



## PRESENTACIÓN DE CASO

### RESISTENCIA A LA WARFARINA. INFORME DE CASO

### WARFARIN RESISTANCE. CASE REPORT

Autores: Rebeca Riva Pelegrín,<sup>1</sup> Laura Vázquez Medina,<sup>2</sup> Sandra Rivadeneira Muro.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doctora en Medicina. Especialista de I grado en Medicina General Integral y Hematología. Profesora Asistente. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana. Cuba. Correo electrónico: [rebeca.rivas@infomed.sld.cu](mailto:rebeca.rivas@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup>Doctora en Medicina. Especialista de I grado en Medicina General Integral y Laboratorio clínico. Profesora Instructora. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo". La Habana. Cuba. Correo electrónico: [lauravazquez@infomed.sld.cu](mailto:lauravazquez@infomed.sld.cu)

<sup>3</sup>Doctora en Medicina. Especialista de I grado en Medicina General Integral y Laboratorio clínico. Profesora Instructora. Facultad de Ciencias Médicas "Comandante Manuel Fajardo". Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Hospital Clínico Quirúrgico "Manuel Fajardo". La Habana. Cuba. Correo electrónico: [sandrariva@infomed.sld.cu](mailto:sandrariva@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

La warfarina es el anticoagulante oral más utilizado en la profilaxis a largo plazo de las complicaciones tromboembólicas que acompañan a diversas enfermedades. Las indicaciones se han ampliado en los últimos años, a medida que son detectadas nuevas situaciones clínicas que predisponen a sufrir eventos trombóticos. Debido a las características especiales: dosis muy variable en cada individuo, estrecho margen entre la dosis adecuada y la inadecuada, interacciones con múltiples fármacos, interferencia del efecto por el alto consumo de vitamina K en la dieta y la posibilidad de que aparezcan complicaciones hemorrágicas o recurrencia de la trombosis. El empleo del medicamento requiere un estricto control de la dosificación y una continua vigilancia, desde el punto de vista clínico y de laboratorio. Paciente femenina de 81 años, con antecedentes patológicos personales de hipertensión arterial, Insuficiencia Cardíaca y Epilepsia, ingresa en el servicio de Angiología del "Hospital Comandante Manuel Fajardo" por presentar dolor y aumento de volumen del miembro inferior izquierdo de cuatro días. Se decide comenzar a tratarla con anticoagulante Heparina de bajo peso molecular (Fraxiheparina) y warfarina (2 mg) y se decide aumentar la dosis de la warfarina por no obtener la respuesta esperada al tratamiento con el anticoagulante.

**Palabras clave:** warfarina, anticoagulantes orales, trombosis, Índice internacional normalizado

#### ABSTRACT

Warfarin is the most widely used oral anticoagulant in the long-term prophylaxis of thromboembolic complications accompanying various diseases. Indications have expanded in recent years, as new clinical situations predisposing to thrombotic events have been detected. Due to the special



## PRESENTACIÓN DE CASO

characteristics: highly variable dosage in each individual, narrow margin between adequate and inadequate dosage, interactions with multiple drugs, interference of the effect due to the high consumption of vitamin K in the diet and the possibility of the appearance of hemorrhagic complications or recurrence of thrombosis. The use of the drug requires strict dosage control and continuous clinical and laboratory monitoring. An 81-year-old female patient, with a personal pathological history of arterial hypertension, heart failure and epilepsy, is admitted to the Angiology Department of the "Hospital Manuel Fajardo" for presenting pain and increase in volume of the left lower limb for four days. It was decided to start treatment with anticoagulant low molecular weight Heparin (Fraxiheparin) and warfarin (2 mg) and it was decided to increase the dose of warfarin because the expected response to treatment with the anticoagulant was not obtained.

**Keywords:** warfarin, oral anticoagulants, thrombosis, International Normalized Ratio

### INTRODUCCIÓN

En la segunda década del siglo pasado, los pobladores de las llanuras de Canadá y del norte de los Estados Unidos comenzaron a sembrar trébol dulce, puesto que esta planta crecía muy bien en suelos pobres. El ganado comenzó a morir por hemorragias incontrolables debidas a lesiones leves o hemorragias internas sin signos externos de agresión. En 1922, Schofield, observó que el ganado consumía una mezcla de trébol dulce que funcionaba de anticoagulante, y por esta razón, esta patología hemorrágica fue denominada "enfermedad del trébol dulce".<sup>1</sup>

Roderick, demostró que los animales afectados presentaban disminución de la concentración plasmática de protrombina. Link, Campbell y un grupo de químicos investigadores de la Universidad de Wisconsin, aislaron y caracterizaron el agente hemorrágico contenido en el trébol dulce. Establecieron el 3,3-metilenobis-(4-hidroxycumarina), dicoumarol o bishidroxycumarina, primer compuesto comercializado. Desarrollaron anticoagulantes sintéticos basados en la estructura molecular del dicoumarol, utilizado contra roedores, hasta que obtuvieron, la warfarina.<sup>1</sup>

El nombre de warfarina proviene del acrónimo WARF, de Wisconsin Alumni Research Foundation, más la terminación arina, que indica la relación con la cumarina. Se registró para uso comercial raticida en los Estados Unidos. A partir del intento de suicidio fallido de un soldado con la droga, comenzaron los estudios a modo de anticoagulante terapéutico.

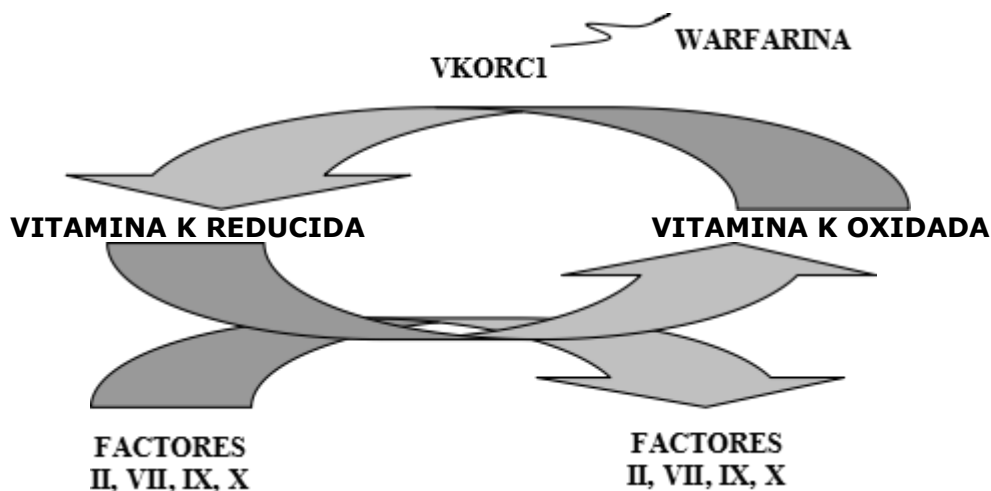
En 1954 fue aprobado el uso clínico en humanos. Sin embargo, el mecanismo de acción de este fármaco se desconoció hasta 1978. Se demostró la acción inhibitoria sobre el metabolismo de la vitamina K (VK) en el hígado. Con estos antecedentes los médicos fueron reacios a reconocer los potenciales terapéuticos de la warfarina, se aceptó para prevenir la enfermedad tromboembólica.<sup>1</sup>

La warfarina es el anticoagulante oral prescrito para la prevención y el tratamiento de desórdenes tromboembólicos arteriales y venosos, posee una alta incidencia de efectos indeseables. La reacción adversa más común y peligrosa es el sangrado, que puede llegar a ser fatal. Al estrecho margen terapéutico se agrega la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento, las interacciones farmacológicas, es un medicamento difícil de manejar, con pacientes que oscilan entre el riesgo de sangrado y la insuficiente anticoagulación.<sup>2</sup>

Inhibe la enzima "complejo 1 del epóxido reductasa de vitamina K" (VKORC1), impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. El efecto

## PRESENTACIÓN DE CASO

anticoagulante tarda unos 4-5 días en instalarse, mientras se agotan estos factores dependientes de la vitamina K y se rompe el llamado "ciclo de la vitamina K" (figura 1).<sup>2</sup>



### INACTIVOS ACTIVOS

**Figura 1.** Ciclo de la vitamina K. La enzima VKORC1 reduce la vitamina K, actúa cofactor en la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, proceso en el que la vitamina K es oxidada. La VKORC1 regenera vitamina K reducida. La warfarina inhibe la VKORC1 impide la activación de los factores de la coagulación.<sup>1-3</sup>

Existe variabilidad en las dosis requeridas para alcanzar una condición estable de anticoagulación terapéutica. Si bien la mayoría de pacientes consigue valores del Índice Internacional Normalizado (INR) entre 2 y 3 con dosis alrededor de los 35 mg/semana (~5 mg/ día), mantienen con dosis altas o bajas. Las personas con resistencia a warfarina (dosis  $\geq$  70 mg/sem) o con sensibilidad (dosis  $\leq$  15 mg/sem) constituyen un desafío para el prescriptor, una magnífica oportunidad para explorar e identificar las razones de estas respuestas farmacológicas atípicas.<sup>4</sup>

Se reporta el caso de una paciente geriátrica anticoagulada de forma aguda, con diagnóstico de trombosis venosa profunda en miembro inferior izquierdo, que presentó resistencia a la warfarina y que fue atendida en el Hospital Clínico Quirúrgico "Comandante Manuel Fajardo" de La Habana en diciembre del 2020. Se solicitó autorización de la paciente mediante consentimiento informado escrito, para la publicación del caso clínico y se tomaron todas las precauciones para garantizar la confidencialidad de la información y el anonimato del mismo.

### INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Paciente femenina de 81 años, piel blanca, ama de casa, con antecedentes patológicos personales, hipertensión arterial (HTA) de 20 años que lleva tratamiento con Enalapril (20 mg/día), Furosemida (40 mg/día). Insuficiencia Cardíaca de dos años, tratamiento con Espironolactona (25mg/día). Epilepsia de dos años, tratamiento con Carbamazepina (400 mg/día). Ingresa en el servicio de



## PRESENTACIÓN DE CASO

Angiología del “Hospital Comandante Manuel Fajardo” el 9 de diciembre del 2020 por presentar dolor y aumento de volumen del miembro inferior izquierdo de cuatro días de evolución.

### HALLAZGOS CLÍNICOS DEL CASO EN ESTUDIO

Al examen físico se constataron mucosas húmedas e hipocoloreadas, el tejido celular infiltrado (TCS) en miembro inferior izquierdo, edema blando de fácil godet en toda la extensión con aumento de volumen. Empastamiento de las masas musculares de la pantorrilla y dolor a la palpación, dilatación de las venas superficiales a nivel del muslo.

Aparato Respiratorio: murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares, no se auscultan estertores. Frecuencia respiratoria (FR): 18/min. Aparato Cardiovascular: ruidos cardiacos rítmicos no se auscultan soplos cardiacos. Frecuencia Cardíaca (FC): 70/min TA: 140/95 mmHg. Abdomen: doloroso a la palpación en Fosa Iliaca Izquierda, no visceromegalia, examen físico de abdomen (RHA) presentes y conservados. Sistema nervioso central (SNC): sensorio libre.

### CALENDARIO

En el ingreso que se le realiza a la paciente el día 9 de diciembre del 2020 se le realiza examen físico general y se diagnostica una trombosis venosa profunda de Miembro Inferior.

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Se realizan los siguientes exámenes complementarios:

Tabla 1. Exámenes de Laboratorio 9/12/2020			
Examen	Resultado	Examen	Resultado
Hematocrito	0.31 L/L	creatinina	83 umol/L
Leucocitos	11.6 x 10 <sup>9</sup> /L	Ácido úrico	263 umol/L
Neutrófilos	76 %	TGP	18 UI
Linfocitos	24 %	TGO	19 UI
Plaquetas	190 x 10 <sup>9</sup> /L	Colesterol	4.5 mmol/L
Glicemia	4.4 mmol/L	Triglicéridos	1.2 mmol/L
Estudios Imagenológicos 9-12-20			
RX Tórax		No se observan alteraciones pleuropulmonares	
Tabla 2. Exámenes de Laboratorio 11/12/2020			
Examen	Resultado		
INR	1		
TP	C: 15 P: 15		
TPTA	C: 36 P: 42		



## PRESENTACIÓN DE CASO

Tabla 3. Exámenes de Laboratorio 14/12/2020	
Examen	Resultado
INR	1.13
TP	C: 16 P: 15

Tabla 4. Exámenes de Laboratorio 15/12/2020	
Examen	Resultado
INR	1
TP	C: 15 P: 15

Tabla 5. Exámenes de Laboratorio 18/12/2020	
Examen	Resultado
INR	1.06
TP	C: 17 P: 18
Parcial de Orina	Trazas de albúmina Leucocitos: 7.5 x 10 <sup>6</sup> /L Hematíes 20 x10 <sup>6</sup> /L

Tabla 6. Exámenes de Laboratorio 21/12/2020	
Examen	Resultado
INR	1
TP	C: 16 P: 16

Tabla 7. Exámenes de Laboratorio 23/12/2020	
Examen	Resultado
INR	1.20
TP	C: 17 P: 18

Tabla 8. Exámenes de Laboratorio 26/12/2020	
Examen	Resultado
INR	2.04
TP	C: 16 P: 28



## PRESENTACIÓN DE CASO

Tabla 9. Exámenes de Laboratorio 27/12/2020	
Examen	Resultado
INR	2.14
TP	C: 16 P: 29

### INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Se decide comenzar tratamiento con anticoagulante con HBPM (Fraxiheparina) dosis 0.6 mg cada 12 horas vía subcutánea (sc) y con warfarina (2 mg) 3 tabletas diarias el día 9 -12-20. Después se decide aumentar la dosis de warfarina el 13-12-20 a 5 tabletas diarias, por no obtener respuesta al tratamiento anticoagulante. Comienza el tratamiento con Ciprofloxacino el 18 -12-20, la dosis 250 mg cada 12 horas por 7 días.

### SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

El seguimiento médico de la paciente fue por el servicio de Angiología. Donde se decide después de días con tratamiento anticoagulante sin lograr los valores de INR esperado, suspenderle la carbamazepina e inter consultar a la paciente con Neurología para la indicación de otro anticonvulsivante, que no provoque interacción con la warfarina.

A las 72 horas de estar sin la carbamazepina se le realizó a la paciente INR y el tiempo de protrombina (TP), obteniéndose en límites terapéuticos. Egresó el día 28 de diciembre con INR entre 2 y 3 por dos días consecutivos. Se citó para consulta a los 15 días para realizarle TP y el INR, los cuales se mantuvieron en el rango terapéutico.

### DISCUSIÓN

La prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgo es una problemática en la práctica médica. Las heparinas y los anticoagulantes de la vitamina K, entre los que se encuentra la warfarina sódica, han sido durante décadas los más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica.

Desde hace más de 50 años se dispone de fármacos (cumarínicos warfarina y acenocumarol) que inhiben el metabolismo de la vitamina K, necesaria para la síntesis de varios factores de coagulación, y desde hace 10 años tenemos otros fármacos inhibidores del factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán y betrixabán) y de la trombina (dabigatrán) conocidos como anticoagulantes orales de acción directa.<sup>5</sup>

La warfarina, anticoagulante dicumarínico que administrada por vía oral se absorbe completa y se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas de 1 a 9 horas. El volumen de distribución se aproxima al espacio albuminar y más de 97% del fármaco total se une a las proteínas, solo es activo el fármaco libre. La eliminación es por metabolismo hepático a través del sistema por citocromo P450, y metabolitos tienen débil actividad anticoagulante.<sup>6</sup>



## PRESENTACIÓN DE CASO

Dosis ajustadas de warfarina, comparadas con «no tratamiento» o con terapia antiplaquetaria, reducen la incidencia de ictus y otros eventos tromboticos en pacientes con Fibrilación Auricular no valvular. Pese a la efectividad, los antagonistas de la vitamina K tienen inconvenientes: estrecho rango terapéutico, lentitud en el comienzo y desaparición de los efectos, interacciones farmacológicas, restricciones dietéticas, requerimiento de monitorización y ajuste de dosis.<sup>7, 8</sup>

La capacidad de interactuar con otros medicamentos, constituye una de las principales desventajas del uso de warfarina. Esta situación suele tener mayor relevancia en los pacientes que requieren terapia a largo plazo, en individuos de edad avanzada o en aquellos que presentan patologías que ameriten algún tipo de tratamiento médico. Es indudable que en los sujetos que consumen varios fármacos, la posibilidad de mantener un adecuado control del efecto anticoagulante es baja.<sup>9</sup>

Los mecanismos para explicar la interacción incluyen: interferencia en la absorción gastrointestinal, en la unión a proteínas plasmáticas, en el metabolismo y en la excreción. Las drogas que interfieren con el metabolismo de la warfarina pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de ésta y potenciar el efecto anticoagulante.

Si se trata de medicamentos que afectan el isómero S, estos podrían tener mayor repercusión sobre el TP y el efecto anticoagulante hacerse evidente en forma de hemorragias. Los fármacos que inducen activación de las enzimas microsomales hepáticas y los que interfieren con la absorción, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de warfarina, y el efecto anticoagulante.<sup>10</sup>

La warfarina es el anticoagulante oral de elección en la prevención primaria y secundaria a corto y largo plazo de eventos tromboticos en pacientes con tromboembolismo venoso, fibrilación auricular, válvulas cardíacas protésicas, enfermedad arterial coronaria y en individuos con alto riesgo quirúrgico. Situaciones en las cuales se ha demostrado la eficacia y seguridad.<sup>7, 10</sup>

Las desventajas asociadas al uso de warfarina ha sido la base para el desarrollo de nuevos fármacos anticoagulantes orales. Esta nueva generación está dirigida a la inhibición de puntos específicos en el mecanismo de la coagulación (a diferencia de los derivados cumarínicos que actúan sobre todos los factores VK dependientes). Estos pueden ser clasificados en dos categorías: inhibidores directos del factor X e inhibidores de la trombina.

No obstante, el alto costo, la ausencia de un antídoto específico, los estudios que comparen la eficacia, seguridad y entre ellos mismos (hasta la fecha no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Constituyen los principales obstáculos para que, en un futuro cercano, estas drogas puedan suplantar la warfarina, primera elección en la prevención de eventos tromboembólicos.<sup>9</sup>

Una vez descartada la no adherencia al tratamiento, el error de laboratorio, la mala absorción y la ingesta excesiva de vitamina K. Deben considerarse los factores hereditarios y las interacciones farmacológicas, los determinantes en las dosis terapéuticas de warfarina.<sup>10</sup>

Respecto a las probables causas de la resistencia en la paciente del presente caso, se encontró que tenía co-tratamiento con Carbamazepina debido a una epilepsia, la cual es un trastorno neurológico complejo que se caracteriza por la presencia de crisis espontáneas recurrentes. En el marco de las interacciones farmacológicas, este anticonvulsivante al igual que la Fenitoina aparece en forma consistente, principales medicamentos causante de resistencia.



## PRESENTACIÓN DE CASO

La carbamazepina es inductor de la enzima CYP2C9, responsable de la degradación de la S-warfarina. El metabolismo hepático puede aumentarse por el medicamento y por lo tanto disminuye la potencia anticoagulante.<sup>11, 12</sup> Por otro lado, se dice que hay resistencia a warfarina cuando los requerimientos son iguales o superiores a 70 mg/semana para mantener el INR en el rango terapéutico.<sup>13, 14</sup>

En el caso reportado a pesar de estar con 5 tabletas de warfarina no se lograba rangos terapéuticos de INR. Incluso comenzó con antibióticoterapia por presentar un parcial de orina patológico por una Infección del Tracto Urinario. Se le incorporó al tratamiento farmacológico la ciprofloxacina, el cual es una quinolona que incrementa el efecto anticoagulante y ni así se logró el efecto anticoagulante esperado.

Se mantuvo el tratamiento con la warfarina. Se discutió con neurología la causa. El tratamiento fue sustituido, alcanzándose a las 72 horas los límites terapéuticos, significa tener 2 días continuos con un INR entre 2 y 3, el rango aceptado en las situaciones clínicas que ameritan anticoagulación terapéutica y profiláctica. Los resultados clínicos a corto y largo plazo relacionados con las modalidades de manejo iniciales y los valores de INR son necesarios para mejorar la atención de este tipo de paciente.

### PERSPECTIVA DEL PACIENTE

Se le explicó a la paciente el diagnóstico y la conducta a seguir, con aceptación por parte de la misma. Mostró confianza y seguridad en el equipo médico de asistencia, lo cual permitió la evolución satisfactoria.

### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Schofield FW. A brief account of disease in cattle simulating haemorrhagic septicaemia due to feeding sweet clover. *Can Vet Rec* 1992;3: 74.
2. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. 8 ed. EUA: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines;2008.
3. Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J. La farmacogenómica en medicina. *Colomb Med.* 2009; 40(3):p.327-46.
4. Meeks ML, Mahaffey KW, Katz MD. Danazol increases the anticoagulant effect of warfarin. *Ann Pharmacother.* 1992; 26(5):p.641-2.
5. Gómez-Fernández P, Martín-Santana A, Arjona-Barrionuevo JD. Anticoagulación oral en la enfermedad renal crónica con fibrilación auricular. *Nefrología.* 2021; 41(2): p.97.
6. Santos BB, Heineck I, Negretto GW. Use of warfarin in Pediatrics: clinical and pharmacological characteristics. *Rev Paul Pediatr.* 2017;35(4):p.378-82
7. Potpara T, Ferro CJ, Lip GH. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol.* 2018; 14:p.338-41
8. Bonde AN, Lip GH, Kamper AL, Staerk L, Torp Pedersen C, Gislason GH, et. Effect of reduce renal function on time in therapeutic range among anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6): p.753-56





## PRESENTACIÓN DE CASO

9. Belmar-Vega L, de Francisco ALM, Bada da Silva J, Galván-Espinoza L, Fernández -resnedo G. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrologia.2017; 37(3):p.248-53.
10. Elías-Sierra R, Elías-Sierra KS, Pérez-Capdevila J. Predicción de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica. Revista Cubana de Farmacia.2019; 52(3):p.275-83
11. Lorigados-Pedre L, Sarria-Kessel MA, Pavón-Fuentes N, Morales-Chacón L, González-Fraguela MA, Valdés-Morales Y. Toxicidad hepática y hematológica de la carbamazepina en la epilepsia farmacorresistente y su relación con variables clínicas. Panorama Cuba y Salud. 2021; 16(1): p.41-46
12. Umarje S, Diwan A, Raut. Suspected hepatotoxicity and thrombocytopenia: Sodium valproate and carbamazepine. Chrismed Journal of Health and Research. 2018; 5(1): p.57-63
13. Grand B. Historia del descubrimiento de los agentes antitrombóticos clásicos: aspirina, heparina y anticoagulantes orales. Una serendipia con perseverancia. Hematología. 2018; 22(1):p. 100-08.
14. Berrios-Arando A, Mendoza-López JN, Salazar-Gonzales GV, Menduiña-Pardo ES. Sobredosis de warfarina: Reporte de caso. Rev Méd La Paz. 2019; 25(2):p.5-10.



## PRESENTACIÓN DE CASO


### Carta de declaración del autor o de los autores

La Habana, 13 de diciembre, 2021

Dirigido a: Editora Ejecutiva de la RCTS

A continuación, le anexamos los datos relacionados con la declaración de los autores del trabajo titulado: **RESISTENCIA A LA WARFARINA. INFORME DE CASO**

Enviado a la sección de la revista: "Presentación de Caso"

El trabajo no ha sido enviado simultáneamente a otra revista: Sí -- No X	El trabajo es original e inédito: Sí X No ---
Los autores ceden los derechos de publicación a la Revista Cubana de Tecnología de la Salud: Sí X No ---	Existe <b>conflicto de interés</b> entre los autores: Sí -- No X
<b>Novedad científica, aporte a la ciencia o importancia</b> de esta publicación: presenta las causas que provocó la resistencia a la warfarina en una paciente en edad geriátrica, con pocos reportes descritos en la literatura internacional.	
¿Cuál es la contribución de esta publicación a las bases epistémicas de Tecnología de la Salud? fundamenta la forma de presentación y conducta terapéutica lo cual facilita elementos para un mejor tratamiento de esta afección por los profesionales de la salud.	
Esta investigación es una salida de proyecto de investigación: Sí ---- No X	
<b>Contribución como autoría</b>	<b>Nombre de los Autores</b>
Contribuciones sustanciales para la concepción o el diseño del trabajo	Rebeca Riva Pelegrín
Adquisición, análisis o interpretación de los datos	Rebeca Riva Pelegrín
Creación de nuevo software utilizado en el trabajo	
Ha redactado el trabajo o ha realizado una revisión sustancial	Todos los autores
Aprobó el envío de la versión presentada (y cualquier versión sustancialmente modificada que implica la contribución del autor para el estudio)	Todos los autores
Traducción del título y resumen	Katia Conrado
Otras contribuciones (cuál)	
Todos los autores están de acuerdo con ser personalmente responsables de las propias contribuciones y las de los autores y garantizan que las cuestiones relacionadas con la precisión o integridad de cualquier parte del trabajo, incluso en las cuales el autor no estuvo personalmente involucrado, fueron adecuadamente investigadas, resueltas y la resolución fue documentada en la literatura: Sí: X No: ---	
Todos los autores están de acuerdo con la versión final de la publicación: Sí X No: ----	
Todos los autores garantizan el cumplimiento de los aspectos éticos de la investigación y de publicación científica, así como de la bioética: Sí X No: ---	
Fecha de recibido: 13 de diciembre de 2021 Fecha de aprobado: 28 de febrero de 2022	
 Los artículos de <b>Revista Cubana de Tecnología de la Salud</b> se compar- ten bajo los términos de la Licencia <b>Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Internacional</b>	