



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TEMA:

**Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del
Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31
de Octubre del 2016.**

AUTOR:

Chávez Cruz, Daniel Manuel

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
Médico**

TUTOR:

Dr. Diego Vásquez Cedeño

Guayaquil, Ecuador

15 De Septiembre del 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Chávez Cruz, Daniel Manuel**, como requerimiento para la obtención del Título de MÉDICO.

TUTOR

f. _____

Vásquez Cedeño Diego Antonio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dr. Aguirre Martínez, Juan Luis

Guayaquil, a los 15 días del mes de Septiembre del año 2017



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Chávez Cruz, Daniel Manuel**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, **Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016** previo a la obtención del título de **Médico**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, a los 15 días del mes de Septiembre del año 2017

EL AUTOR

f. _____

Chávez Cruz, Daniel Manuel



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

AUTORIZACIÓN

Yo, **Chávez Cruz, Daniel Manuel**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 15 días del mes de Septiembre del año 2017

EL AUTOR

f. _____

Chávez Cruz, Daniel Manuel



**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA**

TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN

f. _____

Dr. Vásquez Cedeño Diego Antonio

f. _____

Dr. Aguiar Pérez Brumell Omar

INDICE

RESUMEN.....	VII
ABSTRACT	VIII
CAPITULO I.....	1
1. INTRODUCCIÓN	1
2. JUSTIFICACION	3
3. OBJETIVOS.....	4
4. HIPOTESIS.....	4
CAPITULO II.....	5
1. MARCO TEORICO	5
1.1 Fisiología de la hemostasia	5
1.2 Hemostasia Primaria.....	6
1.3 Hemostasia Secundaria	7
1.4 Factores de la coagulación	7
1.5 Factores Dependientes de la Vitamina K	8
1.6 Vía Extrínseca.....	9
1.7 Vía Intrínseca.....	11
1.8 Vía Común	11
1.9 Valoración de la vía extrínseca	12
1.10 Terapia de Anticoagulación Oral con warfarina.....	16
CAPITULO III.....	20
1. Pacientes, Materiales y Métodos.....	20
2. Operacionalización de Variables:	22
3. Aspectos Bioéticos.....	22
CAPITULO IV	23
1. RESULTADOS:.....	23
2. Discusión:	27

CAPITULO V	32
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	33
ANEXOS	34
Tabla 1.- Requerimientos de vitamina K.....	34
Tabla 2.- División de la muestra por género	34
Tabla 3.- Medidas de Tendencia de la Muestra.....	34
Tabla 4.- Frecuencia de comorbilidades halladas en la muestra	35
Tabla 5.- Frecuencia de diagnósticos cardiológicos demandantes de anti coagulación oral con warfarina.....	35
Tabla 6.- Frecuencia de pacientes dentro, y fuera de rango terapéutico (sub terapéutico y supra terapéutico)	36
Tabla 7.- Relación INR-TFG.....	36
Tabla 8.- Relación INR del paciente con su diagnóstico cardiológico de base. ...	37
Tabla 9.- Rangos del INR de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, según tipo de fibrilación auricular, valvular y no valvular.	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

RESUMEN

En la actualidad existen varias condiciones patológicas que demandan anticoagulación durante su tratamiento y prevención de complicaciones a larga data: cardiológicas, hematológicas, neurológicas entre otras. La warfarina es el fármaco anticoagulante oral arquetipo para dicha función. Este fármaco actúa sobre la coagulación al inhibir los factores de la coagulación dependientes de la vitamina k.

Dependiendo de la patología y el estado del paciente se ha estimado el grado de anticoagulación necesario en el paciente para evitar eventos tanto isquémicos como hemorrágicos. Se estima que el rango terapéutico adecuado para valorar es el International Normalized Ratio (INR) cuyo rango es 2 – 3 en la mayoría de las condiciones.

Existe un gran riesgo de efectos no deseados en pacientes bajo tratamiento continuo con warfarina, debido a la variabilidad de respuesta de los pacientes a la droga. Por lo tanto, no es raro encontrar pacientes con controles inadecuados.

Resulta necesario tener en cuenta aspectos que tienen relación directa con el metabolismo del fármaco modificando la respuesta del paciente como lo son: patología preexistente, comorbilidades, fármacos, dieta, ingesta de alcohol, entre otras.

En este trabajo recoge una muestra en donde se evidenciará la efectividad anticoagulante de la warfarina, las principales patologías que requieren anticoagulación con warfarina, la prevalencia de comorbilidades.

Palabras Clave:

Warfarina, anti coagulación, INR, rangos terapéuticos.

ABSTRACT

At present moment there are several pathological conditions that demand anticoagulation during its treatment and prevention of long-term complications: cardiological, hematological, and neurological, among others. Warfarin is the oral anticoagulant drug archetype for this function. This drug acts on coagulation by inhibiting vitamin K-dependent coagulation factors.

Depending on the pathology and the patient's condition, it has been estimated the degree of anticoagulation required in the patient to avoid both ischemic and hemorrhagic events. In most conditions, it is estimated that the appropriate therapeutic range to assess is the International Normalized Ratio (INR) is 2-3.

There is a high risk of undesirable effects in patients undergoing continuous warfarin therapy because of the variability of patients' response to the drug. Therefore, it is not uncommon to find patients with inadequate controls.

It is necessary to consider aspects that are directly related to the metabolism of the drug, modifying the patient's response such as: pre-existing pathology, comorbidities, drugs, diet, alcohol intake, among others.

In this paper, we present a sample that demonstrates the anticoagulant effectiveness of warfarin, the main pathologies requiring anticoagulation with warfarin and the prevalence of comorbidities.

Key Words:

Warfarin, anti-coagulated, INR, therapeutic rang

CAPITULO I

1. INTRODUCCIÓN

Existe una serie de condiciones patológicas que demandan terapia anticoagulante como tratamiento y de forma profiláctica para evitar posibles complicaciones. Los avances en la ciencia han permitido mejorar la esperanza de vida de pacientes cardiovasculares y que sufren eventos trombo embolicas. Existen pacientes en diferentes grupos de riesgo que demandan terapia anticoagulante de forma preventiva para disminuir la incidencia de estas patologías.

En la actualidad, se han desarrollado nuevos anticoagulantes debido a los efectos indeseables con la warfarina, surge la hipótesis de evidenciar o magnificar en una muestra los rangos terapéuticos y aquellos que no lo están, por lo tanto presentan probabilidades de complicaciones. Actualmente se dispone de una amplia experiencia sobre las consecuencias médicas y sociales que implica este tratamiento junto a sus posibles complicaciones, habiendo generado una visión más adecuada del paciente anti coagulado. En nuestro medio no se tiene una evaluación de uso del fármaco cuestionado, por lo que intentaremos develar nuestra realidad.

Un importante avance en tecnologías y procedimientos terapéuticos han incrementado la esperanza de vida de los pacientes que sufren eventos isquémicos, trombo embolico. Mientras que a nivel farmacológico pese a las innovaciones de nuevas drogas, no hay cambios y se mantiene a la warfarina como el fármaco anti coagulante oral prototipo para dicha función.

En la práctica clínica resulta frecuente encontrar pacientes bajo terapia anticoagulante con warfarina, pese a que no se conoce una cifra del número de pacientes en uso del fármaco, la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y trombo embolicas en nuestra población demandan mayor conocimiento acerca del control en la terapéutica con esta droga.

El tratamiento anticoagulante oral (ACO) se encuentra ampliamente difundido en la población para la profilaxis de la enfermedad trombo embólica venosa (ETV) ⁽¹⁾ y para la prevención del ictus ⁽²⁾. La profilaxis de ictus en fibrilación auricular (FA) es la indicación más frecuente y su incidencia es creciente debido al envejecimiento de la población ⁽³⁾.

Hace poco más de cinco décadas que se viene empleando antagonistas de la vitamina K, como la warfarina para terapia anticoagulante oral. Pese a la vasta experiencia que hay con esta droga, resulta difícil controlar la terapéutica con la misma.

Tiene una ventana terapéutica estrecha, por debajo de la cual desaparece la prevención de embolia, mientras que por encima aumenta el riesgo de hemorragia. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas conllevan que la dosis necesaria deba establecerse para cada individuo y que además sea variable en el tiempo, a lo que se suman sus múltiples interacciones. Como consecuencia, el tratamiento va asociado, indefectiblemente, a controles analíticos de rango (INR), cuando menos mensuales.

Resulta necesario tener en cuenta aspectos que tienen relación directa con el metabolismo del fármaco modificando la respuesta del paciente como lo son: patología preexistente, comorbilidades, fármacos, dieta, ingesta de alcohol, entre otras.

El presente estudio pretende, evidenciar el grupo de pacientes en uso de warfarina con mediciones de INR y demostrar la magnitud que se encuentran dentro de rango terapéutico, como fuera de éste. Lo cual ayudará a identificar a los pacientes con anticoagulación excesiva o sub terapéutica, constatando la efectividad anticoagulante como tal; del mismo modo se pretende brindar recomendaciones como el uso de otros fármacos para disminuir complicaciones hemorrágicas.

2. JUSTIFICACION

Las indicaciones para el uso de la warfarina como agente anticoagulante se han ampliado en los últimos años, a medida que son detectadas nuevas situaciones clínicas que predisponen a sufrir eventos trombóticos y-o embólicos. Debido a sus características especiales, tales como: dosis muy variable en cada individuo, estrecho margen entre la dosis adecuada y la inadecuada, interacciones con múltiples fármacos, interferencia de su efecto por el alto consumo de vitamina K en la dieta y la posibilidad de que aparezcan complicaciones hemorrágicas o recurrencia de la trombosis, el empleo de este medicamento requiere un estricto control de su dosificación y una continua vigilancia, tanto desde el punto de vista clínico como de laboratorio (4).

Debido a la respuesta variable del paciente a la terapéutica anticoagulante con warfarina resulta indispensable identificar los pacientes con riesgo de presentar hemorragias como también eventos isquémicos. El seguimiento y control de la anticoagulación se realiza mediante medición periódica del INR, comprendiendo un rango terapéutico establecido que fluctúa entre 2 a 3; dependiendo de la condición patológica que predisponga al paciente a recibir anticoagulación oral con warfarina (5).

Muchas décadas han transcurrido desde que fue aprobado el uso clínico de la warfarina como anticoagulante y permanece aún como la droga de elección, en la mayoría de las situaciones que requieran este tipo de terapia a largo plazo, a pesar de sus múltiples desventajas. La experiencia acumulada durante estas décadas ha permitido conocer la optimización de la terapia anticoagulante (4).

A pesar de las complicaciones asociadas al uso de la warfarina y de que incluso llegue a ser llamada “un arma de doble filo” por estar entre los fármacos que mayores efectos adversos ocasionan, su prescripción sigue siendo elevada, tanto para pacientes hospitalizados como ambulatorios (6).

Es por esto que la terapia anticoagulante representa un desafío para los médicos en la práctica clínica a diario, pudiendo llegar a ser nefastos los efectos adversos de un mal manejo anticoagulante.

Por lo que se plantea un estudio que evidencie el grupo de pacientes dentro de rango terapéutico como fuera del mismo, basado en su INR. Con lo cual se busca un mejor ajuste de la terapia anticoagulante en los pacientes del HTMC.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General:

Valorar la efectividad anticoagulante de la warfarina, basado en el INR.

3.2 Objetivos Específicos:

Magnificar la presencia de pacientes mediante INR fuera del rango terapéutico.

Evidenciar el grupo de pacientes con INR dentro del rango terapéutico.

Identificar las principales patologías que requieren terapia anticoagulante en nuestro medio.

Constatar la eficiencia del tratamiento anticoagulante con warfarina según diagnóstico cardiológico de base.

4. HIPOTESIS

Existe un mayor grupo de pacientes fuera de los rangos terapéuticos que dentro de los mismos.

CAPITULO II

1. MARCO TEORICO

1.1 Fisiología de la hemostasia

El término hemostasia hace referencia a la prevención de la pérdida de sangre. La cual se da mediante una serie de eventos secuenciales que incluyen: 1) el espasmo vascular 2) la formación del tapón plaquetario 3) la formación del coagulo sanguíneo como resultado de la coagulación sanguínea y 4) la proliferación final de tejido fibroso (7).

Un balance entre los agentes pro coagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticos es necesario para prevenir el sangrado descontrolado o la formación descomunal de coágulos.

El mecanismo fisiológico de la hemostasia puede ser dividido en las siguientes fases:

I. Hemostasia Primaria:

- a) Vasoconstricción Localizada
- b) Formación de Trombo plaquetario

II. Hemostasia Secundaria:

- a) Formación de Fibrina a través de la cascada de coagulación sanguínea:

- Vía Intrínseca
- Vía Extrínseca
- Vía Común

III. Fibrinólisis

1.2 Hemostasia Primaria

Es el proceso mediante el cual se da la elaboración del tapón plaquetario, que inicia ante una lesión vascular. Interactuando el endotelio vascular con las plaquetas. Durante este proceso se da una serie de mecanismos hemostáticos, los cuales se ordenan de la siguiente manera: 1) adhesión 2) activación y secreción y 3) agregación (8).

Al activarse las plaquetas, estas cambian su morfología y adoptan una forma esférica con pseudópodos. Al mismo tiempo que ocurre secreción plaquetaria (liberación de gránulos de adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, tromboxano A2, factor V, fibrinógeno) (9)

Algunas de las cuales son consideradas agonistas, aceleran la formación del coágulo plaquetario y la reparación tisular (epinefrina, trombina, adenosín trifosfato, colágeno, tromboxano A2).

Además, la membrana plaquetaria activada tiene otros fosfolípidos, ligandos para los factores Va, VIIIa, IXa y Xa. Acelera y localiza la activación del factor II y X en el sitio de la lesión vascular, y protege al factor Xa de la inhibición por AT III. (10) (Figura 1)

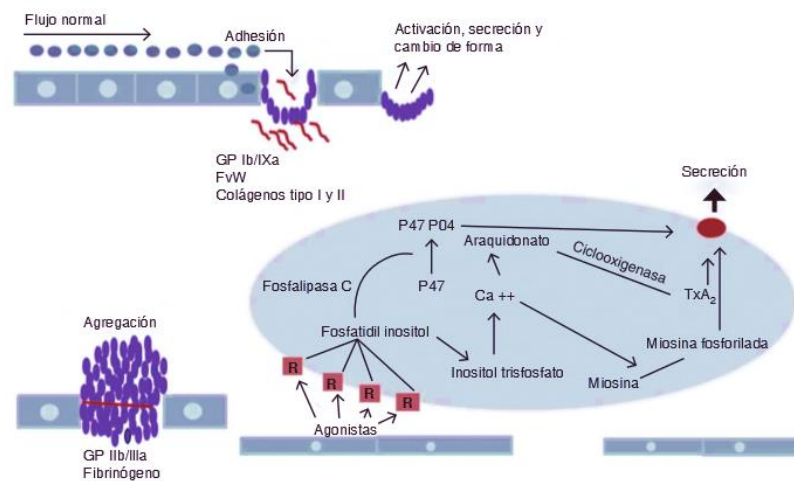


Figura 1. Fases de la respuesta plaquetaria posterior a la lesión vascular. La adhesión plaquetaria al subendotelio depende del colágeno, factor de von Willebrand (FvW) y GPIb/IXa. La agregación depende de la GPIIb/IIIa y el fibrinógeno es el puente. La enzima ciclooxygenasa convierte al araquidonato en tromboxano A2 (TxA2) un agente agonista y vasoconstrictor.

1.3 Hemostasia Secundaria

La hemostasia secundaria percibe la activación del sistema de coagulación y de acuerdo con el modelo celular se divide en tres períodos: iniciación, amplificación y propagación.

La hemostasia secundaria es el proceso mediante el cual, proteínas circulantes en el torrente sanguíneo se relacionan de forma secuencial que termina con la formación de una red de fibrina, proteína que le da estabilidad al tapón hemostático primario.

La fibrina es una proteína que forma una red temporal a la redonda del coagulo primario, integrando una barrera que evita el escape de sangre por el lugar de la lesión. Esto hasta que se dé comienzo al proceso definitivo de regeneración tisular y vascular.

Esta serie de reacciones se caracteriza por conversión de proteínas insolubles e inactivas del plasma en enzimas activas que ejercen función sobre factores subsiguientes en la cascada de la coagulación.

El proceso hemostático inicia al producirse lesión vascular. El sistema de hemostasia sanguínea es un proceso mesurado. El inicio del proceso de coagulación se limita al sitio de lesión, superficie necesaria para el inicio del proceso, conferida por el sub endotelio evita que la coagulación se produzca en todo el sistema vascular. Además los factores de coagulación están sujetos a la regulación de inhibidores y activadores específicos, los cuales actúan entre sí. ⁽¹¹⁾

1.4 Factores de la coagulación

Son proteínas circulantes en el torrente sanguíneo que se encuentran inactivas. La mayoría de estas son sintetizadas a nivel hepático, a nivel de endotelio vascular y plaquetario. Existen unos factores que dependen de la vitamina k como lo son: los factores II, VII, IX, X y las proteínas C, S, y Z; lo que significa que en su estructura requieren moléculas de vitamina K.

Los factores de la coagulación se denominan con nomenclatura del I al XII, que va en orden de descubrimiento más no de activación secuencial. Se utiliza la nomenclatura "a" para hacer referencia de la activación del mismo.

Se ha dividido a los factores de la coagulación en grupos de acuerdo a su estructura y su función:

Grupo de la Protamina: Comprende los factores K dependientes (II, VII, IX y X). Para su debida activación resulta necesario iones de calcio y una superficie de fosfolípidos.

Grupo de Contacto: En este grupo se encuentran los factores XI, XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular. Estos actúan sobre la vía intrínseca, y requieren de una carga negativa para su activación.

Grupo del Fibrinógeno: Entiende a los factores I, V, VIII y XIII. Estos factores se denominan consumibles por lo que son utilizados para la formación de fibrina, por lo cual no se encuentran presentes en el suero.

1.5 Factores Dependientes de la Vitamina K

Comprende al grupo de factores de la coagulación que necesitan vitamina K para su funcionamiento. Se puede dividir en dos grupos:

- Grupo Pro coagulante: Factores X, IX, VII, y II.
- Grupo Anti coagulante: Proteína Z, Proteína S, y Proteína C.

Estas Proteínas son principalmente formadas a nivel hepático, por los hepatocitos; para posterior ser secretadas al torrente sanguíneo. Poseen una vida media que varía entre pocas horas a días. Algunos se activan por acción de proteasas, los cuales son rápidamente controlados por inhibidores plasmáticos. La función general de estos factores denominados K dependientes es formar complejos dentro de la vía intrínseca como extrínseca.

La coagulación es descrita por dos vías diferentes: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La vía intrínseca inicia la coagulación, con el daño vascular y la

interacción de superficies cargadas negativamente con tres proteínas plasmáticas: Factor XII, PK y CAPM. La vía extrínseca que consiste de Factor VIIa y Factor Tisular, el último proveniente de origen extrínseco a la circulación sanguínea. Ambas vías de la coagulación podrían activar al Factor X, que junto con el Factor Va convertirían a la protrombina en trombina. Estos conceptos fueron muy importantes; sin embargo, varios grupos han reconocido que los sistemas intrínseco y extrínseco de la coagulación no pueden funcionar de manera independiente uno del otro, ya que todos los factores de coagulación se interrelacionan entre sí; además, como se mencionó previamente, los factores conocidos como contacto y encargados de iniciar la coagulación no tienen función en el sistema de coagulación por los estudios clínicos y es probable que su función sea en el sistema fibrinolítico y en la generación de cininas. Es importante mencionar que no debería hablarse de cascada de coagulación, sino más bien de una serie de cambios bioquímicos y enzimáticos para la formación de trombina y subsecuentemente la formación de un coágulo de fibrina. ^{(12) (13) (14)}

1.6 Vía Extrínseca

Denominada así puesto que fue posible notar desde un primer momento que la iniciación de esta vía requería de factores ajenos a la sangre para ocurrir.

Cuando la sangre entra en contacto con tejidos traumatizados o lesionados, se genera muy rápidamente factor Xa. En este caso la activación de la proenzima X es mediada por un complejo formado por factor VII, Ca²⁺ y factor tisular (antiguamente este complejo factor tisular-fosfolípidos era conocido como tromboplastina).

El factor tisular es una lipoproteína sintetizada a nivel del endotelio de todos los vasos sanguíneos, aunque resultan más abundantes a nivel pulmonar, cerebral y placentario. El factor tisular se encuentra normalmente "retenido" en el interior de las células endoteliales. Y resulta secretado en respuesta a una lesión, o bajo el efecto de algunas citoquinas o mediadores inflamatorios

tales como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF), InterLeucina 1 (IL-1); o por endotoxinas bacterianas.

La vía extrínseca es muy rápida, se efectúa en cuestión de segundos y comprende dos pasos; mientras que la intrínseca invierte varios minutos, una serie de sucesos lo vuelven más prolongado.

El principal rol de la vía del factor tisular es la de generar una "ráfaga de trombina", un proceso por el cual la trombina, -el más importante constituyente de la cascada de coagulación en términos de los papeles en las vías de retroalimentación que desempeña- se libera rápidamente. El factor VII activado (FVIIa) circula en una concentración mucho mayor a la de cualquier otro factor de coagulación activado. El proceso incluye los siguientes pasos: ⁽¹⁵⁾

- Luego de la lesión de un vaso sanguíneo, el FVII presente ya en el torrente sanguíneo, entra en contacto con el factor tisular (FT), formando un complejo activado (FT-FVIIa)
- El complejo FT-FVIIa genera una activación subsecuente sobre el FIX y al FX.
- El mismo FVII resulta activado por la trombina, FXIa, FXII y FXa.
- La activación del FX (FXa) es mediado por el complejo FT-FVIIa, resulta casi inmediatamente inhibida por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).
- El FXa y su cofactor FVa forman el complejo pro-trombinasa, el cual activa a la protrombina convirtiéndola en trombina.
- Luego la trombina activa a los otros componentes de la cascada, incluyendo al FV y FVIII (los cuales forman un complejo con el FIX), y activa y libera al FVIII que se encontraba unido al FvW.
- El FVIIIa es el cofactor del FIXa, y juntos forman el complejo tenasa, que activa al FX; y así se propaga el ciclo.

1.7 Vía Intrínseca

Denominada así puesto que los factores que juegan un rol dentro de esta vía de la coagulación se encuentran dentro de la circulación. Corresponde a los factores XII, XI, IX, VIII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína.

El factor X puede ser activado mediante la vía intrínseca como extrínseca. En una primera instancia resulta activado por el complejo VIIa/Factor Tisular, pero resulta siendo más eficaz el mecanismo IXa/ VIIIa/ Calcio y Fosfolípidos.

La vía intrínseca se dispara al existir exposición a los factores de contacto; XII, XI, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína; y la coalición de los mismos con estructuras vasculares del sub endotelio.

1.8 Vía Común

Tanto la vía extrínseca como la intrínseca producen una serie de reacciones que van a terminar determinando la formación del coagulo de fibrina.

Se caracteriza por tres reacciones:

- a) Activación del factor X, en Xa como respuesta a la vía intrínseca y extrínseca.
 - Extrínseca: Factor VIIa / Factor Tisular/ Calcio
 - Intrínseca: Factor IXa/ Factor VIIIa/ Calcio/ Fosfolípidos
- b) Transformación de la Protrombina en Trombina por el factor Xa y sus cofactores.
 - Factor Xa/ Factor Va/ Fosfolípidos/ Calcio
- c) Ruptura del Fibrinógeno en fibrina por la trombina.

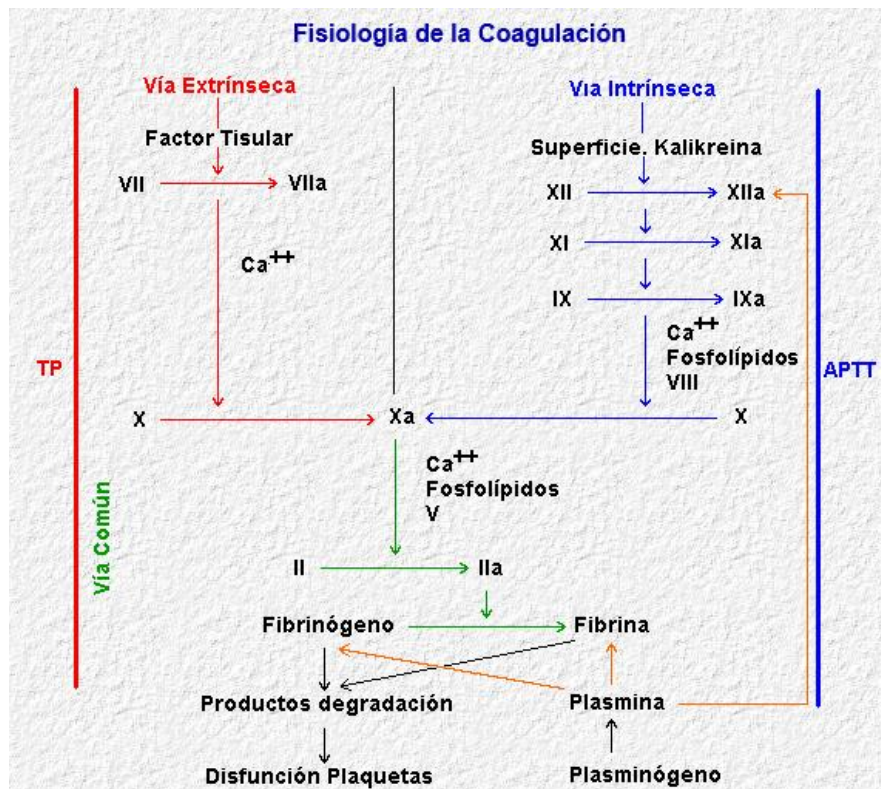


Grafico 1. Fisiología de la Coagulación (16)

1.9 Valoración de la vía extrínseca

Tiempo de Protrombina

El tiempo de protrombina estima la concentración de protrombina a nivel sanguíneo.

El método utilizado para la medición del mismo se realiza añadiendo oxalato a la muestra sanguínea extraída del paciente hasta que no quede protrombina que pueda convertirse en trombina. Posterior se genera una abundancia de iones de calcio y de factor tisular con la sangre oxalatada. El exceso de calcio anula el efecto del oxalato, y el factor tisular activa la conversión de protrombina en trombina mediante la vía intrínseca de la coagulación. (6)

El tiempo requerido para que tenga lugar la coagulación se conoce como tiempo de protrombina, y posee un valor normal de aproximadamente 12 segundos.

Índice Normalizado Internacional (INR)

El INR (International Normalized Ratio) es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina. Principalmente utilizado para el seguimiento de pacientes bajo tratamiento anticoagulante.

El INR fue diseñado para estandarizar resultados. Cada fabricante asigna un valor de ISI (Índice Internacional de Sensibilidad) para el factor tisular que fabrican. Dicho valor ISI indica cómo un lote particular de factor tisular se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. El ISI usualmente fluctúa entre 1 y 2.

El INR se calcula dividiendo el tiempo de protrombina del paciente en segundos entre el tiempo de protrombina de un control normal, elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado.

$$INR = \left(\frac{PT_{Patient}}{PT_{mean-normal}} \right)^{ISI}$$

El intervalo normal para el INR de una persona sana oscila entre 0,9 -1,3. El rango óptimo de INR para la mayoría de las indicaciones de terapia anticoagulante está entre 2-3, en el caso de las prótesis valvulares cardiacas mecánicas el rango es 2,5-3,5. Se estima que con un INR <1,7 el riesgo trombo-embólico aumenta de forma significativa (por falta de efecto anticoagulante) y con un INR >4 el riesgo hemorrágico. (17)

Warfarina

Sustancia sintética, derivada de la dihidroxicumarina.

La warfarina y otros anticoagulantes cumarínicos actúan inhibiendo la síntesis de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K,

entre los que se encuentran los siguientes factores de coagulación: II, VII, IX y X, y las proteínas anticoagulantes S y C.

Farmacocinética: después de una dosis oral, la warfarina se absorbe prácticamente en su totalidad con una concentración plasmática máxima observada en las primeras 4 horas. No hay diferencias apreciables en los volúmenes de distribución después de una dosis única de warfarina por vía oral o intravenosa, siendo este volumen relativamente pequeño (0.14 litros/kg). Sin embargo, la fase de distribución es más larga después de la administración oral. Las concentraciones de warfarina en el plasma fetal son próximas a las de la madre, si bien el fármaco no ha sido detectado en la leche materna, Aproximadamente el 99% del fármaco se une a las proteínas del plasma.

Metabolismo: la eliminación de la warfarina se realiza casi completamente por metabolización por las enzimas microsomales hepáticas (citocromo P-450) originando metabolitos hidroxilados inactivos o reducidos. Estos metabolitos son eliminados preferentemente por la orina. Las isoenzimas del citocromo P-450 implicadas en el metabolismo de la warfarina incluyen las 2C9, 2C19, 2C8, 2C18, 1A2, y 3A4.

Excreción: la semi-vida terminal de la warfarina después de una dosis única es de una semana aproximadamente, si bien la semi-vida efectiva suele ser de una media de 40 horas. Los estudios realizados con el fármaco marcado radioactivamente han demostrado que el 92% de la radioactividad se recupera en la orina, en su mayor parte en forma de metabolitos. ⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾

Interacciones medicamentosas

La acción de la warfarina puede verse potenciada por varios medicamentos y factores, los cuales incluyen antibióticos de amplio espectro (debido a que sobre eliminan la flora intestinal, productora de vitamina K), la fenilbutazona, quinina, hidrato de cloral, los salicilatos (aspirina), alcohol y cualquier forma de lesión hepatocelular o colestasis extrahepática, incluida la congestión pasiva del hígado, la dieta que mantenga el paciente resulta otro factor a

tomar en consideración, el control en lo que confiere a la ingesta de vitamina k en la dieta, si es rica en esta vitamina, su acción disminuye. (20)

Reacciones Adversas

Entre las reacciones adversas potenciales a la warfarina están incluidas las hemorragias en cualquier tejido u órgano. Los signos, síntomas y severidad de los mismos dependen de la localización de la hemorragia. Las complicaciones de la hemorragia pueden incluir parálisis, parestesias, cefaleas, dolor torácico, abdominal o muscular; mareos, jadeos, dificultad para respirar o para tragar, debilidad, hipotensión y shock inexplicable.

El sangrado no siempre se corresponde con el valor de TP/INR.

Otras reacciones adversas poco frecuentes son reacciones de hipersensibilidad, microembolización por colesterol, síndrome de los dedos azules, hepatitis, vasculitis, ictericia y elevación de las enzimas hepáticas, dermatitis, fiebre, urticaria, dolor abdominal, astenia, náusea, vómitos, prurito, alopecia y parestesias. (21)

Vitamina K

La vitamina K es un nutriente necesario. Es importante para la coagulación de la sangre, para el bienestar óseo, y para otras funciones del cuerpo. Bajo terapia anticoagulante como con la warfarina, resulta importante que el paciente mantenga el mismo consumo de vitamina k diario. (22)

(Ver anexo tabla 1.- Requerimiento de vitamina K).

Absorción biotransformación y Excreción

La vitamina K está representada dentro del grupo de las vitaminas liposolubles. La absorción de la misma posterior a su ingesta vía oral dependerá de las características del compuesto que la contenga. Las sales biliares facilitan la absorción.

La filoquinona y la menadiona se absorben por medio de vía linfática, no obstante también, la filoquinona se absorbe mediante un proceso dependiente de energía en la porción proximal del intestino delgado.

Acciones Farmacológicas

La vitamina K es una vitamina liposoluble normalmente sintetizada por la flora intestinal. La Fitomenadiona posee la misma actividad de la vitamina K1, la cual es requerida en la síntesis hepática de los factores de coagulación sanguínea: protrombina (factor II), proconvertina (factor VII), Tromboplastina plasmática o factor Christmas (factor IX) y factor Stuart (factor X), que son esenciales para la coagulación de la sangre.

1.10 Terapia de Anticoagulación Oral con warfarina

Trombo-embolismo venoso

El primer episodio de trombo embolismo venoso profundo (VTE), debe ser manejado con un INR en un rango de 2-3.

La warfarina utilizada para la VTE debe ser introducida junto a anticoagulación parenteral, la que debe continuarse por al menos 5 días y hasta que el INR sea igual o >a 2 por al menos 24hrs.

Se define como TVE recurrente, el episodio de trombo embolismo venoso que ocurre mientras el paciente se encuentre con un INR en rangos terapéuticos. En estos casos está indicado el aumento objetivo del INR a 3.5

Síndrome anti fosfolipídico

Pacientes con diagnóstico de síndrome anti fosfolipídico (SAAF), el objetivo terapéutico debe ser mantener un INR de 2,5 (rango 2-3).

Fibrilación auricular.

Pacientes con diagnóstico de Fibrilación auricular (FA), ameritan anti coagulación oral, para la prevención de cardio- embolismo. La cual puede ser con warfarina, el objetivo de INR debe ser de 2.5 (rango 2-3).

Cardioversión.

Pacientes que se realizarán cardioversión electiva deben ser anti coagulados con warfarina con al menos 3 semanas de anticipación al procedimiento. Se debe mantener la terapia anticoagulante hasta 4 semanas posteriores a la cardioversión con un INR objetivo de 2-5. Para minimizar suspensiones del procedimiento por valores no adecuados se considera el INR objetivo de 3.

Enfermedad valvular cardiaca y prótesis valvulares

Estenosis o regurgitación mitral.

Pacientes con regurgitación o estenosis mitral que presenten fibrilación auricular o antecedente de: embolismo sistémico, trombo auricular izquierdo, o aurícula izquierda grande deben recibir warfarina, y mantener un INR objetivo de 2,5 (2-3).

Válvulas cardiacas protésicas mecánicas.

Las recomendaciones de los INRs objetivos de las válvulas cardiacas mecánicas están descritas en el cuadro 1.

Prótesis	INR objetivo	Objetivo de INR
Trombogenicidad*	Pacientes sin factores de riesgo	Pacientes con factores de riesgo+
Bajo	2.5	3.0
Medio	3.0	3.5
Alto	3.5	3.5

Cuadro 1 Recomendaciones de objetivos de INRs para válvulas mecánicas cardiacas.

Pacientes con factores de riesgo para trombosis: Prótesis en válvula pulmonar, mitral o tricúspide. Fibrilación auricular, Trombo embolismo arterial previo, fracción de eyección del VI <35%, diámetro de aurícula izquierda >50mm, estenosis mitral de cualquier grado.

Se considera bajo índice de trombogenicidad cuando el paciente no posee ningún factor de riesgo. Pacientes que presentan algún factor de riesgo, entran al grupo de pacientes con mediano índice de trombogenicidad. Mientras que los que cumplan con dos o más factores serán considerados pacientes con un alto índice de trombogenicidad.

Válvulas Cardiacas Bioprotésicas.

Pacientes con bioprótesis en posición mitral deben someterse a terapia de anticoagulación oral con warfarina por un mínimo de 3 meses, manteniendo un INR objetivo de 2,5.

Pacientes con válvula bioprotésica y antecedente de embolismo debe al menos tener 3 meses de anticoagulación con warfarina con un INR dentro de rango terapéutico 2-3.

Pacientes con válvula bioprotésica más trombo en aurícula izquierda, en la cirugía debe recibir warfarina hasta que haya disolución del coágulo con un INR objetivo de 2.5

Pacientes con válvula bioprotésica y otro factor de riesgo pro-trombótico, ya sea fibrilación auricular o fracción de eyección ventricular baja. Deben recibir terapia de anticoagulación con warfarina, buscando un INR objetivo de 2.5

Enfermedad Vascular Periférica.

Pacientes que presenten claudicación intermitente no deben ser tratados de manera rutinaria con anticoagulantes. Se considera anti coagulación a largo plazo con warfarina en pacientes que sufren embolismo arterial agudo y se procede a embolectomía, teniendo como rangos terapéuticos un INR comprendido entre 2-3.

Cardiomiopatía e Infarto al Miocardio.

Cuando la Warfarina se use posterior a infarto al miocardio, el INR objetivo para anticoagulación es de 2.5

Pacientes con cardiomiopatía dilatada que se encuentran anti coagulados para prevenir embolismo sistémico deben tener un INR objetivo de 2.5. ⁽²³⁾

CAPITULO III

1. Pacientes, Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de prevalencia, de corte transversal de tipo observacional descriptivo. En el estudio se incluyeron pacientes que acuden al servicio de Consulta externa de cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, bajo terapia anticoagulante con warfarina con asistencia rutinaria: conocimiento nutricional, advertencia de fármacos, control de INR cada 3 semanas. Posterior a un mes de este periodo de educación, los pacientes quedaron aptos para ser considerados en el estudio durante el periodo del 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016.

Los Criterios de inclusión del estudio fueron los siguientes:

- a) Pacientes atendidos en la consulta externa de cardiología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, bajo tratamiento con Warfarina Sódica.
- b) Ser mayor de edad
- c) Haber sido informado que sus datos se recolectarían y que participarían en el presente estudio.
- d) Haber recibido la asistencia educacional: indicaciones respectivas acerca de la dieta a seguir durante el tratamiento con el fármaco, con control en 3 semanas, en el segundo control se registra la muestra para el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Pacientes con historias clínicas incompletas, que no permitan delimitar variables establecidas por el estudio.
- b) Pacientes que no completen el ciclo de tratamiento con warfarina indicado. (Uso intermitente)

c) Ser menor de 18 años

Se realizó una revisión sistematizada de las historias clínicas de los pacientes involucrados en el estudio. En el sistema AS400, donde se estudió los exámenes de laboratorio de control de los pacientes.

Para el estudio se asignó arbitrariamente como valor corte esperado INR dentro de rangos terapéuticos entre 2- 3. Debido a las diversas patologías que varían el grado de anticoagulación se dejó un amplio margen.

Para la obtención de muestra del estudio, se utilizó un método de muestreo aleatorio, no se realizó cálculo del tamaño de la muestra debido a la inexistencia de datos de la población en uso del fármaco.

Se obtuvo una muestra de 115 pacientes, se elaboró una base de datos en Microsoft Excel 2010. Para el análisis de las variables cuantitativas, utilizamos medidas de tendencia central y dispersión para ubicar en área bajo la curva de aceptación terapéutica. Para el análisis de las variables cualitativas usamos medidas de asociación. Se realizó prueba de χ^2 y test de anova con un grado de significancia del 5%.

El estudio contó con la aprobación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, del Servicio de Cardiología y del departamento de Docencia e Investigación del HTMC.

2. Cuadro de Operacionalización de Variables:

Nombre	Descripción	Indicador	Clasificación
Dosis anticoagulante oral	Cantidad de droga administrada	Numérica	Cuantitativa, continua
INR	International Normalized Ratio	Numérica	Cuantitativa, continua
Sexo	Género del paciente	Masculino / femenino	Cualitativa, dicotómica
Edad	Edad en años cumplidos	Numérica	Cuantitativa discreta
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular del paciente	Numérica	Cuantitativa, continua
Comorbilidades	Patologías agregadas preexistentes	Patologías agregadas	Cualitativa nominal, Politémica
Diagnóstico Cardiológico	Patología cardiovascular de base	Diagnóstico Cardiológico	Cualitativa nominal, Politémica

3. Aspectos Bioéticos

El diseño del estudio determinó que no exista intervención alguna, se analizaron los factores ya constatados en las historias clínicas de los pacientes.

CAPITULO IV

1. RESULTADOS:

Se procesó una muestra aleatorizada de un total de 115 pacientes que cumplían los criterios de inclusión del estudio.

La mayoría de los pacientes incluidos fueron de género masculino, (78 pacientes) representando al 67.83% de la muestra. Mientras que solo (37 pacientes) 32.17% de género femenino. (Ver anexos tabla 2).

Se calcularon medidas de tendencia para las variables cuantitativas. El promedio de edad de los pacientes fue de 65 años (con una desviación estándar de +- 13.29).

En cuanto a los valores de azoados, la muestra no presentó mayor variabilidad de datos, debido a que en la muestra solo se contó con un paciente con nefropatía, y 2 pacientes con hepatopatía ya establecida. La media de los valores de urea fue 36,1mg/dl (con una desviación estándar de 13.46). El promedio de los valores de creatinina de los pacientes fue 1,06 mg/dl (con una desviación estándar de 0.42).

Se mensuro la dosis de la warfarina, debido a su variabilidad en la dosis y esquemas de administración, se calculó basado en la cantidad (mg) de droga que recibía el paciente de forma semanal. De esta forma, el promedio de la dosis recibida fue de 26,44 mg semanales (con una desviación estándar de +-10,56mg). Lo que equivale a un valor de 3,77mg diarios.

La función hepática fue evaluada, mediante las enzimas transaminasa glutámico pirúvica (ALT) y transaminasa glutámico oxalacética (AST). Como promedio de ALT se obtuvo 27.48 mg/dl (+-24.34 mg/dl). El correspondiente de AST fue 28.45mg/dl (+-21.95 mg/dl). Lo cual no representó mayor varianza con respecto al INR de dichos pacientes, probablemente debido al bajo número de pacientes con hepatopatías pre existente.

Se calculó la tasa de filtrado glomerular de los pacientes utilizando la fórmula Mayo Cuadratic, la cual para el cálculo se basa en el género, la edad y la creatinina sérica del paciente. Se obtuvo un valor promedio de tasa de filtrado glomerular de 86.68 ml/min (+-23.70 ml/min como desviación estándar).

(Ver anexos Tabla 3)

Se encontró un total de 116 comorbilidades en la muestra, de las cuales las más frecuentes halladas en el estudio fueron: hipertensión arterial en 87 pacientes (75%), 11 pacientes con antecedente de evento cerebro vascular (9,48%) y 8 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (6,9%).

En menor incidencia se presentaron: hipotiroidismo en 4 pacientes (3,45%), 2 pacientes con hepatopatía (1,72%). Las menos frecuentes fueron: carditis reumática, enfermedad de Alzheimer, Insuficiencia renal crónica, y serología VIH positiva. Solo se presentaron en 1 paciente cada una representando al 0,86% respectivamente.

(Ver anexos Tabla 4).

Se encontró las patologías que tienen una mayor demanda de uso de warfarina para su control. Las principales fueron:

- 1) fibrilación auricular: en un total de 70 pacientes representando el 60.87% de la muestra.
- 2) Cirugía revascularización y-o prótesis valvular (con comorbilidad asociada) en un total de 24 pacientes siendo el 20,87% de la muestra.
- 3) Miocardiopatía dilatada: 7 pacientes equivalente a 6.08% de la muestra.

(Ver anexos Tabla 5)

Se analizó y se categorizó. Se distribuyó, categorizó a los pacientes dependiendo de su INR en rangos: <2 rango sub terapéutico, 2-3 rango terapéutico, >3 rango supra terapéutico.

De este modo de los 115 pacientes, se encontró que: 46 pacientes (40%) se encontraban en rango terapéutico. En una cifra cercana, 45 pacientes

(39,13%) estuvieron en rango sub terapéutico con un INR inferior a 2. Mientras que, 24 pacientes (20,87%) se situó en rango supra terapéutico con un INR superior a 3.

Evidenciando que el 40% de la muestra se encuentra en rangos terapéuticos mientras que la mayoría, el 60% de los pacientes incluidos en el estudio se sitúan fuera de rangos terapéuticos. (Ver anexo Tabla 6)

Basado en la tasa de filtración glomerular se realizó una tabla cruzada, entre INR con TFG, debido a que los metabolitos de la droga obtenidos posterior a la metabolización hepática tienen excreción renal. En busca de existencia de relación de la TFG con el INR del paciente.

Tomando valores de corte de TFG $>80\text{mL}/\text{min}$ y $\leq 80\text{mL}/\text{min}$.

De este modo hubo 75 pacientes con TFG $>80\text{mL}/\text{min}$. De los cuales: 29 (38.67%) se encontraron en rango sub terapéutico (INR <2), 30 pacientes (40%) dentro de rango terapéutico (INR 2-3), y 16 pacientes (21.33%) en rangos supra terapéuticos.

El total de pacientes con TFG $\leq 80\text{ ml}/\text{min}$ fue de 40. De los cuales 16 pacientes (40%) estaban en rango sub terapéutico, la misma cantidad de pacientes se registraron en rangos terapéuticos, 16 pacientes (40%), mientras que 8 pacientes (20%) se encasillaron en rango supra terapéutico.

(Ver anexos Tabla 7)

Se analizó el rango del INR de los pacientes, basado en su diagnóstico cardiológico de fondo.

Los resultados de las principales patologías encontradas de mayor demanda de uso de warfarina fueron:

De los 70 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular (60.87% de la muestra). 33 pacientes (47.83%) se encontró en rango sub terapéutico, 26 pacientes (31,14%) en rango terapéutico, y en menor cantidad 11 pacientes (15.94%) en rango supra terapéutico.

Del total de 24 pacientes con diagnóstico de Cirugía revascularización (con comorbilidad indicativa de anticoagulación) y-o Prótesis valvular (20.87% de la muestra). La mayoría de pacientes se encontró dentro de rango terapéutico, un total de 13 pacientes (54.16%). Seguido de un grupo de 8 pacientes (33.33%) que se encontraron en el grupo de pacientes en rango supra terapéutico. En menor proporción, un grupo de 3 pacientes (12.50%) se encasillo en el grupo de pacientes en rango sub terapéutico.

La tercera patología más frecuente hallada en este estudio fue la miocardiopatía dilatada, del total de 7 pacientes con este diagnóstico (6.08% de la muestra). La mayoría se encontró por debajo del rango terapéutico. Se halló un total de 4 pacientes (57.14%) en rango sub terapéutico, 1 paciente (14.28%) en rango terapéutico, y 2 pacientes (28.57%) en rango supra terapéutico.

(Ver anexos Tabla 8)

A su vez, Dentro del grupo de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular. Se determinó si el tipo de fibrilación (de origen valvular o no valvular), y se realizó una tabla cruzada que implicaba el INR de los pacientes en los pacientes fibriladores.

Del total de 70 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, 54 pacientes (77.14%) no presentaban valvulopatía, por ende se consideraron fibriladores no valvulares. Mientras que 16 pacientes (22.85%) fueron de origen valvular.

El estudio demostró que de los 54 pacientes con fibrilación auricular de tipo no valvular, solo 16 pacientes (29,63%) se encontró en rangos terapéuticos, exponiendo un 70,37% fuera de rango. Que comprendían 31 pacientes (57.41%) en rango sub terapéutico y 7 pacientes (12.96%) en rango supra terapéutico.

Del total de 16 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular de tipo valvular. Se evidenció que 9 pacientes (56,25%) presentó INR en rangos terapéuticos mientras que 7 pacientes (53,75%) fueron situados fuera de

rango. 2 pacientes (12.5%) se encontraron en rango sub terapéutico y 5 pacientes (31.25%) en rango supra terapéutico. (Ver anexos Tabla 9)

2. Discusión:

Pese a que la warfarina es la droga más ampliamente utilizada para la terapia anticoagulante oral. Presenta mucha variabilidad en el manejo dosis-control, mediante seguimiento del perfil de coagulación mediante el INR.

Para este estudio se utilizó valores de referencia de INR parecido a otros estudios, similar al trabajo del Dr. Patrice Wendiling, en "La inestabilidad del INR con warfarina es frecuente y respalda la necesidad de cambiar a nuevos anticoagulantes orales" (24). En donde se utiliza un valor de referencia de INR como rango terapéutico comprendido de 2 a 3. Esto supone ciertas limitaciones a la vez, ya que si bien la mayor cantidad de patologías tienen un rango terapéutico con un INR de 2 a 3, existen otras en las cuales el INR se puede prolongar hasta 3,5.

El presente estudio reveló, predominio masculino (67.83%) y una minoría femenina (32.17%) en los pacientes recibiendo anticoagulación oral con warfarina, a diferencia de otros estudios, la falta de homogeneidad posiblemente se explica debido a la aleatorización de la muestra.

La edad promedio fue de 65 años, similar al de otro estudio (25). El estudio no evidenció mayor relación entre alteración hepática y renal con el estado anticoagulante del paciente, probablemente a causa de que muy pocos pacientes incluidos en la muestra presentaron alteraciones previas.

En cuanto a la dosis y esquema utilizado, debido a la gran variabilidad en la práctica clínica con el uso de la warfarina, no se pudo establecer un esquema predefinido, por lo que se calculó basado en dosis semanal (mg/semana). A diferencia de otros estudios que debido al manejo dosis-control INR, no fue una variable a considerar. (26) (27)

Las principales comorbilidades encontradas en el estudio coinciden con las de otros trabajos, estando a la cabeza hipertensión arterial 75% en el

presente, 77,5% en el respectivo de referencia. Sin embargo hubo diferencias en las siguientes, en el presente estudio la comorbilidad evento cerebro vascular o ictus previos, fue la segunda más frecuente representando un 9.48%; Seguido por diabetes mellitus tipo 2 (6.9%). Mientras que en el estudio que empleamos de comparación, presentó patrón o esquema similar, la segunda comorbilidad más frecuente fue diabetes mellitus tipo 2 (18,8%), seguido por antecedentes de ictus previo (10%) ⁽²⁸⁾. Evidenciando una similitud en las comorbilidades de la muestra obtenida aunque leve diferencia en prevalencia.

El estudio identificó los diagnósticos cardiológicos más frecuentes indicativos de anticoagulación oral con warfarina. Los principales fueron: Fibrilación auricular (60.87%), cirugía de revascularización + comorbilidades y/o prótesis valvular (20.87%), y Miocardiopatía dilatada (6.08%). Lo cual guarda cierta relación con otros estudios, por ejemplo donde se evidencia como causa principal, prótesis valvulares mecánicas 58,8%, seguidos de fibrilación auricular 38,43%. ⁽²⁹⁾ O en efecto en otro trabajo donde se documenta como causas principales: fibrilación auricular (53,5%), fenómenos trombo embólicos (24,6%), y prótesis valvular mecánica (10,1%). ⁽³⁰⁾

Se identificó que tan solo 40% de la muestra mantenía un INR dentro de rangos terapéuticos, evidenciando un 60% fuera del mismo. Un 39.13% perteneció al grupo sub terapéutico (INR <2) mientras que el remante 20.87% en rango supra terapéutico (INR>3). Existe variabilidad de resultado terapéutico en diferentes estudios, en unos se identifican dentro de rango terapéutico 72,7% ⁽³⁰⁾. Sin embargo también existen trabajos donde se documenta baja efectividad anticoagulante con warfarina 47,7% ⁽²⁹⁾, respectivamente. Evidenciando un grupo similar al expuesto en este trabajo dentro de rango terapéutico. Exponiendo entonces la variabilidad de respuesta del INR en pacientes bajo tratamiento anticoagulante con warfarina.

A diferencia de otros trabajos, el presente tomó en consideración la tasa de filtrado glomerular como variable a medir. Debido a que los metabolitos de la droga obtenidos posterior a la metabolización hepática tienen excreción

renal. Teniendo como media un filtrado de 86.68 ml/min. Se estableció como punto de corte una tasa de filtrado glomerular de 80 ml/min.

Evidenciando que en ambos grupos de pacientes se puede encontrar tan solo el 40% dentro de rango terapéutico, tanto con una TFG >80 ml/min, como con una TFG <80 ml/min. Dejando a la mayoría, 60% fuera de rango terapéutico.

Sin embargo, el bajo número de pacientes nefrópatas englobados en la muestra del estudio, probablemente debido a la aleatorización de la muestra, compromete relación INR-basado en la tasa de filtrado glomerular.

Se realizó una tabla cruzada, relacionando los diagnósticos cardiológicos principales, con el INR del paciente. Lo cual no resultó estadísticamente significativo con un valor de $p=0.065$. Lo que se traduce a que no hay patología cardíaca con preponderancia a buen control ni a descontrol terapéutico.

La patología más frecuente de anticoagulación oral con warfarina fue la fibrilación auricular, estando presente en un 60.87% de los pacientes, similar a otros estudios. De los cuales tan solo el 31,14% se encontró en rangos terapéuticos, el remanente 68,86% fuera de rango corresponde a la mayoría 47.83% a un rango sub terapéutico, y en menor proporción 15.94%, a un estado sobre anti coagulado. A diferencia del estudio del Dr. José L Navarro y col. se expone una mayoría de pacientes dentro de rango terapéutico 72,7%, dejando un 16,9% en rango sub terapéutico y 10,3% en estado sobre anti coagulado. (31)

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, se los encasilló en dos grupos, fibrilación auricular valvular y no valvular.

Se puso en evidencia que del grupo de pacientes de fibrilación auricular no valvular, solo el 29.63% se encontró en rangos terapéuticos, del remanente fuera de rango terapéutico, la mayoría, el 57.41% se situó en rango sub terapéutico y 12.96% en rango sobre anti coagulado.

Lo que contrasta con otros estudios, donde utilizan anticoagulantes antagonistas de vitamina k, evidenciando un 60,2 % de pacientes dentro de rango terapéutico. ⁽³²⁾

De los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular de tipo valvular 56.25% estuvo en rango terapéutico, 31.25% en estado sobre anti coagulado, y el restante 12.5% en estado sub terapéutico. De acorde a otros estudios, el ya mencionado, donde la mayoría de pacientes se encuentra en rango. ⁽³²⁾ Coincidiendo con el presente.

La segunda indicación más frecuente expuesta en este trabajo fue Cirugía revascularización (acompañado de comorbilidad indicativa de anticoagulación oral) y-o Prótesis valvular. De los cuales 54.16% estuvieron en rango terapéutico, 12.50% en rango sub terapéutico, y 33.33% en estado sobre anti coagulado. Coincidiendo con otros estudios donde también se evidencia mayoría de pacientes en rangos terapéuticos 70%. ⁽³³⁾

La tercera patología más frecuente indicativa de anticoagulación oral con warfarina, fue miocardiopatía dilatada. Con tan solo un 14.28% en rango terapéutico, un 57.14% en rango sub terapéutico, y 28.57% en estado sobre anti coagulado. Evidenciando que la mayoría de estos pacientes presentan un INR fuera de rangos terapéuticos. Lo cual contrasta con los resultados de otros estudios previamente expuestos de control de INR.

Indicativos de uso de anticoagulación oral con warfarina, en menor proporción fueron. Uso de marcapasos acompañado de comorbilidad, de los cuales el 33.33% se situó en rango terapéutico, el 50% en rango sub terapéutico y el 16.66% de pacientes en estado sobre anti coagulado.

Los pacientes con diagnóstico de Presencia de derivación aorto-coronaria, con comorbilidades asociadas, solo el 33,33% presentaron INR en rango terapéutico. Evidenciando un 66,33% fuera de rango, 33,33% en rango sub terapéutico y 33,33% en estado sobre anti coagulado. Lo que expone las diferentes respuestas de los pacientes con el mismo diagnostico a la droga.

Mientras que el único paciente con diagnóstico de trombo embolismo pulmonar, presentó un INR dentro de rangos terapéuticos.

Por lo ya expresado, la variabilidad en los datos tanto en el trabajo presente como en investigaciones revisadas. Se evidencia la variabilidad de respuesta del paciente a la terapia de anticoagulación oral con warfarina. Pese a ser el anticoagulante mayormente utilizado a nivel mundial, cabe hacer hincapié en la necesaria individualización del caso, según corresponda para el beneficio del paciente. Puesto la literatura expone mucha varianza y variabilidad en lo que concierne a datos estadísticos acerca de la respuesta del INR al tratamiento anticoagulante oral con warfarina.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

El presente estudio evidenció la variabilidad en la respuesta de los pacientes bajo tratamiento anticoagulante con warfarina, basado en el INR.

Se identificó el grupo de pacientes dentro de rango terapéutico (40%), de igual forma, fuera del mismo, siendo la mayoría (60%). Cumpliendo con la hipótesis inicial propuesta en el trabajo.

Del grupo de pacientes fuera de rango terapéutico, se evidenció que del 60%, 39.13% estaban en rango sub terapéutico, y el 20.87% se situaba en estado sobre anti coagulado.

Las principales patologías que requieren tratamiento anticoagulante con warfarina en el servicio de consulta externa de cardiología, según el estudio son: Fibrilación auricular (60.87%), Cirugía revascularización (añadida una comorbilidad indicativa de anticoagulación) y-o Prótesis valvular (20.87%), y miocardiopatía (añadido comorbilidad) (6.08%).

Se constató la efectividad del control del tratamiento anticoagulante basado en la relación del diagnóstico cardiológico con el INR del paciente, de tal forma que:

Del total de la muestra, solo el 40% de pacientes en tratamiento anticoagulante con warfarina presenta INR dentro de rango terapéutico 60% se encuentra fuera de rango terapéutico.

El 31,14% de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular presentaron INR dentro de rangos terapéuticos, mientras que el 68,86% estaba fuera de rango.

De los pacientes con diagnóstico de Cirugía revascularización (añadida una comorbilidad indicativa de anticoagulación) y-o Prótesis valvular, 54.16% se encontró en rango terapéutico, 45,84% fuera de rango.

La mayoría de los pacientes con miocardiopatía tuvieron INR fuera de rango (85,72%), solo un 14.28% estuvo dentro de rangos terapéuticos.

33.33% de los pacientes con uso de marcapasos presentaron INR en rangos terapéuticos, evidenciando la mayoría, 66,67% fuera de rango.

Los diagnósticos menos frecuentes fueron Trombo embolismo pulmonar, y valvulopatía aortica. Con tan solo un paciente, ambas evidenciando su único paciente dentro de rango terapéutico

RECOMENDACIONES

Se sugiere realizar un nuevo trabajo, en el cual se expanda la muestra (para incluir pacientes con compromiso renal y hepático) y el tiempo de investigación. Debido a la variabilidad de la muestra y datos expuestos en el presente.

Resulta necesario analizar factores: el tipo de dieta, fármacos que ingiere, ya que esto puede alterar la respuesta a la warfarina. Del mismo modo resulta necesario identificar la relación estricta entre la TFG con la respuesta del INR en pacientes anti coagulados con warfarina, lo cual fue limitado por la variabilidad de la muestra.

Se recomienda realizar un mejor control en el ámbito educativo cultural de los pacientes anti coagulados con warfarina, de modo que adquieran mayor disciplina en lo que es: ingesta de dosis prescrita, indicaciones en la dieta a seguir, interacciones medicamentosas, y cuidados generales a seguir.

Se considera necesario un mejor asesoramiento mediante consejería farmacológica, nutricional y controles periódicos.

Implementar en el arsenal terapéutico fármacos nuevos con mejor estabilidad terapéutica evitando aquella ventana tan estrecha de la warfarina.

ANEXOS

Tabla 1.- Requerimientos de vitamina K

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Bebés hasta los 6 meses de edad	2.0 mcg
Bebés de 7 a 12 meses de edad	2.5 mcg
Niños de 1 a 3 años de edad	30 mcg
Niños de 4 a 8 años de edad	55 mcg
Niños de 9 a 13 años de edad	60 mcg
Adolescentes de 14 a 18 años de edad	75 mcg
Hombres adultos mayores de 19 años de edad	120 mcg
Mujeres adultas mayores de 19 años de edad	90 mcg
Adolescentes embarazadas o en período de lactancia	75 mcg
Mujeres embarazadas o en período de lactancia	90 mcg

Tabla 2.- División de la muestra por género

GENERO	Número de pacientes	Porcentaje
MASCULINO	78	67,83%
FEMENINO	37	32,17%
TOTAL	115	100%

Tabla 3.- Medidas de Tendencia de la Muestra

	MEDIDAS DE TENDENCIA DATOS		
	NUMERO	PROMEDIO	DESVIACION STANDARD
EDAD (años)	115	65	13.29
UREA (mg/dl)	115	36.1	13.46
CREATININA (mg/dL)	115	1.06	0.42
DOSIS (Mg SEMANA)	115	26.44	10.56
ALT (U/L)	115	27.48	24.34
AST (U/L)	115	28.45	21.95
INR	115	2.33	1.05
TFG (ml/min)	115	86.68	23.70

Tabla 4.- Frecuencia de comorbilidades halladas en la muestra

FRECUENCIA COMORBILIDADES		
COMORBILIDAD	NUMERO	PORCENTAJE
CARDITIS REUMATICA	1	0.86%
ENF ALZHEIMER	1	0.86%
HTA	87	75%
DM II	8	6.90%
ECV	11	9.48%
HIPOTIROIDISMO	4	3.45%
IRC	1	0.86%
HEPATOPATIA	2	1.72%
VIH +	1	0.86%
TOTAL	116	100%

Tabla 5.- Frecuencia de diagnósticos cardiológicos demandantes de anti coagulación oral con warfarina

	DIAGNOSTICO	
	NUMERO	PORCENTAJE
valvulopatía aortica	1	0.87%
Miocardiopatía dilatada (con comorbilidad asociada)	7	6.08%
Fibrilación auricular	70	60.87%
Trombo embolismo pulmonar	1	0.87%
Uso de marcapasos con comorbilidad asociada	6	5.22%
Presencia de derivación aorto-coronaria con comorbilidad asociada	6	5.22%
Cirugía revascularización y-o Prótesis valvular (con comorbilidad asociada)	24	20.87%
Total	115	100%

Tabla 6.- Frecuencia de pacientes dentro, y fuera de rango terapéutico (sub terapéutico y supra terapéutico)

INR	Frecuencia	Porcentaje
Sub terapéutico	45	39.13%
Terapéutico	46	40%
Supra terapéutico	24	20.87%
Total	115	100%

Tabla 7.- Relación INR-TFG

Tabla Cruzada entre los valores de corte de TFG (mayor y menor de 80 mil/min)

TFG	INR			Total
	Sub terapéutico	Terapéutico	Supra terapéutico	
>80	29	30	16	75
	38.67%	40%	21.33%	100%
<=80	16	16	8	40
	40%	40%	20%	100%
Total	45	46	24	115
	39.13%	40%	20.87%	100%

P= 0.098

Tabla 8.- Relación INR del paciente con su diagnóstico cardiológico de base.

Diagnostico	INR			Total
	Sub terapéutico	terapéutico	Supra terapéutico	
valvulopatía aortica	0	1	0	1
	0	100%	0	100%
Miocardopatía Dilatada (con comorbilidad asociada)	4	1	2	7
	57.14%	14.28%	28.57%	100%
Fibrilación Auricular	33	26	11	70
	47.83%	31,14%	15.94%	100%
Trombo embolismo pulmonar	0	1	0	1
	0	100	0	100
Uso de marcapasos (con comorbilidad asociada)	3	2	1	6
	50%	33.33%	16.66%	100%
Presencia de derivación aorto-coronaria (con comorbilidad asociada)	2	2	2	6
	33.33%	33.33%	33.33%	100%
Cirugía revascularización y-o Prótesis valvular (con comorbilidad asociada)	3	13	8	24
	12.50%	54.16%	33.33%	100.00%
Total	45	46	24	115
	39.13%	40%	20.87%	100%

P= 0.065

Tabla 9.- Rangos del INR de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, según tipo de fibrilación auricular, valvular y no valvular.

FA	INR			
	Sub terapéutico	terapéutico	Supra terapéutico	Total
	31	16	7	54
NO VALVULAR	57.41%	29.63%	12.96%	100%
	2	9	5	16
VALVULAR	12.5%	56.25%	31.25%	100%
	33	25	12	70
Total	47.14%	35.71%	17.14%	100%

P= 0.03

BIBLIOGRAFIA

1. M. Charles, C.M. Samama, R. Michael, M.R. Lassen, W et al. *Prevention of Venous Thromboembolism*. Chest Journal 2008 (381s-453s).
2. E. Daniel, D.E. Singer, W. Gregory, et al. *Manning Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation*. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guideness. 2008. 8th edition (P 546- 592).
3. V. Fuster, L.E. Rydén, D.S Cannom, et al. *ACC/AHA/ESC: Guidelines for the management of Patients with Atrial Fibrillation*. American College of Cardiology, American Heart Association. 2006. (P 722- 725).
4. Quintero-González., Jesús Alberto. *Cincuenta años de uso clínico de la warfarina*. SCIELO, invest clinic. 2010. (P 269- 287).
5. Keelin D, Baglin T, Tait C, Perry D. *Guidelines on oral anticoagulation with warfarin*. British Journal Of Hematology.2011. (P 311- 324).
6. Rodríguez, James Yurgaky y Francisco. *Warfarina: Uso Contemporáneo*. Revista med. 2009. (P 107- 115).
7. Guyton y Hall. *Fisiología Médica*. Decimosegunda Edición. España, Gea consultoria Editorial, S. L. (P 451-461).
8. Davì G, Patrono C. *Platelet activation and atherothrombosis*. N Engl J Med. 2007; 357:2482-2494.
9. Jennings LK. *Mechanisms of platelet activation: need for new strategies to protect against platelet-mediated atherothrombosis*. *Thromb Haemost*. 2009; 102:248-257.
10. Osaki T, Ichinose A. *Current views of activating and regulatory mechanisms of blood coagulation*. *Nippon Rinsho*. 2014;72(7):12061211.
11. M. Ruiz Santillán, M. Zambrano Espinoza. *Prevalencia de INR sobre el rango terapéutico adecuado en personas con terapia regular de*

warfarina sódica en el hospital Carlos Andrade Marín durante el mes de Enero 2011. Facultad de Ciencias médicas. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

12. Roberts HR, Monroe DM, Escobar MA. *Current Concepts of Hemostasis. Implications for Therapy.* Anesthesiology 2004; 100: 722-730.
13. Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR. *Transmission of a procoagulant signal from tissue factor-bearing cells to platelets.* Blood Coagul Fibrinolysis 1996; 7: 459.
14. Roberts HR, Monroe DM, Oliver JA, Chang JY, Hoffman M. *Newer concepts of blood coagulation.* Haemophilia 1998; 4: 331-224.
15. Pallister CJ and Watson MS (2010). *Haematology.* Scion Publishing. pp. 336-347. ISBN 1-904842-39-9.
16. Jose Luis Martinez-Chacón Crespo. *La agenda del Anestesiólogo, manual electrónico.* Capitulo: Hematología. 1999. Médico Adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.
17. Díaz A, García L, Herrero S, López L, Matia A, Sánchez D, Santos J. *Guía clínica de consenso de anticoagulación oral en Castilla y León* 2014. Sociedad Española de Cardiología. 50-54.
18. Jaffer A, Bragg L. *Practical tips for warfarin dosing and monitoring.* Cleve Clin J Med 2003 Apr 70:4 361-71.
19. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. *American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy.* Circulation 2003 Apr 1 107:12 1692-711.
20. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, Wells PS. *Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions.* Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1095-106.
21. Vogel E. *Anticoagulation with warfarin.* A review of monitoring issues. Adv Nurse Pract 2001 Jan 9:1 75-8, 81, 94.
22. *National institutes of health office of dietary supplements* datos sobre la vitamina k 17 de febrero 2016.

23. Keelin D, Baglin T, Tait C, Perry D. *Guidelines on oral anticoagulation with warfarin* – Fourth edition. British Journal Of Hematology. 2011; 154:311-324.
24. *La inestabilidad del INR con warfarina es frecuente y respalda la necesidad de cambiar a nuevos anticoagulantes orales, según un estudio* - Medscape - 15 de agosto de 2016.
25. Marco Ruiz, Maria Zambrano. *Prevalencia de INR sobre el rango terapéutico en personas con terapia regular de warfarina sódica*, en el Hospital Carlos Andrade Marín, durante el mes de Enero 2011.
26. José L Navarro, Jesús M Cesar, María A Fernández, Jordi Fontcuberta, Joan C Reverter, Jordi Gol-Freixa. *Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral*. Revista española de cardiología 2007; 60:1226-32 - Vol. 60 Núm.12.
27. Rosa Cotrina-Pereyra, Abelardo Villar-Astete, Karina Quevedo-Torres. *Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiópatas*. Rev Soc Peru Med Interna 2007; vol 20 (3).
28. Vivencio Barrios Carlos Escobar, Luis Prieto, José María Lobos, José Polo, Diego Vargas. *Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España*. Rev Esp Cardiol. 2015; 68:1181-2 - Vol. 68 Núm.12.
29. Rosa Cotrina-Pereyra, Abelardo Villar-Astete, Karina Quevedo-Torres. *Eficacia y complicaciones de la anticoagulación oral con warfarina en los pacientes cardiópatas*. Rev Soc Peru Med Interna 2007; vol 20 (3).
30. María Ávila, Cristian Papuzinski, Sebastián Ahumada, Claudio Vidal. *Factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en usuarios de terapia anticoagulante oral con antagonistas de vitamina K*. Rev Chil Cardiol 2014; 33: 33-37.
31. José L Navarro, Jesús Cesar, María Fernández, Jordi Fontcuberta, Joan C Reverter, Jordi Gol-Freixa. *Morbilidad y mortalidad en pacientes con tratamiento anticoagulante oral*. Rev Esp Cardiol. 2007; 60:1226-32 - Vol. 60 Núm.12.

32. José Ramón López. Rocío López-Viderasb. Álvaro Pérez. Víctor Ovejero. *Patients on oral anticoagulation supervised in a primary care. A primary care setting study.* Medicina General y de Familia Volume 5, Issue 3, July–September 2016, Pages 91-96.
33. Mario López. Arturo Vidales. *Eficacia del tratamiento anticoagulante oral e incidencia de complicaciones en clínica de anticoagulantes.* Rev Esp Méd Quir Volumen 18, Núm. 4, octubre-diciembre, 2013.



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Chávez Cruz Daniel Manuel**, con C.C: **0917768897** autor del trabajo de titulación: **"Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016."** previo a la obtención del título de **Médico** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 15 de Septiembre del 2017

f. _____

Nombre: **Chávez Cruz Daniel Manuel**

C.C: **0917768897**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Efectividad anticoagulante de la warfarina en pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (HTMC), 1 de Enero al 31 de Octubre del 2016.		
AUTOR(ES)	Chávez Cruz Daniel Manuel		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Diego Vásquez Cedeño		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Ciencias Médicas		
CARRERA:	Carrera de Medicina		
TÍTULO OBTENIDO:	Médico		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	15 de Septiembre del 2017	No. PÁGINAS:	54 p.
ÁREAS TEMÁTICAS:	Medicina interna, Cardiología		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Warfarina, INR, anti coagulación, rangos terapéuticos.		
RESUMEN/ABSTRACT:	<p>En la actualidad existen varias condiciones patológicas que demandan anticoagulación durante su tratamiento y prevención de complicaciones a larga data: cardiológicas, hematológicas, neurológicas entre otras. La warfarina es el fármaco anticoagulante oral arquetipo para dicha función. Este fármaco actúa sobre la coagulación al inhibir los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Dependiendo de la patología y el estado del paciente se ha estimado el grado de anticoagulación necesario en el paciente para evitar eventos tanto isquémicos como hemorrágicos. Se estima que el rango terapéutico adecuado para valorar es el International Normalized Ratio (INR) cuyo rango es 2 – 3 en la mayoría de las condiciones. Existe un gran riesgo de efectos no deseados en pacientes bajo tratamiento continuo con warfarina, debido a la variabilidad de respuesta de los pacientes a la droga. Por lo tanto, no es raro encontrar pacientes con controles inadecuados. Resulta necesario tener en cuenta aspectos que tienen relación directa con el metabolismo del fármaco modificando la respuesta del paciente como lo son: patología preexistente, comorbilidades, fármacos, dieta, ingesta de alcohol, entre otras. En este trabajo recoge una muestra en donde se evidenciará la efectividad anticoagulante de la warfarina, las principales patologías que requieren anticoagulación con warfarina, la prevalencia de comorbilidades.</p>		
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593 999755724	E-mail: daniel.chavez.cruz18@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vásquez Cedeño Diego , Dr. Teléfono: +593 982742221 E-mail: diego Vasquez@gmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			