

ARTÍCULO ORIGINAL

Factores relacionados con el efecto de fármacos antagonistas de la vitamina K

Factors related to the effect of vitamin K antagonist drugs

Fatores relacionados ao efeito de drogas antagonistas da vitamina K

Elisa Isalgué Rodríguez¹, Eidalis Céspedes Isalgué²

¹Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Asistente. Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto". Guantánamo. Cuba. Email: eisalgue@infomed.sld.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3556-4319>

²Estudiante de Primer Año en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas Guantánamo. Guantánamo. Cuba. Email: eidadis@nauta.cu ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2573-8151>

RESUMEN

Introducción: la prescripción de fármacos inhibidores de la vitamina K exige el control del efecto anticoagulante. **Objetivo:** caracterizar a los pacientes con antecedentes de tratamiento con warfarina sódica al momento del ingreso en la unidad de terapia intensiva del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" durante el periodo 2016-2018. **Método:** se realizó estudio analítico, retrospectivo y longitudinal. Se estudiaron 54 pacientes con las características señaladas, que se agruparon en un grupo control (n=16) con anticoagulación adecuada y un grupo estudio (n=38) también con anticoagulación adecuada. Se estudiaron variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. **Resultados:** Un total de 16 pacientes presentó nivel adecuado de anticoagulación y en, 38, nivel de anticoagulación fue inadecuado. La warfarina sódica se indicó más en pacientes con prótesis valvular cardiaca mecánica (20,0 %), y en estos fue más común la anticoagulación inadecuada. Los factores más relacionados con la anticoagulación adecuada fueron la supervisión médica frecuente

($p=0,0000$), que no usaron fármacos que interfieran con la acción del fármaco ($p=0,0000$) y el cumplimiento del tratamiento ($p=0,0000$). En 22 pacientes se presentaron complicaciones hemorrágicas y la más común fue la hemorragia cerebral y, 16, presentaron complicaciones tromboembólicas y la más frecuente fue el embolismo cerebral. Fallecieron 3 pacientes por complicaciones hemorrágicas y 9 por complicaciones tromboembólicas. En 21 pacientes la indicación del fármaco fue inapropiada. **Conclusiones:** se revela la necesidad del control de la adecuada adherencia terapéutica del paciente pues el inadecuado efecto anticoagulante genera complicaciones que pueden determinar la muerte del paciente.

Palabras clave: coagulación; anticoagulación; fármacos antagonistas de la vitamina K

ABSTRACT

Introduction: the prescription of vitamin K inhibitor drugs requires control of the anticoagulant effect. **Objective:** to characterize patients with a history of treatment with warfarin sodium at the time of admission to the intensive care unit of the General Teaching Hospital "Dr. Agostinho Neto" during the 2016-2018 period. **Method:** an analytical, retrospective and longitudinal study was carried out. 54 patients with the characteristics indicated were studied, which were grouped in a control group ($n=16$) with adequate anticoagulation and a study group ($n=38$) also with adequate anticoagulation. Sociodemographic, clinical and laboratory variables were studied. **Results:** A total of 16 patients presented adequate level of anticoagulation and, in 38, level of anticoagulation was inadequate. Sodium warfarin was indicated more in patients with mechanical cardiac valve prostheses (20.0%), and inadequate anticoagulation was more common in these. The factors most related to adequate anticoagulation were frequent medical supervision ($p=0.0000$), who did not use drugs that interfere with the action of the drug ($p=0.0000$) and treatment compliance ($p=0.0000$). In 22 patients there were hemorrhagic complications and the most common was cerebral hemorrhage and, 16, they presented thromboembolic complications and the most frequent was cerebral embolism. Three patients died from bleeding complications and 9 from thromboembolic complications. In 21 patients the indication of the drug was inappropriate. **Conclusions:** the need to control the adequate therapeutic adherence of the patient is revealed because the

inadequate anticoagulant effect generates complications that can determine the death of the patient.

Keywords: coagulation; anticoagulation; vitamin K antagonist drugs

RESUMO

Introdução: a prescrição de medicamentos inibidores da vitamina K requer controle do efeito anticoagulante. **Objetivo:** caracterizar pacientes com histórico de tratamento com varfarina sódica no momento da admissão na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Ensino "Dr. Agostinho Neto" no período 2016-2018. **Método:** estudo analítico, retrospectivo e longitudinal. Foram estudados 54 pacientes com as características indicadas, os quais foram agrupados em um grupo controle (n=16) com anticoagulação adequada e um grupo estudo (n=38) também com anticoagulação adequada. Foram estudadas variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais. **Resultados:** Um total de 16 pacientes apresentou nível adequado de anticoagulação e, em 38, o nível de anticoagulação foi inadequado. A varfarina sódica foi mais indicada em pacientes com próteses valvares cardíacas mecânicas (20,0%), sendo a anticoagulação inadequada mais comum. Os fatores mais relacionados à anticoagulação adequada foram a supervisão médica frequente ($p=0,0000$), que não utilizou medicamentos que interferem na ação do medicamento ($p=0,0000$) e adesão ao tratamento ($p=0,0000$). Em 22 pacientes houve complicações hemorrágicas e a mais comum foi hemorragia cerebral; 16 apresentaram complicações tromboembólicas e a mais frequente foi embolia cerebral. Três pacientes morreram por complicações hemorrágicas e 9 por complicações tromboembólicas. Em 21 pacientes, a indicação do medicamento foi inadequada. **Conclusões:** a necessidade de controlar a aderência terapêutica adequada do paciente é revelada, pois o efeito anticoagulante inadequado gera complicações que podem determinar a morte do paciente.

Palavras-chave: coagulação; anticoagulação; drogas antagonistas da vitamina K

INTRODUCCIÓN

El uso de fármacos anticoagulantes es una prioridad para la prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgo.^(1,2) En la práctica médica para esta finalidad los fármacos más prescritos son las heparinas, los antagonistas de la vitamina K y es más reciente el uso de aquellos agrupados como nuevos anticoagulantes orales (NAO).

En Cuba, a pesar de los esfuerzos que realiza del gobierno para asegurar la salud de los cubanos, la influencia del bloqueo imperialista han limitado la disponibilidad de los NAO que hoy se asumen como los de primera línea para la prevención de las complicaciones tromboembólicas, pues disminuyen el riesgo de hemorragias y no requieren del estricto control del nivel de anticoagulación^(3,4), ello hace necesario recurrir al uso de warfarina sódica (WS).

Se reconoce la utilidad de la WS, y que para evitar las complicaciones por su empleo se requiere de un control adecuado.^(5,6) Se han ponderado varios factores predictores de su efectividad anticoagulante^(7,8), pero no siempre su aplicación es viable, por lo que en algunos pacientes la predicción de un buen control en la anticoagulación está lejos de ser satisfactoria.

En Guantánamo, no encuentran alguna investigación que aborde los factores asociados al efecto anticoagulante de fármacos inhibidores de la vitamina K, como la WS, por lo que el objetivo de este artículo es caracterizar a los pacientes con antecedentes de tratamiento con warfarina sódica al momento del ingreso en la unidad de terapia intensiva del Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" durante el periodo 2016-2018.

MÉTODO

Se realizó un estudio analítico, retrospectivo y longitudinal en el Hospital General Docente "Dr. Agostinho Neto" durante el trienio 2016-2018, que se aprobó por el Comité de Ética del Hospital y asumió los postulados de la declaración de Helsinki.

Se estudió el total de pacientes tratados con WS al momento del ingreso en la UTI (N=54), los que se agruparon en un grupo control (n=16) adecuadamente anticoagulados [International Normalized Ratio (INR) entre 2 y 3] y un grupo estudio (n = 38) inadecuadamente anticoagulados [INR menor a 2 o mayor a 3]. Aquellos conscientes

ofrecieron su consentimiento para incluirlo en el estudio, y en caso contrario, se le solicitó consentimiento a su familiar ante el equipo de salud.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, procedencia, escolaridad, convivencia, comorbilidad, cumplimiento y control del tratamiento, motivo de la prescripción, dosis, tipo de indicación y complicaciones por el uso del fármaco, fármacos asociados y estado al egreso del paciente.

Luego se identificaron las variables más asociadas al efecto anticoagulante de la WS, que se clasificó en adecuado o inadecuado de acuerdo a los criterios declarados con anterioridad. Las complicaciones se catalogaron en hemorrágicas y tromboembólicas y las indicaciones se agruparon en apropiadas e inapropiadas.

Se utilizó como medida de resumen a la frecuencia absoluta (n), el cálculo del riesgo absoluto (RA) y el intervalo de confianza (IC), para lo que se utilizó el programa SPSS 15.0.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra que 16 pacientes presentaron niveles adecuados de anticoagulación y en 38 éste fue inadecuado. La WS se indicó sobre todo en pacientes con prótesis valvular cardíaca mecánica (20,0 %). En estos y en los afectados por miocardiopatía dilatada fueron más comunes los niveles inadecuados de anticoagulación.

Tabla 1. Pacientes estudiados según motivos de la prescripción del anticoagulante oral

Indicación del anticoagulante	Nivel de anticoagulación				Total	
	Adecuado (n=16)		Inadecuado (n=38)			
	No.	%	No.	%	No.	%
Prótesis valvular cardíaca mecánica	5	31,2	8	21,1	13	24,1
Enfermedad tromboembólica	3	18,8	5	13,2	8	14,8
Miocardiopatía dilatada	3	18,8	10	26,3	13	24,1
Fibrilación auricular crónica no valvular	2	12,5	6	15,8	8	14,8
Insuficiencia cardíaca	2	12,5	6	15,8	8	14,8
Síndrome antifosfolípídico	1	6,2	3	7,8	4	7,4

Los factores más relacionados con el resultado adecuado de la anticoagulación con WS fueron la supervisión médica frecuente (OR=0,09 IC 95,0 % 0,5-8,1 p=0,0000), no uso de fármacos que

interfieren con acción de la warfarina (OR=0,08 IC 95,0 % 0,01-0,2 p=0,0000) y el cumplimiento del tratamiento (OR=0,10 IC 95,0 % 0,01-0,3 p=0,0000) (Tabla 2).

Tabla 2. Pacientes estudiados según factores relacionados con el resultado adecuado de la anticoagulación oral con warfarina sódica

Variables	Nivel anticoagulación		RA	IC 95,0 %	p
	Adecuado (n)	Inadecuado (n)			
Con supervisión médica frecuente	14	15	0,09	0,5-8,1	0,0000
No uso fármacos que interfieren con acción de la warfarina	12	14	0,08	0,01-0,2	0,0000
Cumplimiento del tratamiento	12	9	0,10	0,01-0,3	0,0000
Nivel escolar preuniversitario, técnico medio o universitario	10	7	0,14	0,04-0,1	0,0010
Vive acompañado	12	17	0,27	0,07-1,0	0,041
Procedencia urbana	10	20	0,35	0,9-1,1	0,050
Sexo mujer	10	15	1,09	0,3-3,6	0,753
Edad \geq 50 años	9	18	1,21	0,4-4,0	0,891

La Tabla 3 revela que los factores más relacionados con una inadecuada anticoagulación con WS fueron la supervisión médica infrecuente (OR=10,7 IC 95,0 % 2,1-54,1 p=0,001), incumplimiento del tratamiento (OR=9,7 IC 95,0 % 2,5-37,6 p=0,0004) y uso de fármacos que interfieren con la acción de la warfarina (OR=5,1 IC 95,0 % 1,4-19,1 p=0,012).

Tabla 3. Pacientes estudiados según factores relacionados con el resultado de la anticoagulación oral inadecuado con warfarina sódica

Variables	Nivel de anticoagulación		RA	IC 95,0 %	p
	Adecuado (n)	Inadecuado (n)			
Sin supervisión médica frecuente	2	23	10,7	2,1-54,1	0,001
Incumplimiento del tratamiento	4	29	9,7	2,5-37,6	0,0004
Uso fármacos que interfieren con acción de la warfarina	4	24	5,1	1,4-19,1	0,012
Vive solo	4	21	3,7	1,0-13,6	0,041
Dosis \geq 7 mg/día	3	18	2,8	0,9-16,1	0,048
Sexo hombre	6	23	2,6	0,77-8,5	0,121
Procedencia rural	6	18	1,5	1,4-4,9	0,501
Edad < 50 años	7	20	1,4	0,4-4,6	0,551

En la Tabla 4 se muestra que 22 pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas y en 16 complicaciones tromboembólicas. Entre los primeros la más común fue la enfermedad cerebrovascular hemorrágica y la hematuria, que se presentaron en un 20,0 % de los pacientes. Además, revela que entre las complicaciones tromboembólicas la más frecuente fue el embolismo cerebral de origen cardiaco (25,0 %). Fallecieron 12 pacientes, tres por complicaciones hemorrágicas y 9 por complicaciones tromboembólicas, las más muertes comunes fueron por enfermedad cerebrovascular hemorrágica, el embolismo cerebral de origen cardiaco y el tromboembolismo pulmonar.

Tabla 4. Pacientes estudiados según frecuencia de complicaciones por anticoagulación con warfarina sódica

Estado al egreso		Vivo		Fallecido		Total	
Complicaciones		No.	%	No.	%	No.	%
Hemorrágicas: - Exceso anticoagulación: 22 - Fallecidos: 3	Hemorrágica cerebral	2	10,0	2	10,0	4	20,0
	Hematuria	4	20,0	-	-	4	20,0
	Sangrado digestivo severo	2	10,0	-	-	2	10,0
	Hematomas	4	20,0	-	-	4	20,0
	Sangrado por herida	3	15,0	-	-	3	15,0
	Hematoma retroperitoneal	2	10,0	1	5,0	3	15,0
Tromboembólicas: - Anticoagulación insuficiente: 16 - Fallecidos: 9	Embolismo cerebral/origen cardiaco	1	6,2	3	18,8	4	25,0
	Trombosis prótesis VCM	1	6,2	2	12,6	3	18,8
	Tromboembolismo pulmonar	1	6,2	3	18,8	4	25,0
	Trombosis venosa profunda	3	18,8	-	-	2	18,8
	Trombosis arterial aguda	1	6,2	1	6,2	2	12,4

Leyenda: VCM: valvular cardiaca mecánica.

En 33 pacientes se identificó que la indicación de la WS fue apropiada y en 21 pacientes ésta se asumió como inapropiada. Entre esas últimas las más comunes fueron la limitada actitud del paciente para control de los niveles de anticoagulación (47,6%) y su insuficiente nivel cultural (23,8 %) (Tabla 5).

Tabla 5. Pacientes estudiados según indicaciones inapropiadas de anticoagulantes orales cumarínicos

Indicaciones inapropiadas		No.	%
Indicación	Apropiadas	33	61,1
	Inapropiadas	21	38,9
Indicaciones inapropiadas*			
Limitada actitud del paciente para control de los niveles de anticoagulación		10	47,6
Insuficiente nivel cultural		5	23,8
Antecedente de enfermedad cerebrovascular hemorrágica		3	14,3
Antecedente de neoplasia con riesgo de sangramiento		2	9,5
Hipertensión arterial grado \geq II no controlable		2	9,5
Úlcera gastroduodenal activa		2	9,5
Insuficiencia renal crónica \geq Grado II		2	9,5
Alcoholismo activo		1	4,8
Hepatopatía crónica		1	4,8

Leyenda: (*): en un paciente se pudo identificar más de una Indicaciones inapropiadas, % respecto a n=21

DISCUSIÓN

Después de la fase aguda de una enfermedad tromboembólica o cuando existe el riesgo de ésta, está indicado el uso de warfarina, a menos que exista una contraindicación con el objetivo de mantener un índice normalizado internacional entre 2,0 y 3,0.^(9,10)

La WS reduce el riesgo de complicaciones tromboembólicas y la mortalidad en un 67 % y 26 % respectivamente, pero la eficacia y seguridad depende del control del nivel de anticoagulación, lo que obliga a mantener una continua vigilancia clínica con el intento de mantener el INR en rango terapéutico entre 2,0 y 3,0 para la mayor parte de las indicaciones.^(11,12,13,14)

En la literatura científica se encuentran algunas escalas para la estratificación de riesgo de una anticoagulación inadecuada con el uso de WS, por ejemplo, la escala SAME-TT2R2⁽¹⁵⁾ y el score HAS-BLED.⁽¹¹⁾

Sin embargo, el uso de la escala SAME-TT2R2⁽¹⁵⁾ tiene limitaciones en Cuba por el valor que en ésta se le asigna a la raza "no blanca" y al hábito tabáquico, pues por las características de la población cubana habría que darle los puntos correspondientes y por tanto con cierta certeza verdadera-negativa. Asimismo, esta escala excluye al sexo masculino y no se incluye otras variables como la escolaridad, factores dietarios, genéticos, sociales que son determinantes de la efectividad de la WS.

En tanto, el uso del score HAS-BLED⁽¹¹⁾ también tiene limitaciones pues una gran parte de los pacientes tratados con WS pueden tener antecedentes de hipertensión arterial, ictus, sangrado, edad mayor de 65 años o del uso de drogas, de modo que sería elevada la probabilidad de una estimación verdadera-negativa.

Por lo anterior, se asume que adquiere significado social la identificación de los factores relacionados con el efecto anticoagulante adecuado o inadecuado en los pacientes estudiados.

En el estudio realizado se identificaron las siguientes limitaciones: será conveniente estudiar un mayor número de pacientes, no se exploraron los factores relacionados con la insuficiente supervisión médica de la adherencia del paciente a la WS, ni las razones que determinaron las indicaciones inapropiadas; no se consideró en qué grado la comorbilidad del paciente modifica los efectos de este fármaco. Estas incertidumbres sustentaran nuevas investigaciones.

CONCLUSIONES

Se revela la necesidad del control de la adecuada adherencia del paciente a la prescripción de la WS pues el inadecuado efecto anticoagulante genera complicaciones hemorrágicas o tromboembólica que pueden determinar la muerte del paciente.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaramillo SRG, Jiménez GJD, Pinilla RAE. Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. Rev Fac Med [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2019]; 64(2):295-308. DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>
2. Morimoto T, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the adjustment for the possible bias from open label studies. J Cardiol [en línea]. 2015 [citado 26 Jul 2019]; 66:466-74. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0211-6995\(16\)30140-0/sbref0350](http://refhub.elsevier.com/S0211-6995(16)30140-0/sbref0350)
3. Belmar VL, Francisco ALM de, Bada SJ, Galván EL, Fernández FG. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal

- crónica. *Nefrología* [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2019]; 365: 981-982. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>
4. Mena Bouza YZ, Elias Sierra R, Esteban Soto AE, Elías Armas KS, Fernández Betancourt YC. Índice predictivo de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K. *RIC* [en línea]. 2018 [citado 26 Jul 2019]; 97(2): 307-314. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1859/3605>
 5. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* [en línea]. 2014 [citado 26 Jul 2019]; 383:955-62. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0211-6995\(16\)30140-0/sbref0345](http://refhub.elsevier.com/S0211-6995(16)30140-0/sbref0345)
 6. Andreu Cayuelas JM, Pastor-Pérez FJ, Puche CM, Mateo-Martínez A, García-Alberola A, *et al.* Repercusiones en la posología de los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K por las variaciones de la función renal de los pacientes con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca aguda reciente *Rev Esp Card* [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2019]; 69(2):134-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.022>
 7. Goire Guevara G, Cuza Díaz LA, Fourier Calzado G, González Marrero MJ, Montero Vega V. Factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas cerebrales en pacientes con fibrilación auricular permanente no valvular *RIC* [en línea]. 2019 [citado 26 Jul 2019]; 98(1):77-87. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2207/3966>
 8. Fu W, Guo H, Guo J, Lin K, Wang H, Zhang Y, *et al.* Relative efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation by network meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* [en línea]. 2014 [citado 26 Jul 2019]; 15:873-879. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0211-6995\(16\)30140-0/sbref0445](http://refhub.elsevier.com/S0211-6995(16)30140-0/sbref0445)
 9. Luo Y, Tian X, Wang X. Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis: A Review. *Front Aging Neurosci* [en línea]. 2018 [citado 26 Jul 2019]; 10:2. DOI: <http://doi:10.3389/fnagi.2018.00002>
 10. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F, *et al.* European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis—endorsed by the European Academy of Neurology. *Eur J Neurol* [en línea]. 2017 Oct [citado 26 Jul 2019]; 24(10):1203-13. DOI: <http://doi:10.1111/ene.13381>
 11. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJ, Lip GY. Anovel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey.

- Chest. [en línea]. 2010 [citado 26 Jul 2019]; 138:1093-100. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0211-6995\(16\)30140-0/sbref0300](http://refhub.elsevier.com/S0211-6995(16)30140-0/sbref0300)
12. González FR, Yousef AR, Rodríguez MM, López CN, Díaz FB, González SV. 7004-3-Score same-tt2r2 alto y eventos mayores adversos en pacientes anticoagulados por fibrilación auricular no valvular. Congresos. Rev Esp Card [en línea]. 2016 [citado 26 Jul 2019]; [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/Sesion=2469&idComunicacion=26247>
 13. Leal HM, Marín F. Uso del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. Rev Esp Card [en línea]. 2014 [citado 26 Jul 2019]; 67(5):419-423. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/uso-del-tratamiento-antitrombotico-pacientes/articulo/90302532/>
 14. García-Frade Ruiz LF, Cuellar Gamboa L. Actualidades en trombosis. Med Int Méx [en línea]. 2016 Ene [citado 26 Jul 2019]; 32(1):103-114. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim161m.pdf>
 15. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez RG, Llisterri JL. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular. Rev Esp Card [en línea]. 2014 [citado 26 Jul 2019]; 67(5):150-151. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-uso-del-tratamiento-antitrombotico-segun-articulo-S0300893213004004?redirect=true>

Recibido: 27 de agosto de 2019

Aprobado: 3 de septiembre de 2019