio no demuestra una asociación significativa con la presencia de fallo terapéutico y reacción adversa, es importante reconocer y utilizar de forma racional la warfarina con sus múltiples interacciones.

6.4. Fallo terapéutico y RAM

En el presente estudio, una decena de pacientes presentaron complicaciones las cuales se relacionaron como leves: reacción adversas (sangrado menor) y fallo terapéutico sin eventos tromboembólicos. A pesar de las complicaciones hemorrágicas no siempre se relaciona con una alta intensidad de la anticoagulación y puede ocurrir incluso con los valores de INR inferiores a 2.0. El aumento en el sangrado se vuelve exponencial de los valores de INR > 4,5, [101] mientras que la tasa más baja se observa con valores de INR entre 2,0 y 3,0 [102]. Además, los sangrados también se relacionan con la fase de inicio de la anticoagulación, sobre todo los primeros 90 días de tratamiento, se asocian con una mayor incidencia de hemorragia [103, 104]. En el presente estudio solo se observó un paciente con INR mayor de 4 y presencia de sangrado. Los episodios de sangrado, en su totalidad, fueron de poca relevancia. Esto nos hace reflexionar respecto a que no siempre el valor de INR elevado presenta sangrado, sin embargo es un predictor de riesgo de complicaciones, es un signo de alarma para llevar un adecuado seguimiento y control. En la presente investigación se tomó de referencia solo un valor de INR el cual se evidenció en la entrevista, situación que se puede presentar como limitante, ya que se debe plantear una relación entre la intensidad y el tiempo de utilización del anticoagulante desde la estabilidad del mismo para dar datos más precisos para posibles asociaciones.

En relación a la asociación de variables que influyen en la terapia anticoagulante con warfarina, se encuentra que se han realizado múltiples estudios acerca de factores que afectan la anticoagulación, mayormente al riesgo de sangrado, sin relacionar las posibles asociaciones de variables teóricas y estadísticamente significativas, aspecto incluido en la presente investigación. Como resultado no se evidencia asociación directa sobre factores relacionados con el sistema de seguridad social (seguridad social en salud (suministro, disponibilidad, dispensación), el paciente (edad, adherencia, interacciones con otros medicamentos, patologías concomitantes), solamente sobre la variable biofarmacéutica genérica, lo cual se relaciona con el resultado de otro estudio [105] donde se evidencia mayor riesgo de complicaciones o mantenimiento en rangos de INR no óptimos.

Pero la comparación de productos de warfarina de marca y genéricos a través de estudios clínicos han proporcionado resultados contradictorios. En la revisión sistemática de Dentali y cols. [106], donde se incluyeron 11 estudios, con un total de más de 40.000 pacientes, los resultados de esta revisión sistemática indican que productos genéricos de warfarina pueden ser tan seguros y eficaces como los productos de marca y que los pacientes pueden ser tratados de forma segura con estos productos [107]. Sin embargo, puede ser razonable una vigilancia más estrecha cuando se cambia de marcas, ya que se han visto variaciones en las respuestas de INR individual. Otras características que pueden relacionar con el uso de warfarina de marca está dado por el nivel de acompañamiento familiar, nivel educativo, condiciones socioeconómicas, conocimiento de fuentes de información, que hacen que el seguimiento y control sea más frecuente.

Además, a pesar de que algunos ensayos clínicos aleatorios sobre la estrategia de la dieta demostraron el impacto del cambio en la ingesta de vitamina K en el control de la anticoagulación oral [¹⁰⁸, ¹⁰⁹, ¹¹⁰] y la influencia genética [¹¹¹, ¹¹², ¹¹³], al ser este un estudio observacional y no de estrategia dietética o de análisis genético, no fue posible demostrar la influencia de estos factores sobre el control de la anticoagulación.

Conclusiones y Recomendaciones

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

- De acuerdo a los resultados del estudio, se evaluaron factores como la seguridad social, edad, nivel educativo, nivel socioeconómico, interacción con medicamentos y patologías, y la adherencia, los cuales no tuvieron asociación significativa con la estabilidad del INR de los pacientes de la muestra.
- Se presentó una correlación positiva con el factor relacionado con el medicamento de marca, pero la potencia del estudio no es suficiente para sustentar esta afirmación.
- La población del estudio presentó características socio-demográficas acordes con el perfil epidemiológico, y las condiciones de morbilidad esperadas para este grupo poblacional.
- Las Indicaciones de la anticoagulación con warfarina se encuentran dentro de las aprobadas en las guías de prevención de ACV cardioembólico de la American College of Cardiology (ACC), de la American Heart Association (AHA), en las recomendaciones de la American College of Chest Physicians (ACCP) y con la Cuarta edición de las guías en anticoagulación oral con warfarina 2011 (BH). Llama la atención que en el registro sanitario del INVIMA no se enuncien las indicaciones específicas de anticoagulación.
- La principal indicación en el estudio se basó en la anticoagulación para condiciones valvulares cardíacas protésicas mecánicas.
- El factor seguridad social no presentó afectación, dadas las condiciones de la población estudio los cuales asistían a una Clínica de anticoagulación y pertenecían al régimen contributivo como cotizante o beneficiario y un grupo menor, también contaban con plan adicional de medicina prepagada, lo cual disminuye las posibilidades de no disponer del medicamento para su uso regular.
- Se presenta hasta cuatro enfermedades concomitantes en los pacientes, sin embargo un grupo reducido presenta patologías que pueden llegar a modificar la respuesta terapéutica como lo refiere la literatura. De este grupo solo 7 personas presentan INR fuera del rango terapéutico.

- Existe un alto número de potenciales interacciones con fármacos de utilización conjunta. Es evidente la polifarmacia en la población estudio. más de una cuarta parte de las potenciales interacciones son de alto riesgo asociada a medicamentos como amiodarona, asa, clopidrogel, naproxeno y ciprofloxacina. Muchos pacientes utilizan uno o más fármacos que interactúan con la warfarina, pero la aparición de complicaciones o inestabilidad INR no se atribuyó al uso concomitante de estos medicamentos. Solo un paciente presento sangrado leve encontrándose con INR superior al terapéutico.
- La adherencia es uno de los factores que afectan los resultados de la anticoagulación. Los resultados del estudio demuestran que una cuarta parte de los pacientes presentan falla en la adherencia al tratamiento. Se evidencia una igualdad en la población de pacientes con falla en este aspecto encontrándose tanto en rango terapéutico como fuera del rango terapéutico. La variabilidad de la respuesta no está asociada al factor adherencia. Esto se puede relacionar con la asistencia y seguimiento que se hace desde el programa de paciente anticoagulado.
- El conocimiento de las características y resultados de investigaciones como la presente, son esenciales para que los profesionales de la salud identifiquen los predictores clínicos de inestabilidad en la anticoagulación oral con warfarina.
- Las razones que subyacen a la infrautilización de la anticoagulación oral en el día a día son múltiples y no del todo conocidas, y tienen que ver, no solo con los propios pacientes, sino con profesionales de la salud y la organización del sistema. Al menos en parte derivan del difícil manejo e incomodidad de los controles asociados al uso de la warfarina y la percepción de éstos como medicamentos más inseguros y menos eficaces de lo que realmente son.
- Hubo limitaciones inherentes a la naturaleza del estudio, ya que no se pudo determinar consecuencias de las complicaciones o seguimientos de pacientes con rangos no óptimos de INR. Existe la probabilidad de sesgo en el proceso de recolección de los datos y el análisis se hizo en una sola Clínica de Anticoagulación.

7.2 Recomendaciones

El desarrollo de Clínicas de Anticoagulación, la consulta Farmacoterapéutica y la educación al paciente son herramientas que contribuyen a un adecuado control sobre la multiplicidad de factores que influyen en el desenlace de la terapia

anticoagulante^[14]. Estas estrategias específicas se pueden instaurar no solo dentro de escenarios hospitalarios sino en atención ambulatoria que contribuyan a mejorar la adherencia al tratamiento, la calidad, la comprensión, el manejo del cuidado al paciente, minimizando el riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Este estudio se constituye en un punto de partida de significativa importancia y abre las posibilidades para futuras investigaciones a mayor escala que puedan aclarar las variables que deben atenderse y definir líneas de acción prioritarias.

Bibliografía

1. Gadisseur AP, Kaptein AA, Breukink-Engbers WG, van der Meer FJ, Rosenda al FR. Patient self-management of oral anticoagulant care vs. management by specialized anticoagulation clinics: positive effects on quality of life. *J Thromb Haemost* 2004; 2 (4): 584-91.
2. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Sixth ACCP. Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 (1) (suppl): 8S- 21S.
3. Macik BG. The future of anticoagulation clinics. *J Thrombosis and Thrombolysis* 2003; 16 (1/2): 55-59.
4. Freixa Roman, Blanch Pedro y Cols. Identificación de factores responsables de anticoagulación oral excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:65-72.
5. Castro Iris. Importancia de una clínica de anticoagulación. *Asociación Colombiana de Cardiología*. 2011; 18.
6. Berkovits Alejandro, Aizman Andrés, Zúñiga Pamela, Pereira Jaime, Mezzano Diego. Nuevos anticoagulantes orales. *Rev. méd. Chile* [revista en la Internet]. 2011 Oct [citado 2012 Oct 14]; 139(10): 1347-1355. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872011001000016&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872011001000016.
7. Blanco, Dotor y Cols. Indicadores de calidad y Seguridad para la atención a pacientes con tratamiento anticoagulante oral. *Sociedad Andaluza de Calidad Asistencia*. 2012.
8. Marketos M. The top 200 generic drugs in 2003 (by unit). *Drug Topics*. 2004 Mar 8;148 : 82.
9. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use. *Arch Intern Med* 2007;167:1414-9.
10. Budnitz DS , Pollock DA , Weidenbach KN , Mendelsohn AB , Schroeder TJ , Annett JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events .*JAMA* .2006 ; 296 (15): 1858 - 1866 .

-
11. Pineda R, Sobreanticoagulación con warfarina. Arch,Med, Manizales. 2009. 9(2)171-182.
 12. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose N Engl J Med 2005;352:2285-2293
 13. RamirezJhon, Estudio Colombiano para el Diseño de una Puntaje Predictor de Riesgo de Sangrado entre los Pacientes Usuarios de Warfarina. Bogotá D.C. FASE I .Fac. Med. U.N. Tesis de grado.2010
 14. Pineda J. Sobreanticoagulación con warfarina. Archivos de medicina.2009;9:171-182.
 15. Mancera MCS y cols. Anticoagulación vía oral. Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica 2008; 16 (1): 11-19.
 16. Ansell J , Hirsh J , Hylek E , et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists . Chest .2008; 133 (suppl 6): 160S - 198S .
 17. BaglinTP , Cousins D , Keeling DM , Perry DJ , Watson HG. Recommendations from the British Committee for Standards in Haematology and National Patient Safety Agency .BJH .2006 ; 136 : 26 - 29 .
 18. Flockhart DA ,O'Kane D , Williams MS , et al. ACMG Working Group on Pharmacogenetic Testing of CYP2C9 , VKORC1 Alleles for Warfarin Use. Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin . Genet Med. 2008;10 (2): 139 - 150 .
 19. Anguita M, Fernández-Ortiz A, Worner F, Alonso A, Cequier A, Comín J, et-al. La Sociedad Española de Cardiología y las guías de práctica clínica de la SEC: hacia una nueva orientación. RevEspCardiol. 2011; 64:795-6.
 20. ORUE, María y Yurss equipo atención primaria y Servicio de Hematología del Hospital de Navarra. Boletín de información farmacoterapueutica Navarra. Volumen 8, 2000.
 21. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H. Managing oral anticoagulant therapy. Chest 2008;119:22S-38S.
 22. David Keeling¹, Trevor Baglin², Campbell Tait³, Henry Watson⁴, David Perry², Caroline Baglin², Steve Kitchen⁵ and MichaelMakris⁵ British Committee for Standards in

Haematology. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth Edition. British Journal of Haematology .1365-2141.2011

23. Arribas I. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Academia de Farmacia Reino de Aragón. 2010.Pag. 18

24. PuneetKakar, Deirdre Lane, Bleeding Risk Stratification Models in Deciding on Anticoagulation in Patients With Atrial Fibrillation. American College of Chest Physicians.Volumen130 No.5. 2006 .

25. Lip, GY, Kamath, S, Jafri, M, et al Ethnic differences in patient perceptions of atrial fibrillation and anticoagulation therapy: the West Birmingham atrial fibrillation project. Stroke 2002;33,238-242

26. Goodman y gidman. Bases farmacológicas de la terapéutica. Capitulo III. Novena edición.

27. Quesada Vargas O. Actualización en geriatría ACP 2008. Actualización medica periódica. 2009;92(1),4.

28. Buitrago y Cols. Nuevos anticoagulantes orales en fibrilación auricular no valvular. RevColombCardiol 2012; 19(4): 184-191)

29. Prieto, Sebastián et al . Terapia anticoagulante en fibrilación auricular. Medicina (B. Aires), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, v. 71, n. 3, jun. 2011

30. López J,. QF MSc ,Vacca G. QF MSc .Propuesta para la implementación y desarrollo de programas de seguimiento fármaco terapéutico a personas con patologías crónicas. Material no publicado.

31. Girón N, Rodríguez de B. M. y D=Alessio R. 5.1 Guía para el desarrollo deservicios farmacéuticos hospitalarios: Selección y formulario de medicamentos terapéuticos.Serie deMedicamentos Esenciales y Tecnología. Washington, D.C.; OPS: 1997.

32. Santos B, Perez I. Dispensación de medicamentos de especial control. Farmacia Hospitalaria.2006, 416

33. Trivi M. Revista argentina de cardiología / vol 74 nº 1 / enero-febrero 2006. Revista en línea. En: <http://www.scielo.org.ar/pdf/rac/v74n1/v74n1a10.pdf>

-
34. Witt, d. M., delate, t., clark, n. P., martell, c., tran, t., crowther, m. A. Et al. (2010). Twelve-month outcomes and predictors of very stable inr control in prevalent warfarin users. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 8(4), 744-749.
35. Sistema de Salud de Aragon. Manual de formación de los profesionales de atención primaria. Anexo II. 2009. Pag 16.
36. Alania E, Vazquez E, et al. Tiempo en rango terapeutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarinicos en la práctica clínica diaria. *Cardiocre*. 2012. 239
37. Fang MC, Go AS, Hylek EM, Chang Y, Henault LE, Jensvold NG, Singer DE. Age and the risk of warfarin-associated hemorrhage: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Aug; 54(8):1231-
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3534958/>
38. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin *versus* aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study. *Lancet* 1994;343:687-91.
39. Freixa R, et al. Factores responsables de anticoagulación excesiva en cardiopatas ambulatorios. *RevEspCardiol* 2003;56(1):65-72
40. Quintero-Gonzalez. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Investigación Clínica* 51(2): 2): 269 - 287, 2010.
41. Hirschl, M., U. Pluschnig, M. Kundi, and R. Katzenschlager. 2003. Oral anticoagulation in older patients with vascular or cardiovascular diseases. Aged over 70 years: same risk? Same benefit? *IntAngiol*. 2003 Dec;22(4):370-5
42. Prevencion secundaria en el tratamiento anticoagulante oral
http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/101_GPC_TxanticWarfarina/anticoagulante_evr_cenetec.pdf
43. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. Sixth ACCP. Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119 (1) (suppl): 8S- 21S.
44. Peña P. Guía de manejo en anticoagulación oral con Warfarina. Organización Sanitas Internacional. Clínica Universitaria Colombia. 2010.
45. Quintero –González. Cincuenta años de uso clínico de la warfarina. *Investigación Clínica* 51(2): 2010

-
46. Medicines adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. Clinical guideline 76. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
47. Esmerio et al Anticoagulante oral implicaciones para control adecuado Arq Bras Cardiol 2009; 93(5) : 538-542
48. Syed S. Hasan, y cols. Factors Affecting Warfarin-Related Knowledge and INR Control of Patients Attending Physician- and Pharmacist-Managed Anticoagulation Clinics Journal of Pharmacy Practice October 1, 2011 24:485-493
49. Gracia P, el paciente anticoagulado en atención primaria y su adherencia al tratamiento. TAZ-TFG-2013-112
50. Adherence and variability in warfarin dose requirements: assessment in a prospective cohort. Jorgensen AL, Hughes DA, Hanson A, van Eker D, Toh CH, Pirmohamed M, Williamson PR. Pharmacogenomics. 2013 Jan;14(2):151-63.
51. Development of a conceptual model of adherence to oral anticoagulants to reduce risk of stroke in patients with atrial fibrillation. Brown TM, Siu K, Walker D, Pladevall-Vila M, Sander S, Mordin M. J Manag Care Pharm. 2012 Jun;18(5):351-62
52. Randomized trial of lottery-based incentives to improve warfarin adherence. Kimmel SE, Troxel AB, Loewenstein G, Brensinger CM, Jaskowiak J, Doshi JA, Laskin M, Volpp K. Am Heart J. 2012 Aug;164(2):268-74
53. One-Year Adherence to Warfarin Treatment for Venous Thromboembolism in High-Risk Patients and Its Association with Long-term Risk of Recurrent Events. Chen SY, Wu N, Gulseth M, Lamori J, Bookhart BK, Boulanger L, Fields L, Schein J. J Manag Care Pharm. 2013 May;19(4):291-301
54. The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong W. J Manag Care Pharm. 2013 May;19(4):302-16.
55. Montes et al. Genetic predisposition to bleeding during treatment oral anticoagulant treatment. An. Sist. Sanit. Navar. 2008, Vol. 31, Nº 3, septiembre-diciembre.

-
56. FDA News. FDA Approves Updated Warfarin (Coumadin®) Prescribing Information. New Genetic Information May Help Providers Improve Initial Dosing Estimates of the Anticoagulant for Individual Patients. August 16, 2007.
57. Carlos Isaza, Leonardo Beltrán, Henao Julieta, Gloria Porras, Pinzón Alfredo Vallejos Álvaro et al. FACTORES Genéticos y Ambientales Asociados con la Respuesta a warfarina es Pacientes colombianos. *Biomédica* [revista en la Internet]. 2010 Sep [citado 2013 Mayo 12]; 30 (3): 410-420.
58. Wittkowsky AK. Generic warfarin: implications for patient care. *Pharmacotherapy* 1997;17:640–3. 6.
59. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W; Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):386-93.
60. Trezzo J, Weisburg. Estudio de utilización de medicamentos: experiencia en un centro de salud en Villa Gobernador Gálvez, Santa Fe (Argentina). *Archivos de medicina familiar*. 2007. Vol.9 (4) 159-163
61. Alvarez Luna F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farmacoter* 2004; 2(3): 129-136.
62. Figueiras 2000. Citado por gonzalez L, y cols. Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. *Cuadernos Economicos de I.C.E.* 2003.(63):162
63. Zhang K, Young C. Administrative claims analysis of the relationship between warfarin use and risk 2006; 12(8):640-48
64. Gurwitz JH, Goldberg RJ, Holden A, Knapic N, Ansell J. Age-related risks of long-term oral anticoagulant therapy. *Arch Intern Med*. 1988 Aug;148(8):1733-6.
65. SG Johnson, K Rogers, T Delate, Marcos Witt. Kaiser Outcomes associated with combined antiplatelet and anticoagulant therapy. *Permanente Colorado Región, Servicios de Farmacia Clínica*. Aurora. 2008 Apr; 133 (4) :948-54.
66. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA*. 1998 Mar 4;279(9):657-62.

-
67. Santibañez C, Lana F y cols. Tratamiento anticoagulante oral: creencias, actitudes y cumplimiento, en el Hospital Regional de TemucoHospital Regional de Temuco, Unidad Cardiológica,Universidad de La Frontera, Chile.2003. en:<http://www.fac.org.ar/tcvc/llave/tl061/tl061.htm>.
68. Urrutia A. Tratamiento anticoagulante oral, situación actual. *Emergencias* 2002;14:S48-S58
69. DM Acicoyaa, PP Pérezb, JAM García- Prevención de la enfermedad tromboembólica en pacientes con fibrilación auricular crónica en atención primaria.*Med Clin (Barc)*, 2004 - elsevier.es
70. EM Hylek, S Regan, - Clinical predictors of prolonged delay in return of the international normalized ratio to within the therapeutic range after excessive anticoagulation with warfarin *Am Coll Physicians*.AS 2001
71. Martín Ruiz-Ortiza, Elías Romo-Peñasa Un protocolo prospectivo permite incrementar la utilización de anticoagulación oral en pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular.*RevEspCardiol*. 2003;56:971-7
72. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev*. 1999;57(9 Pt 1):288-296.
73. Sconce E, Khan T, Mason J, et al. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost*. 2005 May;93(5):872-5.
74. Drug interaction cheker. www.drugs.com/drug_interactions.php
75. Liniado y cols. Características clínicas, ecocardiográficas y de tratamiento administrado en pacientes con FA crónica según sexo. *Revista Argentina de Cardiología*. 2003;71(5)334-337
76. Ávila ChristianeWahast, AlitiGraziellaBadin, FeijóMariaKarolina Ferreira, Eneida RejaneRabelo. Adherencia farmacológica a anticoagulantes orales y los factores que influyen en la estabilidad razón normalizada internacional. *Rev. Latino-Am.Enfermería [revista en la Internet]*. 2011 Feb [citado 2012 jul 22]; 19 (1): 18-25. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692011000100004&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692011000100004>.

-
77. J. Camm, P. Kirchhof, G. Lip, et al. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). *Rev EspCardiol*. 2010;63(12):e1-e83
78. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864–70
79. Van de Meer FJM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Assessment of a bleeding risk index in two cohorts of patients treated with oral anticoagulants. *ThrombHaemost* 1996.
80. Steffensen FH, Kristensen K, Ejlersen E, Dahlerup JF, Sorensen HT. Major haemorrhagic complications during oral anticoagulant therapy in a Danish population-based cohort. *J Intern Med* 1997.
81. Douketis JD, Berger PB, Dunn AS, Jaffer AK, Spyropoulos AC, Becker RC, Ansell J. The perioperative management of antithrombotic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008 Jun;133(6 Suppl):299S- 339S.
82. Fihn SD, McDonell M, Martin D, Henikoff J, Vermes D, Kent D, et al. Risk factors for complications of chronic anticoagulation: a multicenter study. *Ann Intern Med* 1993.
83. Fihn SD, Callhan CM, Martin DC, McDonnell MB, Henikoff JG, White RH. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:
84. Departamento Nacional de Estadísticas .DANE 2010.
85. G. L. B. Costa et al. Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic INR range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study. *Age and Ageing* 2011; 40: 375–381
86. Long AL, Bendz L, Horvath MM, Cozart H, Eckstrand J. Characteristics of ambulatory anticoagulant adverse drug events: a descriptive study .*Thromb J*. 2010; 18;8:5.

-
87. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, Radford MJ. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) *Am Heart J.* 2006;151:713–719.
88. Martí P, et al. Evaluación de un programa de seguimiento de pacientes ancianos institucionalizados en tratamiento con anticoagulantes oral. *FarmHosp.* 2007;31:120-
89. Freixa R, et al. Identificación de factores responsables de anticoagulación al excesiva en pacientes ambulatorios con cardiopatía. *Rev EspCardiol.* 2003;56:65-72.
90. Shimabukuro TT, Kramer J, Mcguire M. Development and implementation of a nurse-managed anticoagulation program. *J Health Qual.* 2004;26(1):4-13.
91. Khan TI, Kamali F, Kesteven P, Avery P, Wynne H. The value of education and self-monitoring in the management of warfarin therapy in older patients with unstable control of anticoagulation. *Br J Haematol.* 2004;126(4):557-64.
92. Gustavo Lamego de Barros Costa, RosanaMoraisLamego, Enrico A. Colosimo, ReginaldoAparecidoValacio, Maria da Consolação Vieira MoreiralIdentifying Potential Predictors of High-Quality Oral Anticoagulation Assessed by Time in Therapeutic International Normalized Ratio Range: A Prospective, Long-Term, Single-Center, Observational Study *Clinical Therapeutics*, Volume 34, Issue 7, Pages 1511-1520
93. Ibit [72].
94. Pantaleón Bernal Olga, Salazar SotolongoYudaisi, Triana Mantilla María Eugenia, Aldama Figueroa Alfredo, Garrido Reyes María Josefa, Alonso Ríos Mireya. Introducción del control terapéutico en el seguimiento de pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Rev Cubana InvestBioméd* [revista en la Internet]. 2009 Mar [citado 2012 feb 22] ; 28(1): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000100004&lng=es.C.e. builes y cols. *ActAMedcoloMb* Vol. 35 Nº 4 ~ 2010, <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v35n4/v35n4a03.pdf>
95. Barrios Costa. Y cols. Quality of management of oral anticoagulation as assessed by time in therapeutic INR range in elderly and younger patients with low mean years of formal education: a prospective cohort study *Age Ageing* (2011) 40 (3): 375-381. <http://ageing.oxfordjournals.org/content/40/3/375.long>

-
96. Murray Nigel P, Meroni L Esther, Cárdenas S M^a Mercedes, Cea V Pamela. La edad como factor determinante en la decisión para utilizar la terapia de anticoagulación oral: una auditoria de gestión clínica. *RevChilCardiol* [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2012 Ago 12] ; 28(4): 363-368. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602009000300004&lng=es.
97. Oscanoa, Teodoro. Interacción medicamentosa en Geriatría. *An. Fac. med.*, jun. 2004, vol.65, no.2, p.119-126.
98. Ávila ChristianeWahast, AlitiGraziellaBadin, FeijóMariaKarolina Ferreira, Rabelo Eneida Rejane. Adhesión farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* .2011 ; 19(1): 18-25.
99. Holbrook A, Pereira JA, Labiris R, Mcdonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Arch Intern Med*. 2005; 165:1095-106.
100. Esmerio FG, Souza EM, Leiria TL, Lunelli R, Moraes MA. Uso crônico de anticoagulante oral: implicações para o controle de níveisadequados. *Arq. Bras. Cardiol*. 2009;93(5):549-54.
101. Al-Mohammad A, Mant J, Laramée P, Swain S, Chronic Heart Failure Guideline Development Group. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2010; 341:c4130.
102. Soheir S Adam, MD, Jennifer R McDuffie, Comparative Effectiveness of Warfarin and Newer Oral Anticoagulants for the Long-Term Prevention and Treatment of Arterial and Venous Thromboembolism. Evidence-based Synthesis Program. *MD Ann Intern Med*. Published online August 28, 2012
103. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, Ciavarella N, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348:423–428
104. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689–2696.

105. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E, Witt DM, Ageno W; Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors (WARPED) Consortium. Brand Name versus Generic Warfarin: A Systematic Review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):386-93.

106. Francesco Dentali, M.D.; Marco P. Donadini, M.D.; Nathan Clark, Pharm.D.; Mark A. Crowther, M.D.; David Garcia, M.D.; Elaine Hylek, M.D.; Dan M. Witt, Pharm.D.; Walter Ageno, M.D. Posted: 04/15/2011; *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):386-393.

107. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin k antagonist: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2004;126Suppl: 204S-33S.

108. Sconce E, Avery P, Wynne H, Kamali F. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to Warfarin. *Blood*. 2007;109(6):2419-22.

109. Assis MC, Rabelo ER, Ávila CW, Polanczyk CA, Rohde EL. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 2009;120:1115-22.

110. Montes R., Nantes O., Molina E., Zozaya J., Hermida J.. Predisposición genética al sangrado durante el tratamiento con anticoagulantes orales. *Anales Sis San Navarra [revista en la Internet]*. 2008 Dic [citado 2012 Nov 05] ; 31(3): 247-257. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000500005&lng=es.

111. Montes D, et al. Predisposición genética al sangrado durante el tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra, Norteamérica*, 31, ene. 2009. Disponible en: <<http://arsenopirita.boumort.cesca.cat/index.php/ASSN/article/view/5201>>. Fecha de acceso: 05 nov. 2012.

112. Ozer M, Y Demirci, Hizel C, S Sarikaya, Karaltı I, Kaspar C, Alpan S, E. Genç Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012 Oct 13. doi: 10.1111/bcpt.12024. [Epub ahead of print] PMID:23061746

113. Low et al. IVIMA 2005. Reporte de fallas terapéuticas en el programa de farmacovigilancia. OSI. Comité de Farmacovigilancia Organización Sanitas Internacional

A. Anexo 1: Consentimiento Informado

**FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES
ANTICOAGULADOS CON WARFARINA. BOGOTÁ.**

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ identificado con CC _____ he sido informado (a) en forma completa sobre el estudio "Factores que modifican la respuesta terapéutica en pacientes anticoagulados con warfarina", realizado por la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia en el Departamento de Farmacia en la ciudad de Bogotá D.C. Los datos obtenidos por dicha investigación serán manejados de forma anónima y confidencial según se me ha explicado.

He elegido de forma libre, participar en dicho estudio y permito que se amplíen algunos datos del mismo por medio de contacto telefónico o personal. Entiendo que la participación se hará de forma voluntaria y podré retirarme cuando yo lo decida, sin que ello conlleve alguna sanción para mí.

En el estudio en mención, no se realizará algún tipo de experimento y la información obtenida, se utilizará con fines meramente científicos y de beneficio a la comunidad de pacientes que consumen warfarina.

Se han atendido mis preguntas y si presento dudas adicionales puedo contactar a la investigadora principal Maria Zoraida Rojas Marin al teléfono 3163938046 o al correo electrónico rojasmariiaz@gmail.com

Firma del participante en el estudio
CC CC

Firma del investigador

B. Anexo 2: Instrumento Recolección de Información contenido

ANEXO 2
FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA EN PACIENTES ANTICOAGULADOS CON WARFARINA. BOGOTÁ 2011

Nombre	Edad	Sexo F _____ M _____	HC	Fecha: Escolaridad:	
Tels:		EPS:			
Familiar Responsable:		Tels:			
Diagnóstico principal					
Medicamentos que consume actualmente *1		Otros diagnósticos *2			
Tiempo que consume Warfarina:		Ultimo Reporte de INR			
Factor seguridad social (Suministro, disponibilidad, dispensación)				SI	NO
Necesita interponer tutela para que le entregaran el medicamento					
El medicamento esta disponible en la farmacia					
Presenta alguna dificultades para acceder al medicamento de forma completa y oportuna que le indico el medico desde la consulta pasada Cual					
PACIENTE USO DEL MEDICAMENTO					
Adherencia				SI	NO
Tiene alguna RAM que lo desmotiva para tomar el medicamento					
Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos					
Algún evento de su vida diaria interfiere con la toma de dosis (olvido)					
Está cansado de tomar medicamentos					
Se le olvida o se le dificulta cumplir con los horarios					
Desconoce las consecuencias del abandono de la farmacoterapia					
Otras causas para no consumir sus medicamentos					
RAM – FALLO TERAPÉUTICO *3					
Ha presentado algún tipo de sangrado					
Epiptasis					
Melenas					
Sangrado encías					
Sangrado mayor					
Desde la ultima consulta le han diagnosticado trombos					
Almacenamiento					
Guarda y/o transporta de una manera no adecuada sus medicamentos					
FARMACOLÓGICAS					
Situación patológica que modifique la farmacocinética					
Consumo algún producto Natural *4 cual					
Existe alguna interacción con Hábitos Dietarios *5					
Existe alguna interacción entre los medicamentos consumidos					
Recientemente cambio la marca comercial del medicamento (bioidisponibilidad) Que marca utiliza					

Responsable registro:

