

Factores de riesgo asociados a reacciones adversas medicamentosas hemorrágicas en pacientes anticoagulados con warfarina.

NEGARESH S, CORRIOLS M, ARRECHAVALA RS, MUÑOZ GAITÁN M

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

Fecha de recepción: 22/06/2023 - Fecha de aceptación: 17/07/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de esta investigación es estudiar la asociación entre factores de riesgo y reacciones adversas medicamentosas (RAM) hemorrágicas en pacientes con terapia anticoagulante de warfarina.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, de casos y controles anidado, pareado. Un total de 33 pacientes con RAM hemorrágicas (grupo casos) y 33 pacientes sin RAM hemorrágicas (grupo control) fueron incluidos en este estudio. Se estudiaron variables sociodemográficas y clínicas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 25. Como medida de asociación, se calculó el Odd Ratio.

Resultados: Las variables sociodemográficas fueron comparables entre los casos y controles, 38% eran mujeres y 62%

hombres; con edades media de 60 y 62 años respectivamente. El 59% tenían menos de 6 años de educación. Los rangos de edad y el nivel de educación fueron similares en ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas para valores de INR ≥ 4 y dosis mayor de 35 mg/semana entre ambos grupos. La hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, gastritis, polimedicación, consumo de omeprazol y simvastatina mostraron una asociación estadísticamente significativa con riesgo de sangrado.

Conclusiones: Se identificaron siete factores de riesgo asociados a RAM hemorrágica, dos de ellas no identificadas previamente. Los resultados son de utilidad para el desarrollo de estrategias de manejo y prevención de complicaciones asociadas al uso de warfarina.

Palabras clave: **warfarina, factores de riesgo, sangrado, RAM, polimedicación, INR.**

Risk factors associated with hemorrhagic adverse drug reactions in patients anticoagulated with warfarin

SUMMARY:

Objective: The objective of this research is to study the association between risk factors and hemorrhagic adverse drug reactions (ADRs) in patients receiving warfarin anticoagulant therapy.

Materials and methods: Retrospective, nested, paired case-control study. A total of 33 patients with hemorrhagic ADRs (case group) and 33 patients without hemorrhagic ADRs (control group) were included in this study. So-

ciodemographic and clinical variables were studied. For the statistical analysis, the SPSS 25 program was used. As a measure of association, the Odd Ratio was calculated.

Results: The sociodemographic variables were comparable between cases and controls, 38% were women and 62% men; with mean ages of 60 and 62 years respectively. 59% had less than 6 years of education. The age ranges and

the level of education were similar in both groups. There were no statistically significant differences for INR values ≥ 4 and doses greater than 35 mg/week between both groups. Arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, gastritis, polypharmacy, consumption of omeprazole and simvastatin showed a statistically significant association with the risk of bleeding. **Conclusions:** Seven risk factors associated with hemorrhagic ADR were identified, two of them not previously identified. The results are useful for the development of management strategies and prevention of complications associated with the use of warfarin.

Keywords: **warfarin, risk factors, bleeding, ADR, polypharmacy, INR.**

INTRODUCCIÓN

La warfarina es un derivado cumarínico, antagonista de la vitamina K, que ha demostrado ser eficaz en la prevención de complicaciones tromboembólicas en enfermedades como fibrilación auricular (FA), trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar¹⁻³. El parámetro más utilizado para monitorear el efecto anticoagulante de la warfarina es el tiempo de protrombina expresado como razón internacional normalizada (International Normalized Ratio, INR). Frecuentemente la dosis de warfarina es ajustada para mantener niveles de INR entre 2,0-3,5 en dependencia de la indicación terapéutica^{4,5}. Debido al estrecho margen terapéutico, frecuentes interacciones medicamentosas y variabilidad en el metabolismo de la warfarina entre los pacientes, el manejo de esta terapia se vuelve complejo y se ha asociado con un aumento de complicaciones hemorrágicas⁶.

Las RAM hemorrágicas incluyen desde manifestaciones leves hasta sangrados mayores que pueden ocasionar la muerte, encontrándose en frecuencia variables desde 38% hasta 58,1%^{3,7}. El sangrado gastrointestinal es el más reportado de los sangrados mayores, seguido del sangrado genitourinario y el sangrado intracraneal^{3,8,9}. Entre los sangrados menores se reportan la hematuria, equimosis, epistaxis, hematomas, petequias, gingivorragia, hematemesis y hemoptisis¹⁰.

Los factores de riesgo asociados a reacciones adversas medicamentosas (RAM) hemorrágicas incluyen edad superior a 65 años, INR>4, comorbilidades e interacciones medicamentosas⁹⁻¹³. Otro factor de riesgo a considerar es el sexo, aunque los estudios realizados hasta ahora han sido contradictorio, algunos reportan diferencias estadísticamente no significativas entre ambos sexos y otros evidencian mayor riesgo de RAM hemorrágicas en hombres^{8,10,14,15}.

Todo paciente que inicia tratamiento anticoagulante con warfarina está en riesgo de presentar una complicación hemorrágica. Dadas las dificultades de manejo de esta terapia, es importante identificar los factores de riesgo críticos que pueden conllevar al desarrollo de una RAM hemorrágica, en base a estos resultados se podrán definir estrategias de atención que prevengan el riesgo potencial de hemorragias.

El objetivo de esta investigación es estudiar la asociación entre factores de riesgo y reacciones adversas medicamentosas (RAM) hemorrágicas en pacientes con terapia anticoagulante de warfarina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de casos y controles anidado, retrospectivo, realizado entre el 1 de septiembre y 30 de diciembre del 2021, en la clínica de anticoagulación del Hospital de Referencia Nacional "Manolo Morales", en Managua-Nicaragua.

El universo de estudio fueron todos los pacientes atendidos en la clínica de anticoagulación, seleccionándose una población de 108 pacientes para la fase descriptiva, a partir de la cual se definió una muestra a conveniencia de 66 pacientes: 33 casos y 33 controles, apareados por sexo, edad y nivel educativo. Ambos grupos, recibían tratamiento anticoagulante con warfarina, eran mayores de 18 años, con distintas indicaciones terapéuticas. Se excluyeron pacientes con complicaciones hepáticas y renales y

expedientes con datos incompletos. Los casos tenían que presentar al momento de la entrevista alguna RAM hemorrágica, a diferencia de los controles.

Para este estudio, se definió una RAM como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento que aparece en dosis normalmente usadas, siendo las RAM hemorrágicas uno de los trastornos susceptible de tener una etiología farmacológica¹⁵. Las RAM hemorrágicas se clasificaron en sangrados mayores y menores. Un sangrado mayor de acuerdo al CRUSADE Bleeding Score, incluye hemorragia intracraneal, sangrado retroperitoneal, descenso del hematocrito mayor o igual al 12%, transfusión de glóbulos rojos cuando el hematocrito es mayor o igual al 28% o transfusión cuando el hematocrito es menor al 28%. Las RAM hemorrágicas menores incluyen la gingivorragia, epistaxis, hematuria, hemoptitis, hemato-ma, hematemesis y petequias¹⁶.

La fuente de información fue primaria y secundaria, a través de entrevistas realizadas a los pacientes y revisión de expedientes clínicos. Las herramientas de recolección de datos fueron validadas y ajustadas. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo.

La presencia de RAM hemorrágicas fue clasificada como variable dependiente; las características sociodemográficas (sexo, edad y escolaridad) y las características clínicas (comorbilidades, valores de INR, dosis de warfarina, polimedicación y consumo de fármacos específicos) como variables independientes.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 25, test de Shapiro Wilk para determinar la distribución normal y el test de U-Mann Whitney para determinar diferencias entre ambos grupos en edad, valores de INR y dosis. Para determinar las diferencias entre variables categóricas se aplicó el test de chi cuadrada de Pearson. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. Como medida de asociación, se calculó el *Odd Ratio (OR)* con OpenEpi Versión 3, con un intervalo de confianza del 95 %, considerándose valores de $p < 0,05$ estadísticamente significativos. Las enfermedades se clasificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades Onceava Revisión (CIE-11)²⁴. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua.

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Ambos grupos eran comparables en cuanto a características sociodemográficas (sexo, edad y escolaridad), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, El 61% de los casos y el 63% de los controles eran hombres (OR: 0,8808; IC95% 0,319-2,419). El rango de edad fue de 18 a 95 años, con una media de 60 años en mujeres ($DS \pm 17,73$) y 62 años en hombres ($DS \pm 13,57$), siendo la mayoría de 60 años o más, 54 % en casos y 61% en controles. En ambos grupos la mayoría de los pacientes habían estudiado menos de seis años (63% en casos y 56 % en controles), se analizaron varios subgrupos de escolaridad primaria, secundaria y superior. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas para estas variables (Tabla 1).

Factores de riesgo clínicos

Se estudiaron tipo de RAM hemorrágica, indicación

Tabla 1. Comparación de las características sociodemográficas entre el grupo de casos y controles.

	Grupo caso		Grupo controles		p	OR (IC 95%)
	N=33	%	N=33	%		
Sexo						
Masculino	20	61	21	63	0,800	0,8808 (0,319-2,419)
Femenino	13	39	12	36		
Edad						
18-24	0	0	1	3	0,691	0,7829 (0,2884-2,107)
25-44	2	6	4	12		
45-59	13	39	8	24		
60-95	18	54	20	61		
Escolaridad						
< 6 años	21	63	18	56	0,580	1,45 (0,5356-3,98)
>/ 6 años	12	36	15	45		

Tabla 2. Factores de riesgo clínicos

Variable	RAM hemorrágicas		Total	p-valor	OR (IC 95%)
	Casos (%)	Controles (%)			
N	33 (50)	33 (50)			
Valor de INR					
INR \geq 3	9 (27)	11 (33)	20	0,3029	0,7533(0,2543-2,194)
INR \geq 4	8 (24)	7 (21)	15	0,3895	1,185 (0,3639-3,925)
Dosis de warfarina					
Dosis > 35mg/semana	17 (52)	22 (67)	39	0,1123	0,5364(0,1927-1,459)
Indicaciones terapéuticas					
Fibrilación auricular (BC81.3Z)	20 (60)	24 (72)	44	0,1563	0,5818(0,199-1,653)
Trombosis Venosa profunda (BD71)	4 (12)	5 (15)	9	0,3688	0,775(0,1693-3,367)
Cardiopatía valvular (BC0Z)	3 (9)	0 (0)	3	0,1025	4,305(0,5097-111,5)
Otras indicaciones	6 (18)	4 (12)	10	0,2591	1,6(0,3951-7,065)
Comorbilidades					
Hipertensión arterial (BA00.Z)	31 (94)	22 (67)	53	0,003099	7,52(1,668-54,3)
Enfermedades del miocardio (BC4Z)	25 (76)	21 (67)	56	0,1505	1,77(0,6049-5,362)
Diabetes Mellitus (5A14)	2 (6)	10 (30)	12	0,00633	0,1525(0,02098-0,6981)
Hipercolesterolemia (5C80.OZ)	13 (39)	1 (3)	14	0,0001327	19,97(3,138-458,6)
Gastritis (DA42.Z)	11 (33)	1 (3)	12	0,0007208	15,43(2,382-357,2)

terapéutica, comorbilidades, dosis de warfarina, valores de INR, interacciones medicamentosas.

Las hemorragias encontradas, fueron sangrados menores: hematomas (48%), petequias (24%), gingivorragia (12%), hematemesis (8%), hemoptisis (6%) y rectorragia (2%).

En relación al INR, se analizaron dos cortes, INR \geq 3 e INR \geq 4, no se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, OR: 0,7533 (IC95%: 0,2543-2,194) y 1,185 (IC95%: 0,3639-3,925) respectivamente. De igual manera, en relación a la dosis semanal mayor de 35 mg/semana no hubo diferencias estadísticamente significativas, OR: 0,5364; IC95%: 0,1927-1,459.

Se identificaron diez indicaciones terapéuticas: FA (67%), TVP (14%), cardiopatía valvular (CV) (5%), cardiopatía isquémica, enfermedad cerebro vascular y síndrome anti-fosfolípido (3% c/u), fibrosis pulmonar (2%), cardiopatía hipertensiva, hipertensión pulmonar por disfunción diastólica y cardiomiopatía (1% c/u). Se analizaron las tres indicaciones más frecuentes, no encontrando asociación estadísticamente significativa para FA (OR: 0,5818; IC95% 0,199-1,653), TVP (OR: 0,775; IC95%: 0,1693-3,367) y CV (OR: 4,305, IC95%: 0,5097-111,5).

En cuanto a las comorbilidades se identificaron trece, siendo las más frecuentes hipertensión arterial (HTA) (34%), enfermedades del miocardio (29%), diabetes me-

lilitus (8%), hipercolesterolemia (7%), gastritis (7%) y otras comorbilidades (14%). La HTA (OR:7,52; IC95%:1,668-54,3), diabetes mellitus (OR:0,1525; IC95%: 0,02098-0,6981), hipercolesterolemia (OR:19,97; IC95%: 3,138-458,6) y gastritis (OR:15,43; IC95%: 2,382-357,2) se asociaron con mayor riesgo de RAM hemorrágicas, a diferencia de las enfermedades del miocardio (OR:1,77; IC95%: 0,6049-5,362) y otras comorbilidades (OR: 2,651, IC95%: 0,98-7,405) las cuales no mostraron asociación (Tabla 2).

Interacciones medicamentosas

El 49% de los pacientes consumían cuatro medicamentos en promedio (otros anticoagulantes, diuréticos, inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroides, antihipertensivos, hipolipemiantes y psicotrópicos) para un total de 65 medicamentos diferentes.

Se valoraron once medicamentos potenciadores de la actividad anticoagulante de la warfarina encontrando dos de ellos asociados: omeprazol (OR: 17,6; IC95%: 2,744-405,5) y simvastatina (OR: 6,558; IC95%: 1,433-47,67); al igual que el consumo de cuatro o más medicamentos simultaneo (OR: 3,934; IC95%: 1,419-11,45) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio sobre factores de riesgo asociados al uso de warfarina realizado en Nicaragua. Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas y terapéuticas, encontrando siete asociaciones significativas: cuatro

comorbilidades, dos interacciones medicamentosas y la polimedición. Dos de las comorbilidades, hipercolesterolemia y gastritis, no habían sido reportadas.

En este estudio, el sexo no mostró asociación con riesgo de eventos hemorrágicos OR: 0,8808 (IC95%: 0,319-2,419). Sam et al⁸ y Shireman et al¹⁴, encontraron una asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y mayor riesgo de sangrado con OR de 3,2 (IC 95%:0,98-10,41; p= 0,054) y 1,40 (IC 95%: 1,0002-1,95; p=0.05) respectivamente. En el estudio de Hughes et al¹², el sexo femenino no se asoció con mayor riesgo de eventos hemorrágicos. Penttila et al¹⁵ y Rydberg et al¹⁰, por su parte encontraron un riesgo significativamente menor de sangrado en mujeres en comparación con hombres (HR: 0,52; IC 95%: 0,49-0,56 y HR: 0,94; IC95%: 0,90-0,98 respectivamente). La diferencia de riesgo hemorrágico entre ambos sexos puede deberse a las diferencias epidemiológicas de las indicaciones terapéuticas, hay países en los que la prescripción de anticoagulantes es más frecuente en hombres¹⁰.

La asociación entre pacientes mayores de 60 años y eventos hemorrágicos no fue significativa en este estudio (p=0,691) coincidiendo con el estudio de Uygungul et al⁵, en el cual la media de edad fue de 62 años sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,970) entre los pacientes con sangrado y sin sangrado. Esto puede deberse a que la población estudiada es relativamente más joven en comparación con otros estudios, donde se demuestra un mayor riesgo de sangrado en pacientes mayores de 75

Tabla 3. Interacciones medicamentosas asociadas a mayor riesgo de sangrado

Medicamento	RAM hemorrágicas		Total	p-valor	OR (IC 95%)
	Casos (%)	Controles (%)			
n	33 (50)	33 (50)	100		
Omeprazol	12 (36)	1 (3)	13	0,0003143	17,6 (2,744-405,5)
Simvastatina	10 (30)	2 (6)	12	0,006333	6,558 (1,433-47,67)
Ibuprofeno	2 (6)	1 (3)	3	0,3096	2,043 (0,149-62,67)
Amiodarona	2 (6)	0 (0)	2	Ajustado* 0,1820	Ajustado* 3,139 (0,3181-86,21)
Acetaminofen	1 (3)	2 (6)	3	0,3492	0,4895 (0,01596-6,712)
Aspirina	1 (3)	1 (3)	2	0,500	1 (0,0249-40,16)
Clopidogrel	1 (3)	0 (0)	1	Ajustado* 0,3098	Ajustado* 2,04 (0,1492-62,45)
Levotiroxina	0 (0)	1 (3)	1	0,3098	0,4902 (0,01601-6,704)
Amitriptilina	1 (2)	0 (0)	1	Ajustado* 0,3098	Ajustado* 2,04 (0,1492-62,45)
Duloxetina	1 (2)	0 (0)	1	Ajustado* 0,3098	Ajustado* 2,04 (0,1492-62,45)
Rosuvastatina	1 (2)	0 (0)	1	Ajustado* 0,3098	Ajustado* 2,04 (0,1492-62,45)
Polimedición ≥4 medicamentos	21 (64)	10 (30)	31	0,003957	3,934 (1,419-11,45)

Ajustado*: Según OpenEpi 3 era versión algunos cálculos no son posibles con una celda cero. Se sugiere agregar un valor pequeño como 0.5 a cada celda y ajustar los calcular nuevamente.

años¹³. Según Rydberg et al¹⁰, a partir de los 70 años en adelante el riesgo de hemorragias severas incrementa (HR: 2,80, IC 95%: 2,32-3,38) en una proporción de 1,36 veces en relación a los pacientes de 60 años. Cada año vivido, incrementa en un 3 % el riesgo de presentar eventos hemorrágicos¹⁴.

El 63 % de la población en estudio (casos) tenía un nivel de educación menor a primaria, sin embargo, la escolaridad no fue determinante como un factor de riesgo para RAM hemorrágicas ($p=0,580$). Uygungül et al⁵, identificó un nivel de escolaridad igualmente bajo en el 83 % de la población. Este aspecto debe de considerarse por el personal de salud que atiende a los pacientes anticoagulados para promover mayor sensibilización y educación sobre los riesgos asociados a la terapia anticoagulante con warfarina.

A diferencia de otros estudios, pacientes con valores de INR mayor de 4 no mostraron asociación significativa con mayor riesgo de eventos hemorrágicos, (OR: 1,185, IC95%: 0,3639-3,925). Metersky et al⁶, afirma que las complicaciones hemorrágicas se asocian a valores de INR ≥ 4 . Se ha demostrado que un incremento diario de INR $\geq 0,9$ aumenta el riesgo de sobreanticoagulación en pacientes hospitalizados^{19,20} y que el mantenimiento de valores de INR entre 2,0-3,0 para pacientes con diagnóstico de FA y TVP y valores de INR entre 2,5-3,5 en pacientes con trastornos de válvula aortica, mitral, con prótesis, síndrome antifosfolipídico y otros defectos de coagulación pudiera reducir los eventos hemorrágicos asociados al uso de warfarina^{21,22}.

En relación a la dosis, no hubo asociación estadísticamente significativa con mayor riesgo de sangrado en pacientes que recibían una dosis semanal mayor de 35 mg /semana, tomando en consideración la recomendación de 5 mg al día según los protocolos de tratamiento para pacientes con FA. Esto coincide con lo reportado por Uygungül et al⁵, quien en su estudio reporta una dosis mínima y máxima de 17.5-42.5 mg/semana sin diferencias estadísticamente significativas, $p=0,53$, entre pacientes con y sin sangrado.

Similar a lo reportado por Oral et al³, Uygungül et al⁵, Rydberg et al¹⁰ y Lee et al⁹ las principales indicaciones para el uso de warfarina fueron FA (25-66,9%) y la TVP (7-44,7%). En este estudio tuvieron una frecuencia de 67 y 14% respectivamente.

Cuatro comorbilidades, la HTA, diabetes mellitus, gastritis e hipercolesterolemia mostraron una asociación significativa con RAM hemorrágica, en coincidencia con los resultados de Hughes et al¹² y Rodríguez et al²² en el caso de HTA. Contrario a lo reportado por Shireman et al¹⁴, se identificó una asociación significativa con diabetes mellitus. Aun cuando el sangrado gastrointestinal es frecuente, la gastritis no había sido identificada como factor de riesgo, ni la hipercolesterolemia. Las dos comorbilidades mostraron asociación con RAM hemorrágicas según los resultados de este estudio.

En cuanto a interacciones medicamentosas, muchos medicamentos afectan el metabolismo de la warfarina, incrementando o disminuyendo su actividad. En este estudio se analizaron los medicamentos que incrementan la actividad anticoagulante de warfarina. Al igual que lo reportado por Lee et al⁹, Penttilä et al¹⁵ y Colet et al²³ la simvastatina, omeprazol y la polimedición se asociaron con

mayor riesgo de sangrado. En la literatura revisada, sólo el ácido acetil salicílico, sulfametoxazol, ciprofloxacina, clopidogrel y simvastatina se asocian significativamente a mayor riesgo de sangrado^{5,10,12}, no se encontraron estudios sobre el uso concomitante de omeprazol con warfarina.

La principal limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra. La muestra se seleccionó a conveniencia con posibles sesgos durante la selección y apareamiento de casos y controles (1:1) pudiendo incidir en errores de interpretación de los resultados, especialmente en aquellos factores de riesgo con frecuencias bajas como la gastritis, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, consumo de omeprazol y simvastatina.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio confirman que algunas comorbilidades, uso de ciertos fármacos y la polimedición se asocian con mayor riesgo de RAM hemorrágicas. Este es el primer estudio realizado en Nicaragua que da pautas sobre los factores de riesgo que deben tomarse en cuenta antes del inicio de tratamiento con warfarina. Se identificaron factores de riesgo no reportados en otros estudios, sugiriendo la necesidad de ampliar las investigaciones en este tema con tamaños muestrales más grandes. La identificación de factores de riesgo, permite definir estrategias de manejo y prevención de complicaciones asociadas al uso de warfarina, lo cual será de utilidad para el desarrollo e implementación de normas terapéuticas de anticoagulación, de las que actualmente carece el país.

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses.

La presente investigación fue sometida y aprobada por el Comité de ética Institucional de la Universidad nacional Autónoma de Nicaragua, Managua. Los autores indican que disponen del consentimiento informado de los participantes y confirman que el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki revisada en 2013.

BIBLIOGRAFÍA

1. Páramo J. Predicción y tratamiento de hemorragias en pacientes anticoagulados. *Medicina Clínica* 2021;156(1):20-25. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320306448>. Consultado: 1 de febrero del 2023
2. Barrios V, Escobar C, Prieto L, Lobos J, Polo J y Vargas D. Control de la anticoagulación con warfarina o acenocumarol en España. ¿Hay diferencias? *Cartas Científicas/Revista Española de Cardiología* 2015;68(12):1179-1190. Disponible en: <https://www.revvespcardiologia.org/es-control-anticoagulation-con-warfarina-o-articulo-S0300893215005023#>. Consultado: 1 de febrero del 2023
3. Oral A, Başçı S, Köstek O, Uzunlulu M. Clinical characteristics and overdose risk factors of patients hospitalized due to warfarin overdose. *FNG & Demiroglu Bilim Tip Dergisi* 2019;5(2):63-71. Disponible en: <https://www.journalmeddbu.com/full-text/163> Consultado: 1 de febrero del 2023
4. Anguita M, Anguita M, Bertomeu V, Ruiz M, ängel C, Roldán I, Muñoz J, Esteve M, Vivas D, Martín F y Pérez J. La INR durante los ictus y las hemorragias en pacientes con fibrilación auricular tratados con antagonistas de la vitamina K. *REC: CardioClinics* 202;55(3):131-138 Disponible en: <https://www.reccardioclinics.org/es-la-inr-durante-ictus-hemorragias-articulo-S2605153219302407>. Consultado: 1 de febrero del 2023
5. Uygungül E, Ayrik C, Narci H, Erdogan S, Toker I, Demir F, Karaaslan U. Determining risk factors of bleeding in patients on warfarin treatment. *Adv Hematol.* 2014;2014:369084. doi: 10.1155/2014/369084. Epub 2014 Nov PMID: 25431593; PMCID: PMC4241733. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4241733/> Consultado: 1 de febrero del 2023
6. Metersky ML, Eldridge N, Wang Y, Jaser L, Bona R, Eckenrode S, Bakullari A, Andrawis M, Classen D, Krumholz HM. Predictors of warfarin-associated

adverse events in hospitalized patients: Opportunities to prevent patient harm. *J Hosp Med.* 2016 Apr;11(4):276-82. doi: 10.1002/jhm.2528. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26662851. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662851/> Consultado: 1 de febrero del 2023

7. Negaresh S, Arrechavala R, Muñoz M y Corriols M. Uso de warfarina en pacientes ambulatorios con indicación de terapia anticoagulante. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2022. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/uso-de-warfarina-en-pacientes-ambulatorios-con-indicacion-de-terapia-anticoagulante/#> Consultado: 1 de febrero del 2023

8. Sam C, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, Levy D, Lambert JW, Wolf PA, Benjamin EJ. Framingham Heart Study. Warfarin and aspirin use and the predictors of major bleeding complications in atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):947-51. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.06.038. PMID: 15464686. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15464686/> Consultado: 1 de febrero del 2023

9. Lee HJ, Kim HK, Kim BS, Han KD, Park JB, Lee H, Lee SP, Kim YJ. Risk of upper gastrointestinal bleeding in patients on oral anticoagulant and proton pump inhibitor co-therapy. *PLoS One.* 2021 Jun 17;16(6):e0253310. doi: 10.1371/journal.pone.0253310. PMID: 34138972; PMCID: PMC8211274 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34138972/#> Consultado: 1 de febrero del 2023

10. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Jun;76(6):867-876. doi: 10.1007/s00228-020-02856-6. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222786; PMCID: PMC7239828. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239828/#> Consultado: 1 de febrero del 2023

11. Perino AC, Fan J, Pundi K, Schmitt S, Kothari M, Din N, Heidenreich PA, Turakhia MP. Atrial fibrillation bleeding risk and prediction while treated with direct oral anticoagulants in warfarin-naïve or warfarin-experienced patients. *Clin Cardiol.* 2022 Sep;45(9):960-969. doi: 10.1002/clc.23887. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35946047; PMCID: PMC9451662 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35946047/> Consultado: 1 de febrero del 2023

12. Hughes M, Lip GY; Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. Risk factors for anticoagulation-related bleeding complications in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *QJM.* 2007 Oct;100(10):599-607. doi: 10.1093/qjmed/hcm076. Epub 2007 Sep 10. PMID: 17846060. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17846060/> Consultado: 1 de febrero del 2023

13. Bereznicki LR, Peterson GM, Jackson SL, Jeffrey EC. The risks of warfarin use in the elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 May;5(3):417-31. doi: 10.1517/14740338.5.3.417. PMID: 16610970. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16610970/> Consultado: 1 de febrero del 2023

14. Shireman TI, Howard PA, Kresowik TF, Ellerbeck EF. Combined anticoagulant-antiplatelet use and major bleeding events in elderly atrial fibrillation patients. *Stroke.* 2004 Oct;35(10):2362-7. doi: 10.1161/01.STR.0000141933.75462.c2. Epub 2004 Aug 26. PMID: 15331796. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15331796/> Consultado: 1 de febrero del 2023

15. Penttilä T, Lehto M, Niiranen J, Mehtälä J, Khanfir H, Lassila R, Raatikainen

P. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Jan 1;5(1):29-36. doi: 10.1093/ehjcvp/pyy026. PMID: 30052822. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30052822/> Consultado: 1 de febrero del 2023

16. Rydberg DM, Linder M, Malmström RE, Andersen M. Risk factors for severe bleeding events during warfarin treatment: the influence of sex, age, comorbidity and co-medication. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 Jun;76(6):867-876. doi: 10.1007/s00228-020-02856-6. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222786; PMCID: PMC7239828. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239828/#> Consultado: 1 de febrero del 2023.

17. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Medicina Clínica.* 2020;154(5):178-184. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-reacciones-adversas-medicamentos-S0025775319306372> Consultado: 13 de abril del 2023.

18. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1873-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828541. Epub 2009 Mar 30. PMID: 19332461; PMCID: PMC3767035. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19332461/> Consultado: 29 de marzo del 2023

19. Dawson NL, Klipa D, O'Brien AK, Crook JE, Cucchi MW, Valentino AK. Oral anticoagulation in the hospital: analysis of patients at risk. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Jan;31(1):22-6. doi: 10.1007/s11239-010-0473-5. PMID: 20396932. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-010-0473-5> Consultado: 1 de febrero del 2023

20. Hartis CE, Gum MO, Lederer JW Jr. Use of specific indicators to detect warfarin-related adverse events. *Am J Health Syst Pharm.* 2005 Aug 15;62(16):1683-8. doi: 10.2146/ajhp040404. PMID: 16085930. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajhp/article/62/16/1683/5135658?searchresult=1> Consultado: 1 de febrero del 2023

21. Falcone M, Martín M, Romero N, Infante E, Flores A, Restrepo G, Mancero R. Tiempo en rango terapéutico e incidencia de complicaciones por warfarina en una cohorte retrospectiva de 20 años. *Atención Primaria* 2022; 54(102410) Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656722001305#> Consultado: 1 de febrero del 2023

22. Rodríguez L, Arias M, Pachón M, Flores M, Suárez C. Hemorragia grave en el paciente anticoagulado. *Med Clin* 2018; 150(1):30-7 Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-hemorragia-grave-el-paciente-anticoagulado-S0025775318306687> Consultado: 1 de febrero del 2023

23. Colet C, Alves T, Heineck I. Drug interactions and adverse events in a cohort of warfarin users attending public health clinics. *International Journal of Cardiovascular sciences.* 2019;32(2):110-117. Disponible en: <https://www.scielo.br/ijjcs/a/CbYCLCqb5G6fvcDGzSWkspt?lang=en>. Consultado: 29 de marzo del 2023.



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