

## Control del tratamiento anticoagulante oral en población geriátrica con enfermedad tromboembólica venosa

### Control of the oral anticoagulant treatment in the older population with thromboembolic venous disease

Dra. Olga Silvia Pantaleón Bernal, Lic. María Eugenia Triana Mantilla,  
DrC. Alfredo Aldama Figueroa, Dra. Yanelli Valdés Naranjo

Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. (INACV). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la extensión de las indicaciones del tratamiento anticoagulante oral y el incremento en la edad de los pacientes que requieren de este tratamiento, posibilitaron cambios en su uso y control sin disminuir su eficacia, por lo que se considera una terapéutica de beneficio para el adulto mayor.

**Objetivos:** describir el comportamiento del control del tratamiento anticoagulante oral en población geriátrica con enfermedad tromboembólica venosa.

**Métodos:** estudio descriptivo, analítico, en 76 pacientes (60-85 años) atendidos por consulta especializada en el Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul. un en un periodo de dos años. Se evaluó el grado de control de la anticoagulación y se determinó la frecuencia de eventos hemorrágicos y otras complicaciones.

**Resultados:** hubo buen control de la anticoagulación oral durante los dos años en pacientes mayores y menores de 60 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos. Se observó un mayor índice de eventos hemorrágicos menores en la muestra estudiada.

**Conclusiones:** el control del tratamiento anticoagulante oral en el adulto mayor tiene un comportamiento similar en ambos grupos de edades estudiados, por lo que dicho tratamiento se debe utilizar en todas las indicaciones si se tiene en cuenta la relación riesgo-beneficio.

**Palabras clave:** anticoagulación oral, pacientes geriátricos, enfermedad tromboembólica venosa, control terapéutico.

## ABSTRACT

**Introduction:** the scope of the oral anticoagulant treatment indications and the older age of patients in need of this treatment favored changes in its use and control without reducing its efficacy, so this is considered beneficial therapeutics for the elderly.

**Objective:** to describe the behavior of the control of oral anticoagulant treatment in the elderly population with thromboembolic venous disease.

**Methods:** a descriptive and analytical study of 76 patients (60 to 85 years) seen at the specialized service of the National Institute of Angiology and Vascular Surgery in two years. The level of control of anticoagulation was evaluated, the frequency of hemorrhagic events and other complications were determined.

**Results:** good control of the oral anticoagulant treatment was reached during the 2 year-period in younger than and over 60 years-old patients. No significant statistical difference was found when comparing the two groups. A higher index of slight hemorrhagic events was found in the study sample

**Conclusions:** the control of the oral anticoagulant treatment in the older adult behaved similarly to that of the patient younger than 60 years, so the above mentioned treatment should be used in all the indications if the risk-benefit ratio is considered.

**Keywords:** oral anticoagulation, older patients, thromboembolic venous disease, therapeutic control.

---

## INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes orales han demostrado ser eficaces en la prevención de la enfermedad tromboembólica. El incremento en la confianza de su manejo, y el uso de niveles de hipocoagulabilidad de menor intensidad con igual efectividad, han aumentado enormemente su utilización y se mantienen hasta hoy como los medicamentos de preferencia en la prevención y tratamiento a largo plazo de la trombosis o embolia.<sup>1</sup> En base a esto, las indicaciones del tratamiento anticoagulante oral (TAO) se han extendido, así como el incremento en la edad de los pacientes que deben utilizar esta terapéutica, por lo que se ha propuesto que sea considerada como un tratamiento beneficioso no solo para niños, jóvenes y adultos, sino también para el paciente geriátrico.<sup>2</sup>

El uso de estos medicamentos en el adulto mayor de 60 años, conlleva siempre el temor de un incremento en el riesgo hemorrágico, lo cual habitualmente ocasiona que dicha terapéutica genere cierto prejuicio y no se prescriba, o se subutilice como tratamiento o profilaxis, aún al tener en cuenta que los anticoagulantes orales reducen la morbilidad y mortalidad del tromboembolismo.<sup>3</sup>

El Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascul (INACV) es un centro de referencia nacional que atiende un elevado número de pacientes con enfermedades arteriales y venosas, estimándose que gran parte de ellos requieren de tratamiento antitrombótico, en especial con anticoagulantes orales. La mayoría de estos pacientes corresponden a individuos de la tercera edad, por lo que se hace necesario trabajar en la optimización del uso de estos medicamentos, no solo para beneficio de la

---

población atendida en la institución, sino con vista a una proyección futura hacia aquellos servicios que atienden a este tipo de pacientes en otras instituciones del país con la finalidad de ofertarles una mejor calidad de vida.

El presente estudio tiene como objetivo describir el comportamiento del control del tratamiento anticoagulante oral en la población geriátrica con diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa, atendida en la consulta especializada del INACV.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, analítico, por un período de dos años.

Se estudiaron 76 pacientes (F: 30; M: 46), con una edad promedio de 72 años y un intervalo entre 60 y 85 años. Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva y no seleccionada.

Todos recibieron tratamiento anticoagulante con warfarina sódica de 2 mg, a una dosis media de 35 mg/semana. El tiempo de duración del tratamiento fue personalizado aunque en sentido general fue de seis meses.

La recogida de datos se realizó a través de la revisión de historias clínicas, entrevista personal a los pacientes en consulta y revisión del libro de entrada de análisis del laboratorio de hemostasia del INACV. Se creó una base de datos, los cuales posteriormente se codificaron y procesaron.

Para llevar a cabo el control de laboratorio de este tratamiento, se realizaron las determinaciones del tiempo de protrombina (TP) mediante una punción venosa del antebrazo.

Las muestras de sangre se recogieron en tubos de centrifuga plásticos graduados que contenían como anticoagulante citrato trisódico 0,109 molar (3,2 %) en una proporción de 1:10 (sangre: anticoagulante). Se obtuvo plasma pobre en plaquetas mediante centrifugación de las muestras a 3 500 rpm, durante 10 min. Para realizar el TP se utilizó reactivo tromboplastina NEOPLASTINE CI PLUS (Diagnostic Stago, Francia), y un coagulómetro START 4 de la propia firma.

Los resultados fueron expresados en términos de razón internacional normalizada (INR). La determinación del INR se realizó con un intervalo de periodicidad máximo de cuatro semanas y se consideró que el paciente tenía un rango terapéutico adecuado cuando su valor se encontró entre 2,0 y 3,0.

Se determinó mensualmente durante los dos años, la proporción de INR que se encontraban dentro del rango terapéutico adecuado, así como la proporción de INR que se encontraron por encima o por debajo de dicho rango, lo que permitió evaluar el grado de control de la anticoagulación oral en estos pacientes. Se consideró que existía un buen control terapéutico cuando la proporción de INR en rango era mayor de 60 %.<sup>4</sup> Igual metodología se llevó a cabo con un grupo de pacientes cuya edad osciló entre 18 y 59 años, que sirvió como grupo de referencia.

Durante el seguimiento de estos pacientes se tomaron en cuenta los episodios hemorrágicos que se presentaron y se catalogaron según la clasificación propuesta por *Palareti* y otros<sup>5</sup> en:

- Episodios menores: los que se presentaron en la piel, tejido celular subcutáneo, mucosas oral o nasal, aparato genital y vías urinarias.
- Episodios moderados: los que sin disminución de la hemoglobina obligaron a los pacientes a hacer reposo y a utilizar vitamina K para corregir el defecto de los factores vitamina K dependientes.
- Episodios mayores: aquellos en que la hemorragia apareció creando un compromiso de espacio o donde pudieran permanecer ocultos volúmenes significativos de sangre con la consiguiente utilización de transfusión de glóbulos o de plasma fresco, con descenso de la hemoglobina.

Se recogió además la presencia de otras complicaciones tales como: aparición de gastritis, vasculitis, hipertensión arterial, caída del cabello, accidente cerebrovascular no hemorrágico, tromboembolismo venoso, embolismo periférico, infarto de miocardio, o muerte durante el período en estudio.

Posteriormente se seleccionaron aleatoriamente 30 pacientes a quienes se les entregó un documento escrito para pacientes anticoagulados, el que pudo ser utilizado como complemento de las explicaciones dadas por el médico en cada consulta. El resto de los pacientes realizó sus controles de la forma habitual sin poseer dicho manual.

Durante un período de seis meses y como medida del control de calidad terapéutico, se determinó en ambos grupos la proporción de los pacientes que se encontraban dentro de rango terapéutico, la proporción de las determinaciones realizadas que se mantuvieron dentro del rango así como la proporción del tiempo mantenido por individuo en su margen terapéutico, con una confiabilidad del 95 % ( $\alpha = 0,05$ ).

Para cumplimentar los aspectos éticos, ambos grupos recibieron por parte del médico, una explicación detallada acerca de lo que consistía su tratamiento, sus riesgos y beneficios, así como alguna aclaración ante cualquier duda al respecto.

Desde el punto de vista estadístico se utilizó el cálculo de proporciones e intervalos de confianza, así como el test de comparación de proporciones.

## RESULTADOS

En los dos años de estudio hubo un adecuado control terapéutico del tratamiento en los pacientes mayores de 60 años, ya que la media anual de la proporción de determinaciones de INR en rango terapéutico se mantuvo por encima de 60 %. La proporción de determinaciones por debajo de rango fue mayor que la proporción hallada por encima ([tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Comportamiento del grado de control de la anticoagulación oral por año en pacientes mayores de 60 años

Grupo	Grado de control	2011			2012		
		N	IC 95 % [Min; Máx]	%	N	IC 95 % [Min; Máx]	%
Más de 60 años (n= 76)	Por debajo	34	30; 38	20,8	36	33; 39	21,5
	En rango	101	97; 105	62,0	104	101; 107	62,3
	Por encima	28	24; 32	17,2	27	25; 29	16,2
	Total	163	-	100,0	167	-	100,0

n: número de pacientes, INR: razón internacional normalizada, N: número de determinaciones de INR, IC: intervalo de confianza de las determinaciones de INR, Min: mínimo, Máx: máximo.

El grado de control de la anticoagulación oral durante los dos años en pacientes mayores y menores de 60 años no arrojó diferencia estadísticamente significativa (tabla 2).

**Tabla 2.** Grado de control de la anticoagulación oral durante dos años en pacientes de menos y más de 60 años

Grupos	Grado de control	N	IC 95 % [Min; Máx]	%
Más de 60 años (n= 76)	Por debajo	35	32; 38	21,2 †
	En rango	103	100; 106	62,4 †
	Por encima	27	24; 30	16,4 †
	Total	165	-	100,0
Menos de 60 años (n= 65)	Por debajo	23	19; 27	16,1
	En rango	92	89; 95	64,3
	Por encima	28	25; 31	19,6
	Total	143	-	100,0

n: número de pacientes, INR: razón internacional normalizada, N: número de determinaciones de INR, NS: no significativo, IC: intervalo de confianza de las determinaciones de INR, Min: mínimo, Máx: máximo. Las comparaciones entre grupo fueron llevadas a cabo por la prueba de comparación de proporciones, †: más de 60 años Vs. menos de 60 años. Valores de Z inferiores a 1,96; NS.

Se observó un índice de eventos hemorrágicos/100 pacientes-año, menor en los pacientes de menos de 60 años. En lo que se refiere a las complicaciones no hemorrágicas, se encontró una menor proporción de pacientes de más de 60 años que presentaron gastritis, sin embargo en los menores de 60 se presentó igual proporción de alopecia (tabla 3).

Los eventos hemorrágicos agrupados según la clasificación propuesta por *Palareti* y otros,<sup>5</sup> proporcionó un mayor índice de eventos hemorrágicos menores/100 pacientes-año (tabla 4).

La aplicación del test de comparación de proporciones para confrontar el comportamiento del control terapéutico en el adulto mayor al utilizar o no información escrita dirigida a los pacientes anticoagulados, no aportó diferencia significativa (tabla 5).

**Tabla 3.** Frecuencia de complicaciones asociadas con el tratamiento anticoagulante oral en pacientes mayores y menores de 60 años

Complicaciones	Grupos				
	Más de 60 años		Menos de 60 años		
	n	%	n	%	
Hematomas	7 (2 en las manos)	9,2	5	7,7	
Gingivorragias	0,0	0,0	0,0	0,0	
Hematuria	3 (2 con Vit. K)	3,9	3 (3 con Vit. K)	4,6	
Digestiva	1	1,3	3	4,6	
ACV hemorrágico	1	1,3			
Total	12	15,7	11	16,9	
Índice de eventos hemorrágicos	7,9/100 pacientes-año		8,5/100 pacientes-año		
Otros	Alopecia	3,0	3,0	5,0	7,7
	ACV no hemorrágico	3,0	3,9	-	-
	Gastritis	4,0	6,15	5,0	7,7
	Trombosis mesentérica	0,0	0,0	1,0	1,5
	IMA	0,0	0,0	1,0	1,5

Vit: vitamina, ACV: accidente cerebrovascular, IMA: infarto agudo del miocardio.

**Tabla 4.** Índice de eventos hemorrágicos según clasificación en los adultos mayores

Episodios hemorrágicos	n	%	Índice de eventos hemorrágicos/100 pacientes-año
Menores	9	11,80	5,9
Moderados	2	2,63	1,3
Mayores	2	2,63	1,3

**Tabla 5.** Comportamiento del control terapéutico en el adulto mayor al utilizar un documento escrito dirigido a pacientes anticoagulados

Tenencia de documento	n	No. pacientes en rango terapéutico (%)	Determinaciones en rango terapéutico (%)	Tiempo mantenido por individuo en rango (%)
Con manual	30	63 *	60 *	66 *
Sin manual	46	61	59	64

n: número de pacientes. Las comparaciones entre grupo se llevaron a cabo por la prueba de comparación de proporciones. \*Con manual vs. sin manual. Valores de Z inferiores a 1,96; NS.

## DISCUSIÓN

En los dos años de estudio, en ambos grupos, la cantidad de determinaciones halladas en rango terapéutico fue mayor de 60 %, que es la proporción que indica que existe un adecuado control terapéutico asociado a un laboratorio correctamente estandarizado para evaluar el grado de control del TAO.

Existen varios métodos para evaluar este control.<sup>4,6</sup> En el presente trabajo se utilizó uno de los más fáciles, que no por esto es menos útil, aunque presenta ciertas desventajas. Cuando un paciente está fuera de rango terapéutico, requiere de ajuste de dosis frecuentes y el período de control puede ser acortado, así cuando este método se aplica para determinar el control terapéutico, se puede encontrar un número relativamente elevado de INRs fuera de rango.

Muchas veces los INRs encontrados por debajo del rango terapéutico no corresponden a un mal manejo de la dosificación, o a algún problema relativo a una baja adherencia al medicamento, sino que se trata de un valor deseado. No obstante estas dificultades, este método permite estimar el control terapéutico y utilizar los resultados para comprar cómo se comporta dicho control en la institución un año con respecto a otro, además de permitir la comparación entre instituciones.

El hecho de no encontrar diferencias al comparar el grado de control de la anticoagulación oral durante los dos años en pacientes mayores y menores de 60 años, sugiere que la hipótesis de que el control del tratamiento anticoagulante oral en el adulto mayor, tiene un comportamiento similar al del paciente menor de 60 años, es cierta.

El tromboembolismo es la causa más frecuente de muerte en la segunda mitad de la vida y su incidencia está relacionada directamente con la edad, además de esto, no hay evidencias de que la disminución del riesgo de sufrir trombosis o embolia que se consigue con el TAO disminuya con la edad, por tanto la anticoagulación oral debería considerarse sin dudas, un beneficio para el adulto mayor, siempre y cuando se decida adecuadamente en función de la relación riesgo-beneficio.<sup>7,8</sup>

Existen dos grandes grupos de individuos mayores de 60 años en los que debe indicarse TAO: en la prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa y en la prevención del tromboembolismo cardíaco proveniente de la fibrilación auricular, siempre y cuando el beneficio supere al riesgo.<sup>2,9</sup>

Existen una serie de factores que influyen sobre el riesgo de que las personas mayores anticoaguladas presenten complicaciones hemorrágicas. Por una parte está su mayor sensibilidad a los medicamentos, y por otra, la presencia de otras enfermedades, la asociación con otros fármacos y el grado de adherencia al tratamiento.<sup>10</sup>

Algunos autores recomiendan para disminuir el riesgo hemorrágico en los adultos mayores, utilizar un rango de INR bajo, entre 1,6-2,5; sin embargo otros opinan que muchos eventos hemorrágicos ocurren aún con INRs bajos, y que estos protegen menos cuando se asocian a una tendencia trombótica recurrente o a enfermedades arteriales, por lo que recomiendan mantener un rango de INR entre 2 y 3 para lograr una protección eficaz.<sup>2,11</sup>

La frecuencia de sangramiento en pacientes con tratamiento por enfermedad tromboembólica venosa es muy variable. En un estudio realizado se plantea que la prevalencia puede oscilar entre el 4 y 37 %, con una incidencia de 20 a 40 episodios por cada 100 pacientes por año; y que los sangramientos que más se presentan suelen ser menores, lo cual coincide con lo encontrado en el presente estudio. Los sangramientos mayores oscilan entre un 0,3-1 % con muy baja mortalidad.<sup>12</sup> En el presente trabajo se obtuvo un índice de 1,3/100 pacientes-año.

Es cierto que a mayor edad el riesgo de complicaciones hemorrágicas asociado a la terapia con anticoagulantes orales aumenta, no obstante, si se realiza con el cuidado que se requiere y teniendo en cuenta los factores que pueden interferir sobre este riesgo, las complicaciones no difieren de forma importante al compararlas con otros grupos de edades y el beneficio derivado podría ser similar al obtenido en poblaciones más jóvenes.

La distribución aleatoria en dos grupos a los pacientes mayores de 60 años y su comparación entre sí utilizando información escrita dirigida a pacientes anticoagulados en uno de los grupos, no encontró un comportamiento diferente en cuanto al control terapéutico. En un estudio<sup>13</sup> en el que se realiza seguimiento a 205 pacientes anticoagulados que acuden de forma sistemática a consulta especializada, sin distinción de edad, sí se encuentra que los pacientes que recibieron documentación escrita acerca de su tratamiento y su control, presentan un mejor control terapéutico que los que no lo poseían.

Los resultados hallados en este estudio demostraron que los conocimientos de los pacientes anticoagulados aún no son suficientes, y por tanto no se ven reflejados en el control terapéutico sobre todo en personas de edad avanzada. Se sugiere que en el adulto mayor la función cognitiva va disminuyendo con la edad<sup>14-16</sup> y en estos pacientes es posible que la comprensión de un documento escrito pudiera verse comprometida. En la serie estudiada había pacientes mayores de 80 años.

Independientemente de la tenencia o no de un documento escrito que enriquezca la formación del paciente anticoagulado, cuya colaboración en el manejo de su tratamiento es fundamental, es necesario aumentar su educación sanitaria y su nivel de conocimientos en relación con el tema, no solo por parte del médico, sino también por parte del personal técnico. Es necesario incidir más en la educación para la salud para implicar más a los pacientes y sus familiares, y así obtener mejores resultados con el TAO.

Finalmente, podemos decir que el control del tratamiento anticoagulante oral en el adulto mayor en la serie, tiene un comportamiento similar al del paciente menor de 60 años, por lo que dicha terapéutica se debe utilizar en todas las indicaciones al tener en cuenta la relación riesgo-beneficio.

## Agradecimientos

A los técnicos de laboratorio *Teresita Sánchez de León* y *Rafael Suárez Sola*, por la colaboración brindada en el procesamiento de las muestras.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schünemann HJ. Antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest*. 2008 [citado 20 Feb 2013]; 133: 110S-2S. Disponible en: [http://www.chestjournal.chestpubs.org/content/133/6\\_suppl/110S.full.html](http://www.chestjournal.chestpubs.org/content/133/6_suppl/110S.full.html)
2. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging*. 2009; 4: 165-77.
3. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost*. 2009; 7(Suppl 1): 103-6.
4. van der Besselaar AMHP, van der Meer FJM, Gerrits-Drabbe CW. Therapeutic control of oral anticoagulant treatment in the Netherlands. *Am J Clin Pathol*. 1988; 90: 685-90.
5. Palareti G, Leati N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996; 348: 423-8.
6. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJM, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemostas*. 1993; 69: 236-9.
7. Láinez-Sánchez LA, Villalobos-Masis C. Perfil clínico de los pacientes adultos mayores anticoagulados con warfarina del Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología. *Acta Med Costarric*. 2011 [citado 6 Feb 2013]; 53: 176-81. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v53n4/art04.pdf>
8. Frank M. Oral anticoagulation in the elderly -practical aspects and risk-benefit trade-off in atrial fibrillation. *Praxis*. 2010; 31; 99: 429-35.
9. Parra C. Importancia de la edad en la terapia de anticoagulación oral. *Rev Chil Cardiol*. 2009 [citado 14 Ene 2013]; 28: 395-6. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchcardiol/v28n4/art10.pdf>
10. Roller RE, Iglseder B, Dovjak P, Lechleitner M, Sommeregger U, Benvenuti-Falger U, et al. Oral anticoagulation and risk of bleeding in elderly patients - the aspect of polypharmacy. *Wien Med Wochenschr*. 2010; 160: 270-5.
11. Pautas E, Gouin-Thibault I, Debray M, Gaussem P, Siguret V. Haemorrhagic complications of vitamin K antagonists in the elderly. Risk factors and management drugs. *Aging*. 2006; 23: 13-25.
12. Fernández MA. Complicaciones de los AO. Complicaciones hemorrágicas: prevención y tratamiento. Complicaciones no hemorrágicas. En: Fernández MA, Sánchez A, editores. *Anticoagulantes orales*. Valencia: ToniBurguera; 2005. p. 101-22.
13. Pantaleón O, Salazar Y, Triana ME, Aldama A, Garrido MJ, Alonso M. Introducción del control terapéutico en el seguimiento de pacientes tratados con anticoagulantes orales. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2009 [citado 14 Ene 2013]; 28: 1-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v28n1/ibi04109.pdf>

14. Forman DE, Goyette RE. Oral anticoagulation therapy for elderly patients with atrial fibrillation: Utility of bleeding risk covariates to better understand and moderate risks. Clin Appl Thromb Hemost. 2013 [citado 14 Ene 2013]. Disponible en: <http://www.cat.sagepub.com/content/early/2013/06/07/1076029613492010>
15. Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges [review]. Nat Rev Cardiol. 2011;8:13-28.
16. Wahast C, Badin G, Ferreira M C, Rejane E. Adhesión farmacológica al anticoagulante oral y factores que influyen en la estabilidad del índice de estandarización internacional. Rev Latino-Am Enfermagem. 2011 [citado 14 Ene 2013];19(1):8-15. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n1/es\\_04.pdf](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v19n1/es_04.pdf)

Recibido: 4 de abril de 2014.

Aprobado: 24 de abril de 2014.

*Olga Silvia Pantaleón Bernal.* Instituto Nacional de Angiología y Cirugía Vascular.  
Calzada del Cerro 1551 esquina a Domínguez. La Habana. Cuba.  
Dirección electrónica: [opantal@infomed.sld.cu](mailto:opantal@infomed.sld.cu)