

ANEMIA:

**PATOLOGÍA PRESENTE EN EL
PACIENTE ANTICOAGULADO.**

AUTOR: MARÍA OMEDES BES

(ENFERMERA EN C.S.MARÍA DE HUERVA)

TUTORA: M.JOSÉ ROCHE

ÍNDICE

- 1- Resumen----- Pag.3
- 2- Introducción ----- Pag.4
- 3- Objetivos----- Pag.11
- 4- Material y métodos----- Pag.12
- 5- Resultados----- Pag.14
- 6- Discusión ----- Pag. 16
- 7- Conclusión----- Pag.20
- 8- Bibliografía ----- Pag. 21

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: El sintrom es un fármaco antitrombótico altamente eficaz para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas, fibrilación auricular y válvulas cardíacas artificiales. Dada la alta tasa de efectos adversos, debido a las dosis calculadas incorrectamente o hemorragia espontánea, es una complicación bien conocida de la terapia de anticoagulación oral. Nuestro objetivo será analizar si el paciente anticoagulado, con sintrom 4mg, tiene mayor riesgo de padecer anemia.

MÉTODOS: Revisión sistemática. Bases de datos: Pubmed (1993-2012), fisterrae, Servicio nacional de hematología(2012). Nos basamos en las historias clínicas del Centro de Salud de María de Huerva, el cual consta de una población de 18.000 habitantes; Se incluyeron 30 pacientes en tratamiento con sintrom desde hace más de 6 meses mayores de 60 años y 30 pacientes mayores de 60 años sin tratamiento con anticoagulantes orales.

RESULTADOS: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al relacionar la existencia de anemia con el hecho de estar anticoagulado, que era nuestra hipótesis. Sí que se ha obtenido un mayor porcentaje de anemia en aquellos pacientes hipertensos.

DISCUSIÓN: No se ha hallado suficiente evidencia empírica que asocie especialmente el tratamiento con anticoagulantes orales (sintrom 4mg) y la anemia.

CONCLUSIÓN: se requiere más información, y de más calidad, que permita establecer resultados concluyentes, pues la muestra obtenida no permite obtener datos relevantes para confirmar nuestra hipótesis

PALABRAS CLAVE: anticoagulado, acenocumarol, hemorragia, anemia, envejecimiento.

INTRODUCCION:

La causa más frecuente de anticoagulación oral es la fibrilación auricular (FA) que es la arritmia crónica más común y se asocia con un aumento de cinco veces de riesgo de accidente cerebrovascular y el doble de riesgo de mortalidad que por cualquier otra causa. Recientemente, se ha demostrado que los procesos inflamatorios o el estrés oxidativo parecen ser factores clave en la remodelación auricular y en la consecución de la fibrilación auricular (3)

La prevalencia de la fibrilación auricular (FA) está aumentando y se espera que alcance proporciones de epidemia en las próximas décadas (3). Estrategias para la identificación de pacientes en riesgo de tromboembolismo basándose en la escala CHAADS (tabla 1 de anexos) se basan comúnmente en las variables clínicas, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la edad, la diabetes mellitus, y ataque isquémico transitorio (AIT) (5) hasta ahora, ningún marcador bioquímico se ha demostrado que proporcione información específica.

La fibrilación auricular (FA) se observa con frecuencia en pacientes diabéticos, con tasas de prevalencia estimada en al menos el doble de los que entre las personas no diabéticas (8) Es una arritmia relativamente común en las personas con diabetes. (8, 9) La fibrilación auricular es un marcador fuerte, independiente de la mortalidad general y eventos cardiovasculares en personas con diabetes. La diabetes mellitus (DM) es un problema de salud mundial con una prevalencia mundial estimada de 2,8% en el año 2000, prevé que aumente al 4,4% en 2030.6 Las personas con diabetes tienen al menos el doble de riesgo de complicaciones vasculares y muerte cardiovascular, en comparación con aquellos no diabéticos (2), La Prevención de las complicaciones vasculares es un objetivo importante en el manejo de pacientes con diabetes. (7) En la medida en que la FA aumenta aún más el ya elevado riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes, no ha sido evaluado. Tampoco se sabe si la presencia de FA afecta la respuesta al tratamiento de la sangre para bajar la presión en los pacientes con diabetes. Determinados análisis indican una fuerte tendencia hacia una asociación independiente entre la FA y los eventos coronarios en pacientes con diabetes tipo 2. Pero pocos estudios se han ocupado de eventos coronarios en pacientes con FA.

La prevalencia de la FA es consistente con las estimaciones previas de prevalencia de FA en la población con diabetes tipo 2, que han oscilado entre el 4% en el entorno de atención primaria y el 15% en pacientes hospitalizados en España (5, 9) de antemano, los participantes con FA tienen un riesgo anual de muerte del 3,9%, casi el doble que la de los pacientes sin FA. Encontramos en un

estudio cohorte de pacientes mayores con FA sin cardiopatía coronaria previa y en gran parte desprovista de la diabetes, la incidencia anual ajustada de primeros episodios coronarios, fue tan alto como 3,1% ~ 50%. 15 Sin embargo, el desarrollo de FA durante el seguimiento se asoció con un 49% más de riesgo de infarto de miocardio, que fue de significación marginal ($P = 0,055$) 0,20 Evidencia de que la FA confiere un estado de hipercoagulabilidad y está estrechamente relacionado con el riesgo aterotrombótico generalizado y la aterosclerosis 16,17. Estos resultados son de interés directo para el manejo clínico de rutina de los pacientes diabéticos e indican que la detección de la FA en un paciente con diabetes debe llevar a un tratamiento más agresivo de todos los factores de riesgo cardiovascular.

En estudios de población general, la presencia de la FA se asocia con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, tromboembolismo, insuficiencia cardíaca y muerte por patología cardiovascular (10,11) El tratamiento con anticoagulantes orales para disminuir la presión son conocidos para aliviar estos riesgos (12,13) Entre los pacientes con FA anticoagulados, la hipertensión contribuye a aumentar las complicaciones; con el aumento en los niveles de presión arterial sistólica de ≥ 140 mmHg.(14) El tratamiento con fármacos antihipertensivos así como un mayor uso de agentes antiplaquetarios, estatinas, y los anticoagulantes orales, se puede esperar para reducir la incidencia de una amplia gama de resultados adversos en estos pacientes y hasta tres veces mayor en los pacientes con coexistencia de hipertensión Arterial.(6) La disminución de la presión arterial se ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia de las complicaciones macrovasculares y mejorar la supervivencia en tales pacientes 7.

Según estudios realizados el tratamiento de elección ante pacientes con FA son los anticoagulantes orales cumarínicos, como la warfarina, acenocumarol y fenprocumon. También tienen gran efectividad terapeútica ante otras patologías como enfermedades tromboembólicas (por ejemplo: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y válvulas cardíacas artificiales (18) Acenocumarol, es un derivado de la cumarina y es comúnmente utilizado en España y otros países europeos (Francia, Irlanda, Reino Unido, Países Bajos, Austria, Bélgica, Francia, Italia, Portugal, Polonia, Suiza y Hungría) y numerosos países de todo el mundo (Argentina, Chile, India, Ucrania, Israel, México y Canadá) (19) El Anticoagulante cumarínico, análogo de la vitamina K impide la activación de la vitamina K y con ello la síntesis de los factores de la coagulación que dependen de ella (factores II, VII, IX, X y proteínas anticoagulantes C y S). Su efecto es máximo al cabo de 1-2 días y perdura durante 2 días tras la suspensión del tratamiento. Los pacientes que reciben terapia de cumarina, están en riesgo de trombosis y de fracaso de la terapia debido a la dosificación insuficiente o en riesgo de hemorragia debido a la sobre-dosificación (22) La práctica clínica actual se basa en que todos los pacientes reciben una dosis de carga estándar en el inicio de la terapia, que

se ajusta posteriormente a una dosis de mantenimiento de acuerdo con el INR medido. La hemorragia espontánea es una complicación bien conocida de la terapia de anticoagulación oral. Varios sitios de sangrado se han reportado en la literatura, más comúnmente siendo el tracto gastrointestinal sistema, genitourinario y sistema nervioso central. El hematoma espontáneo, rara vez informado de la participación del tracto digestivo superior, siendo potencialmente una afección potencialmente mortal (25)

Aunque la hemorragia se relaciona de forma directa con la intensidad de tratamiento, las características del paciente contribuyen a incrementar el riesgo (hemorragias previas, ictus, alcoholismo, insuficiencia renal, HTA, anemia severa, edad) También se han registrado diferencias sexuales no sólo en la incidencia de las reacciones adversas, que muy probablemente se debe a una exposición mayor de las mujeres, sino también en la susceptibilidad intrínseca. Así por ejemplo, las mujeres de edad más avanzada serían más susceptibles que los hombres de presentar complicaciones hemorrágicas por anticoagulantes orales; y el tiempo en rango terapéutico, al menos la mitad de los episodios hemorrágicos pueden suceder con un INR dentro de rangos terapéuticos. Los valores recomendados del INR están basados en las recomendaciones realizadas en el Documento de Consenso (2004) elaborado en la 7^a Conferencia de Terapia Antitrombóticos del American Collage of Chest Physicians (ACCP) (52)

Ensayos controlados aleatorios han demostrado que el tratamiento profiláctico con cumarínicos reduce el riesgo de ictus en un 60% y a un 70% en los pacientes con FA (49). La principal ventaja de los anticoagulantes cumarínicos, se observa en los pacientes de alto riesgo para el accidente cerebrovascular como las personas mayores (≥ 75 años) y las de cualquier edad con factores de riesgo tales como la hipertensión, disfunción ventricular izquierda, la diabetes mellitus o el accidente isquémico transitorio (AIT) o accidente cerebrovascular (50) La dosificación adecuada de los cumarínicos es difícil de establecer, debido a la amplia variabilidad interindividual en la farmacocinética y las respuestas farmacodinámicas y su estrecho margen terapéutico. Numerosos factores genéticos y no genéticos se han asociado con la variabilidad interindividual en la warfarina y acenocumarol por requisitos de dosificación.

En la actualidad, la dosis inicial de acenocumarol se basa principalmente en las características demográficas y clínicas, y más tarde la dosificación se basa en los resultados de INR (índice internacional normalizado) obtenidos durante los días y semanas siguientes. Existen 2 tipos de control para determinar su dosificación. El tradicional control venoso y el control capilar

(Coaguchek) implantado desde la salida de su primer producto en 1993; el cual consta en un medidor junto con tiras reactivas. Ambos garantizan la uniformidad de los resultados analíticos, de modo que pueda manejar el tratamiento de manera eficaz, ayude a evitar acontecimientos adversos y proporcione asistencia de mayor calidad al paciente. Se espera que todos los centros logren cumplir el protocolo rango objetivo de INR de 2,0 a 3,0, y no se ha encontrado evidencia de que no intentan hacerlo. Una medición mensual mínimo de INR fue ordenado por el protocolo, y fue la retroalimentación continua a los centros sobre el control de INR, así como el estímulo de los coordinadores nacionales y el centro de coordinación. Algunos centros utilizan una acción más corta antagonista de la vitamina K (acenocumarol), que se asocia con una mayor variabilidad en los niveles de INR y el INR de control posiblemente peor; este hecho podría explicar algunas de las variaciones entre los centros y los países en TTRs (26). Otros márgenes terapéuticos serían con Alto riesgo: INR 2,5-3,5 (prótesis mitral, alto gradiente transvalvular, bajo gasto cardíaco, FA, AI dilatada, embolismos previos) y con Bajo riesgo: INR 2-3 estableciéndose como terapéutica en ensayos de prevención del accidente cerebrovascular en AF (28-30) y a través de estudio cohorte (31,32). Es de sentido común, que uno debe intentar maximizar el tiempo que cada paciente pasa dentro de ese rango de la INR (28,29,33).

Sin embargo, hay una variabilidad sustancial en este enfoque, basado en la experiencia y el fondo del médico a cargo. Es importante establecer unos controles estrictos dentro de unos márgenes de seguridad dada la alta tasa de efectos adversos, incluyendo eventos hemorrágicos fatales (ictus hemorrágico) (20,21), debido a las dosis calculadas incorrectamente. Es necesario desarrollar nuevas estrategias para determinar la dosis adecuada semanal de acenocumarol.

Como se ha comentado anteriormente, dado los efectos adversos, al sobrepasar los márgenes de seguridad, un riesgo común es la hemorragia. El estudio de cualquier trastorno de la coagulación inicia con un análisis de hemograma, plaquetas, trombina y tromboplastina. Fihn et al proponen 3 categorías dentro de las hemorragias que podrían utilizarse para la estandarización y la comparación de resultados: menor (detectada, pero no requiere estudios complementarios ni asistencia), mayor (requiere tratamiento, evaluación médica o al menos la transfusión de dos unidades de sangre) y hemorragia con compromiso vital (precisa intervención quirúrgica o angiográfica, conduce a secuelas irreversibles o a la parada cardíaca). Sin embargo, la mayoría de las publicaciones dividen las hemorragias en menores y mayores, incluyendo estas últimas las que ocasionan compromiso vital (intracraneales, digestivas, retroperitoneales,...), disminución considerable del hematocrito, precisan transfusión de hemoderivados y/o ingreso hospitalario (51). Existe un método de valoración de riesgo hemorrágico, conocido como HAS-BLED (Anexos tabla 2). El objetivo es que el médico tenga especial atención con el riesgo de sangrado en grupo en particular, con vigilancia estrecha de

los niveles de anticoagulación. Un puntaje ≥ 3 indica alto riesgo de sangrado, por lo que el paciente deberá tener vigilancia estrecha con cualquier tratamiento (antitrombótico o anticoagulante) la hemorragia no controlada, puede desencadenar en el paciente anemia.

La anemia se define por un nivel de hemoglobina por debajo de un valor umbral que varía con la edad y sexo (41) y por lo general es diagnosticada por un hemograma completo. Las tres principales causas de la anemia son hemólisis, sangrado, y la deficiencia de hierro. Sin embargo, la anemia por deficiencia de hierro es más a menudo debido a la pérdida de exceso de hierro de larga duración (42); la anemia causada por la hemorragia se asocia más frecuentemente con condiciones gastrointestinales (42,43). En función de la gravedad, la anemia puede causar morbilidad grave y los datos válidos en última instancia, es un requisito previo para la vigilancia de la calidad y para la investigación sobre la prevención, el tratamiento y el impacto pronóstico de esta enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud estima que la anemia afecta a 1,6 millones de personas, es decir, casi una cuarta parte de la población mundial, en algún momento durante su vida (40) La incidencia de anemia es relativamente alta en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria por lo que es un factor de riesgo cardiovascular en la población general (44), y se encontró que se asocia con una tasa significativamente mayor de eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) (45,46) con insuficiencia cardiaca en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria cirugía de injerto.

Por lo tanto, existe la posibilidad de que la anemia se asocie con el desarrollo / progresión de la aterosclerosis coronaria y vulnerabilidad de la placa coronaria. La dificultad en la aplicación de estos regímenes combinados con el miedo de los médicos de inducir complicaciones hemorrágicas ha dado lugar a condiciones de uso de la terapia de anticoagulación en personas mayores. En cuanto a las personas mayores (≥ 75 años) con Fibrilación Auricular están en alto riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que los estudios sugieren un enfoque pragmático basado en un sí / no toma más que una estratificación de calificación de riesgo que implica una exclusión voluntaria y no una opción en la aproximación a menos que haya una contraindicación para la anticoagulación oral. El riesgo de sangrado debe ser evaluado en forma individual y la decisión de anticoagular debe incluir puntos de vista de los pacientes (47) Es reconocido como un importante factor de riesgo de accidente cerebrovascular, aumentando el riesgo por 5 veces en comparación con la de los individuos en ritmo sinusal normal (48). En las recientes guías de fibrilación atrial avaladas por la European Heart Rhythm Association (EHRA) y la sociedad europea de cardiología se realizaron

algunos cambios con respecto a las últimas guía de 2006, (40) La piedra angular en el tratamiento de la fibrilación atrial es la prevención del tromboembolismo, ya que este es una complicación frecuente, incapacitante y determinante de la sobrevida del paciente. Con la idea de hacer más claro el riesgo del paciente se incluyó una modificación en el ya conocido riesgo CHADS, tratando de dar certeza en aquellos puntos grises de la antigua clasificación, en conjunto con la modificación de los factores de riesgo. La finalidad es resaltar la necesidad de anticoagulación oral en la mayoría de los pacientes que tienen factores de riesgo ya conocidos

La edad parece ser una característica consistente en la hemorragia y regímenes de riesgo de accidente cerebrovascular. Hasta hoy en día conocemos poco la influencia de la edad en los trastornos de la coagulación, ya que no tenemos una clara evidencia del papel que juega la edad con factor de riesgo independiente en la trombosis o la hemorragia. Es cierto que con la edad aumentan diferentes enzimas de coagulación (factor VII, VII, trombina y antitrombina). Por lo tanto, la decisión de anticoagular pacientes de mayor edad con FA de prevención de infarto no es muy clara. Esta incertidumbre combinada con miedo a provocar complicaciones hemorrágicas se refleja en la práctica clínica con bajo tratamiento de los pacientes de edad avanzada (53)

Vista la importancia del tema en la actualidad, por el alto porcentaje de población anticoagulada y dado que profesionalmente estamos en contacto directo y diariamente con este tipo de pacientes; hemos creído interesante recopilar y concretar datos recopilando información sobre la anemia y la fibrilación auricular, en concreto sobre el tratamiento que se aplica, como son los ACOS. Siendo así un estudio piloto de investigación para el máster de Gerontología Social de la Universidad de Zaragoza.

Generándonos una duda. **¿Los pacientes mayores de 60 años, del Centro de Salud de María de Huerva, en tratamiento con sintrom presentan anemia más frecuentemente que aquellos que no toman sintrom?**

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

- 1- Analizar si los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (sintrom) mayores de 60 años del Centro de Salud de María de Huerva, tienen mayor prevalencia de **padecer** anemia que los mayores de 60 años que no lo toman.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- 2- Analizar si los pacientes mayores de 60 años, que estén en tratamiento con anticoagulantes orales, tienen una mayor prevalencia de sufrir anemia ante los pacientes mayores de 60 años que no están en tratamiento con anticoagulante orales.
- 3- Analizar la prevalencia de pacientes anticoagulados en función del sexo en personas mayores de 60 años en el Centro de Salud de María de Huerva.
- 4- Estudiar la relación de anticoagulación oral, en aquellos pacientes en tratamiento con sintrom, controlados con la técnica de sangre capilar o de sangre venosa.
- 5- Observar si existe relación entre la Hipertensión Arterial y el tratamiento con anticoagulantes orales.
- 6- Establecer la relación entre la Diabetes Mellitus tipo 2 y la presencia de anemia.

MATERIAL Y MÉTODOS:

PERFIL DE BÚSQUEDA

Se realizaron varias búsquedas bibliográficas pues no existía un abanico extenso de documentación en cuanto a mi investigación se refiere. Las bases de datos consultadas fueron Medline a través de Pubmed (1993-2012), fisterrae, Servicio nacional de hematología (2012). La búsqueda se realizó entre Noviembre de 2012 a Mayo de 2013.

Se realizó una primera búsqueda utilizando como palabras clave para la búsqueda en la base de datos a través de Pubmed: “Atrial fibrillation”, “complications”, “drug therapy”, “Restrict to MeSH Major Topic”, “epidemiology” econtrando así 61 textos disponibles.

Una segunda búsqueda y como palabra clave “acenocoumarol” a través de pubmed Dando como resultado 15 estudios.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Los límites utilizados fueron: edad (65+ años y >80 años), estudios realizados en humanos, editados en los últimos 5 años, y que dichos artículos estuvieran disponibles a texto completo y libre de pago; siendo ensayos controlados aleatorios.

De los artículos encontrados en la base de datos Pubmed, y tras su lectura, nos quedamos con los que cumplieron nuestros criterios de inclusión, por el tipo de estudio, por ser actuales y por relacionar la fibrilación auricular con determinadas patologías crónicas en el envejecimiento y sus tratamientos; en particular los Anticoagulantes orales.

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: descriptivo observacional transversal.
- Muestra del estudio:
 1. Datos sociodemográficos y clínicos: pacientes de ambos sexos, mayores de 60 años en tratamiento con anticoagulantes orales (acenocumarol) y pacientes mayores de 60 años que no lo están. Cuya área de salud correspondiente es la del H.C.U. de Zaragoza. (Área III). Se revisaron de forma conjunta un total de 60 historias. Obtenidas del servicio de archivos informatizados del Centro de Salud de María de Huerva, perteneciente al área III de Zaragoza, facilitadas por técnico informático. Se

nos aportó la información de 60 pacientes que cumplían criterios, ya que por lo que se nos comunicó, la muestra no debía ser muy extensa, por agilizar trabajo al informático; una vez dados mis criterios de inclusión a la gerencia (Pacientes mayores de 60 años que llevaran más de 6 meses en tratamiento con anticoagulantes orales, sintrom 4mg; pacientes mayores de 60 años que no estuvieran en tratamiento con anticoagulantes orales de forma aleatoria; en historias de ambos grupos no debía constar episodio de hipotiroidismo, ya que es un factor de riesgo a padecer anemia) Se obtienen así los 30 primeros pacientes por orden alfabético, mayores de 60 años, que no estén en tratamiento con anticoagulantes orales que aparecen en el programa con el que se trabaja en atención primaria (OMI). Al igual que los 30 primeros pacientes en tratamiento con sintrom 4mg (por fibrilación auricular), que nos dio la base de datos de historias clínicas.

2. Datos analíticos: Con estos datos obtenidos de las historias clínicas de los participantes, en el estudio piloto, estudié la existencia de anemia, ya que mi interés personal como profesional se centra en la posibilidad de relación directa entre el paciente anticoagulado y la existencia de una hemoglobina disminuida o deficitaria fuera de los márgenes de normalidad siendo en la mujer de 12.1 a 15.1 g/dl en el hombre de 13.8 a 17.2 g/dl.
3. Datos analíticos: Una vez facilitadas las historias clínicas de los 60 pacientes, realicé recogida de antecedentes médicos para poder realizar mi estudio piloto. Estadísticamente tome como datos de interés en cuanto a variables cualitativas: Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus 2 (DM2) y sexo; y en el caso de tomar anticoagulantes orales, tuve en cuenta tipo de control, capilar o venoso y tras la recogida de los datos se elaboró estudio estadístico en el programa SPSS19.

RESULTADOS

CARACTÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

En lo que respecta a **la edad** de los pacientes a fecha del 2013 en el Centro de Salud de María de Huerva:

- La **edad media** de los pacientes a estudio era de 76,08 años con una desviación típica de 8,345; la mediana es de 77,50 años
- Respecto a la **edad de mínima** fue de 61 años y la edad máxima de 91 años

Según datos recogidos, gracias al programa informático (OMI) en el que se registran todos antecedentes médicos de los pacientes, se observa una diferencia mínima en cuanto al **sexo de los participantes:**

- De los 60 pacientes plasmados en la muestra, son **válidos** el 100%.
- Las **mujeres** presentan una frecuencia de 32 lo que equivale a un 53.3% respecto al total de los participantes
- Los hombres su frecuencia es menor a mujeres, 28, representando así el 46.7%

Una de las variables cualitativas a tener en cuenta en nuestro estudio es la presencia de **Hipertensión Arterial** en las historias clínicas facilitadas. Cuando hablamos de HTA son pacientes crónicos con tratamiento ya pautado:

- Como **Hipertensos** encontramos una frecuencia de 39 representando así el 65% de los 60 pacientes a estudio
- Como **No Hipertensos**, su frecuencia es de 21 representando el 35% restante.

Respecto a la **técnica** aplicada para el control, hablamos de la técnica por la que se extrae la muestra de sangre para realizar el INR del paciente. Bien por extracción venosa o capilar.

- Una frecuencia de 30 pacientes representarían al 50% que son los paciente no anticoagulados.
- La frecuencia del Paciente anticoagulado con **control Capilar** es de 19 por lo que corresponde al 31.7% de los 30.
- La frecuencia por lo tanto de los pacientes anticoagulados con **Control Venoso** es de 11 así pues representa un 18.3%.

Respecto a la **diabetes mellitus** de los 60 pacientes estudiados, al igual que la HTA, consta en las historias de aquellos pacientes que están previamente medicados con antidiabéticos orales y/o insulina. En ellas encontramos:

- Una frecuencia de 18 pacientes **diabéticos** representando así el 30%
- Y el 70% representa una frecuencia de 42 respecto a pacientes **no diabéticos**

De los 60 pacientes de estudio encontramos la presencia de **anemia** en:

- Una frecuencia de 25 respecto a pacientes con **anemia** que corresponde al 41.7%

- Y el 58.3% de los 60 pacientes representa una frecuencia de 35 en aquellos pacientes que no presentan anemia.

Dado que como dato de interés para el estudio piloto era la presencia de anemia en los pacientes anticoagulados mayores de 60 años; se realiza estadísticamente una comparativa entre los 30 pacientes en tratamiento con sintrom y los 30 pacientes q no lo están encontrando así:

- La presencia de anemia en las historias clínicas de 15 pacientes anticoagulados por vía oral.
- Menor presencia de anemia en pacientes no anticoagulados, un total de 10 pacientes presentaron anemia en los últimos controles con extracción de hemograma realizados
- Hablando del paciente anticoagulado sin presencia de anemia ni hemorragia tenemos un total de 15 pacientes.
- Los 20 restantes son aquellos pacientes que no requieren tratamiento de anticoagulación por no tener riesgo de tromboembolismo ni arritmia y no presentan antecedentes de anemia.

Con estos resultados se observa que no existe una relación estadísticamente significativa entre la anticoagulación oral y el padecer anemia.

Analizamos las historias clínicas de los pacientes anticoagulados y se observa respecto a la posibilidad de sufrir HTA:

- Encontramos 23 pacientes anticoagulados con HTA ya en tratamiento.
- 16 pacientes en tratamiento con sintrom sin ningún antecedente de HTA.
- 7 de los pacientes anticoagulados no presentaban HTA.
- Finalmente, 14 pacientes no presentan HTA ni necesidad de tratamiento con anticoagulación oral.

La estadística da un resultado significativo en cuanto a pacientes anticoagulados que tenga más probabilidad de padecer HTA

Frente a los 30 pacientes sin anticoagular, encontramos 30 pacientes en los que se les controló su INR de las 2 técnicas existentes en la actualidad:

- 19 pacientes controlados de forma capilar y 11 de forma venosa

La última variable cualitativa a estudiar en los pacientes que están dentro del estudio es la diabetes mellitus en la que encontramos:

- 11 pacientes anticoagulados con presencia de diabetes mellitus frente a 19 anticoagulados que no son diabéticos
- Respeto a los pacientes que no están en tratamiento con anticoagulantes encontramos 7 diabéticos y 23 sin antecedente de ello.

El resultado no plasma una relación estadísticamente significativa entre el paciente y la diabetes mellitus.

DISCUSIÓN

No se ha hallado suficiente evidencia empírica que asocie especialmente el tratamiento con anticoagulantes orales (sintrom 4mg) y la anemia.

Los estudios científicos hallados están encaminados a la relación directa existente entre la anticoagulación oral y sus efectos adversos, en concreto y por interés del estudio realizado, las hemorragias; todo ello como consecuencia de un exceso de dosificación sobre pasando los márgenes de seguridad del tratamiento.

La incoherencia de los resultados obtenidos, ponen de manifiesto la necesidad de generar más información y de más calidad que permita establecer resultados concluyentes sobre el papel causal en el paciente anticoagulado que padece anemia; si por dependencia de tratamiento oral o de manera independiente al sintrom 4mg, por factores de riesgo del propio paciente que le conlleven a padecer anemia.

La anticoagulación oral (ACO) ha demostrado ser beneficioso para la reducción de los accidentes cerebrovasculares y vasculares en general en la fibrilación auricular. Estudios anteriores han demostrado claramente que el tratamiento con ACO necesita ser controlado cuidadosamente para que el cociente normalizado internacional del tiempo de protrombina se mantenga en el rango terapéutico, entre 2 y 3. Los resultados obtenidos podrían estar influidos porque el tamaño de

nuestra muestra ya que no es lo suficientemente válido pues no favorece a confirmar nuestra hipótesis. Ya que se han explorado los datos facilitados exhaustivamente como para establecer una relación directa. Por lo que lleva a concluir que sería necesario un seguimiento detallado de mayor número de historias y con ello se podríamos realizar de nuevo un estudio como el aplicado pero a mayor volumen.

Existen pocas publicaciones que analicen desde una perspectiva epidemiológica la relación entre HTA y FA. Furberg et al, en individuos de ambos sexos con edad igual o superior a 65 años, observaron prevalencias de FA del 9,1% en el grupo con enfermedad cardiovascular clínica, del 4,6% en el grupo con enfermedad cardiovascular subclínica y del 1,6% en los individuos sin enfermedad cardiovascular⁵¹. Los factores asociados de forma independiente con el riesgo de desarrollar FA fueron la historia de IC, valvulopatía e ictus, la dilatación auricular izquierda, la función valvular mitral o aórtica anormal, la HTA y la edad avanzada. En este grupo de pacientes nuevamente se constató mejor control tensional en atención primaria que en cardiología (el 51 frente al 41%; p < 0,01), considerando como control el criterio amplio de PAS inferior a 140 mmHg y PAD menor de 90 mmHg. Si utilizamos el criterio que realmente debería aplicarse (PAS <130 mmHg), sólo el 16% de los casos estaban realmente controlados. En nuestro estudio se presenta la Hipertensión Arterial con una frecuencia de 39 representando así el 65% de los 60 pacientes a estudio y como No Hipertensos, su frecuencia es de 21 representando el 35% restante. Así encontramos 23 pacientes anticoagulados con HTA ya en tratamiento. 16 pacientes en tratamiento con sintrom sin ningún antecedente de HTA. 6 de los pacientes anticoagulados no presentaban HTA y finalmente, 15 pacientes no presentan HTA ni necesidad de tratamiento con anticoagulación oral. Respecto a la técnica aplicada para el control, hablamos de la técnica por la que se extrae la muestra de sangre para realizar el INR del paciente. Respecto a la diabetes mellitus de los 60 pacientes estudiados, al igual que la HTA, consta en las historias de aquellos pacientes que están previamente medicados con antidiabéticos orales y/o insulina. En ellas encontramos una frecuencia de 18 pacientes diabéticos representando así el 30% y el 70% representa una frecuencia de 42 respecto a pacientes no diabéticos. Según un estudio de Movahed MR et al la fibrilación auricular (FA) se observa con frecuencia en pacientes diabéticos, con tasas de prevalencia estimada en al menos el doble de los que entre las personas sin diabetes 8 y Wild S et al hasta tres veces mayor en los pacientes con coexistencia de hipertensión Arterial.⁶ Es una arritmia relativamente común en las personas con diabetes de los 60 pacientes de estudio encontramos la presencia de anemia en una frecuencia de 25 respecto a pacientes con anemia que corresponde al 41.7% y el 58.3% de los 60 pacientes representa una frecuencia de 35 en aquellos pacientes que no presentan anemia.

Al igual que en los casos anteriores, el empleo de un tratamiento firmemente establecido como de alta eficacia en términos pronósticos en la FA acompañada de cardiopatía, como es la anticoagulación crónica³⁶, en un 25% de los casos parece francamente mejorable.

Huxley R et al., De 9 estudios con un objetivo de INR de 2,0 a 3,0. Un INR> 3 se asoció con un odds ratio de 5,07, para los eventos hemorrágicos de (26,27). Nuestro estudio no valora los eventos hemorrágicos, si bien asocia la anemia presente a consecuencia de dichas hemorragias. El resultado de la relación de la anemia en pacientes anticoagulados en la muestra de los 60 pacientes es del 25%. Estudios anteriores han mostrado una relación entre la TTR y los resultados tanto en la enfermedad tromboembólica venosa y AF. Veeger et al (39) informaron mayores tasas de tromboembolismo venoso recurrente y hemorragia mayor cuando los pacientes con un TTR <45% fueron comparados con los que tienen un TTR> 65%. . Aunque existen claramente factores específicos del paciente, tales como polimorfismos genéticos, la edad, y el cumplimiento con los medicamentos, médicos y los factores médicos relacionados con el sistema también contribuirá, en particular debido a que la dosis de ACO es variable entre los pacientes y con frecuencia requiere un ajuste continuo.

Sólo los pacientes en los centros con TTR por encima de la mediana de estudio del 65% se beneficiaron del tratamiento con ACO en comparación con antiagregantes (clopidogrel) más aspirina. La estimación de la TTR mínimo necesario para conseguir un beneficio de tratamiento con ACO es entre 58% y 65%. Centros que alcanzan debajo de este nivel no pueden estar seguros de que sus pacientes se benefician de la ACO en comparación con el tratamiento antiplaquetario. Un TTR aún más alto (es decir,> 70%) se asocia con incluso un mayor beneficio de ACO y se logró en algunos países. Estos datos indican que los proveedores de tratamiento con ACO necesitan evaluar lo bien que entregan ACO a los pacientes con fibrilación auricular, con la intención de lograr un TTR mínimo de 58% a 65% y un control óptimo de> 70% TTR.

CONCLUSIONES

-La prevalencia de pacientes anticoagulados en función del sexo, en personas mayores de 60 años en el Centro de Salud de María de Huerva sería, es mayor en las mujeres

-La mayoría de pacientes con anticoagulación oral están controlados con la técnica de sangre capilar

-Según los resultados obtenidos, existe una relación significativa entre la Hipertensión Arterial y el tratamiento con anticoagulantes orales. A diferencia de los pacientes diabéticos en los que no existe relación estadísticamente significativa.

-Como última conclusión expondremos que no se cumple nuestra hipótesis, es decir, los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales (sintrom) mayores de 60 años del Centro de Salud de María de Huerva no tienen mayor prevalencia de anemia que los mayores de 60 años que no los toman. Por las características de este estudio piloto, (como es la escasa muestra conseguida) no podemos extrapolar estos resultados al conjunto de los con este tratamiento

ANEXOS

FACTORES DE RIESGO MAYORES (antes llamados de alto riesgo):	Eventos tromboembólicos previos, Edad \geq 75 años, enfermedades valvulares o prótesis valvulares.
FACTORES DE RIESGO NO MAYORES PERO CLÍNICAMENTE RELEVANTES (antes referido como de riesgo moderado)	Insuficiencia Cardiaca, Diabetes, Hipertensión

3) SIN FACTORES DE RIESGO

Categoría de riesgo	Puntuación CHA2DS2VASc	Tratamiento recomendado
Sin factores de riesgo	0	Ácido acetilsalicílico 75-325 mg diarios o sin tratamiento antitrombótico (preferir no dar dar tratamiento antitrombótico)
Un factor de riesgo clínicamente relevante	1	Ácido acetilsalicílico 75-325 mg diarios o anticoagulantes orales (INR 2.0-3.0,meta 2.5)* (preferir anticoagulación oral)
Cualquier factor de riesgo mayor o 2 factores de riesgo clínicamente relevantes	2	Anticoagulantes Orales (INR 2.0-3.0, meta 2.5)†

Riesgo de Sangrado según el Puntaje HAS-BLED

Letter	Clinical characteristic ^a	Points awarded
H	Hipertensión	1
A	Anormalidades en la función renal o hepática	1 o 2
S	Evento isquémico	1
B	Sangrado	1
L	Labilidad en INR's	1
E	Edad (Mayor 65 años)	1
D	Drogas o Alcohol	1 o 2
		Máximo 9 puntos

Tabla 2

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

EDAD	
X (ds)	76'8 (8.34)
SEXO n (%)	Mujer 32 (53.3) Hombre 28 (46.7)
HTA n (%)	Hipertensos 39(65%) No Hipertensos 21 (35%)
ANTICOAGULADOS n (%)	Sí 30 (50%) No 30 (50%)

ANEMIA(Hb <16 g/dl +-2)	Sí 25 (41,7%)
n (%)	No 35 (58,3%)
CONTROL	
n (%)	Capilar 19 31,7%
	Venoso 11 (18,3)
DIABETE MELLITUS	
n (%)	Sí 18 (30%)
	No 42 (70%)

TABLA EN FUNCIÓN DE LA

EDAD		
N	Válidos	60
	Perdidos	0
Media		76,08
Mediana		77,50
Desv. típ.		8,345
Mínimo		61
Máximo		91

Tablas de contingencia anemia – anticoagulación oral

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANEMIA * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia ANEMIA * ANTICOAG.

		ANTICOAG.		Total
		1	2	
ANEMIA	1 Recuento	15	10	25
	% de ANEMIA	60,0%	40,0%	100,0%
	% de ANTICOAG.	50,0%	33,3%	41,7%
	2 Recuento	15	20	35
	% de ANEMIA	42,9%	57,1%	100,0%
	% de ANTICOAG.	50,0%	66,7%	58,3%
Total	Recuento	30	30	60
	% de ANEMIA	50,0%	50,0%	100,0%
	% de ANTICOAG.	100,0%	100,0%	100,0%

		ANTICOAG.		Total
		si	no	
ANEMIA	Si	15	10	25
	no	15	20	35
Total		30	30	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,714 ^b	1	,190		
Corrección por continuidad	1,097	1	,295		
Razón de verosimilitudes	1,724	1	,189		
Estadístico exacto de Fisher				,295	,147
Asociación lineal por lineal	1,686	1	,194		
N de casos válidos	60				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12,50.

Tablas de contingencia Diabetes Mellitus 2 – anticoagulación oral

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
DM * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia DM * ANTICOAG.

		ANTICOAG.		<i>Total</i>
		1	2	
DM	1	Recuento % de DM % de ANTICOAG.	11 61,1% 36,7%	7 38,9% 23,3%
	2	Recuento % de DM % de ANTICOAG.	19 45,2% 63,3%	23 54,8% 76,7%
	Total	Recuento % de DM % de ANTICOAG.	30 50,0% 100,0%	30 50,0% 100,0%
				60 100,0% 100,0%

		ANTICOAG.		<i>Total</i>
		1	2	
DM	1		11	7
	2		19	23
Total			30	30
				60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,270 ^b	1	,260		
Corrección por continuidad	,714	1	,398		
Razón de verosimilitudes	1,278	1	,258		
Estadístico exacto de Fisher				,399	,199
Asociación lineal por lineal	1,249	1	,264		
N de casos válidos	60				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 9,00.

Tablas de contingencia anticoagulación oral – técnica de control

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
CONTROL * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia CONTROL * ANTICOAG.

		ANTICOAG.		Total
		1	2	
CONTROL	0	Recuento	0	30
		% de CONTROL	,0%	100,0%
		% de ANTICOAG.	,0%	50,0%
	1	Recuento	19	0
		% de CONTROL	100,0%	,0%
		% de ANTICOAG.	63,3%	,0%
	2	Recuento	11	0
		% de CONTROL	100,0%	,0%
		% de ANTICOAG.	36,7%	,0%
Total		Recuento	30	30
		% de CONTROL	50,0%	50,0%
		% de ANTICOAG.	100,0%	100,0%

		ANTICOAG.		Total
		1	2	
CONTROL	0	0	30	30
	1	19	0	19
	2	11	0	11
Total		30	30	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	60,000 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	83,178	2	,000
Asociación lineal por lineal	47,251	1	,000
N de casos válidos	60		

a. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5.

La frecuencia mínima esperada es 5,50.

Tablas de contingencia Hipertensión Arterial – anticoagulación oral

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
HTA * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia HTA * ANTICOAG.

		ANTICOAG.		Total	
		1	2		
HTA	1	Recuento	23	16	
		% de HTA	59,0%	41,0%	
		% de ANTICOAG.	76,7%	53,3%	
	2	Recuento	7	14	
		% de HTA	33,3%	66,7%	
		% de ANTICOAG.	23,3%	46,7%	
Total		Recuento	30	30	
		% de HTA	50,0%	50,0%	
		% de ANTICOAG.	100,0%	100,0%	

		ANTICOAG.		Total
		Si	No	
HTA	si	23	16	39
	no	7	14	
Total		29	31	60

Chi-cuadrado de P
 Corrección por
 continuidad
 Razón de verosimilitud
 Estadístico exacto
 Fisher
 Asociación lineal y
 no lineal
 N de casos válidos

a. Calculado sólamente

b. 0 casillas (,0% es 10,50).

Tablas de contingencia sexo-anticoagulación oral

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
SEXO * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Tabla de contingencia SEXO * ANTICOAG.

		ANTICOAG.		Total
		1	2	
SEXO	1 Recuento	18	14	32
	% de SEXO	56,3%	43,8%	100,0%
	% de ANTICOAG.	60,0%	46,7%	53,3%
	2 Recuento	12	16	28
	% de SEXO	42,9%	57,1%	100,0%
	% de ANTICOAG.	40,0%	53,3%	46,7%
Total	Recuento	30	30	60
	% de SEXO	50,0%	50,0%	100,0%
	% de ANTICOAG.	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,071 ^b	1	,301		
Corrección por continuidad	,603	1	,438		
Razón de verosimilitudes	1,075	1	,300		
Estadístico exacto de Fisher				,438	,219
Asociación lineal por lineal	1,054	1	,305		
N de casos válidos	60				

a. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

b. 0 casillas (,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14,00.

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANEMIA * V1	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	60,000 ^a	59	,439

Razón de verosimilitudes	81,503	59	,028
N de casos válidos	60		

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
ANEMIA * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
TA * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%
CONTROL * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%
DM * ANTICOAG.	60	100,0%	0	,0%	60	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	56,360 ^a	2	,000
Razón de verosimilitudes	76,409	2	,000
Asociación lineal por lineal	41,422	1	,000
N de casos válidos	60		

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	
			válido	acumulado
Válidos	32	53,3	53,3	53,3
	28	46,7	46,7	100,0
	60	100,0	100,0	

HTA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
válidos	39	65,0	65,0	65,0
	21	35,0	35,0	100,0
	60	100,0	100,0	

CONTROL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	0	30	50,0	50,0
	1	19	31,7	31,7
	2	11	18,3	18,3
Total		60	100,0	100,0

DM

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	18	30,0	30,0	30,0
	42	70,0	70,0	100,0
	60	100,0	100,0	

ANEMIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	25	41,7	41,7	41,7
	35	58,3	58,3	100,0
	60	100,0	100,0	

	ANTICOAG.		Total
	1	2	
ANEMIA	1	15	10
	2	15	20
	Total	30	30

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. . asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,336 ^a	1	,126		
Corrección por continuidad ^b	1,604	1	,205		
Razón de verosimilitudes	2,350	1	,125		
Estadístico exacto de Fisher				,190	,103
Asociación lineal por lineal	2,297	1	,130		
N de casos válidos	60				

	ANTICOAG.		Total
	1	2	
HTA	1	23	16
	2	6	15
	Total	29	31

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,053 ^a	1	,025		
Corrección por continuidad ^b	3,908	1	,048		

Razón de verosimilitudes	5,181	1	,023		
Estadístico exacto de Fisher				,032	,023
Asociación lineal por lineal	4,968	1	,026		
N de casos válidos	60				

	ANTICOAG.		Total
	1	2	
CONTROL	0	0	30
	1	19	0
	2	11	0
Total	30	30	60

	ANTICOAG.		Total
	1	2	
DM	1	11	8
	2	19	23
Total	30	31	60

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,537 ^a	1	,464		
Corrección por continuidad ^b	,203	1	,652		
Razón de verosimilitudes	,538	1	,463		
Estadístico exacto de Fisher				,576	,326
Asociación lineal por lineal	,528	1	,467		
N de casos válidos	60				

BIBLIOGRAFIA

- White, C.M., Giri, S., Tsikouris, J.P., Dunn, A., Felton, K., Reddy, P., et al. A comparison of two individual amiodarone regimens to placebo in open heart surgery patients. Ann Thorac Surg 2002; 74: 69-74.

2. Maisel, W.H., Rawn, J.D., Stevenson, W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 135: 1061-1073.
3. Go AS, ylek EM et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: National implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (atria) study. *JAMA*. 2001; 285:2370–2375.
4. Wolf PA et al. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22:983–988.
5. Gage BF et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the national registry of atrial fibrillation. *JAMA*. 2001; 285:2864–2870.
6. Wild S et al,Global prevalence of diabetes; estimates for year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;21: 1047-1053.
7. Turnbull F et al. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
8. Movahed MR et al. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105: 315-318.
9. Ostgren CJ et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab* 2004;6: 367-374.
10. Kannel WB et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982;306: 1018-1022.
11. Friberg J et al. Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;94: 889-894.
12. Reynolds MW et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004;126: 1938-1945.
13. Arima H et al. Neal B for the PROGRESS Collaborative Group. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005; 36: 2164-2169.
14. Lip GY et al. SPORTIF Invetigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28:752-759.Wachtell K et al Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 705-711.

15. Kamath S et al. A study of platelet activation in atrial fibrillation and the effects of antithrombotic therapy. *Eur Heart J* 2002;23:1788-1795.
16. Heeringa J et al. Subclinical atherosclerosis and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Arch Intern Med* 2007;167: 382-387
17. Stehle S, Kirchheimer J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(9):565-94
18. Artindale: The Complete Drug Reference. [online] London: Pharmaceutical Press. Accessed. 19 January. 2012. Available: <http://www.medicinescomplete.com>.
19. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet*. 1996;348(9025):423-8.
20. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandebroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med*. 1993;153(13):1557-62.
21. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BHC. Characteristics of anticoagulant therapy and comorbidity related to overanticoagulation. *Thromb Haemost* 2001;86: 569-574.
22. Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58: 285-291.
23. Rosendaal FR. The Scylla and Charybdis of oral anticoagulant treatment. *N Engl J Med* 1996;335:587-589.
24. Hippokratia. 2009 Jul;13(3):175-7. Spontaneous haematoma of the pharynx due to a rare drug interaction. Triaridis S, Tsiropoulos G, Rachovitsas D, Psillas G, Vital V.
25. Rasul I, Kandel GP. An approach to iron-deficiency anemia. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(11):739-747.
26. Huxley R et al. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
27. Turnbull F et al. Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1410-1419.
28. Movahed MR et al. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005; 105: 315-318.
29. Ostgren CJ et al. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension

- in a Swedish community. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 367-374.
30. Kannel WB et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022.
31. Friberg J et al. Copenhagen City Heart Study. Comparison of the impact of atrial fibrillation on the risk of stroke and cardiovascular death in women versus men (The Copenhagen City Heart Study). *Am J Cardiol* 2004; 94 :889-894.

32. Reynolds MW et al. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2004; 126: 1938-1945.
33. Arima H et al. Neal B for the PROGRESS Collaborative Group. Perindopril-based blood pressure-lowering reduces major vascular events in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2005; 36:2164-2169.
34. Lip GY et al. SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007; 28: 752-759.
35. ADVANCE Management Committee. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. *Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation. J Hypertens Suppl* 2001; 19: S21-S28.
36. Swedberg K et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-1308.
37. Wachtell K et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 705-711.
38. Jackson SL et al. A community-based educational intervention to improve antithrombotic drug use in atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1794-1799
39. Wachtell K et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45: 712-719.
40. <http://www.sccardilogia.org.mx/pdfs/guias/Actulizacionesguiasdefibrilacionatria1.pdf>
41. Nordin G, Mårtensson A, Swolin B, et al. A multicentre study of reference intervals for haemoglobin, basic blood cell counts and erythrocyte indices in the adult population of the Nordic countries. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(4):385–398.

42. Milman N. Anemia – still a major health problem in many parts of the world! *Ann Hematol.* 2011;90(4):369–377.
43. Nahon S, Lahmek P, Lesgourges B, et al. Predictive factors of GI lesions in 241 women with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(3):590–593
44. Nahon S, Lahmek P, Aras N, et al. Management and predictors of early mortality in elderly patients with iron deficiency anemia: a prospective study of 111 patients. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(2):169–174.
45. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM: New anticoagulant drugs: the SeventhACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*2004; 126:265S-286S.
46. Weitz JI, Bates SM: New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005;3:1843-1853.
47. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin.Pharmacokinet* 2009; 48:1-22.
48. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Go AS, Halperin JL. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: the seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.*2004;126(Suppl):429s–456s.
49. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The framingham study. *Stroke.* 1991;22:983–988.
50. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 1994;154:1449–1457.
51. Ezekowitz MD, Levine JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA.*1999;281:1830–1835.
52. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A. Antithrombotic therapy in Valvular Heart Disease- Native and Prosthetic. The Seventh ACCO Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126:547-482

53. Fihn SD, McDonell M, Martin D. Risk factor for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study: Warfarin Optimized Outpatients Follow-up Study Group. *Ann Intern Med* 1993; 118:511-520.
54. Tulner LR, Van Campen JP, Kuper IM, Gijsen GJ, Koks CH, Mac Gillavry M R, van Tinteren H, Beijnen J H, Brandjes D P. Reasons for under treatment with oral anticoagulants in frail geriatric outpatients with atrial fibrillation: a prospective, descriptive study. *Drugs Aging*. 2010;27:39–50
- 55- Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (The Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994; 74: 236-24