

Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

(Clinical Profile of Elderly Patients on Anticoagulation with Warfarin)

Luis Alberto Laínez-Sánchez¹, Cynthia Villalobos-Masis²

Resumen

Objetivo: El Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología (HNGG) maneja decenas de pacientes que reciben terapia de anticoagulación oral y que provienen de diferentes provincias del país; el estudio realizó una caracterización clínica y socio demográfica de la población adulta mayor anticoagulada que recibe control y tratamiento en la consulta externa de anticoagulados durante el periodo 2006-2007.

Métodos: Se estudiaron 141 pacientes adultos mayores, anticoagulados con warfarina durante el periodo 2006-2007. Se realizó un análisis descriptivo de las características demográficas y clínicas de todos los pacientes enfatizando en causas de la anticoagulación, comorbilidades, cantidad de medicamentos utilizados, estado cognitivo, funcional y social, calidad de la anticoagulación, razones de suspensión del tratamiento y complicaciones.

Resultados: El promedio de edad de los pacientes fue de 78 años. La mayor parte de la población proviene de los cantones Central, Desamparados y Escazú, todos pertenecientes a la provincia de San José y poseen un nivel académico bajo que no sobrepasa la escolaridad primaria. La fibrilación auricular fue el principal diagnóstico, que justificó la terapia de anticoagulación. La comorbilidad más importante fue la combinación entre la insuficiencia cardiaca y la hipertensión arterial. La mayor parte de la población utiliza cinco o más medicamentos sin tomar en cuenta la warfarina. El grupo de estudio en su mayoría presentó una capacidad cognitiva normal, una independencia funcional total o dependencia mínima y no presentaban riesgo social. Existió una alta variabilidad en el efecto terapéutico de la warfarina, reflejada en la dificultad de alcanzar niveles óptimos de INR en la mayor parte de las citas de control y en la cantidad de ajustes de tratamiento necesarios para mejorar la calidad de la misma. Las principales razones para suspender la terapia de anticoagulación fueron: mala adherencia al tratamiento, red social poco comprometida y efectos adversos relacionados con la sobre anticoagulación (sangrados menores). Hubo una incidencia similar de sangrados menores y mayores (4.3%) y una mortalidad del 1.4%.

Conclusión: El manejo del paciente adulto mayor que recibe terapia de anticoagulación oral es de alta complejidad hecho que se ve reflejado tanto en su perfil demográfico como clínico. Las complicaciones asociadas a la terapia no difirieron con las reportadas a nivel internacional.

Descriptor: anticoagulación, warfarina, sangrado, trombosis

¹ Médico especialista en Geriatria y Gerontología, Hospital San Rafael de Alajuela

² Médico especialista en Geriatria y Gerontología, Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología

Nombre de departamento: Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología
Consulta Externa de Anticoagulados

Abreviaturas: ACO: Anticoagulación oral; BARTHEL, Test de valoración funcional de actividades básicas de vida diaria. HNGG, Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología; Mg, Miligramos; INR, Índice Normalizado Internacional; MMSE, Mini Mental State Examination - Test de tamizaje para Deterioro Cognitivo.

Correspondencia: Luis Alberto Laínez Sánchez
Correo electrónico: luislainez69@gmail.com

Abstract

Aim: The National Hospital of Geriatrics and Gerontology (HNGG), handles tens of patients which receives an oral anti-coagulation therapy and which come from diverse provinces of the country; the study realised a clinical and socio-demographic characterization of the anti-coagulated older adult population, which receives control and treatment in the external consultation of anti-coagulated persons during the period 2006-2007.

Methods: 141 older adult patients were studied, all of them anti-coagulated with warfarin during the period 2006-2007. It was performed a descriptive analysis of the demographic and clinical characteristics of all the patients, making emphasis in the causes of the anti-coagulation, comorbidities, amount of medicines used, cognitive, functional and social status, quality of the anti-coagulation, reasons for the suspension of the treatment and complications.

Results: The average of age of the patients was of 78 years. The larger part of the population come from the cantons of San Jose province, and possess a low academic level which does not surpass the primary schooling. The Auricular Fibrillation was the main diagnostic, which justifies the anti-coagulation therapy. The most important comorbidity was the combination between the Cardiac Insufficiency and the Arterial Hypertension. The larger part of the population uses 5 or more medicines apart from the warfarin. The group of study mainly presents an adequate cognitive status, a total functional independence or a minimal dependency, and they do not present a social risk. There was a high variability in the therapeutical effects of the warfarin, which reflects in the difficulty to reach optimal levels of INR in the larger part of the cites of control and in the amount of adjustments of treatment, necessary to improve the quality of same. The main reasons to suspend the therapy of anti-coagulation were the bad adherence to the treatment, a social network not involved and the adverse effects relationed with the over-anti-coagulation (minor bleedings). There was a similar incidence of minor and major bleedings (4.3%), and mortality of 1.4%.

Conclusion: The handling of the older adult patients which receive an oral anti-coagulation therapy is of high complexity, which is reflected both in its demographic as well as clinic profile. The complications associated to the therapy, do not differ to the ones reported to an international level.

Keywords: anti-coagulations, warfarin, bleeding, thrombosis

Recibido: 12 de julio de 2010

Aceptado: 30 de junio de 2011

El envejecimiento es considerado un factor de riesgo cardiovascular mayor. Las enfermedades cardiacas son la causa más común de muerte en los ancianos.¹ Debido al incremento de la longevidad y la disminución de la fertilidad, la población geriátrica se ha incrementado considerablemente en países industrializados. Para el 2020, se espera que la población mayor de 80 años pase de 3.7% a 7.5%.²

La terapia de anticoagulación representa uno de los principales tratamientos en pacientes mayores con cardiopatías. Los beneficios de esta terapia en esta población están demostrados, sin embargo es este mismo grupo el más vulnerable a presentar efectos adversos. Esto podría estar potenciado por la presencia de enfermedades con un potencial trombo embólico elevado, como la fibrilación auricular.³⁻⁶

Diversos factores propios de la población mayor hacen que la terapia de anticoagulación sea compleja. Entre ellos destacan: la alteración de la homeostasis asociada al envejecimiento, caracterizada por un incremento en la actividad plaquetaria,^{7,8} la estasis sanguínea y la degeneración de la pared vascular con disfunción endotelial.⁹ Los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la absorción, distribución, metabolismo y aclaramiento de drogas antitrombóticas, deben ser considerados cuando se inicie terapia de anticoagulación. La polifarmacia, fenómeno propio de la población geriátrica, genera un mayor riesgo de efectos adversos por interacciones droga-droga.¹⁰

Actualmente no hay consenso general en la definición de adulto mayor, por lo que generalizar los hallazgos de diferentes estudios es problemático. Frecuentemente la población mayor es excluida de estudios clínicos cardiovasculares, de tal forma

que los tratamientos actuales se han desarrollado con base en poblaciones más jóvenes. Esta es una de las razones por la cual la terapia de anticoagulación es infrutilizada en el paciente adulto mayor.¹¹⁻¹³

En general el tratamiento con anticoagulantes orales, esta asociado a un 0.3% a 0.5% de riesgo anual de sangrados mayores.¹⁴ Hay una tendencia al incremento de sangrados menores y hemorragia intracraneal en los ancianos de 2 a 3 veces.^{14,15} Esta es otra importante razón por la que los médicos tienden a infrutilizar este tratamiento, debido al elevado riesgo de sangrados y caídas, que pueden provocar complicaciones hemorrágicas serias.¹⁶ Las dosis para mantener rangos adecuados de INR en personas mayores de 60 años disminuye con la edad, posiblemente por la reducción del aclaramiento de estos fármacos con el envejecimiento. Por tanto, debe ser tomado en consideración siempre que se inicie terapia de anticoagulación.^{17,18}

El Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología brinda atención a un número importante de pacientes que reciben terapia de anticoagulación oral y que provienen de diferentes provincias del país. En este estudio se analizó la información general de un grupo de pacientes anti coagulados con warfarina, atendidos en el HNGG, con el objetivo de conocer el perfil clínico y sociodemográfico de esta población.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de la totalidad de pacientes anti coagulados con warfarina, que seguían control en la consulta externa del HNGG, desde el 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007. El análisis realizado fue retrospectivo, utilizando la información de los expedientes clínicos de cada paciente. La investigación recibió el aval del Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología y no requirió de Consentimiento Informado, ya que se trató de un estudio no intervencionista, manteniendo la confidencialidad de los sujetos incluidos en la investigación.

Se obtuvo una muestra de 141 pacientes anti coagulados con warfarina, entre el 1 de enero del 2006 y el 31 de diciembre del 2007, los cuales eran atendidos periódicamente en la consulta externa del HNGG. Se definieron las siguientes variables: edad, género, procedencia, nivel educativo, motivo de anticoagulación, comorbilidades, polifarmacia (uso de 5 o más medicamentos), estado cognitivo (para su valoración se utilizó la escala para detección de deterioro cognitivo Mini Mental State Examination - MMSE),¹⁹ estado funcional (para su valoración se utilizó la escala de Actividades Básicas de Vida Diaria - BARTHEL),²⁰ riesgo social (se consideró cuando existía mala adherencia al tratamiento, red familiar poco comprometida en el control del paciente e institucionalización), número de citas control,

promedio de ajustes de tratamiento (número de ajustes en las dosis de warfarina ya sea en aumento o disminución con respecto a las citas control), calidad de la terapia de anticoagulación (se valoró según niveles de Índice Normalizado Internacional - INR: óptimo 2-3, sub terapéutico <2 y supra terapéutico >3, dosis utilizada de warfarina, razones de suspensión de tratamiento (de índole médico, psíquico, funcional y social) y complicaciones.

El criterio de inclusión comprendía los pacientes anti coagulados con warfarina, en control y seguimiento en la consulta externa del HNGG entre el 1 de enero del 2006 y el 31 de diciembre del 2007. Los criterios de exclusión utilizados fueron: pacientes controlados con otro tipo de terapia anticoagulante diferente a warfarina e información incompleta en los expedientes clínicos.

Se hicieron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas de todas las variables, para las variables cuantitativas se obtuvo el promedio, la mediana y la desviación estándar.

Para determinar el número de pacientes que alcanzaron niveles adecuados de anticoagulación, se definió como "nivel aceptable de normalidad", el haber tenido niveles óptimos de INR (2-3) al menos en el 50% de las citas a las que acudió en el período analizado.

Para las variables diagnóstico, tipo de complicación, polifarmacia, comorbilidades, dosis utilizada de warfarina, capacidad cognitiva, capacidad funcional y riesgo social se realizaron comparaciones por edad y género de los pacientes. Los resultados de las comparaciones de estas variables se sometieron a pruebas de significancia estadística.

Para las variables cualitativas se aplicó el Chi-Cuadrado, para las cuantitativas se utilizó la prueba t de student o el análisis de variancias dependiendo del número de grupos a comparar. Cuando el análisis de variancia resultó estadísticamente significativo se realizaron los post test de Bonferroni y Tukey para identificar los grupos que mostraron diferencias.

Se realizó una correlación de Pearson con las variables cuantitativas número de consultas y ajustes de tratamiento. La información se resumió en cuadros y gráficos. En ambos análisis se considera significativo a un nivel de confianza <0,05. La información fue transferida a una base de datos y procesada en el paquete estadístico SPSS versión 13 y Excel para la elaboración de gráficos.

Resultados

La población global del estudio (N=141) tuvo una distribución por sexo similar, con un promedio de edad de 78.3 años, desviación estándar (DE) de 7.4 años, mediana de 78 años.

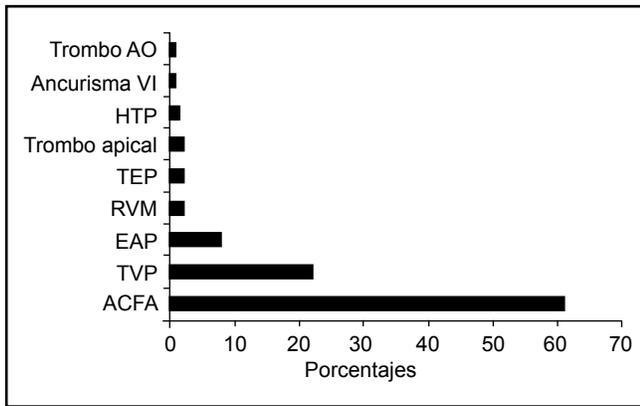


Figura 1. Distribución de los principales diagnósticos para anticoagulación oral con warfarina, HNGG. Período 2006-2007.

AO=aórtico, VI=ventrículo izquierdo, HTP=hipertensión pulmonar
TEP=trombo embolismo pulmonar, RVM=recambio valvular mitral
EAC=enfermedad arterial coronaria, TVP=trombosis venosa profunda, ACFA=fibrilación auricular

La mayoría provenían de la provincia de San José (Cantón Central 34.2%, Desamparados 22.2% y Escazú 10.3%) y poseían un nivel académico bajo que no sobrepasó la escolaridad primaria 74.5%.

La fibrilación auricular fue el principal diagnóstico, para la indicación de la terapia de anticoagulación 61% (Figura 1). La combinación de insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial fueron las comorbilidades más prevalentes 37.6%.

La mayor parte de la población utilizó 5 o más medicamentos sin tomar en cuenta la warfarina 80.9% (Cuadro 1).

Los casos analizados presentaron una capacidad cognitiva adecuada 72.3%, una independencia funcional total o dependencia funcional mínima 85.8% y no presentaron factores de riesgo social 85.1%.

Se logró determinar que el 42.6% de los pacientes tuvo niveles aceptables de INR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres $p=0.78$ (Cuadro 2). En el grupo de pacientes que presentaron una calidad de anticoagulación no aceptable, los niveles de INR fueron variables desde la sub anticoagulación hasta la sobre anticoagulación en un mismo caso, por lo que la subdivisión de este último grupo no se pudo establecer.

La dosis promedio de warfarina utilizada por los pacientes que alcanzaron niveles óptimos de INR en la mayoría de sus consultas fue de 3.7 mg por día; mientras que en el grupo que no alcanzó niveles óptimos de anticoagulación la dosis promedio fue de 3.5 mg por día, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0.55$).

Existió una alta variabilidad en el efecto terapéutico de la warfarina, lo cual se reflejó, en la dificultad de alcanzar niveles óptimos de INR en la mayor parte de las citas de control y en la cantidad de ajustes de tratamiento necesarios para optimizar la misma ($r^2=0.89$, $p=0.00$).

Cuadro 1. Cantidad de fármacos utilizados por la población de estudio, excluyendo warfarina, según género, HNGG. Período 2006-2007

	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Polifarmacia						
1	2	3.2	0	0.0	2	1.4
2	1	1.6	1	1.3	2	1.4
3	3	4.8	3	3.8	6	4.3
4	9	14.3	8	10.3	17	12.1
5 a 12	48	76.2	66	84.6	114	80.9
Total	63	100.0	78	100.0	141	100.0

Cuadro 2. Calidad de la anticoagulación de la población de estudio según género, HNGG. Período 2006-2007

Calidad de Anticoagulación	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Aceptable	26	41.3	34	43.6	60	42.6
No aceptable	37	58.7	44	56.4	81	57.4
Total	63	100.0	78	100.0	141	100.0

Cuadro 3. Distribución de sangrados menores y mayores en la población de estudio según género, HNGG. Período 2006-2007

Tipo de complicación	Género		Total
	Masculino	Femenino	
AVC Hemorrágico	1	1*	2
Epistaxis	1	0	1
Equimosis	1	2	3
Gingivorragia	1	0	1
Hematoma Retroperitoneal	0	2	2
Hematuria	1	2	3
Petequias	0	1	1
Reacción alérgica	1	0	1
Sangrado Digestivo Masivo	0	1*	1
Total	6	9	15
* Falleció			

AVC= Accidente vascular cerebral

Las principales razones para suspender la terapia de anticoagulación fueron la mala adherencia al tratamiento, pobre supervisión familiar en el control del paciente y los efectos adversos relacionados con la sobre anticoagulación - sangrados menores.

Hubo una incidencia similar de sangrados menores y mayores 4.3%, estos últimos se distribuyeron en sangrados del sistema nervioso central y hematomas retroperitoneales. Hubo una mortalidad del 1.4% y no se documentaron eventos trombóticos asociados a niveles subterapéuticos de anticoagulación, ni casos de necrosis de piel secundaria al uso de warfarina (Cuadro 3).

Discusión

El perfil clínico de los adultos mayores que recibieron terapia de anticoagulación oral con warfarina analizados en este estudio es de alta complejidad. Esto se refleja en sus características tanto sociodemográficas como clínicas.

Con el envejecimiento, el riesgo de sufrir enfermedades con alto potencial trombo embólico se incrementa considerablemente. Una de las patologías que demuestra este hecho es la fibrilación auricular. Este trastorno del ritmo crece a medida que la población envejece y su asociación con embolismo cerebral se potencia; como lo demostró el estudio de Framingham, donde la población mayor presentó 5.6 veces más riesgo de desarrollar esta asociación.^{3,4} Tal y como se demuestra en este estudio, la principal causa de anticoagulación fue la fibrilación auricular, lo cual es compatible con la literatura.

Diversos factores propios de la población mayor hacen que la terapia anticoagulante sea compleja. Dentro de ellos destacan factores biológicos y farmacológicos que dificultan la obtención de niveles adecuados de anticoagulación y pueden generar efectos adversos por interacciones no deseadas.⁷ Los adultos mayores que recibieron terapia anticoagulante en este estudio presentaron 2 características particulares: la presencia de múltiples comorbilidades, fundamentalmente de tipo cardiovascular y polifarmacia. Es importante enfatizar en estos factores cuando se va iniciar terapia de anticoagulación oral con warfarina en el anciano, para tratar de reducir las complicaciones asociadas al tratamiento, ya que el envejecimiento por sí solo confiere un incremento en la actividad plaquetaria, estasis sanguínea y degeneración de pared vascular con disfunción endotelial.^{8,9}

La valoración integral de los pacientes mayores incluye la evaluación de 4 áreas fundamentales: médica, psíquica, funcional y social. Existe poca evidencia sobre el papel de la integridad psíquica, funcional y social del paciente mayor con relación a la terapia de anticoagulación, sin embargo los estudios existentes han demostrado una mayor tasa de complicaciones en aquellos pacientes con deterioro de su capacidad cognitiva, limitación funcional importante y riesgo social.^{22,23} En la mayor parte de los pacientes estudiados se logró demostrar de una manera objetiva (a través de instrumentos validados), una capacidad cognitiva, funcional y un entorno social adecuado. En términos de riesgo-beneficio es importante considerar estos factores integralmente al momento de seleccionar a un paciente candidato a terapia de anticoagulación oral. La valoración cuádrifuncional (médica, psíquica, funcional y social) es una herramienta importante para decidir si el paciente es apto para tratamiento crónico anticoagulante o para un manejo más conservador.²¹

Con relación a la calidad de la anticoagulación, los resultados demuestran que no se alcanzaron niveles óptimos de INR en la mayor parte de los pacientes estudiados, fenómeno que tiene una base multifactorial. Lo anterior se demostró al analizar la respuesta terapéutica de la warfarina tanto en los pacientes que alcanzaron niveles óptimos de INR, como aquellos que no lo alcanzaron. A pesar que ambos grupos utilizaron dosis (mg) similares de medicamento, la respuesta terapéutica difirió entre un paciente y otro. Esta variabilidad individual justificó una mayor de cantidad de citas control en diferentes pacientes, debido a los ajustes de dosis efectuados para tratar de optimizar la anticoagulación.

Un aspecto importante del estudio, es que existieron casos en los cuales valorando el riesgo-beneficio del tratamiento se decidió suspender la terapia de anticoagulación. Las razones más importantes de suspensión de terapia en el grupo de estudio fueron de índole social y médico. Llama la atención que aunque el porcentaje de suspensión de tratamiento fue bajo, la falta de supervisión familiar, en relación a la adherencia de la medicación fue el factor más importante para suspender la medicación. Esto debido a que la warfarina posee un perfil de seguridad reducido y es un fármaco que se debe controlar periódicamente; de tal forma que el paciente mayor necesita de apoyo y supervisión para obtener resultados óptimos en su terapia y evitar complicaciones asociadas a la misma.^{24,25} Por tanto, la valoración del entorno social es un requisito indispensable previo al inicio de terapia crónica con warfarina en el anciano.

A mayor edad el riesgo de complicaciones asociado a la terapia de ACO aumenta considerablemente, sin embargo si esta terapia se realiza de una manera integral, las complicaciones no difieren de forma significativa al compararlas con otros grupos etareos y el beneficio obtenido en términos de prevención secundaria es mayor que el obtenido en poblaciones más jóvenes. El comportamiento de las complicaciones para este estudio, tanto para los eventos hemorrágicos mayores y menores fue similar al descrito en la literatura,^{14,15} y la mortalidad asociada a la terapia muy cercana a la establecida en diferentes investigaciones.¹⁶

Dentro de las limitaciones del estudio cabe mencionar el tipo de diseño del mismo. Al ser este un estudio descriptivo basado en la recopilación de datos de expedientes clínicos en la consulta de anticoagulación, se puede omitir información importante con relación a la terapia en notas de servicios de emergencia y hospitalización. En relación con el análisis estadístico de las variables, la calidad de la anticoagulación fue difícil de obtener, ya que por la variabilidad multifactorial de la respuesta al tratamiento la mayor parte de los pacientes en algún momento presentaron niveles óptimos de anticoagulación, subanticoagulación y sobre anticoagulación durante sus citas control. Por esta razón se agruparon a los pacientes en aquellos que tuvieron niveles aceptables y no aceptables por clasificación personal del autor ya que esta no tiene respaldo en la literatura internacional.

En vista de la complejidad del paciente adulto mayor que recibe terapia de anticoagulación oral, es necesario implementar un enfoque de manejo interdisciplinario, el cual debe incluir la formación de clínicas de anticoagulación donde se fomente la participación de diferentes especialistas en salud, se efectuó un monitoreo cercano del paciente y donde se involucre en el manejo tanto al paciente como a sus familiares.

Referencias

1. Kung HC, Hoyert DL, Xu J, Murphy SL. Division of vital statistics. Deaths: final data for 2005. National vital statistics reports. Natl Vital Stat Rep 2008; 56: 1–120.
2. Anderson GF, Hussey PS. Population aging: a comparison among industrialized countries. Health Aff 2000; 19: 191–203.
3. Alan S. Go MD; Elaine M. Hylek, MD, MPH; Kathleen A. Phillips, BA; YuChiao Chang, PhD; Lori E. Henault, MPH; Joe V. Selby, MD, MPH; Daniel E. Singer, MD. 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. Goto S, Bhatt DL, Röther J. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. Am Heart J 2008; 156: 855–63.
5. Hyleck EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689–96.
6. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Bleeding during antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation. Arch Intern Med 1996; 156: 409–16.
7. Franchini M. Hemostasis and aging. Crit Rev Oncol Hematol 2006; 60: 144–51.
8. Bastyr EJ 3rd, Kadrofske MM, Vinik AI. Platelet activity and phosphoinositide turnover increase with advancing age. Am J Med 1990; 88: 601–6.
9. Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. Cardiovasc Res 2005; 66: 286–94.
10. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. Exp Gerontol 2003; 38: 843–53.
11. Skolnick AH, Alexander KP, Chen AY. Characteristics, management, and outcomes of 5,557 patients age > or = 90 years with acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Initiative. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1790–7.
12. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. Am Heart J 2001; 141: 190–9.
13. Alexander KP, Chen AY, Roe MT. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294: 3108–16.
14. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment. Chest 2008; 133: 257S–98S.
15. Hyleck EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. Circulation 2007; 115: 2689–96.
16. Gage BF, Birman-Deych E, Kerzner R, Radford MJ, Nilasena DS, Rich MW. Incidence of intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation who are prone to fall. Am J Med 2005; 118: 612–7.
17. Garcia D, Regan S, Crowther M. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice. Chest 2005; 127: 2049–56.
18. Klein TE, Altman RB, Eriksson N. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N Engl J Med 2009; 360: 753–764.
19. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS and Folstein MF. Population-based norms for the mini-mental state examination by age and educational level. JAMA. 1993; 18: 2386–2391.
20. J A Mirallas Martinez. M^a C Real Collado. Índice de Barthel o Medida de independencia funcional. Rehabilitación (Madr). 2003; 37: 152-7.
21. Bellelli G, Bianchetti A, Trabucchi M. Anticoagulation to prevent stroke in atrial fibrillation: comprehensive geriatric evaluation should be routine before treatment is started [letter]. BMJ 2000; 321: 1157.
22. Palareti G, Poggi M, Guazzaloca G, Savino A, Coccheri S. Assessment of mental ability in elderly anticoagulated patients: its reduction is associated with a less satisfactory quality of treatment. Blood Coagul Fibrinolysis 1997; 8: 411–417.
23. Bellelli G, Guerini F, Bianchetti A, Trabucchi M. Anticoagulation in disabled patients [letter]. Arch Intern Med 2002; 162: 107–108.
24. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133: 687–695.
25. Tang EO, Lai CS, Lee KK, Wong RS, Cheng G, Chan TY. Relationship between patients' warfarin knowledge and anticoagulation control. Ann Pharmacother. 2003; 37: 34–39.