

Predicción de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica

Prediction of bleeding probabilities by the use of warfarin sodium

Reinaldo Elías Sierra^{1*} 

Karla Sucet Elías Armas² 

Javier Pérez Capdevila³ 

¹Hospital “Dr. Agostinho Neto”. Guantánamo, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo, Cuba.

³Delegación provincial del CITMA. Guantánamo, Cuba.

* Autor para la correspondencia: relias@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Durante la anticoagulación terapéutica es importante mantener la vigilancia sobre el paciente porque se pueden presentar sangrado asociado a la terapia.

Objetivo: Diseñar un instrumento que permita predecir la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica.

Métodos: Se realizó un estudio observacional en 50 pacientes tratados con warfarina en el Hospital “Dr. Agostinho Neto”, durante el bienio 2016-2017. Se estudió la edad, sexo, motivo de la prescripción y dosis de warfarina; cumplimiento y control médico del tratamiento, uso de fármacos que interfieren en la acción de la warfarina y comorbilidad. Se elaboró y validó una escala predictiva de la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina.

Resultados: La escala predictiva diseñada mostró un alto nivel de precisión, porque se logró pronosticar con exactitud el riesgo de sangrado por el uso de warfarina sódica.

Conclusiones: La escala elaborada permitió una predicción más objetiva del efecto anticoagulante de la warfarina sódica. De modo que se configura en un instrumento científico

metodológico para la vigilancia clínica de los pacientes tratados con warfarina, lo que potencia la calidad de su atención médica.

Palabras clave: anticoagulación; warfarina sódica; antagonistas de la vitamina k.

ABSTRACT

Introduction: During the therapeutic anticoagulation is important to maintain vigilance over the patient because there might occur bleedings associated to the therapy.

Objective: To design a tool to predict the bleeding probabilities by the use of warfarin sodium.

Methods: An observational study was conducted in 50 patients treated with warfarin in "Dr. Agostinho Neto" Hospital, during the biennium 2016-2017. It was studied the age, sex, motive of the prescription and dose of warfarin; also the compliance and medical treatment's control, the use of drugs that interfere with the action of warfarin and the comorbidity. It was developed and validated a scale to predict the bleeding probabilities by the use of warfarin.

Results: The predictive scale designed showed a high level of accuracy, because it was possible to accurately predict the risk of bleeding by the use of warfarin sodium.

Conclusions: The scale developed allowed to do a more objective prediction of the anticoagulant effect of warfarin sodium. So that is configured in a scientific methodological instrument for clinical monitoring of patients treated with warfarin, which boosts the quality of the medical attention.

Keywords: anticoagulation; warfarin sodium; vitamin K antagonists.

Recibido: 27/07/2018

Aceptado: 04/07/2019

Introducción

La prevención de las complicaciones tromboembólicas en pacientes con riesgo es una problemática en la práctica médica.^(1,2) Las heparinas y los antagonistas de la vitamina K, entre

los que se encuentra la warfarina sódica, han sido durante décadas los anticoagulantes más usados en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad tromboembólica. El hecho de que estos tratamientos hayan sido eficaces en la modificación del proceso de la coagulación, no significa que no tengan limitantes.^(3,4,5)

En la actualidad existen nuevos anticoagulantes orales, como el dabigatrán, que disminuyen el riesgo de hemorragias y no requieren del estricto control del nivel de anticoagulación.^(6,7) No obstante, Cuba tiene una baja disponibilidad de este tipo de fármacos, por lo que es inevitable la utilización de la warfarina sódica como anticoagulante, aunque esta requiera de controles para evitar las complicaciones por su uso inadecuado. Esto convierte en una necesidad tangible la capacidad del profesional para identificar al paciente que tiene una alta probabilidad de presentar un inadecuado control de la acción anticoagulante de este tipo de medicamento.

Diversos autores consideran que existen de varios factores predictores de la efectividad anticoagulante de la warfarina sódica en pacientes con riesgo de enfermedad tromboembólica.^(8,9,10) Estas investigaciones han estado dirigidas al estudio de pacientes con fibrilación auricular no valvular o enfermedad tromboembólica, lo que significa que no siempre estos factores puedan ser aplicados en pacientes con otras condiciones clínicas. De aquí, que la predicción para un buen control de la anticoagulación en pacientes con otras enfermedades no sea satisfactoria, porque esta no está sustentada en la aplicación de un instrumento con esos fines. De ahí que el objetivo del estudio sea diseñar un instrumento que permita predecir la probabilidad de sangrado por el uso de warfarina sódica.

Métodos

Se realizó un estudio analítico, prospectivo, y longitudinal en el Hospital “Dr. Agostinho Neto” durante el bienio 2017-2018. El protocolo de investigación se aprobó por el Comité de Ética del hospital y se dio cumplimiento a las exigencias de la declaración de Helsinki.

Se estudió una muestra aleatoria de 50 pacientes tratados con warfarina sódica en la consulta de cardiología, que ofrecieron su consentimiento para incluirlo en el estudio. Se agruparon en un grupo control (n = 25), aquellos con anticoagulación adecuada dada por un

INR (*International Normalized Ratio*) en el rango de 2,0-3,0 y en un grupo estudio (n = 25), aquellos con anticoagulación inadecuada dada por un INR en un rango menor de 2,0 o mayor de 3.

Se estudiaron las variables: edad, sexo, procedencia, escolaridad, convivencia, comorbilidad, motivo de la prescripción y dosis de warfarina, cumplimiento y control médico del tratamiento, uso de fármacos que interfieren en la acción de la warfarina. Intencionalmente todas las variables se consideraron dicotómicas nominales como presencia o no de la variable.

Se elaboró una escala predictiva del buen control con la anticoagulación con warfarina sódica. La fase de construcción estuvo dirigida a: la selección de las variables que conformarían la escala, la precisión de los factores relacionados con el buen control con la anticoagulación con warfarina sódica y la búsqueda de las ponderaciones de cada variable.

Esta escala se validó por 18 especialistas (3 cardiólogos, 4 clínicos y 11 intensivistas) con $19,2 \pm 5,4$ años de experiencia profesional y con un coeficiente de competencia por encima de 0,7. Los expertos expresaron la aprobación o no de los indicadores de validez de presentación y contenido, de criterio (predictiva, concurrente, discriminante), interna y externa (reproductibilidad, rendimiento, exactitud y representatividad), conveniencia, relevancia social, implicaciones prácticas, valor teórico y utilidad metodológica. La validez de cada indicador se clasificó en las categorías: 1 = decididamente sí; 2 = de modo general sí; 3 = no siempre.

Para la validación de la escala, se conformó una muestra de 25 pacientes, seleccionados al azar y tratados con warfarina sódica. Se calcularon los indicadores sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo.

Se utilizaron como medida de resumen a la frecuencia absoluta (n), el cálculo de la probabilidad (p), el intervalo de confianza (IC), riesgo relativo (RR), riesgo absoluto (RA) y riesgo atribuible (Rat), para lo que se utilizó el programa SPSS versión 10.0. para Windows.

Resultados

En la [tabla 1](#) se revela que el 60,0 % de los pacientes presentaron un nivel excesivo de anticoagulación y el 40,0 % mostró que no estaba anticoagulado con el uso de warfarina, lo

que

se relacionó con la frecuencia de complicaciones hemorrágicas (44,0 %) y tromboembólicas (24,0 %), en cada grupo respectivamente.

Tabla 1 - Complicaciones relacionadas con el uso de la warfarina sódica

Nivel de anticoagulación y complicaciones relacionadas (n y %)		
Anticoagulación excesiva	15	60,0
Sin hemorragias	4	16,0
Con hemorragias	11	44,0
Anticoagulación insuficiente	10	40,0
Sin tromboembolias	4	16,0
Con tromboembolias	6	24,0
Complicaciones hemorrágicas*		
Hematomas múltiples	13	52,0
Hematuria	7	28,0
Hemorragia cerebral	3	12,0
Sangrado por heridas	3	12,0
Metrorragia	3	12,0
Sangrado digestivo alto	3	12,0
Hematoma retroperitoneal	2	8,0
Epistaxis	2	8,0
Complicaciones tromboembólicas*		
Trombosis venosa profunda	2	8,0
Trombosis prótesis cardiaca	2	8,0
Tromboembolismo pulmonar	2	8,0
Trombosis arterial aguda	1	4,0
Embolismo cerebral	1	4,0

*Un paciente pudo presentar más de una complicación.

La [tabla 2](#) muestra los factores más asociados con la probabilidad de un resultado farmacológico inadecuado (anticoagulación excesiva o insuficiente) con el uso de la warfarina sódica. Las mujeres, como variable, no fueron de las más asociadas a una anticoagulación inadecuada o

insuficiente, por lo que se reflejan solo los hombres. 12 de los pacientes que presentaron anticoagulación inadecuada estaban sin supervisión médica frecuente.

Tabla 2 - Variables estudiadas más asociadas con la probabilidad de una anticoagulación inadecuada con warfarina sódica

Variables	Anticoagulación		OR	IC 95,0 %)	p
	Adecuada (n)	Inadecuado (n)			
Incumplimiento del tratamiento	2	9	6,47	1,2-34,0	0,016
Edad < 50 años	6	16	5,63	1,7-19,2	0,004
Procedencia no urbana	2	8	5,41	1,0-28,8	0,033
Nivel escolar hasta secundaria básica	8	18	4,81	1,6-18,4	0,004
Sexo hombre	6	15	4,75	1,4-16,1	0,009
Dosis igual o mayor a 6 mg/día	7	16	4,75	1,4-16,1	0,009
Vive solo	4	11	4,44	0,6-9,6	0,185
Uso de fármacos que interfieren en la acción de la warfarina	10	19	2,67	0,8-9,5	0,12
Sin supervisión médica frecuente	4	12	2,04	0,5-8,1	0,01
Insuficiencia cardíaca severa	2	3	1,57	0,2-10,3	0,63
Enfermedad tromboembólica venosa	4	5	1,31	0,3-5,6	0,71
Diabetes mellitus	3	3	1,00	0,2-5,5	1,00
Insuficiencia renal crónica	1	1	1,00	0,1-16,9	1,00
Alcoholismo	1	1	1,00	0,1-16,9	1,00
Hipertensión arterial	3	3	1,00	0,2-5,5	1,00
Úlcera gastroduodenal activa	1	1	1,00	0,1-16,9	1,00
Epilepsia	1	1	1,00	0,1-16,9	1,00

La [tabla 3](#) muestra los factores que cumplieron con la cualidad de ser altamente probables y frecuentes en la determinación del resultado de la anticoagulación con el uso de warfarina sódica. Se observa que entre las más probable para determinar un nivel de anticoagulación inadecuado está la escolaridad y la edad del paciente.

Tabla 3 - Factores más frecuentes y con mayor probabilidad de determinar un nivel de anticoagulación inadecuado y sus respectivos pesos

Indicador	Probabilidad	Estimación nivel anticoagulación inadecuado			p	Ponderación de cada probabilidad
		RR	Rat	RA		
Incumplir tratamiento	0,091	1,9	0,50	0,65	0,01	0,091
Escolaridad/≤ secundaria	0,183	2,1	0,55	0,48	0,009	0,184
Edad ≤ 50 años	0,163	2,2	0,55	0,56	0,004	0,163
Sexo hombre	0,153	2,1	0,51	0,48	0,009	0,154
Dosis ≥ 6mg/día	0,153	2,1	0,51	0,48	0,009	0,154
Uso fármacos que interfieren con más constancia e intensidad	0,102	1,6	0,37	0,27	0,122	0,102
Vivir solo	0,081	1,9	0,47	0,44	0,185	0,081
Sin supervisión médica frecuente	0,071	1,9	0,49	0,49	0,015	0,071
Suma						1,000

En la [tabla 4](#) se expresa una escala predictiva del resultado de la anticoagulación con warfarina sódica. La escolaridad es una variable que se identificó porque puede influir en la responsabilidad del paciente para adherirse al tratamiento.

Tabla 4 - Escala predictiva del resultado de la anticoagulación con warfarina sódica

VARIABLES	Ponderación de la variable	Marcar la casilla si se presente la variable
I1- Incumplimiento del tratamiento	0,091	<input type="checkbox"/>
I2- Escolaridad hasta secundaria básica	0,184	<input type="checkbox"/>
I3- Edad < 50 años	0,163	<input type="checkbox"/>
I4- Sexo hombre	0,154	<input type="checkbox"/>
I5- Uso de fármacos que interfieren en la acción farmacológica de la warfarina	0,154	<input type="checkbox"/>
I6- Vive solo	0,102	<input type="checkbox"/>
I7- Sin supervisión médica frecuente	0,081	<input type="checkbox"/>
I8- Dosis igual o mayor de 6 mg/día	0,071	<input type="checkbox"/>

Para el cálculo de la probabilidad de un resultado inadecuado se propone la siguiente fórmula:

$$P_f = (0,091 \times I_1) + (0,184 \times I_2) + (0,163 \times I_3) + (0,154 \times I_4) + (0,154 \times I_5) + (0,102 \times I_6) + (0,081 \times I_7) + (0,071 \times I_8) \quad (1)$$

Donde P_f es la probabilidad de no lograr el efecto anticoagulante adecuado e I representa cada variable según el subíndice.

Para aplicar la escala el evaluador deberá marcar la casilla que corresponda a la variable que esté presente. Si la variable está presente el peso que le corresponde se multiplica por 1 y si no está presente se multiplica por cero; luego se suman las puntuaciones según la fórmula, y se obtiene la probabilidad de que el paciente pueda tener un nivel inadecuado de anticoagulación por el uso de warfarina sódica. Se asume que mientras más se aproxime la probabilidad a 1, mayor es el riesgo. Para la comprensión de la aplicación de la escala se muestra el siguiente ejemplo: paciente de 48 años, vive solo, hace tratamiento con 7 mg de warfarina sódica porque fue operado por estenosis mitral severa y se le colocó una prótesis valvular cardiaca metálica. Tiene un nivel de escolaridad de octavo grado terminado, se automedica con aspirina, 1 tableta de 500 mg por dolores óseos y no acude regularmente a consulta para la valoración del tiempo de protrombina (Tabla 5).

Se marca en la [tabla 5](#) las variables presentes y al aplicar la ecuación se obtiene como resultado una probabilidad de no lograr el efecto anticoagulante adecuado de 0,909.

Tabla 5 - Ejemplo de aplicación de la Escala predictiva en paciente de 48 años con tratamiento de 7 mg de warfarina sódica

VARIABLES	Ponderación de la variable	Marcar la casilla si se presente la variable
I ₁ - Incumplimiento del tratamiento	0,091	--
I ₂ - Escolaridad hasta secundaria básica	0,184	x
I ₃ - Edad < 50 años	0,163	x
I ₄ - Sexo hombre	0,154	x
I ₅ - Uso de fármacos que interfieren en la acción farmacológica de la warfarina	0,154	x
I ₆ - Vive solo	0,102	x
I ₇ - Sin supervisión médica frecuente	0,081	x
I ₈ - Dosis igual o mayor de 6 mg/día	0,071	x

$$P_i = (0,091 \times 0) + (0,184 \times 1) + (0,163 \times 1) + (0,154 \times 1) + (0,154 \times 1) + (0,102 \times 1) + (0,081 \times 1) + (0,071 \times 1) = 0,909$$

$$P_i = (0,091 \times I_1) + (0,184 \times I_2) + (0,163 \times I_3) + (0,154 \times I_4) + (0,154 \times 1) + (0,102 \times 0) + (0,081 \times I_7) + (0,071 \times I_8) = 0,898$$

Como se aprecia, el paciente tiene una probabilidad alta de no lograr el efecto anticoagulante adecuado, equivalente a un 90,9 %.

Se valoró la viabilidad de la escala propuesta, por medio de su aplicación en una muestra aleatoria de 50 pacientes, los que de acuerdo con los resultados se agruparon en tres categorías (riesgo bajo, riesgo moderado y riesgo alto de ineffectividad del tratamiento anticoagulante con warfarina sódica) a partir de los puntos de corte que se fijaron (Tabla 6). Se comprobó que aquellos que tenían puntuación muy alta (punto de corte \geq de 0,7) presentaron un elevado riesgo de ineffectividad del tratamiento anticoagulante con warfarina sódica. Se precisó que el área bajo la curva ROC del modelo validado fue 0,86 (IC 95 % 0,76-0,97), lo que se consideró alta, y expresa que tiene una buena capacidad predictiva.

Tabla 6 - Resultados de la aplicación práctica del modelo de probabilidad de muerte del adulto mayor por neumonía asociada a la ventilación mecánica

Riesgo estimado		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo elevado
Puntuación		0-0,3	0,4-0,6	0,7-1,0
Nivel de anticoagulación	Adecuado (n)	14	9	2
	Insuficiente (n)	1	4	20
OR [IC95%]		0,03 [0,01;0,24]	0,24 [0,06; 1,1]	60,0 [9,4;98,8]
<i>p</i>		0,0000	0,04	0,0000
Sensibilidad		4,0 %	12,0 %	80,1 %
Especificidad		40,0 %	64,0 %	92,1 %
Valor predictivo	Positivo	6,25 %	25,0 %	90,8 %
	Negativo	29,4 %	42,1 %	86,6 %

Discusión

Los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K reducen el riesgo de ictus y de mortalidad por todas las causas en un 67 % y un 26 %, respectivamente.^(11,12) Sin embargo, su eficacia y seguridad depende en gran manera del control de la calidad de la anticoagulación, lo que obliga a mantener una continua vigilancia clínica con el intento de mantener el INR en rango terapéutico entre 2 y 3, entre 2,0 y 3,0 para la mayor parte de las indicaciones.^(11,12,13)

Para la estratificación de riesgo de una anticoagulación inadecuada con el uso de warfarina sódica, en la literatura científica se encuentran algunas escalas.^(8,9,10) Por ejemplo, la escala *SAMe-TT2R2*⁽⁹⁾ y el “*score HAS-BLED*”.⁽¹⁵⁾ El uso de la escala *SAMe-TT2R2*⁽⁹⁾ presenta limitaciones en Cuba, por el valor que se le asigna a la raza "no blanca", al hábito tabáquico y al sexo femenino, porque excluye al sexo masculino y no incluye otras variables como: la escolaridad, factores dietéticos, genéticos y sociales.

Se concluye que la escala predictiva diseñada mostró un alto nivel de precisión, porque se logró pronosticar con exactitud el riesgo de sangrado por el uso de warfarina sódica, de modo que se configura en un instrumento científico metodológico para la vigilancia clínica de estos pacientes, lo que potencia la calidad de su atención médica.

Referencias bibliográficas

1. Belmar VL, de Francisco ALM, Bada SJ, Galván EL, Fernández FG. Nuevos anticoagulantes orales en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2017;37(3):244-252. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.006>
2. 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. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62.25. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
3. Andreu CJM, Pastor PFJ, Puche CM, Mateo MA, García AA, Flores BPJ, *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 Cardiol. 2016;69(2):134-140. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.022>
4. Jaramillo SRG, Jiménez GJD, Pinilla RAE. Uso de los anticoagulantes orales directos en la práctica clínica. Rev. Fac. Med. 2016;64(2):295-308. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v64n2.49963>
 5. 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. 2015;66(6):466-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.05.018>
 6. Pancholy SB, Sharma PS, Pancholy DS, Patel TM, Callans DJ, Marchlinski FE. Meta-analysis of gender differences in residual stroke risk and major bleeding in patients with non valvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. Am J Cardiol. 2014;113(3):485-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.10.035>
 7. 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). 2014 [acceso 26/07/2018];15(12):873-879. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2459/JCM.0000000000000206>
 8. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The EuroHeart Survey. Chest. 2010;138(5):1093-100. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1378/chest.10-0134>
 9. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014;12(3):320-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.12485>
 10. Leal HM, Marín F. Uso del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular en atención primaria. Rev Esp Cardiol. 2014 [acceso 08/08/2017];67(5):419-423.

Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/uso-del-tratamiento-antitrombotico-pacientes/articulo/90302532/>

11. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Adjusted-dose warfarin versus aspirin for preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2007 [acceso 26/07/2018];147(8):590-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00018>
12. García FR, Cuellar GL. Actualidades en trombosis. *Med Int Méx.* 2016 [acceso 26/07/2018];32(1):103-114. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim161m.pdf>
13. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster JY, et al. Dabigatran etexilate and risk of myocardial infarction, other cardiovascular events, major bleeding, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc.* 2014 [acceso 26/07/2018];3(3):e000515. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000515>
14. Barrios V, Escobar C, Calderón A, Rodríguez RG, Llisterri JL. Uso del tratamiento antitrombótico según la escala CHA 2DS2-VASc en los pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol.* 2014 [acceso 26/07/2018];67(5):150-151. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/pdf/%2090267583/S300/>
15. Ferreira J, Mirco A. Systematic review of cost-effectiveness analyses of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *Rev Port Cardiol.* 2015 [acceso 08/08/2018];34(4):179-91. Disponible en: [http://refhub.elsevier.com/S0211-6995\(16\)30140-0/sbref0450](http://refhub.elsevier.com/S0211-6995(16)30140-0/sbref0450)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Reinaldo Elías Sierra: selección del tema, realización del diseño metodológico del estudio, recolección de datos y procesamiento, participación en la elaboración del informe y su aprobación.

Karla Sucet Elias Armas: participación en el diseño metodológico del estudio, recolección de datos y procesamiento, elaboración del informe y su aprobación.

Javier Pérez Capdevila: participación en el procesamiento de los datos, en la elaboración del informe y su aprobación.