

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**“EVALUACIÓN DE RANGO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON  
FIBRILACIÓN ATRIAL TRATADOS CON WARFARINA EN LA  
CLÍNICA DE ANTICOAGULADOS DEL HOSPITAL MAX PERALTA  
DURANTE EL PERIODO 2017”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa  
de Estudios de Posgrado de Cardiología para  
optar al grado y título de Especialista en Cardiología

WALDO MARCELO CALLAU BRICEÑO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

## **Dedicatoria**

### **A Dios.**

Por haberme permitido llegar hasta este punto, brindando salud para lograr mis objetivos.

### **A mi esposa Valeria.**

Por apoyarme en el día a día, ser mi fuente de inspiración para crecer como hombre y profesional, pero más que nada por su infinito amor.

### **A mi madre Alejandra y mi padre Marcelo**

Por ser el pilar fundamental de lo que soy hoy. Por su ejemplo de lucha, perseverancia, por sus consejos y valores.

## **Agradecimientos**

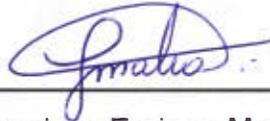
### **A mi tutor. Dr Enrique Malca.**

Por apoyarme en este proyecto, brindando los consejos, correcciones y guía en este camino.

### **A la Dra. Olivia Arce**

Por su colaboración en el registro de los pacientes de la clínica de anticoagulados del HMP.

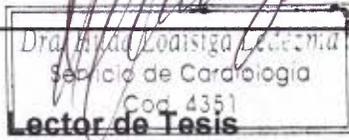
'Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cardiología.'



---

Dr. Francisco Enrique Malca Reátegui

**Tutor Académico**

---

Dr. Andrés Benavides Santos

**Coordinador Nacional**

**Posgrado de Cardiología**

**Programa de Posgrado en Cardiología**

Waldo Marcelo Callau Briceño

**Candidato**



## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO 1	
MARCO TEÓRICO	
Definición.....	3
Epidemiología.....	3
Implicaciones clínicas.....	4
Riesgo trombótico.....	6
Riesgo de sangrado.....	8
Anticoagulación con antagonistas de vitamina K.....	11
Tiempo en rango terapéutico.....	11
Factores asociados a mal control.....	12
Escala SAME-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub> .....	13
Estudios publicados.....	14
PROPÓSITO DEL ESTUDIO.....	18
OBJETIVOS .....	19
OBJETIVOS GENERALES.....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	19
DISEÑO Y PROCEDIMIENTO .....	21
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS .....	22
IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO .....	23
CAPÍTULO II.....	26
RESULTADOS .....	26
CAPÍTULO III.....	39
ANÁLISIS DE DATOS .....	39
CAPÍTULO IV .....	43
LIMITACIONES .....	44
CAPÍTULO IV .....	46
CONCLUSIONES .....	46
CAPÍTULO V .....	48
RECOMENDACIONES.....	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
Anexo N° 1 .....	69

## **RESUMEN**

**Introducción:** La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica y aumenta el riesgo de ECV. El uso de AVK como la warfarina, ha demostrado ser efectivo para prevenir eventos tromboembólicos. El TRT, es una estimación reconocida de un adecuado nivel terapéutico de anticoagulación.

**Objetivo:** Determinar el rango terapéutico de los pacientes de la clínica de anticoagulados del HMP.

**Métodos:** Es un estudio observacional y retrospectivo. Se incluyó a pacientes con FA anticoagulados con warfarina al menos 4 meses previo a la inclusión del estudio, durante el periodo 2017 en la clínica de anticoagulados del HMP. Se registraron las mediciones de INR. Se calculó el TRT mediante el método de Rosendaal, se consideró mal control cuando era  $< 60\%$  y óptimo TRT  $\geq 65\%$ .

**Resultados:** Se evaluó a 97 pacientes (media de edad 74,3 años; 57,7% hombres) con un riesgo trombótico (94% con CHAD<sub>s</sub>VASC $\geq 2$ ) y Riesgo hemorrágico (2,3% con HAS-BLED  $\geq 3$ ). La media de visitas durante el año fue de 9,7. El porcentaje de tiempo en rango terapéutico global del estudio fue de 66,7%, y una media de 68,4. Asociación con un TRT  $< 65\%$ : SAMeTTR 4 puntos (P = 0,05); sexo femenino (p = 0,612); hipertensión (p = 0,482), DM (p = 0,197), IC (p = 0,960), EAC (0,763); ECV previo (0,4818); EPOC (p = 0,017); amiodarona (p = 0,023), lovastatina (p = 0,674), fluoxetina (p = 0,474) y levotiroxina (0,757).

**Conclusiones:** La prevalencia de mal control de anticoagulación fue del 36,1%. Se documentó relación de un puntaje de 4 en escala SAMe-TTR con un TRT  $< 65\%$ . Se asociaron de forma independientemente con mal control de anticoagulación a pacientes con EPOC y a tratamiento concomitante con amiodarona.

## Lista de Cuadros

NÚMERO	TÍTULO	PÁGINA
1	Características demográficas y clínicas de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	27
2	Distribución de la edad y AEC de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	28
3	Riesgo trombótico de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	30
4	Riesgo de sangrado de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.	32
5	. Distribución del tiempo en rango terapéutico (TRT) y de la escala SAME-TTR de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	34
6	Análisis de la relación entre la escala SAME-TTR y el TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	34
7	Comparación de la distribución escala SAME-TTR según nivel de TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de	35

	anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	
8	Análisis de la relación entre la escala SAME-TTR y el nivel de TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	35
9	Asociación del sexo y comorbilidades con el TRT en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	36
10	Análisis de las interacciones medicamentosas en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	37

## Lista de Tablas

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Escala CHADS2	7
2	Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	8
3	Escalas de riesgo hemorrágico	9
4	Escala ORBIT	10
5	Escala ATRIA	10
6	Escala SAME-TT <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	14
7	Variables de estudio	22

## Lista de Gráficos

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según AEC.	29
2	Factores de riesgo trombótico de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	30
3	Factores de riesgo de sangrado de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017	31
4	Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de	32

	anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según nivel de TRT	
5	Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según nivel de óptimo TRT	33

### **Lista de Diagramas**

<b>NÚMERO</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>PÁGINA</b>
1	Causas de exclusión de pacientes	27

## Lista de Abreviaturas

ACO:	Anticoagulación oral
AEC	Aclaramiento endógeno de creatinina
AFI	Atrial Fibrillation Investigators
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AVK	Antagonistas de vitamina K
ATRIA	Anticoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation
COMET	Carvedilol Or Metoprolol European Trial
DM	Diabetes mellitus
EAC	Enfermedad arterial coronaria
ECV	Enfermedad cerebrovascular
ECG:	Electrocardiograma
ECV:	Evento cerebrovascular
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
FA	Fibrilación atrial
FANV	Fibrilación atrial no valvular
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
HMP	Hospital Max Peralta
HTA	Hipertensión arterial
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICT	Isquemia cerebral transitoria
INR	Razón internacional normalizada
NT-proBNP	Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral
PINRR	Porcentaje de INR Dentro del Rango
SOLVD	Studies of left ventricular dysfunction
SPAF	Stroke Prevention in Atrial Fibrillation
TRT	Tiempo en rango terapéutico
VARIA	Veterans AFFaiRs Study to improve Anticoagulation



## INTRODUCCIÓN

La FA es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, afecta a 1-2% de la población general. Sin embargo, aumenta de forma significativa con la edad y es más frecuente ante la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías, insuficiencia renal crónica y EPOC.

La alteración de la mecánica contráctil atrial favorece la estasis sanguínea y aumenta el riesgo de formación de trombos. La embolización de trombos es una causa relevante de ictus. Se ha documentado que uno cada 6 ECV isquémicos ocurren en pacientes con FA

El uso de AVK como la warfarina, ha demostrado ser efectivo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes portadores de fibrilación atrial. Sin embargo, la efectividad de estos fármacos depende de un estrecho margen terapéutico. El TRT, es una estimación reconocida de un adecuado nivel terapéutico de anticoagulación. Los AVK ofrecen su mayor eficacia y seguridad cuando el TRT es mayor al 65 - 70%.

La presencia de un TRT bajo se ha asociado a varios factores, tales como interacciones farmacológicas, pobre adherencia al tratamiento, dieta inadecuada, ingesta de alcohol, tabaquismo, insuficiencia cardíaca, diabetes, entre otros.

# **CAPÍTULO I**

## **MARCO TEORICO**

## **Marco Teórico**

### **Definición**

La fibrilación atrial es un trastorno que se caracteriza por una activación atrial rápida y desorganizada; con el consecuente deterioro de la función mecánica atrial. En el ECG se identifica por reemplazo de las ondas P por oscilaciones basales (ondas f) que alcanzan una frecuencia de 300 a 600 latidos por minuto, las cuales varían en cuanto a su amplitud, forma y duración; asociando un ritmo ventricular irregularmente irregular, siempre y cuando la función del nodo aurículo-ventricular este intacta.<sup>(1)</sup>

### **Epidemiología**

Es la arritmia más frecuente en la práctica clínica, para el año 2010 se estimaba que 33,5 millones de pacientes (20,9 millones de hombres y 12,6 millones de mujeres) padecían FA en todo el mundo.<sup>(2)</sup> Aproximadamente 2,2 millones en Estados Unidos y 4,5 millones en la Unión Europea; sin embargo, de acuerdo a proyecciones se prevé un incremento considerable; de 12,1 millones para año 2050 y de 17.9 millones para el año 2060, respectivamente.<sup>(3)-(4)</sup> El incremento esperable, está asociado a la mejora en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, lo que genera un aumento en la longevidad y mayor detección de FA silente.

La FA afecta a 1-2% de la población general; sin embargo, aumenta de forma significativa con la edad como se señala en estudios poblacionales. Es más común en pacientes de sexo masculino, con una relación 1.2:1.<sup>(5)</sup> Además es más frecuente ante la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías, insuficiencia renal crónica y EPOC.<sup>(3)-(5)</sup>

En el estudio Framingham, se documentó una prevalencia de 0,4-1% en mayores de 40 años y del 8% en mayores de 80 años.<sup>(6)</sup> En el estudio ATRIA, realizado en California, se analizó el ECG de 1,89 millones de adultos mayores de 20 años, la

prevalencia global fue de 0,95% (0,1% en menores de 55 años y 9% en mayores de 80 años).<sup>(7)</sup>

En un estudio alemán, basado en 8.3 millones de pacientes asegurados en el año 2008, se registró una prevalencia de 2.1%.<sup>(8)</sup> En el estudio Rotterdam, que inició en 1990; se evaluaron 6.808 individuos mayores de 54 años, obteniendo una prevalencia global de 5,5% (0,7% para el grupo de 55 – 59 años y 17,8% para  $\geq 85$  años).<sup>(9)</sup> El estudio FAMA, enroló de forma aleatoria a 10.447 adultos mayores de 40 años en Portugal, con lo cual obtuvo una prevalencia de 2,5% (10.4% en mayores de 80 años).<sup>(10)</sup> El estudio OFRECE, evaluó 8.343 personas de 40 o más años, registró una prevalencia del 4,4% y del 17,7% tomando en cuenta a mayores de 80 años.<sup>(11)</sup> En el estudio PREV-ICTUS, que analizó 7.108 mayores de 60 años, la prevalencia fue de 8,5%.<sup>(12)</sup>

Cifras similares han sido descritos en estudios Latinoamericanos, por ejemplo un estudio realizado en Montevideo con una muestra de 2.070 individuos mayores de 19 años, reportó una prevalencia global del 2%, alcanzando 5% (entre los 60 a 79 años) y 12,3% (en 80 o más años).<sup>(13)</sup>

La incidencia reportada en estudios prospectivos, de igual forma se incrementa con la edad. En sujetos menores de 40 años es menor al 0.1% por año y en supera el 1.5% por año en mujeres y el 2% en hombres mayores de 80 años.<sup>(14)- (15)</sup>

### **Implicaciones Clínicas**

La FA puede ser nociva por sus consecuencias. Las hospitalizaciones por FA han aumentado de 2 a 3 veces en las últimas décadas.<sup>(16)</sup> Una FA de alta respuesta ventricular puede deteriorar el gasto cardíaco, causar hipotensión, falla cardíaca e incluso muerte súbita. La alteración de la mecánica contráctil atrial favorece la estasis sanguínea y aumenta el riesgo de formación de trombos. La embolización de trombos es una causa relevante de ECV, por lo que constituye la principal indicación de anticoagulación en atención primaria.<sup>(17)</sup>

La tasa de mortalidad en pacientes portadores de FA es mayor en comparación de pacientes en ritmo sinusal, lo cual podría estar relacionado con la gravedad de la enfermedad cardíaca subyacente.<sup>(15)</sup>

En el estudio SOLVD, en el que se valoró el efecto del enalapril en pacientes con IC con FEVI reducida, reportó una mortalidad del 34% en pacientes con FA y del 23% en los que se encontraban en ritmo sinusal ( $P < 0.001$ ).<sup>(18)</sup>

En el estudio COMET, en el que se evaluó la mortalidad de individuos con IC crónica, comparando dos agentes betabloqueantes; no observó diferencia en la mortalidad por todas las causas en los que presentaban FA a su ingreso. Sin embargo, aquellos que desarrollaron FA en el seguimiento si tuvieron un incremento de esta.<sup>(19)</sup>

Se ha documentado que uno cada 6 ECV isquémicos ocurren en pacientes con FA.<sup>(20)</sup> Un paciente portador de FA tiene el doble de riesgo de presentar ictus, independientemente de otros factores de riesgo.<sup>(15)</sup>

En el estudio Framingham, aquellos afectados con FA secundaria a cardiopatía valvular reumática; el riesgo de presentar un ECV incrementaba hasta 17 veces comparado con otros individuos de la misma edad y sexo. En pacientes con FA no reumática, el riesgo aumentaba 5 veces.<sup>(21)</sup>

Un hecho a destacar es que el ECV cardioembólico presenta mayor riesgo de mortalidad, recurrencias y produce más secuelas.<sup>(22)</sup>

El estudio AFABE documentó que adultos mayores a 60 años con FA no están diagnosticados en un 20,1%.<sup>(23)</sup>

### **Riesgo Trombótico**

El riesgo anual de ECV en pacientes portadores de FA no es homogéneo, varía en relación de la coexistencia de otras comorbilidades. En los últimos años se han creado escalas con el fin estimar el riesgo tromboembólico y optimizar el tratamiento.

Los estudios AFI y SPAF analizaron la relación entre factores de riesgo y eventos embólicos en pacientes con FA. En el primero, se determinó que el riesgo de desarrollar un ECV aumentaba en mayores de 65 años y la presencia de al menos uno de los siguientes antecedentes clínicos: hipertensión arterial, ECV/ICT previo y diabetes mellitus.<sup>(24)</sup> En el segundo, identificaron 4 factores de riesgo independiente: pacientes de sexo femenino mayores de 75 años, PAS > 160 mmHg, antecedente de tromboembolismo y deterioro de la función sistólica ventricular izquierda.<sup>(25)</sup>

En el año 2001, un análisis del registro nacional estadounidense de pacientes con FA -tomando en cuenta los hallazgos de los dos estudios previamente mencionados- propuso y validó la escala de riesgo CHADS<sub>2</sub>. En la cual, se asigna 1 punto si el paciente tiene: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, edad mayor o igual a 75 años o diabetes mellitus y 2 puntos si hay antecedentes de ECV; clasificando el riesgo como: bajo (0 puntos), moderado (1 punto) y alto ( $\geq 2$  puntos).<sup>(26)</sup> Si bien esta escala identifica de forma adecuada los pacientes de alto riesgo, no discrimina de forma apropiada a los pacientes de bajo riesgo trombótico.<sup>(27)</sup>

**Tabla 1.** Escala CHADS2

	Puntos	Puntaje	Tasa Anual de Ictus (%)
<b>C (Insuficiencia cardíaca)</b>	1	0	1,9
<b>H (Hipertensión)</b>	1	1	2,8
<b>A (Edad &gt; 75 años)</b>	1	2	4
<b>D (Diabetes)</b>	1	3	5,9
<b>S (Ictus)</b>	2	4	8,5
		5	12,5
		6	18,2

Fuente: Adaptado de Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32 <sup>(28)</sup> 10.1016/S1131-3587(16)30011-5

Dicha escala no incluye otros factores de riesgo trombótico relevantes; por lo tanto, se propuso una nueva escala denominada CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, la cual añadió 3 modificaciones a la previa. Se estratificó la edad (1 punto: 65 – 74 años; 2 puntos: ≥ 75 años), toma en cuenta antecedentes de enfermedad vascular (1 punto: si el paciente presentó infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o una placa aórtica complicada) y el sexo (1 punto: si se trata de una paciente femenina). No se le asignaba puntuación al sexo si era el único factor presente.<sup>(29)</sup>

**Tabla 2.** Escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

	Puntos	Puntaje	Tasa Anual de Ictus (%)
<b>C (Insuficiencia cardíaca)</b>	1	0	0
<b>H (Hipertensión)</b>	1	1	1,3
<b>A (Edad &gt; 75 años)</b>	2	2	2,2
<b>D (Diabetes)</b>	1	3	3,2
<b>S (Ictus)</b>	2	4	4
<b>V (Enfermedad vascular)</b>	1	5	6,7
<b>A (Edad 65 – 75)</b>	1	6	9,8
<b>Sc (Sexo Femenino)</b>	1	7	9,6
		8	6,7
		9	15,2

Fuente: Adaptado de Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32<sup>(28)</sup>

La guía de la sociedad europea de cardiología de 2017, recomienda emplear la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>s</sub>-VASc para la predicción de riesgo de ECV en los pacientes con FA, recomendando anticoagulación con una puntuación  $\geq 2$  y se puede considerar con un puntaje de 1, de acuerdo al balance riesgo-beneficio.<sup>(30)</sup>

Otros factores de riesgo menos establecidos son etilismo, ERC, INR lábil, TRT corto en pacientes anticoagulados con AVK y biomarcadores elevados (Troponina de alta sensibilidad, NT-proBNP).

### **Riesgo de Sangrado**

El tratamiento anticoagulante está asociado a un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas, destacando el incremento de la tasa de hemorragia intracraneal.<sup>(31)</sup> Se han asociado varios factores que predisponen al sangrado, los cuales se han agrupado en diversas escalas.

La escala HEMORR<sub>2</sub>HAGES, toma en cuenta: disfunción hepática o renal, etilismo, enfermedad maligna, mayores de 75 años, reducción de recuento o función plaquetaria, resangrado, hipertensión arterial, anemia, factores genéticos, excesivo riesgo de caídas e ictus.<sup>(32)</sup>

La escala HAS-BLED (Hipertensión, función renal o hepática alterada, ictus, sangrado previo, labilidad de INR, mayores de 65 años, fármacos que predisponen al sangrado y etilismo activo) es más sencilla y frecuentemente utilizada en la práctica clínica.<sup>(33)</sup>

**Tabla 3.** Escalas de Riesgo Hemorrágico

<b>HEMORR<sub>2</sub>HAGES<sup>A</sup></b>	<b>Puntos</b>	<b>HAS-BLED<sup>B</sup></b>	<b>Puntos</b>
<b>H</b> (Disfunción hepática o renal)	1	<b>H</b> (Hipertensión) PAS >160mmHg	1
<b>E</b> (Etilismo)	1	<b>A</b> (Alteración de la función)	Renal 1
			hepática 1
<b>M</b> (Enfermedad Maligna)	1	<b>S</b> (Ictus)	1
<b>O</b> (Mayores de 75 años )	1	<b>B</b> (Sangrado previo)	1
<b>R</b> (↓recuento plaquetario)	1	<b>L</b> (Labilidad INR)	1
<b>R</b> (Resangrado)	2	<b>E</b> (Edad > 65 años)	1
<b>H</b> (Hipertensión)	1	<b>D</b> (Medicamentos o Alcohol)	1
<b>A</b> (Anemia)	1		
<b>G</b> (Factores genéticos)			
<b>E</b> (Riesgo de caídas excesivo)	1		
<b>S</b> (Ictus)	1		

Nota: Categorías de Riesgo: <sup>A</sup> Bajo (0-1 punto), Intermedio (2-3 puntos), Alto ( $\geq 4$ )

<sup>B</sup> Bajo (0-1 punto), Moderado (2 puntos), Alto ( $\geq 3$  puntos)

Fuente: Adaptado de Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32<sup>(28)</sup>

La escala ORBIT, señala como factores: mayores de 74 años, anemia, sangrado previo, insuficiencia renal y uso de antiagregantes plaquetarios.<sup>(28)</sup>

Otra puntuación de riesgo desarrollado es la escala ATRIA, la cual utiliza los siguientes factores de riesgo: Anemia, insuficiencia renal, mayores de 75 años, sangrado previo e hipertensión.<sup>(28)</sup> Recientemente se da desarrollado una nueva escala ABC, que toma en cuenta la edad, biomarcadores y la historia clínica.<sup>(30)</sup>

**Tabla 4. Escala ORBIT**

<b>O</b> [Mayores de 74 años]	<b>1</b>
<b>R</b> [Reducción de hemoglobina/Anemia]	<b>2</b>
<b>B</b> [Sangrado previo]	<b>2</b>
<b>I</b> [Insuficiencia Renal]	<b>1</b>
<b>T</b> [Tratamiento con antiagregantes plaquetarios]	<b>1</b>

Nota: Riesgo; Bajo (0-2 puntos), Moderado (3 puntos), Alto ( $\geq 4$  puntos)

Fuente: Adaptado de Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32<sup>(28)</sup>

**Tabla 5. Escala ATRIA**

Anemia [Hb < 13g/dl (Hombres) y < 12g/dl (mujeres)]	<b>3</b>
Insuficiencia Renal (AEC < 30 ml/min)	<b>3</b>
Edad $\geq 75$ años	<b>2</b>
Sangrado previo	<b>1</b>
Hipertensión	<b>1</b>

Nota: Riesgo; Bajo (0-3 puntos), Moderado (4 puntos), Alto ( $\geq 5$  puntos)

Fuente: Adaptado de Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32<sup>(28)</sup>

Un análisis de 2293 pacientes tratados con warfarina en el estudio AMADEUS, comparó las escalas HAS-BLED, ORBIT y ATRIA. Si bien las 3 presentan un moderado predictivo de episodios de sangrado mayor, la escala HAS-BLED fue superior.<sup>(34)</sup>

Una puntuación de riesgo alta no es una contraindicación para iniciar ACO en pacientes con elevado riesgo trombótico. Al contrario, se debe identificar los factores de riesgo y corregir los tratables.

### **Anticoagulación con Antagonistas de Vitamina K**

El uso de AVK como la warfarina, ha demostrado ser efectivo para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes portadores de fibrilación atrial. Un metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados, demostró una reducción del riesgo de eventos cerebrovasculares del 64%, así como de mortalidad por todas las causas del 26%.<sup>(35)</sup>

Sin embargo, la efectividad de estos fármacos depende de un estrecho margen terapéutico, por lo que se debe mantener un INR entre 2 y 3, para pacientes con FA sin prótesis valvulares mecánicas. El riesgo de eventos embólicos se incrementa de forma significativa con valores de INR por debajo de 2.<sup>(36)</sup> En un estudio japonés de pacientes mayores de 75 años se observó que un INR mayor de 3.0 se asoció con aumento de riesgo de sangrado mayor.<sup>(37)</sup>

### **Tiempo en rango terapéutico**

El TRT, es una estimación reconocida de un adecuado nivel terapéutico de anticoagulación.<sup>(38)</sup> Existen diferentes maneras de calcularlo; dentro las más utilizadas se encuentra el método Rosendaal, en el cual se asume una progresión lineal entre los valores de INR consecutivos y calcula el INR específico para cada día; sin embargo, la interpolación de valores puede crear brechas.<sup>(39)</sup>

El PINRR es un método alternativo; se calcula dividiendo la proporción de visitas que se encuentran con un INR en rango terapéutico, entre el número total de visitas; a pesar de que ha presentado una buena correlación con el método de Rosendaal, ambos métodos no son intercambiables<sup>(40)</sup> y es utilizado en una menor cantidad de estudios.

El término INR lábil hace referencia a valores inestables, por fuera del rango establecido; ya sea elevado, o en su defecto, en menor tiempo dentro el intervalo terapéutico. En la publicación de Pisters y cols, definieron “labilidad” como un “tiempo en rango terapéutico menor al 60%”;<sup>(33)</sup> este mismo valor ha sido utilizado en otros estudios.<sup>(41)-(42)</sup>

Los AVK ofrecen su mayor eficacia y seguridad cuando el TRT es mayor al 65 - 70%.<sup>(43)-(44)</sup> A la inversa, valores inferiores al 60% se relacionan con mayor frecuencia a eventos adversos y mortalidad. Un TRT menor al 40% confiere incluso mayor riesgo de eventos cerebrovasculares, en comparación con pacientes no anticoagulados.<sup>(45)</sup> Se ha documentado un incremento de mortalidad de hasta 4 veces con un TRT por debajo del 35%; por lo tanto, las guías clínicas recomiendan mantener un TRT dentro de los valores indicados.<sup>(30)</sup>

### **Factores Asociados a mal control**

La presencia de un TRT bajo se ha asociado a varios factores, tales como interacciones farmacológicas, pobre adherencia al tratamiento, dieta inadecuada, ingesta de alcohol, tabaquismo, insuficiencia cardíaca, diabetes, entre otros.

Se han encontrado diferencias en relación con el sexo. Las mujeres presentan mayor incidencia de ECV.<sup>(46)-(47)</sup> No están claros los motivos, se ha sugerido que un menor uso de anticoagulantes, una pobre adherencia o interrupción por sangrados en esta población, podrían ser explicar dicho hallazgo. El registro canadiense de fibrilación atrial evidenció que las mujeres mayores de 75 años eran anticoaguladas con menos frecuencia.<sup>(48)</sup> Algunos estudios han notificado que mujeres

anticoaguladas con warfarina presentan hasta 3 veces mayor riesgo de un sangrado, lo que podría influenciar en la decisión de inicio o interrupción de anticoagulación.<sup>(48)-(49)</sup> Sin embargo, estos hallazgos no han sido uniformes; ya que en otros estudios, no se reporta diferencia en cuanto a episodios de sangrado mayor en relación al sexo.<sup>(7)</sup> Por lo tanto, no justifican por completo dicho incremento del riesgo. Un estudio realizado en Quebeque, demostró que la población femenina presentaba mayor riesgo de presentar un ECV secundario a FA, particularmente mayores de 75 años, independientemente al uso de warfarina, su adherencia y su perfil de riesgo.<sup>(50)</sup> Lo anterior podría ser explicado por un bajo TRT. En un estudio japonés de 163 Pacientes con FA no valvular se asoció el sexo femenino como un predictor independiente de pobre control de TRT.<sup>(41)</sup>

### **Escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>**

Con el fin de predecir la respuesta de los pacientes anticoagulados con AVK, Apostolakis y col. propusieron una escala, en base a variables con un buen rendimiento discriminatorio para valores extremos fuera de rango terapéutico; sexo femenino ( $P < 0.001$ ), edad ( $<50$  años,  $P < 0.001$ ;  $50-60$  años ( $P < 0.02$ ), minoría étnica ( $P < 0.0001$ ), tabaquismo ( $P < 0.03$ ), padecer más de 2 comorbilidades médicas ( $P < 0.0001$ ) y control de ritmo con el fármaco amiodarona ( $P < 0.05$ ). Se asignó como punto de corte una media de TRT de 65% y se incorporaron dichas variables bajo el acrónimo SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> (Sexo femenino, menores de 60 años, Antecedentes Médicos ( $> 2$ ), tratamiento que cause interacciones [Ej.: amiodarona], tabaquismo activo y raza no caucásica). A cada uno de estos factores mencionados en la tabla 1 se le otorga un punto; mientras que al tabaquismo activo y a la raza no caucásica, se le asignan dos puntos. Una puntuación de 0 a 1, identifica a pacientes en los cuales es más probable mantenerse dentro rango terapéutico; por otro lado, un puntaje  $\geq 2$ , identifica a aquellos pacientes en los que con mayor posibilidad se encontrarán con un TRT inadecuado.<sup>(51)</sup> (Ver tabla 6)

Esta escala ha sido validada, tanto en forma interna como externa en varios estudios;<sup>(52)-(53)</sup> algunos grupos europeos, la recomiendan como una herramienta que puede ayudar a identificar pacientes con labilidad e indicar intervenciones adicionales para mejorar el control del INR;<sup>(54)-(55)</sup> cabe destacar que esta escala no se ha validado un punto de corte para nuestra población.

**Tabla 6.** Escala SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>

S [Sexo femenino]	1
A [Edad menor de 60 años]	1
Me [Antecedentes médicos (Más de dos comorbilidades) <sup>a</sup> ]	1
T [Tratamiento con fármacos que puedan causar interacciones (p.ej amiodarona)]	1
T [Tabaquismo Activo (Últimos dos años)]	2
R [Raza (Individuos de origen no caucásico)]	2

<sup>a</sup> Nota. Ictus previo, Enfermedad arterial coronaria, Insuficiencia cardíaca, Hipertensión arterial sistémica, Diabetes mellitus, Vasculopatía periférica, Insuficiencia renal, Enfermedad hepática y Enfermedad pulmonar crónica. *Adaptado de Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> score.*

### **Estudios publicados**

En un estudio prospectivo, realizado en Alemania, Mueller y col. evaluaron la calidad de la anticoagulación oral con AVK en 535 pacientes con FA -provenientes de 72 centros- durante 12 meses. Se obtuvo un TRT promedio de 67.6% y 34.7% de los pacientes registró un TRT <60%.<sup>(56)</sup>

En un estudio retrospectivo poblacional, Rose y col. enrolaron 3396 pacientes con FA de 38 Estados de EU, que estaban anticoagulados con Warfarina. La media de TRT fue de 66.5%, 37% de los pacientes tenían un TRT encima del 75% y 34% por debajo de 60%. La media de TRT para usuarios nuevos de Warfarina fue de 57.5%.<sup>(57)</sup>

Un registro que evaluó las características de la anticoagulación oral del estudio VARIA, para un total de 124.619 pacientes. El estudio dividió la población en 2 grupos: Inicio de ACO durante los primeros 6 meses (n = 39.477) y ACO > 6 meses (n=104.505). La media de TRT para el primer grupo fue de 48% y de 61% para el segundo. Dentro los factores asociados a mal control, destacan:  $\geq 4$  hospitalizaciones (TRT 9.4% más bajo),  $\geq 16$  medicamentos concomitantes (TRT: 5.1% más bajo), consumo de alcohol (TRT: 5.4% menor), sexo femenino (TRT: 2.9% menor), cáncer (TRT: 2.5% menor), demencia (TRT: 2.4% más bajo) y hepatopatía crónica (TRT: 2.3% menor).<sup>(58)</sup>

Zubaid y col. Enrolaron 369 pacientes con FANV de 5 hospitales de Kuwait. Los sujetos tenían más de 3 meses de ACO con Warfarina y al menos con 5 mediciones de INR previas. Posteriormente registraron 20 mediciones consecutivas de INR, de las cuales 47% se encontraban dentro rango terapéutico (2 -3). El TRT global fue de 52.6%.<sup>(59)</sup>

Un estudio retrospectivo en Israel, Melamed y col. evaluaron 906 pacientes con FA anticoagulados con Warfarina al menos 6 meses. Se excluyeron mayores de 85 años, válvulas protésicas, neoplasia concomitante, uso de antipsicóticos, pacientes en hogares cuidado para adulto mayor y menos de 5 mediciones de INR durante el periodo de estudio. Se documentó un TRT promedio de 48.6%. Se identificó como predictor de mal control; a pacientes portadores de insuficiencia cardíaca.<sup>(60)</sup>

El estudio CALIFA, registró 1.056 pacientes con FANV en 120 consultas de cardiología en España. El TRT medio fue de 63.8%. Los factores asociados a mal control de la anticoagulación con AVK (pacientes con TRT < 65%) fueron: mujeres, desempleados, institucionalizados, insuficiencia renal (AEC: < 60ml/min) antecedente de ECV, tabaquismo y toma habitual de AINEs.<sup>(61)</sup>

Un estudio realizado en Uruguay, Gómez y col. Seleccionaron 115 pacientes con FANV anticoagulados con warfarina, provenientes de 2 centros. El TRT medio fue de 54.9% y solamente el 32,2% alcanzó un TRT  $\geq$ 65%.<sup>(13)</sup>

# **DESARROLLO**

# CAPÍTULO I

## PROPÓSITO DEL ESTUDIO

### 1. Interrogante por estudiar

¿Cuál es el rango terapéutico de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del Hospital Max Peralta durante el periodo de enero a diciembre 2017?

#### a. Población (características):

Pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta durante el periodo de enero a diciembre del 2017

#### b. Objeto de estudio:

Determinar el rango terapéutico de los pacientes con fibrilación atrial no valvular tratados con warfarina en el Hospital Max Peralta durante el periodo de enero a diciembre 2017

#### c. Comparaciones:

Se desconocen

#### d. Resultados esperables:

Resultados Esperables Se espera un TRT mayor a 65%

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Evaluar el rango terapéutico de anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación atrial en la clínica de anticoagulados del Hospital el Hospital Max Peralta durante el periodo de enero a diciembre 2017

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- ✓ Describir las características sociodemográficas de la población
- ✓ Establecer el riesgo trombótico y de sangrado de la población
- ✓ Calcular el tiempo en rango terapéutico global de los pacientes
- ✓ Determinar la prevalencia de pacientes que obtuvieron un TRT menor a 60% durante el estudio
- ✓ Correlacionar la escala SAME-TT2R2 con el TRT individual de los pacientes
- ✓ Identificar los factores asociados a TRT fuera de rango terapéutico en pacientes anticoagulados con warfarina

## **CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO**

A la Se identificaron 251 pacientes portadores de fibrilación atrial no valvular que siguieron control en la clínica de anticoagulados del Hospital Max Peralta durante el año 2017, se requiere una muestra de 153 pacientes, para un nivel de confianza del 95% y precisión del 5%. Con

### **Criterios de inclusión de los participantes:**

- ✓ Rango de edad: mayores de 18 años
- ✓ Género: sin restricción de genero
- ✓ Etnia: sin restricción de etnia
- ✓ Inclusión de clases especiales o participantes vulnerables: No

- ✓ Pruebas de laboratorio y Gabinete: las solicitadas por los médicos tratantes durante la atención rutinaria del paciente.
- ✓ Otros: NA

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Prótesis Valvulares Mecánicas
- ✓ Pacientes con Estenosis Mitral Reumática Severa
- ✓ Inicio de Warfarina menor a 4 meses
- ✓ Intervalos mayores a 60 días entre resultados de INR
- ✓ Pacientes con menos de 8 visitas médicas a clínica de anticoagulados en el periodo de estudio
- ✓ Pacientes con patología oncológica concomitante
- ✓ Pacientes que deban suspender anticoagulación por cirugía o procedimiento médico
- ✓ Pacientes que realicen traslape con anticoagulación subcutánea o un anticoagulante oral no AVK
- ✓ Pacientes en el que en su expediente clínico no presente información acerca de patologías concomitantes y otros fármacos utilizados

## **DISEÑO Y PROCEDIMIENTO**

### **1. Diseño del estudio y generación de los grupos de comparación.**

- Estudio se realizará retrospectivo, observacional, unicentro sin grupo comparativo

### **2. Descripción de los procedimientos aplicados a seres humanos.**

#### **a. Exámenes de laboratorio y gabinete.**

Los exámenes de laboratorio generales, muestras sanguíneas como hemograma, pruebas de función renal. Pruebas de función hepática indicados por los médicos tratantes. Las mismas dependerán del criterio del médico tratante, sin que medie ninguna intervención externa.

Cada paciente tendrá un código consecutivo de identificación numérico, de tal forma que la hoja de recolección de datos no permita identificarlo a menos que se cuente con la respectiva clave. Tanto las hojas de recolección de datos como la clave estarán debidamente resguardadas bajo llave y solamente el investigador principal tendrá acceso a las mismas. No se compartirá esta información con otras personas o entidades.

#### **b. Cuestionarios o encuestas.**

Se utilizará un instrumento diseñado con el objetivo de recolectar los datos para cada episodio (Anexo 1).

## CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

**Tabla7. Variables del estudio**

Objetivo	Descriptor	Variable	Indicador	
Describir las características sociodemográficas de la población	Características de la población	Sexo	Sexo M/F	
		Edad	Edad en años.	
		ECV	Si / No	
		HTA	Si / No	
		DM-2	Si /No	
		ICC	Si /No	
		EAC	Si / No	
		Tabaquismo activo	Si/No	
		Etilismo	Si/ No	
		AEC	< 30 ml/min	
			≥30 ml/min < 60 ml/min	
≥60 ml/min				
EPOC	Si /No			
Establecer el riesgo trombótico y de sangrado de la población	Variable cuantitativa	Riesgo Trombótico	Escala CHADS: 0/1/2/3/4/5/6 Escala CHADsvASC2: 0/1/2/3/4/5/6/7/8	
		Riesgo de Sangrado	HASBLED: 0/1/2/3/4/5/6/7/8	
Calcular el tiempo en rango terapéutico global de los pacientes	Variable cuantitativa	TRT Global	Porcentaje	
Determinar la prevalencia de pacientes que obtuvieron un TRT menor a 60% durante el estudio	Variable cuantitativa	TRT < 60%	Porcentaje de pacientes con TRT <60%	
Correlacionar la escala SAME-TT2R2 con el TRT individual de los pacientes	Variable de estimación	SAME-TT2R2 TRT	Establecer el valor con que se relaciona la escala SAME-TT2R2 TT y un TRT < 65%	
Identificar los factores asociados a INR fuera de rango terapéutico en pacientes anticoagulados con Warfarina	Interacciones medicamentosas	Amiodarona	Relación de fármaco y TRT < 65%	
		Lovastatina	Relación de fármaco y TRT < 65%	
		Fluoxetina	Relación de fármaco y TRT < 65%	
		Levotiroxina	Relación de fármaco y TRT < 65%	
		AAS	Relación de fármaco y TRT < 65%	
	Comorbilidades	Sexo Femenino	Relación de Pacientes Femeninas y TRT < 65%	
		Edad	Relación de Pacientes < 65años y TRT < 65%	

		DM	Relación de paciente diabético y TRT <65%
		HTA	Relación de paciente hipertenso y TRT < 65%
		ICC	Relación de Pacientes con ICC y TRT < 65%
		EAC	Relación e Pacientes con EAC y TRT < 65%
		Tasa de Filtración Glomerular	AEC >30 - < 60 ml/min y TRT < 65%
			AEC < 60 ml/min y TRT <65%

## 1. Método para el análisis de datos.

- Las variables cualitativas se expresarán como distribuciones de frecuencia absolutas y relativas (porcentajes) y las variables cuantitativas (continuas) se expresarán por medio de medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango, mínimo y máximo).
- La comparación entre variables cualitativas se hará por medio de una prueba de Chi cuadrado.
- La comparación entre variables cuantitativas se hará mediante ANOVA.

## 2. Cálculo del tamaño muestra.

- a. Se identificaron 251 pacientes portadores de fibrilación atrial no valvular que siguieron control en la clínica de anticoagulados del Hospital Max Peralta durante el año 2017, se requiere una muestra de 153 pacientes, para un nivel de confianza del 95% y precisión del 5%.

## **IDENTIFICACIÓN DE PARTICIPANTES, RECLUTAMIENTO Y CONSENTIMIENTO**

- 1. Método de identificación y reclutamiento.**
  - a.** Con la lista de pacientes portadores de Fibrilación Atrial no Valvular, tomando una distribución aleatoria, hasta completar el número total de la muestra.
  - b.** Se procederá a revisar cada uno de los expedientes, y se tomarán los datos tanto clínicos, laboratorio, cálculo de TRT, CHADs, CHADsVAsc, HAS-BLED y SAMeTTR .
  
- 2. Protocolos paralelos.**

Se desconoce de la existencia de protocolos paralelos.
  
- 3. Competencia del participante.**

El participante no tendrá contacto con el investigador, ya que toda la información será recolectada del expediente clínico.

# **CAPÍTULO II**

# **RESULTADOS**

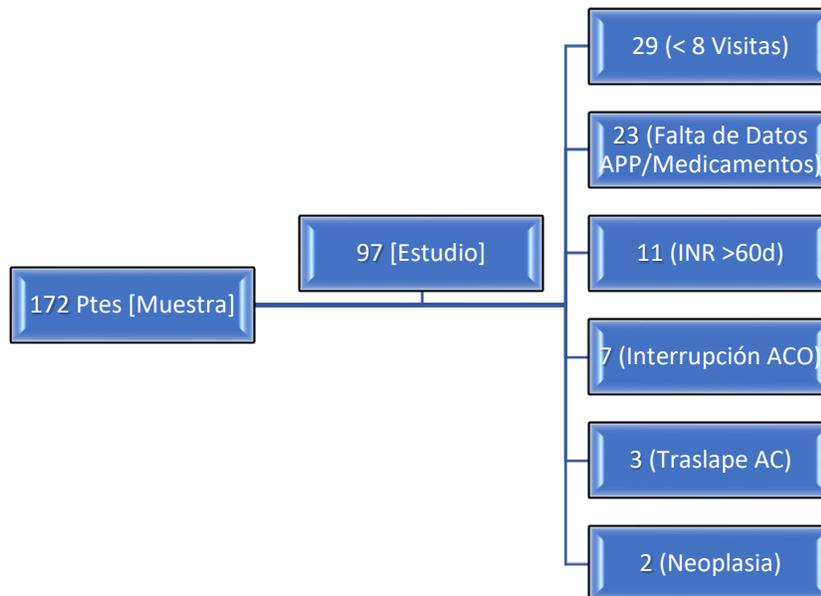
## CAPÍTULO II

### RESULTADOS

Durante el periodo de enero a diciembre del 2017 se identificaron 241 pacientes portadores de fibrilación atrial no valvular en la clínica de anticoagulados del Hospital Max Peralta, de los cuales se incluyó una muestra de forma aleatoria de 172 pacientes. Se excluyeron del análisis final 75 pacientes por diversos motivos, como se detalla a continuación.

La causa más frecuente de exclusión fue el inicio reciente de anticoagulación, por lo que no contaban con el mínimo de 8 visitas - sin tomar en cuenta los primeros 4 meses al inicio de anticoagulación- (n = 29). Las otras razones de descarte fueron: ausencia de datos en el expediente clínico en relación con comorbilidades y/o medicación (n = 23); intervalo mayor a 60 días entre resultados de INR (n = 11), interrupción de anticoagulación debido a cirugía, extracción dentaria o realización de procedimiento médico (n = 7); traslape a otro anticoagulante (n = 3) y por antecedente de neoplasia (n = 2). Por lo que la población del estudio fue de 97 pacientes. (Ver diagrama 1)

Se documentó una media de 9,7 visitas al año por paciente (mínimo 8, máximo 14 visitas); un predominio del sexo masculino en un 57,7 % y la media de edad fue 74,3 años. Los factores de riesgo cardiovasculares más prevalentes fueron hipertensión arterial (87,6%), dislipidemia (61,8%) y diabetes mellitus (43,3%). (Ver cuadro 1) En cuanto a la función renal, se realizó una determinación de la tasa de filtración glomerular estimada por CKD-EPI (No se calculó el AEC en 9 pacientes, ya que no se contaban con niveles séricos de creatinina registrados durante el año 2017). El 57,7% de los pacientes tenían un AEC  $\geq 60$  ml/min, con una media de 65,5 ml/dL. El 5,2% de los pacientes tenía niveles séricos de creatinina  $> 2,2$  mg/dL o un AEC  $< 30$  ml/min. En 16 pacientes se registró un antecedente de tabaquismo. Sin embargo, en 15 de ellos se encontraba suspendido al menos 5 años previo al año 2017. (Ver cuadro 2)

**Diagrama 1.** Causas de exclusión de pacientes.

Fuente: Autoría personal. Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Variable	Cantidad (n=97)	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	56	57,7%
Femenino	41	42,3%
<b>Grupo de edad</b>		
< 65 años	15	15,5%
≥ 65 años	82	84,5%
<b>Comorbilidades</b>		
HTA	85	87,6%
Dislipidemia	60	61,8%
DM	42	43,3%
ICC	28	28,9%
EPOC	19	19,6%
EAC	17	17,5%
ECV	15	15,5%
EAP	0	0,0%

Variable	Cantidad	
	(n=97)	%
Tabaquismo		
Activo	1	1,0%
Inactivo $\geq$ 5 a	15	15,5%
Etilismo	0	0,0%
<b>AEC</b>		
< 30 mL/min	5	5,2%
30 a 60 mL/min	27	27,8%
$\geq$ 60 mL/min	56	57,7%
Sin datos	9	9,3%

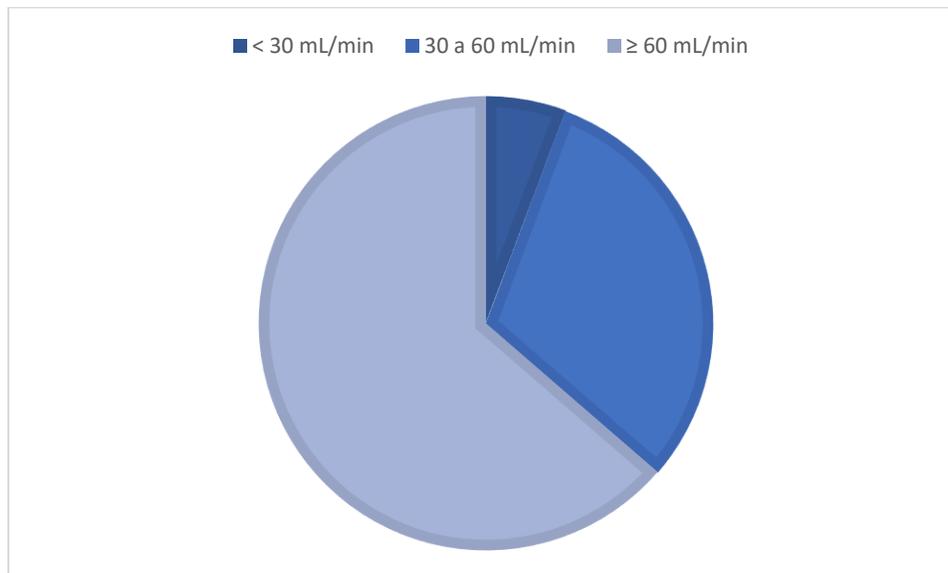
Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 2.** Distribución de la edad y AEC de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Medida	Edad	AEC
N	97	88
Media	74,3	65,3
Desviación estándar	10,1	22,0
Mínimo	34	17
Máximo	94	109
P25	68	47,3
P50	74	65,5
P75	82	83,8

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

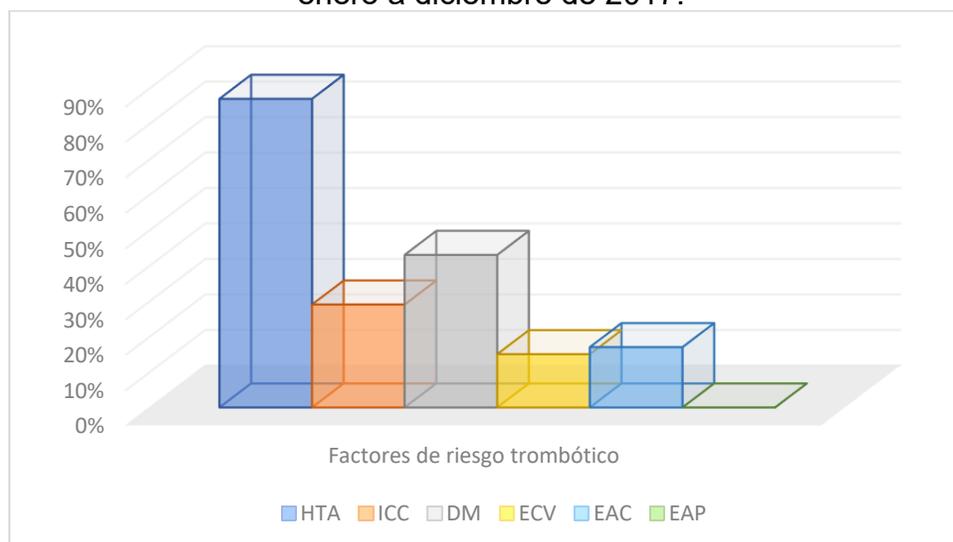
**Gráfico 1.** Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según AEC.



Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

Dentro de los factores que incrementan el riesgo trombótico, a parte de la HTA y DM mencionados previamente, el 84,5% eran mayores de 64 años; además se documentó un antecedente de insuficiencia cardíaca en el 8,9%; EAC en el 17,5 % y de ictus en un 15,5%. No se registró ningún paciente con diagnóstico de enfermedad arterial periférica. (Ver Gráfico 2) El 78,0% tenía una puntuación CHADS<sub>2</sub> ≥2 y el 93,0% una puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥2. (Ver cuadro 3)

**Gráfico 2.** Factores de riesgo trombótico de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.



Fuente: Autoría personal. Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

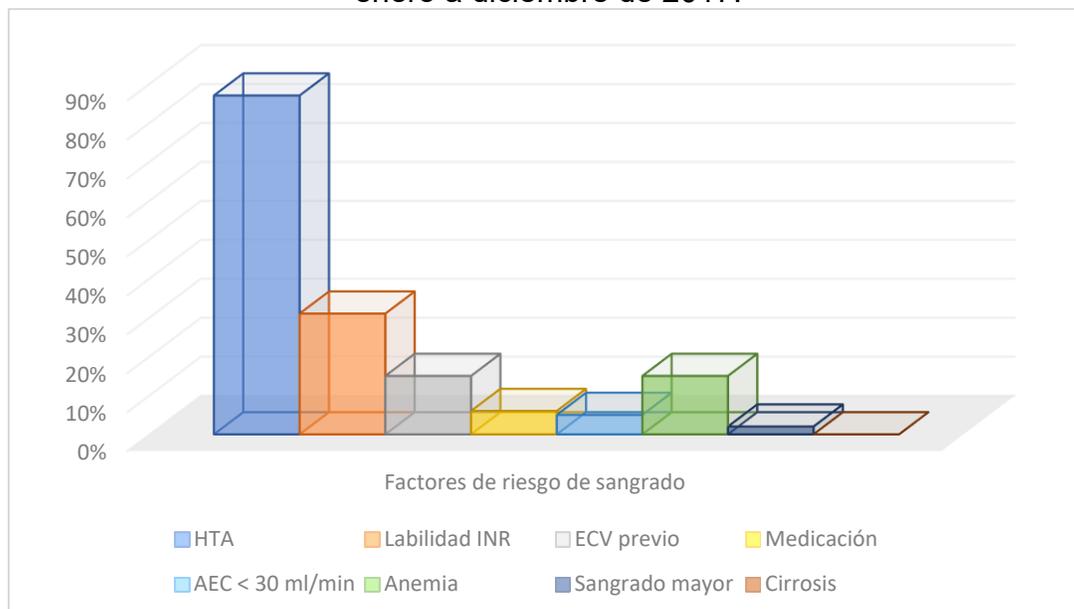
**Cuadro 3.** Riesgo trombótico de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Escala	Cantidad (n=97)	%
<b>Escala CHADS</b>		
0	2	2,1%
1	17	17,5%
2	36	37,1%
3	30	30,9%
4	9	9,3%
5	3	3,1%
<b>Escala CHADsVASC2</b>		
0	0	0,0%
1	4	4,1%
2	10	10,3%
3	24	24,7%
4	32	33,0%
5	18	18,6%
7	0	0,0%
6	8	8,2%
8	1	1,0%

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

Dentro de los factores que aumentan el riesgo de sangrado, se observó que el 31,1% tenía un INR lábil. De los 85 pacientes hipertensos, solo 2 presentaban HTA de difícil control (PAS > 160 mmHg, pese a tratamiento). No se identificó pacientes con antecedente de cirrosis o alteración en las pruebas de función hepática. Dos pacientes tenían antecedente de un episodio de sangrado mayor (ECV hemorrágico, n = 1; Sangrado digestivo, n = 1) y el 15% tenía anemia (9 pacientes no tenían un hemograma en su expediente clínico el año 2017). Solo el 6% tenía anotado al menos un medicamento que incrementara el riesgo de sangrado (antiagregante plaquetario y/o AINEs). Pese a que el estudio no estaba diseñado para evaluar las complicaciones de la anticoagulación, de igual manera se registró si un paciente presentaba un episodio de sangrado; ya que la interrupción de ACO por dicha causa, no era un criterio de exclusión. De los pacientes registrados, solo se documentó 1 evento (Hematuria macroscópica, en relación a INR > 3) en expediente clínico. (Ver gráfico 3) Solo el 2,3% de los pacientes tenía un puntaje HAS-BLED  $\geq 3$ , el 12,5% tenía 2 puntos; el 28,6% un punto y en un 46,6% cero. (Ver cuadro 4)

**Gráfico 3.** Factores de riesgo de sangrado de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.



Fuente: Autoría personal. Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 4.** Riesgo de sangrado de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Escala	Cantidad (n=88)	%
<b>HASBLED</b>		
0	41	46,6%
1	34	38,6%
2	11	12,5%
3	2	2,3%

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

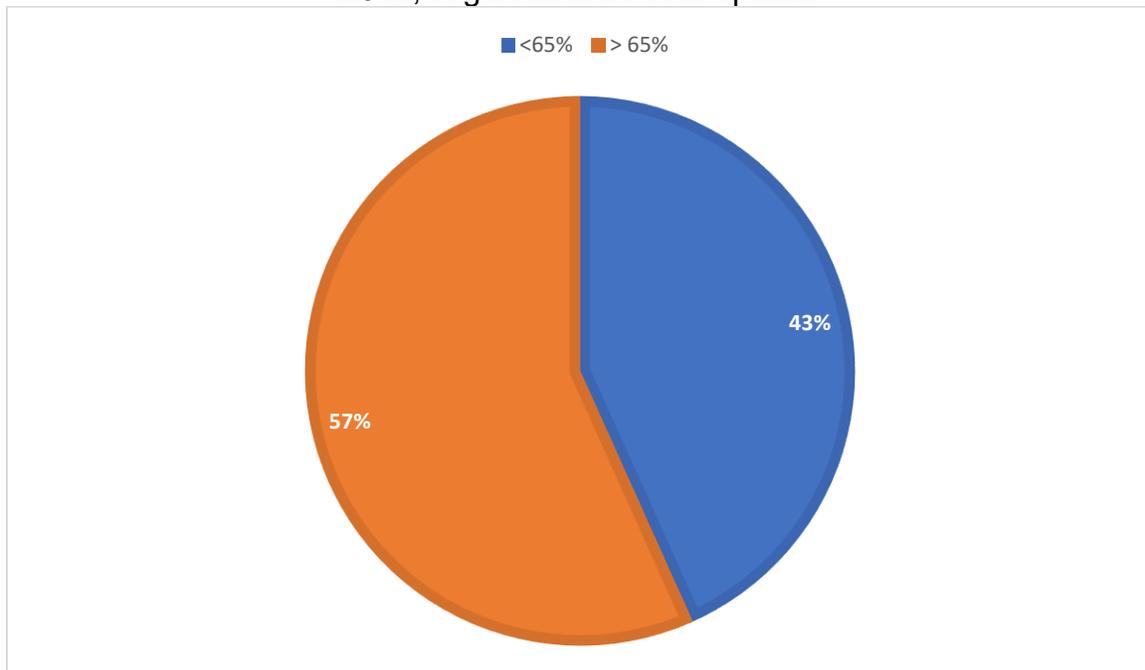
El promedio de tiempo en rango terapéutico de la población en estudio, calculado mediante el método de Rosendaal, fue de 66,7% y la media de 68,4. El 36,1% de los pacientes tenían un TRT <60; el 16,5% se encontraba entre 60 – 69 y el 47,4% alcanzó un TRT  $\geq$ 70. (Ver gráfico 4)

**Gráfico 4.** Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según nivel de TRT.



Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Gráfico 5.** Distribución de los pacientes con fibrilación atrial tratados con warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017, según nivel de TRT óptimo.



Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

La escala SAME-TTR presentó una media de 4 puntos, con una desviación estándar de 0,8 (mínimo 3 y máximo de 5). No hubo ningún paciente con puntaje favorable a uso de Warfarina (0 – 1 punto). (Ver cuadro 5) Pacientes con una puntuación de 2, presentaron una media de TRT en 67,5; con 3 puntos, una media de TRT en 71,4; con 4 puntos, una media de 65 y finalmente con 5 puntos, una media de 56,5. (ver Cuadro 6). Tomando en cuenta la distribución de la escala con un nivel óptimo de TRT; se observó que cuando el nivel de TRT era menor a 65, la media era de 4 puntos y cuando era el TRT  $\geq$  65, la media era de 3 puntos. (Ver cuadro 7) Una puntuación de 4 en la escala se asoció a un TRT < 65% (P = 0.05). (Ver cuadro 8)

**Cuadro 5.** Distribución del tiempo en rango terapéutico (TRT) y de la escala SAME-TTR de los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

<b>Medida</b>	<b>TRT</b>	<b>SAMe-TTR</b>
N	97	97
Media	66,5	3,5
Desviación estándar	21,5	0,8
Mínimo	4,3	2
Máximo	100	5
P25	52,1	3
P50	68,4	4
P75	81,1	4

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 6.** Análisis de la relación entre la escala SAME-TTR y el TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

<b>SAMe-TTR</b>	<b>N</b>	<b>Media de</b>		<b>Desviación</b>		<b>Valor de p</b>
		<b>TRT</b>	<b>estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	
2	11	67,5	24,7	4,3	100	0,284
3	30	71,4	21,0	12,6	100	
4	46	65,0	20,5	16,8	100	
5	10	56,9	22,8	24,4	100	
Total	97	66,5	21,5	4,3	100	

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 7.** Comparación de la distribución escala SAME-TTR según nivel de TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Medida	TRT	
	≥ 65%	< 65%
N	55	42
Media	3,4	3,8
Desviación estándar	0,8	0,8
Mínimo	2	2
Máximo	5	5
P25	3	3
P50	3	4
P75	4	4
Valor de p	0,042	

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

**Cuadro 8.** Análisis de la relación entre la escala SAME-TTR y el nivel de TRT, en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

SAmE-TTR	TRT				Valor de p
	≥ 65%		< 65%		
	N	%	N	%	
< 4	28	68,3%	13	31,7%	0,050
≥ 4	27	48,2%	29	51,8%	

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

Los pacientes con TRT < 65 fueron en un 46,3% del sexo femenino frente a un 41,1% masculino ( $p = 0,612$ ). Dentro los factores de riesgo cardiovascular no se documentó una relación de forma independiente con un TRT <65%; hipertensión ( $p = 0,482$ ), diabetes mellitus ( $p = 0,197$ ), insuficiencia cardíaca ( $p = 0,960$ ), enfermedad arterial coronaria (0,763) e ictus previo (0,4818). Los pacientes con un AEC < 60ml/min se asociaron con un TRT < 65 (AEC 30-60 ml/min: 55,6%; <30 ml/min: 60%) sin embargo esta relación no alcanzó significancia estadística ( $P =$

0,879). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relacionó con mal control de la anticoagulación. El 68,5% de estos pacientes presentaron un TRT <65% ( $p = 0,017$ ). (Ver cuadro 9)

**Cuadro 9.** Asociación del sexo y comorbilidades con el TRT en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Medicamento	TRT				Valor de p
	≥ 65%		< 65%		
	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>					
Masculino	33	58,9%	23	41,1%	0,612
Femenino	22	53,7%	19	46,3%	
<b>Grupo de edad</b>					
< 60 años	10	66,7%	5	33,3%	0,418
≥ 60 años	45	54,9%	37	45,1%	
<b>Diabetes mellitus</b>					
No	28	50,9%	27	49,1%	0,197
Sí	27	64,3%	15	35,7%	
<b>HTA</b>					
No	8	66,7%	4	33,3%	0,482
Sí	47	55,3%	38	44,7%	
<b>ICC</b>					
No	39	56,5%	30	43,5%	0,960
Sí	16	57,1%	12	42,9%	
<b>EAC</b>					
No	46	57,5%	34	42,5%	0,736
Sí	9	52,9%	8	47,1%	
<b>ECV</b>					
No	45	54,9%	37	45,1%	0,418
Sí	10	66,7%	5	33,3%	
<b>EPOC</b>					
No	49	62,8%	29	37,2%	0,017
Sí	6	31,6%	13	68,4%	
<b>Egfr</b>					
< 30 mL/min	2	40,0%	3	60,0%	0,879
30 a 60 mL/min	12	44,4%	15	55,6%	
≥ 60 mL/min	35	62,5%	21	37,5%	

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

De igual forma se evaluó la asociación de medicamentos que tienen interacción con warfarina y un TRT <65%; amiodarona ( $p = 0,023$ ), lovastatina ( $p = 0,674$ ), fluoxetina ( $p = 0,474$ ) y levotiroxina ( $0,757$ ). (Ver cuadro 10)

**Cuadro 10.** Análisis de las interacciones medicamentosas en los pacientes con fibrilación atrial tratados con Warfarina en la clínica de anticoagulados del hospital Max Peralta, de enero a diciembre de 2017.

Medicamento	TRT				Valor de p
	≥ 65%		< 65%		
	N	%	N	%	
<b>Amiodarona</b>					
No	52	61,2%	33	38,8%	0,023
Sí	3	25,0%	9	75,0%	
<b>Lovastatina</b>					
No	22	59,5%	15	40,5%	0,675
Sí	33	55,0%	27	45,0%	
<b>Fluoxetina</b>					
No	52	57,8%	38	42,2%	0,474
Sí	3	42,9%	4	57,1%	
<b>AAS</b>					
No	53	57,6%	39	42,4%	0,482
Sí	2	40,0%	3	60,0%	
<b>Levotiroxina</b>					
No	50	56,2%	39	43,8%	0,757
Sí	5	62,5%	3	37,5%	

Fuente: Revisión expediente clínico de los pacientes portadores de FA en la clínica de anticoagulados del HMP

# **CAPÍTULO III**

## **ANÁLISIS DE DATOS**

## CAPÍTULO III

### ANÁLISIS DE DATOS

Dentro los datos recogidos se observó que la media de edad era de 74,3 años, con un predominio de mayores de 65 años (84,5%) y sexo masculino en un 57,7%. Destaca el gran número de factores que aumentan el riesgo trombótico, el 87,6 % eran hipertensos; el 43,3% diabéticos; el 28,9% con antecedente de IC, el 19,6% padecían EPOC; el 17,5% EAC y el 15% ECV. La tasa de filtración glomerular media en los pacientes fue de 65,5 ml/min.

La evaluación del riesgo trombótico y de sangrado es fundamental para valorar el inicio de anticoagulación en los portadores de FA. El riesgo trombótico se valoró con las escalas CHADs y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc; se observó que 78% y el 96% tenían una puntuación  $\geq 2$ , respectivamente. Por lo que el inicio de la warfarina era adecuado. La escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc catalogó un 15% de la población con indicación de anticoagulación, que fue subestimada por CHADS<sub>2</sub>. Lo cual destaca la importancia de la enfermedad vascular como factor de riesgo.

Un riesgo hemorrágico moderado no implica una contraindicación absoluta para iniciar la anticoagulación oral. Sin embargo, es importante conocer la presencia de los factores que incrementan dicho riesgo, ya que algunos son modificables. Dicho riesgo fue valorado con la escala HAS-BLED y se documentó el 97,3% de los pacientes tenía un puntaje HAS-BLED  $\leq 2$  puntos.

El tiempo en rango terapéutico refleja la calidad de la ACO con AVK y se recomienda que sea  $\geq 65 - 70\%$ .(30)(62) El TRT se calculó mediante el método Rosendaal, el cual es empleado en la mayoría de registros poblacionales y estudios controlados, con el fin de ser equiparable a los mismos. Cabe destacar que alcanzar esta meta no es sencillo, aún en estudios controlados se han documentado promedio de TRT en: 55,2% (Estudio Rocket)<sup>(63)</sup>; 62,2% (Estudio ARISTOTLE)<sup>(64)</sup> y 64% (Estudio RELY).(65) En registros poblacionales existe una gran variación, que va desde una

media de TRT en 67,6 (Mueller y cols, Alemania); 66,5 (Rose y cols, Estados Unidos); 63,8 (Estudio CALIFA, España); 54,9 (Gómez y col, Uruguay) 52,6 (Zubaid y cols, Kuwait) hasta un TRT promedio de 48,6% (Melamed y col, Israel).<sup>(56),(57),(61),(13),(66),(67)</sup>

En el presente estudio se documentó un promedio de TRT en 66,7% y una media de 68,4. La calidad de anticoagulación oral obtenida fue similar a la reportada en estudios de mayor tamaño en Estados Unidos y Europa, incluso superior a los documentados en otras regiones.

Es importante destacar la asociación que existe entre un mal control y el pronóstico del paciente. Un análisis de los estudios SPORTIF III y V, clasificó los pacientes en 3 grupos: mal control (TRT < 60%), control moderado (TRT 60 -75%) y control óptimo (TRT > 75%). El grupo de mal control presentó tasas más altas de mortalidad anual (4.20%) y sangrado mayor (3.85%); comparado con 1.84% y 1.96% ( $p < 0,01$ ) en el grupo de control moderado; 1.69% y 1,58% ( $p < 0.01$ ) en el grupo de buen control, respectivamente. Además comparando el mal control con el óptimo, la tasa de ECV fue más alta en el primer grupo (1.39% Vs 0.62%,  $p = 0.02$ ).<sup>(68)</sup>

La prevalencia de mal control, catalogada como un TRT < 60%, fue documentada en el 36,1% de los pacientes en nuestro estudio. Mueller y col. registraron en Alemania un resultado similar (34,7%).<sup>(56)</sup>

Si se toma en cuenta el lineamiento recomendado (TRT  $\geq$  65%); el 57,6% de los pacientes evaluados en la clínica de anticoagulados del HMP, se encuentran en ese rango óptimo. Un rango similar a los registros españoles CALIFA y AFINVA (53%) y superior al registro uruguayo (32,2%).<sup>(61),(69),(13)</sup>

La escala SAME-TTR no ha sido validada para nuestra población. El 100% de la muestra registrada en el presente estudio era de raza no caucásica; por lo tanto, la puntuación mínima fue de 2. De acuerdo con la escala, la anticoagulación con

warfarina no sería favorable. Sin embargo, no está clara la relación de raza con el control de anticoagulación, ya que los hallazgos reportados en otros estudios podrían reflejar un menor nivel socioeconómico de comunidades hispanas en una región determinada y no un factor de predisposición genética en relación con el metabolismo del fármaco. En un estudio de efectividad de warfarina en pacientes con FA realizado en Estados Unidos; se documentó que en la población caucásica la warfarina era prescrita con más frecuencia y presentaban un monitoreo de INR más regular a comparación de pacientes de raza negra o hispanos ( $P < 0.0001$ ).<sup>(70)</sup> Dado que en el 56,7% de los pacientes se registró un TRT  $\geq 65\%$ ; el factor de riesgo señalado, podría tener una relación con acceso a servicios médicos y no como un factor inherente.

Al comparar el tiempo en rango terapéutico con la escala SAME-TTR, se documentó que dentro el rango de 2 a 4 puntos, presentaban una media de TRT igual o mayor a 65; sin embargo, con un puntaje de 5 la media de TRT bajó a 56,6. Tomando en cuenta como punto de corte un TRT de 65, para la predicción de calidad de anticoagulación; se documentó que los pacientes que tuvieron un TRT  $\geq 65$  tenían una media de 3 puntos en dicha escala y aquellos con un TRT  $< 65$  alcanzaron una media de 4 puntos. Al asignar una puntuación de 4 en escala SAME-TTR, se observó que se relacionaba con el grupo de pacientes que tuvieron un TRT  $< 65\%$ , siendo este un hallazgo estadísticamente significativo ( $p = 0,05$ ). Por lo que se podría utilizar este valor como punto de corte o desestimar la puntuación asignada a raza para la población estudiada, lo cual coincidiría con una puntuación  $\geq 2$  puntos, para una predicción de riesgo de TRT  $< 65\%$ .

Se estudiaron factores asociados a un mal control de anticoagulación con warfarina. Los pacientes con TRT  $< 65$  fueron en un 46,3% del sexo femenino frente a un 41,1% masculino ( $p = 0,612$ ). En la población de estudio no había pacientes con antecedentes de etilismo y solamente un paciente tabaquista activo, por lo cual no se pudieron valorar dichos factores.

Se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión ( $p = 0,482$ ), diabetes mellitus ( $p = 0,197$ ), insuficiencia cardíaca ( $p = 0,960$ ), enfermedad arterial coronaria ( $0,763$ ) e ictus previo ( $0,4818$ ); sin embargo, en ninguno se demostró su relación de forma independiente con un TRT  $<65\%$ . Los pacientes con un AEC  $< 60\text{ml/min}$  se asociaron con un TRT  $< 65$  (AEC 30-60 ml/min:  $55,6\%$ ;  $<30$  ml/min:  $60\%$ ) sin embargo esta relación no alcanzó significancia estadística ( $P = 0,879$ ).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se relacionó con mal control de la anticoagulación. El  $68,5\%$  de estos pacientes presentaron un TRT  $<65\%$  ( $p = 0,017$ ). No está claro el motivo. Podría estar en relación con antecedentes de tabaquismo inactivo u hostilizaciones frecuentes en relación con exacerbación de la neumopatía crónica. Sin embargo, tales relaciones no forman parte del diseño del estudio. Cabe destacar que esta relación ha sido reportada en otros estudios.<sup>(71)-(72)</sup>

Se registró el uso de fármacos concomitantes que tuvieran interacción con la warfarina. Se asoció el uso de amiodarona con un mal control de anticoagulación. El  $75\%$  de los pacientes que tomaban este medicamento presentaron un TRT  $<65$  ( $P = 0,023$ ). Otros fármacos comúnmente utilizados en esta población fueron: lovastatina ( $P = 0,674$ ), fluoxetina ( $P = 0,474$ ) y levotiroxina ( $0,757$ ); de los cuales ninguno se asoció con mal control.

# **CAPÍTULO IV**

## **LIMITACIONES**

## CAPÍTULO IV

### LIMITACIONES

- Una gran limitación se encuentra en relación con el tamaño de la población y ser un estudio realizado en una sola clínica de anticoagulación, por lo cual los hallazgos documentados no pueden ser usados de forma general en otros centros de nuestro país.
- Al ser un estudio observacional, todas las variables documentadas se obtuvieron de revisión de expedientes clínicos, sin contacto directo con los pacientes. Si bien en el expediente clínico, se encontraban registradas consultadas con especialidades médicas; como: Medicina interna, Geriatría, Cardiología, entre otras. No se contó con información respecto a consultas en atención primaria (EBAISS) o medicina privada. Lo que puede generar pérdida de información en relación con la atención médica, exámenes o la ingesta de medicamentos.
- De igual forma por el diseño de estudio, no se tomó en cuenta factores relevantes asociados a mal control de anticoagulación; como lo son: adherencia, escolaridad del paciente, dieta y hospitalizaciones.
- De acuerdo con criterios de exclusión no se tomó en cuenta pacientes con registros de INR > 60 días, que podría implicar una mala adherencia al tratamiento. Uno de los principales factores asociados a mal control en otros estudios. Por lo que podría influir en el TRT global de la población estudiada. Sin embargo, solo fueron 11 pacientes (6% del total de la muestra analizada) los que fueron excluidos por tal motivo.

# **CAPÍTULO IV**

## **CONCLUSIONES**

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES

1. La población estudiada tuvo una media de edad 74,3 años con un predominio de sexo masculino en un 56%.
2. El 96% presentó una puntuación CHADsVASC  $\geq 2$  y solo el 2,3% un puntaje de HAS-BLED  $\geq 3$ ; por lo que la indicación de anticoagulación era apropiada.
3. El tiempo en rango terapéutico de la población estudiada, calculado mediante el método de Rosendaal, alcanzó un promedio 66,7%; con una media de 68,4.
4. La prevalencia de mal control (TRT < 60%) fue del 36,1%.
5. Un puntaje de SAME-TTR de 4 puntos se asoció a un tiempo en rango terapéutico menor al 65%.
6. El uso de concomitante de amiodarona y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asociaron de forma independiente con mal control de anticoagulación.
7. El uso de lovastatina, frecuente en esta población con elevado riesgo cardiovascular, no se asoció con mal control de anticoagulación.

# **CAPÍTULO V**

## **RECOMENDACIONES**

## CAPÍTULO V

### RECOMENDACIONES

- Las clínicas de anticoagulación deberían tener un registro del tiempo en rango terapéutico, escalas de riesgo trombótico y de sangrado; con el fin de identificar aquellos pacientes vulnerables, en los cuales se debería valorar nuevas estrategias como charlas educativas, buscar factores modificables asociados con mal control e interacciones.
- En caso de documentar labilidad de INR se debería considerar otra terapia anticoagulante.
- En base a este estudio se podría realizar un estudio multicéntrico para corroborar los hallazgos encontrados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 2011 Writing Group Members, Wann LS, Curtis AB, January CT, Ellenbogen KA, Lowe JE, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. enero de 2011;123(1):104-23.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, Singh D, Rienstra M, Benjamin EJ, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 25 de febrero de 2014;129(8):837-47.
3. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, et al. Secular Trends in Incidence of Atrial Fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and Implications on the Projections for Future Prevalence. *Circulation*. 11 de julio de 2006;114(2):119-25.
4. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 1 de septiembre de 2013;34(35):2746-51.
5. Zoni-Berisso M, Lercari F, Carazza T, Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol*. junio de 2014;213.
6. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, et al. Lifetime Risk for Development of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 31 de agosto de 2004;110(9):1042-6.
7. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults: National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 de mayo de 2001;285(18):2370.
8. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 1 de abril de 2013;15(4):486-93.
9. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHC, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*. 1 de abril de 2006;27(8):949-53.
10. Bonhorst D, Mendes M, Adragão P, De Sousa J, Primo J, Leiria E, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the Portuguese population aged 40 and over: the FAMA study. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. marzo de 2010;29(3):331-50.

11. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJA, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en España. Resultados del estudio OFRECE. *Rev Esp Cardiol.* abril de 2014;67(4):259-69.
12. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* junio de 2007;60(6):616-24.
13. Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M, Lluberas N, Silvera G, Álvarez P, et al. Utilidad del score SAME-TT2R2 en el control de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Rev Urug Cardiol.* diciembre de 2016;31(3):381-9.
14. Psaty Bruce M., Manolio Teri A., Kuller Lewis H., Kronmal Richard A., Cushman Mary, Fried Linda P., et al. Incidence of and Risk Factors for Atrial Fibrillation in Older Adults. *Circulation.* 7 de octubre de 1997;96(7):2455-61.
15. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: Incidence, risk factors, and prognosis in the manitoba follow-up study. *Am J Med.* mayo de 1995;98(5):476-84.
16. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing Trends in Hospitalization for Atrial Fibrillation in the United States, 1985 Through 1999: Implications for Primary Prevention. *Circulation.* 12 de agosto de 2003;108(6):711-6.
17. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Guide to Warfarin Therapy. *Circulation.* abril de 2003;107(12):1692-711.
18. Dries D, Exner D, Gersh B, Domanski M, Waclawiw M, Stevenson L. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol.* septiembre de 1998;32(3):695-703.
19. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *The Lancet.* julio de 2003;362(9377):7-13.
20. Hart RG, Halperin JL. Atrial Fibrillation and Thromboembolism: A Decade of Progress in Stroke Prevention. *Ann Intern Med.* 2 de noviembre de 1999;131(9):688.
21. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study. *Neurology.* octubre de 1978;28(10):973-7.

22. S.L.U 2019 Viguera Editores. Manejo actual del tratamiento antitrombótico en pacientes con fibrilación auricular no valvular y antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio: Neurología.com [Internet]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2014037>
23. Clua-Espuny JL, Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalencia de la fibrilación auricular desconocida y la no tratada con anticoagulantes. Estudio AFABE. Rev Esp Cardiol. julio de 2013;66(7):545-52.
24. Risk Factors for Stroke and Efficacy of Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation: Analysis of Pooled Data From Five Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 11 de julio de 1994;154(13):1449.
25. Risk factors for thromboembolism during aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: The stroke prevention in atrial fibrillation study. J Stroke Cerebrovasc Dis. enero de 1995;5(3):147-57.
26. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke: Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. JAMA. 13 de junio de 2001;285(22):2864.
27. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GYH, Olsson SB, Prins MH, Nieman FH, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 7 de abril de 2006;27(24):3018-26.
28. Pérez-Copete J, Esteve-Pastor MA, Roldán V, Valdés M, Marín F. Escalas de evaluación del riesgo tromboembólico y hemorrágico en la fibrilación auricular. Rev Esp Cardiol Supl. 2016;16:25-32.
29. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. Chest. febrero de 2010;137(2):263-72.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 7 de octubre de 2016;37(38):2893-962.
31. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. Neurology. 9 de enero de 2007;68(2):116-21.
32. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). Am Heart J. marzo de 2006;151(3):713-9.

33. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GYH. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *Chest*. noviembre de 2010;138(5):1093-100.
34. Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GYH. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med*. junio de 2016;129(6):600-7.
35. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*. 19 de junio de 2007;146(12):857.
36. Hylek EM, Go AS, Chang Y, Jensvold NG, Henault LE, Selby JV, et al. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 11 de septiembre de 2003;349(11):1019-26.
37. Ohgushi A, Ohtani T, Nakayama N, Asai S, Ishii Y, Namiki A, et al. Risk of major bleeding at different PT-INR ranges in elderly Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation receiving warfarin: a nested case-control study. *J Pharm Health Care Sci [Internet]*. diciembre de 2016 [citado 6 de enero de 2019];2(1). Disponible en: <http://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-015-0036-1>
38. Ansell J, Hirsh J, Dalen J, Bussey H, Anderson D, Poller L, et al. Managing Oral Anticoagulant Therapy. *Chest*. enero de 2001;119(1):22S-38S.
39. Rosendaal F, Cannegieter S, van der Meer F, Briët E. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. *Thromb Haemost*. marzo de 1993;69(03):236-9.
40. Wan Y, Heneghan C, Perera R, Roberts N, Hollowell J, Glasziou P, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. noviembre de 2008;1(2):84-91.
41. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, et al. Patient Factors against Stable Control of Warfarin Therapy for Japanese Non-valvular Atrial Fibrillation Patients. *Thromb Res*. noviembre de 2013;132(5):537-42.
42. Cinza-Sanjurjo S, Rey-Aldana D, Gestal-Pereira E, Calvo-Gómez C. Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. *Estudio ANFAGAL. Rev Esp Cardiol*. septiembre de 2015;68(9):753-60.
43. Sjögren V, Grzymala-Lubanski B, Renlund H, Friberg L, Lip GYH, Svensson PJ, et al. Safety and efficacy of well managed warfarin: A report from the Swedish quality register Auricula. *Thromb Haemost*. noviembre de 2015;113(06):1370-7.

44. Gallagher A, Setakis E, Plumb J, Clemens A, van Staa T-P. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost.* 2011;106(11):968-77.
45. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: Observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res.* mayo de 2009;124(1):37-41.
46. Hart RG, Pearce LA, McBride R, Rothbart RM, Asinger RW. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Stroke.* junio de 1999;30(6):1223-9.
47. Poli D, Antonucci E, Grifoni E, Abbate R, Gensini GF, Prisco D. Gender differences in stroke risk of atrial fibrillation patients on oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost.* mayo de 2009;101(5):938-42.
48. Humphries KH, Kerr CR, Connolly SJ, Klein G, Boone JA, Green M, et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome. *Circulation.* 15 de mayo de 2001;103(19):2365-70.
49. Gomberg-Maitland M, Wenger NK, Feyzi J, Lengyel M, Volgman AS, Petersen P, et al. Anticoagulation in women with non-valvular atrial fibrillation in the stroke prevention using an oral thrombin inhibitor (SPORTIF) trials. *Eur Heart J.* 1 de agosto de 2006;27(16):1947-53.
50. Jackevicius CA. Sex Differences in Stroke Risk Among Older Patients With Recently Diagnosed Atrial Fibrillation. *JAMA.* 9 de mayo de 2012;307(18):1952.
51. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors Affecting Quality of Anticoagulation Control Among Patients With Atrial Fibrillation on Warfarin. *Chest.* noviembre de 2013;144(5):1555-63.
52. Poli D, Antonucci E, Testa S, Lip GYH. A prospective validation of the SAME-TT2R2 score: how to identify atrial fibrillation patients who will have good anticoagulation control on warfarin. *Intern Emerg Med.* junio de 2014;9(4):443-7.
53. Abumuaileq RR-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, Lopez-Lopez A, Redondo-Dieguez A, Alvarez-Iglesias D, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace.* 1 de mayo de 2015;17(5):711-7.
54. Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III): Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost.* 2013;110(12):1087-107.

55. National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [citado 7 de enero de 2019]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248059/>
56. Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, Bauersachs R, Maywald U, Kohlmann T, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* marzo de 2014;25(3):247-54.
57. Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. *J Thromb Haemost.* octubre de 2008;6(10):1647-54.
58. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans AffaiRs Study to Improve Anticoagulation (VARIA): Patient-level predictors of anticoagulation control. *J Thromb Haemost.* octubre de 2010;8(10):2182-91.
59. Bland RD, Clarke TL, Harden LB. Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: a controlled, prospective trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de febrero de 1976;124(3):263-7.
60. Share JB. Review of drug treatment for Down's syndrome persons. *Am J Ment Defic.* enero de 1976;80(4):388-93.
61. Anguita Sánchez M, Bertomeu Martínez V, Cequier Fillat Á. Calidad de la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K en España: prevalencia de mal control y factores asociados. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2015;68(9):761-8.
62. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of Oral Anticoagulant Over Antiplatelet Therapy in Atrial Fibrillation Depends on the Quality of International Normalized Ratio Control Achieved by Centers and Countries as Measured by Time in Therapeutic Range. *Circulation.* 11 de noviembre de 2008;118(20):2029-37.
63. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 8 de septiembre de 2011;365(10):883-91.
64. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 15 de septiembre de 2011;365(11):981-92.
65. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 17 de septiembre de 2009;361(12):1139-51.
66. Zubaid M, Mohanan Nair KK, Rashed W, Alhamdan R., Alenezi F. Quality of anticoagulation with warfarin across Kuwait. 2013.

67. Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care*. marzo de 2011;17(3):232-7.
68. White HD. Comparison of Outcomes Among Patients Randomized to Warfarin Therapy According to Anticoagulant Control: Results From SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 12 de febrero de 2007;167(3):239.
69. Mora-Llabata V, Dubois-Marqués D, Roldán-Torres I, Mateu-Navarro C, Sanz-García JJ, Moreno-Ballester V, et al. Prevalencia de fibrilación auricular y características de la fibrilación auricular no valvular en la población general. Registro AFINVA. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de enero de 2017;24(1):26-33.
70. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and Effectiveness of Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation. *Stroke*. abril de 2006;37(4):1070-4.
71. Macedo AF, Bell J, McCarron C, Conroy R, Richardson J, Scowcroft A, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thromb Res*. agosto de 2015;136(2):250-60.
72. Bryk AH, Plens K, Undas A. Prediction of unstable anticoagulation with acenocoumarol versus warfarin in atrial fibrillation. *Cardiol J*. 31 de octubre de 2017;24(5):477-83.

# **ANEXOS**

# Anexo N° 1

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Número de Paciente: \_\_\_\_\_ Sexo: Hombre (0) \_\_\_\_\_ Mujer (1): \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años Número de visitas a clínica: \_\_\_\_\_

### Comorbilidades:

( ) ECV ( ) HTA ( ) DM ( ) EAC ( ) ICC ( ) EAP ( ) EPOC

( ) Etilismo ( ) Tabaquismo Activo ( ) Cirrosis

### Antecedentes Reportados:

( ) Sangrado Mayor ( ) PA difícil control [PAS > 160 en visitas médicas]

### Laboratorio:

Creatinina: \_\_\_\_\_ NU: \_\_\_\_\_ Hb/Hto: \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

AEC (Calculado por CKD-EPI): \_\_\_\_\_

### **Medicamentos Utilizados:**

---

---

---

---

---

### Escalas

TRT (Método Rosendaal) : \_\_\_\_\_ TRT < 65%: Si (1): \_\_\_\_\_ No (0): \_\_\_\_\_

CHADS2: \_\_\_\_\_ CHADsVASC: \_\_\_\_\_

SAMeTTR: \_\_\_\_\_