



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

POSGRADO DE CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR

**EVALUACION DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO EN
PACIENTES CON TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA QUE RECIBEN
ANTICOAGULACION CON WARFARINA, DURANTE EL PERIODO 2015-
2019 EN EL HOSPITAL PROVINCIAL GENERAL PABLO ARTURO
SUAREZ**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN CIRUGIA VASCULAR Y ENDOVASCULAR**

MD. NILSON OLSER SALINAS APOLO

Director de Tesis: Dr. Rafael López Carrera

Asesor Metodológico: Carlos Carrera M.Sc.

Quito 2019

DEDICATORIA

A mi esposa, Paola, y a mi hija, Emilia, por su amor y apoyo incondicional, por siempre brindarme una sonrisa, porque en cada noche que decía adiós y en cada mañana que las veía, me dieron razones para seguir, les dedico esto a ambas porque codo a codo somos mucho más que tres y lo logramos.

A mis padres, por ser ellos quienes sentaron las bases, para tener la fuerza y la perseverancia para atreverme a crecer y poder cumplir esta meta.

Mis hermanos, por ser quienes siempre me impulsan a seguir adelante.

Mi familia entera por ser quienes con múltiples granos de arena me ayudaron a conseguir este objetivo.

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por la brindarme la sabiduría y fortaleza para lograr esta meta.

Al posgrado de Cirugía Vascular y Endovascular de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, al Dr. Favio Carrera-Coordinador del Posgrado y a los docentes del posgrado, quienes con sus enseñanzas han contribuido a la culminación de esta carrera.

Especial agradecimiento al Dr. Rafael López-Director de tesis y M.sc. Carlos Carrera-Asesor metodológico. Por toda la ayuda y apoyo para culminar esta investigación.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Vida media de los factores de la coagulación.....	22
Tabla 2. Ajuste de dosis de warfarina de acuerdo a valores de INR.....	27
Tabla 3. Clasificación del sangrado asociado a uso de anticoagulantes.....	31
Tabla 4. Recomendaciones para manejo de sangrado asociado con uso de warfarina.....	32
Tabla 5. Escala de Wells para diagnóstico de TVP.....	43
Tabla 6. Factores que favorecen la anticoagulación o la observación en la TVP distal.....	46
Tabla 7. Análisis descriptivo de las variables edad, IMC, CLCR.....	57
Tabla 8. Estadística descriptiva de las variables INR y TRT.....	61
Tabla 9. Estadística descriptiva del Tiempo en rango terapéutico menor a 65%.....	64
Tabla 10. Variables asociadas a un Tiempo en rango terapéutico menor a 65%.....	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la warfarina.....	16
Figura 2. Ciclo de la vitamina K y su inactivación por la warfarina.....	21
Figura 3. Efecto de la warfarina sobre los factores de la coagulación.....	23
Figura 4. Ejemplo de valores de INR y cálculo de TRT con el método Rosendaal.....	39
Figura 5. Algoritmo diagnóstico para TVP.....	44
Figura 6. Estrategias de tratamiento anticoagulante en TVP.....	48
Figura 7. Flujograma de selección de pacientes.....	55
Figura 8. Histograma de la variable edad.....	56
Figura 9. Frecuencia de los pacientes por sexo.....	56
Figura 10. Porcentaje de los pacientes de acuerdo a año de diagnóstico de la TVP.....	57
Figura 11. Frecuencia de las comorbilidades de los pacientes en tratamiento anticoagulante.....	58
Figura 12. Frecuencia de la localización de la TVP.....	59
Figura 13. Distribución de los pacientes de acuerdo a la etiología de la TVP.....	60
Figura 14. Frecuencia de pacientes con trombosis venosa profunda y que presentaron tromboembolia pulmonar.....	60
Figura 15. Histograma de la variable TRT.....	61
Figura 16. Porcentaje de los pacientes de acuerdo al valor de tiempo en rango terapéutico.....	62

Figura 17. Características demográficas de los pacientes con valor de TRT < 65%.....	63
Figura 18. Porcentaje de las complicaciones asociadas al uso de warfarina en el total de los pacientes.....	64
Figura 19. Complicaciones con Tiempo en rango terapéutico mayor a 65%.....	65
Figura 20. Complicaciones con Tiempo en rango terapéutico menor a 65%.....	65

TABLA DE CONTENIDO

CAPITULO I	14
1.1 INTRODUCCION.....	14
 CAPITULO II	 18
2.1 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K ANTICOAGULANTE CLASICO – WARFARINA.....	18
2.1.1 PERFIL FARMACOCINETICO DE LA WARFARINA.....	19
2.1.2 MECANISMO DE ACCION.....	20
2.1.3 FARMACODINAMIA.....	23
2.1.4 MANEJO DE DOSIS.....	24
2.1.4.1 DOSIS DE INICIO.....	25
2.1.4.2 MANTENIMIENTO DE DOSIS.....	25
2.1.5 MONITORIZACION.....	27
2.1.5.1 MECANISMO DE MONITORIZACION.....	28
2.1.5.2 OBJETIVOS E INTERVALOS DE LA MONITORIZACION.....	29
2.1.6 EDUCACION AL PACIENTE.....	29
2.1.7 EFECTOS SECUNDARIOS.....	30
2.1.7.1 SANGRADO.....	31
2.1.7.2 NECROSIS CUTANEA.....	33
2.1.7.3 SINDROME DE DEDO AZUL.....	34
2.1.7.4 OTROS EFECTOS ADVERSOS.....	35
2.2 TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO.....	35
2.2.1 DEFINICION.....	35

2.2.2 CALCULO DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO.....	36
2.2.2.1 CALCULO DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO POR METODO ROSENDAAL.....	38
2.2.3 VALORES DE NORMALIDAD.....	40
2.2.4 IMPORTANCIA DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO.....	41
2.3 MANEJO CON WARFARINA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA.....	42
2.3.1 GENERALIDADES.....	42
2.3.1.1 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO.....	45
2.3.2 ANTICOAGULACION EN TVP.....	47
2.3.2.1 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K.....	48
CAPÍTULO III.....	51
3.1 MÉTODOS.....	51
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	51
3.2 POBLACION Y MUESTRA.....	51
3.3 TIPO DE MUESTREO.....	51
3.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS.....	52
3.5 ANALISIS DE DATOS.....	53
3.6 ASPECTOS BIOETICOS.....	53
CAPÍTULO IV.....	54
4.1 RESULTADOS.....	54

CAPÍTULO V	68
5.1 DISCUSIÓN.....	68
CAPÍTULO VI	70
6.1 CONCLUSIONES.....	70
6.2 RECOMENDACIONES.....	71
CAPITULO VII	73
7.1 BIBLIOGRAFÍA.....	73
CAPITULO VIII	79
8.1 ANEXOS.....	79

RESUMEN

INTRODUCCION: La anticoagulación es la piedra angular en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, la warfarina es la medicación más usada, el control se lo realiza con el international normalized ratio (INR), sin embargo, no proporciona una visión de la calidad de anticoagulación que recibe el paciente, por lo que se utiliza el tiempo en rango terapéutico (TRT), el cual debe estar sobre 65% para garantizar una adecuada terapia.

Objetivo: Evaluar el tiempo en rango terapéutico en los pacientes que reciben warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y su asociación con la presencia de sangrado o recurrencia de la TVP, en el Hospital General Provincial Pablo Arturo Suarez (HPAS)

Método: Se realizó un estudio retrospectivo analítico observacional, recabando datos de las historias clínicas y los INRs de los pacientes para poder obtener su TRT mediante la ecuación de Rosendall. Se utilizó test de chi cuadrado y t de student para variables independientes.

Resultados: El promedio de TRT fue de 43.6%, el 79.4% de pacientes presentó un TRT menor a 65%. El 39.2% presentó complicaciones relacionadas al uso de warfarina, el sangrado menor se presentó en 32 pacientes y se asoció a un TRT menor al recomendado con p-valor <0.005.

Conclusiones: El TRT se encuentra por debajo del valor recomendado por la literatura. El cual no se vio afectado por el número de INRs que se usó para su cálculo,

ni por el número de días que el paciente ha estado en tratamiento con warfarina. Las complicaciones que más se identificaron fueron el sangrado y la recurrencia, siendo el sangrado menor el más reportado, además de que se asoció a un valor bajo de TRT.

PALABRAS CLAVE: Warfarina, anticoagulación, tiempo en rango terapéutico, trombosis venosa profunda.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Anticoagulation is the cornerstone in the treatment of deep vein thrombosis. Warfarin is the most used medication, the control is carried out with the international normalized ratio (INR), however, it does not provide a view of the quality of anticoagulation that the patient receives, so the time in therapeutic range (TRT) is used, which should be over 65% to ensure adequate therapy.

OBJECTIVE: To evaluate the time in therapeutic range in patients receiving warfarin for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and its association with the presence of bleeding or recurrence of DVT at the Hospital Provincial General Pablo Arturo Suarez (HPAS)

METHOD: We realized an observational analytical retrospective study, collecting data from patients' medical records and INRs in order to obtain their TRT using the Rosendall equation. Chi square test and student t test for independent variables was used.

RESULTS: The average TRT was 43.6%, 79.4% of patients had a TRT less than 65%. 39.2% presented complications related to the use of warfarin, minor bleeding occurred in 32 patients and was associated with a lower TRT than recommended with p-value <0.005.

CONCLUSIONS: The TRT is below the value recommended by the literature. Which did the number of INRs that were used for its calculation not affect, nor by the number of days has the patient been under warfarin treatment. The complications that were most identified were bleeding and recurrence, with minor bleeding being the most reported, in addition to being associated with a low TRT value.

KEY WORDS: Warfarin, anticoagulation, time in therapeutic range, deep vein thrombosis.

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La trombosis venosa profunda (TVP), obstrucción de una vena profunda por un trombo, puede ocurrir tanto en venas de la pelvis como de las extremidades y este trombo puede desplazarse hacia los pulmones, obstruyendo una arteria pulmonar, provocando una embolia pulmonar (EP), lo que se conoce como enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (Creager, 2014, p. 639).

No existen datos que permitan tener un estimado real de la prevalencia de esta patología en nuestro país, en un estudio realizado en Hospital Carlos Andrade Marín se encontró 82 casos de TVP en un año (Morales, 2016), mientras que datos del INEC indican que en el año 2017 se registraron alrededor de 1194 casos de TVP (INEC, 2017).

Esta patología, requiere de un tratamiento específico que tiene por objetivos a corto plazo la reducción inmediata de la morbi-mortalidad y a largo plazo evitar la recurrencia y reducción del síndrome postrombótico (Sidawy & Perler, 2018), el cual se enfoca en estabilizar el trombo, prevenir su embolización, extensión y permitir al sistema fibrinolítico disolver este trombo (Moore, 2013).

La piedra angular en el tratamiento de la TVP es la anticoagulación (Creager, 2014), esta terapia anticoagulante requiere un control estricto para evitar estados como una anticoagulación inefectiva o sobre dosificada, lo que se logra con el monitoreo constante del INR y cuando se desea emitir conclusiones acerca de la calidad de la anticoagulación que recibió el paciente se pueden utilizar tres métodos para evaluar la eficacia del tratamiento: 1) a través del promedios de los porcentajes de INR dentro del rango, 2) promedio de INR y a 3) través del tiempo en rango terapéutico (TRT)

(Caldeira et al., 2015). De los métodos antes mencionados el que ha sido ampliamente estudiado y contribuye de una mejor manera a esclarecer estas dudas es la medición del TRT a través del método Rosendaal (Rosendaal, Cannegieter, Van der Meer, & Briet, 1993). En un meta-análisis y revisión sistemática, donde se incluyeron alrededor de 33.900 pacientes se recomendó que el objetivo del TRT debe ser entre 70% y 80% para optimizar los beneficios y minimizar los riesgos ante el uso de warfarina (Wan et al., 2008). Diversos estudios han encontrado diferentes porcentajes como puntos de referencia para la evaluación del TRT, 77% en Suecia, 64% en EEUU y 49% a 36% en India (Hakem et al., 2018), en Latinoamérica se reporta 55% a 65% en Argentina (Tajer, Ceresetto, Bottaro, Martí, & Casey, 2017), 56.6% en Uruguay (Gómez, Peixoto, & Azcúnaga, 2014); en nuestro país no se encuentran resultados que reporten el TRT de los pacientes que llevan tratamiento con warfarina, ante lo cual se plantea esta investigación para determinar cuál es la eficacia del tratamiento con warfarina en nuestro medio.

En nuestro país, si bien, se encuentran reportes de prevalencia de trombosis venosa profunda, no se encuentran estudios que analicen los resultados que se están obteniendo con el uso de la warfarina, por lo que este estudio es importante y justificable para analizar estos datos. El hospital general provincial Pablo Arturo Suarez, de acuerdo a sus registros, posee un importante número de casos de trombosis venosa profunda que se han estado manejando con anticoagulación, especialmente con warfarina, cuyos registros se encuentran en la historias clínicas y en el sistema informático de laboratorio; siendo posible el análisis retrospectivo de los mismos convirtiendo el presente trabajo de investigación en un mecanismo viable para la identificación de si es que el tiempo en rango terapéutico se encuentra a la par de los reportes

internacionales o si está por debajo de este y así poder emitir conclusiones y recomendaciones en el manejo de la warfarina.

Es así que en nuestro país no hay una estadística clara acerca de si la terapia anticoagulante, en cada paciente con trombosis venosa profunda, mantiene valores terapéuticos adecuados la mayor cantidad de tiempo posible para poder disminuir las complicaciones a largo plazo. Diversos estudios han analizado el tiempo en rango terapéutico de los pacientes que se encuentran en tratamiento anticoagulante y han tratado de asociar cual es el mejor valor para poder discriminar un adecuado tratamiento, en nuestro país no se encuentran reportes acerca de esta temática. Es necesario recopilar esta información, para lo que se realizara una recolección retrospectiva de datos, acerca de nuestra experiencia en el manejo de la anticoagulación con el fin de establecer si los controles son adecuados y sentar las bases para otras investigaciones futuras.

El objetivo general propuesto en esta investigación es evaluar el tiempo en rango terapéutico en los pacientes que reciben warfarina para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, en el Hospital General Provincial Pablo Arturo Suarez (HPAS) durante el periodo 2015 – 2019 y su asociación con la presencia de sangrado o recurrencia de la trombosis venosa profunda.

Adema al conocer que existen múltiples factores que pueden afectar el metabolismo de la warfarina y el TRT, se plantean algunos objetivos específicos como describir los niveles de rango terapéutico encontrados en el HPAS, determinar las principales complicaciones que se asocian al uso de warfarina en pacientes con TVP en el HPAS y su relación con los niveles de control del tiempo en rango terapéutico e identificar las comorbilidades asociadas a un mal control del tiempo en rango terapéutico.

Para esto, las hipótesis propuestas son:

- Los pacientes con diagnóstico de TVP que se encuentran en tratamiento con warfarina no manejan adecuados niveles de rango terapéutico.
- Los niveles de rango terapéutico de los pacientes del HPAS en tratamiento con warfarina en, se encuentran por debajo del valor (65%).
- Las complicaciones con el uso de warfarina se asocian a un valor de tiempo en rango terapéutico menor a 65%.
- El valor de TRT no depende de cuantos valores de INR se use para su cálculo.
- Los pacientes con diagnóstico de TVP en el HPAS presentan al menos una complicación relacionadas con el uso de warfarina.

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K: ANTICOAGULANTE CLASICO - WARFARINA

A principios del siglo XX se produjo el descubrimiento de un agente que provocaba hemorragias incoercibles, este agente fue aislado y bautizado como dicumarol, al continuar las investigaciones se logró identificar otra molecular que era más estable que el dicumarol y su estudio se dio a los laboratorios “Wisconsin Alumni Research Foundation” quienes llamaron a la sustancia WARFARINA, (Figura 1), la que en 1948 se patento como un potente raticida (Grand, 2018). Luego de esto se plantearon investigaciones en humanos sobre todo en el tratamiento del infarto agudo de miocardio, introduciendo su uso clínico en 1955 (Handin, 2016).

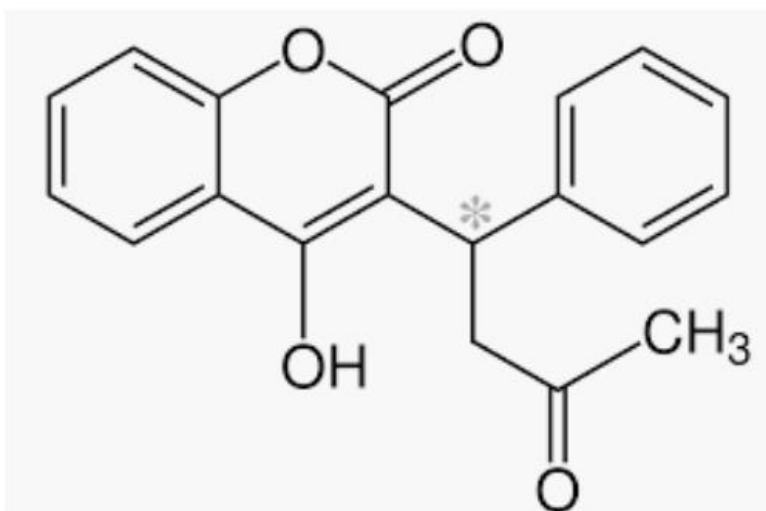


Figura 1. Estructura química de la warfarina. Tomado de Sidawy & Perler, 2018.

La warfarina, un antagonista de la vitamina K (AVK), es un AVK hidrosoluble, siendo el anticoagulante oral mayormente usado y en nuestro país el único disponible en el cuadro básico nacional de medicamentos (Ministerio de Salud Pública, 2013). Es un medicamento muy efectivo en el tratamiento y prevención del tromboembolismo arterial o venoso (Lau & Barnes, 2018; Nelson et al., 2012), tiene una ventana terapéutica muy estrecha, tiene muchas interacciones farmacológicas, dietéticas y con múltiples enfermedades, además requiere un frecuente monitoreo y reajuste de dosis (Witt, Clark, Kaatz, Schnurr, & Ansell, 2016).

La warfarina, al ser el anticoagulante oral más usado, es la droga de elección cuando se trata de realizar estudios clínicos siendo el factor de comparación por excelencia (Lau & Barnes, 2018).

2.1.1 PERFIL FARMACOCINETICO DE LA WARFARINA

La warfarina se administra vía oral, el 100% es absorbida en el tracto gastro-intestinal superior, se ingiere en forma de una mezcla racémica de 2 isómeros R y S (Con, 2014); cada uno con sus particularidades, el isómero S es tres a cinco veces más potente, posee una mayor vida media. Una vez ingerida alcanza su máxima concentración a los 90 minutos, tiene una vida media de 36 a 42 horas y cerca del 99% circula unida a la albumina lo que provoca un bajo volumen de distribución (0.14L/kg), lo que además provoca que exista una farmacocinética no-lineal y que pequeños cambios en la dosis lleven a grandes cambios en el comportamiento anticoagulante de la warfarina (Creager, 2014; Lau & Barnes, 2018). Se acumula en el hígado donde sus dos isómeros son metabolizados por vía distintas. El isómero S es metabolizado por el citocromo P450(CYP)2C9. El isómero R es metabolizado por CYP1A2 y CYP3A4 (Sconce et al., 2005).

La warfarina posee una gran cantidad de interacciones como son: genéticas (sobre todo en variaciones de las enzimas CYP2C9), medicamentosas, productos herbarios y productos nutricionales. Todas estas interacciones pueden producir fluctuaciones importantes en los valores plasmáticos de warfarina, por lo que se requiere un monitoreo constante (Sidawy & Perler, 2018). Esta medicación y sus metabolitos son primariamente excretados en la orina, la insuficiencia renal no afecta la farmacodinamia de la warfarina ya que sus metabolitos tienen poca o ningún efecto en la coagulación; sin embargo, la insuficiencia renal puede disminuir la función de la enzima CYP2C9 provocando acumulación de warfarina y potenciando su efecto (Ansell et al., 2008).

2.1.2 MECANISMO DE ACCION

La warfarina actúa como un AVK, por lo que es importante saber cuál es el rol de la vitamina k en la coagulación. A nivel hepático tiene lugar la formación de los factores procoagulantes vitamina k dependientes II, VII, IX y X además de las proteínas anticoagulantes vitamina K dependientes C, S y Z. Estos factores poseen un extremo de ácido glutámico que requiere una reacción de carboxilación (Jacobs, 2008) para modificar su estructura la cual es esencial para convertir estos factores en factores activados y permitir su unión, calcio dependiente, a las membranas de fosfolípidos con carga negativa (Teles, Fukuda, & Feder, 2012). Este proceso de carboxilación es catalizado por la vitamina K (en forma de vitamina-K-hidroquinona), es así que la vitamina K de la dieta es reducida a vitamina-K-hidroquinona por la enzima vitamina-K-reductasa, luego de que la vitamina-K-hidroquinona sirve como cofactor para el proceso de carboxilación es oxidada a vitamina-K-epóxido la que es

reducida a vitamina K por la enzima vitamina-K-epóxido-reductasa (VKOR) (Hirsh, Fuster, Ansell, & Halperin, 2003) (Figura 2).

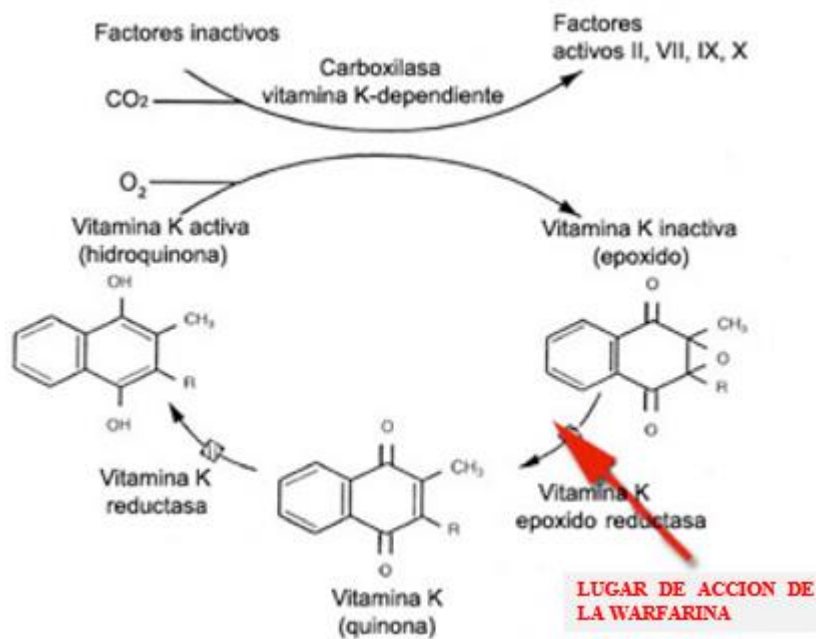


Figura 2. Ciclo de la vitamina K y su inactivación por la warfarina. Adaptado de Sidawy & Perler, 2018.

Es así que la warfarina inhibe la VKOR lo que resulta en la síntesis de factores de la coagulación vitamina K dependientes inactivos (Witt et al., 2016). La warfarina inicia su acción una vez los factores de la coagulación vitamina K dependientes activos son reemplazados por los inactivos. El efecto anticoagulante está dado principalmente por la inactivación de los factores II (vida media de 24 horas) y X (vida media de 72 horas) (Sidawy & Perler, 2018) (Tabla 1), es por esto que el inicio del tratamiento con warfarina debe ser suplementado por anticoagulantes parenterales de acción rápida como la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular o el fondaparinux.

Tabla 1. Vida media de los factores de la coagulación.

FACTOR DE LA COAGULACION	VIDA MEDIA (EN HORAS)
II (PROTROMBINA)	42 – 72
VII	4 – 6
IX	21 – 30
X	27 – 48
PROTEINA C	9
PROTEINA S	60

Adaptado de Lau & Barnes, 2018.

Además hay que mencionar que las proteínas anticoagulantes vitamina K dependientes C, S y Z poseen una vida media más corta (8 a 30 horas) por lo que en los primeras 72 horas de tratamiento con warfarina habría un desbalance con factores de la coagulación vitamina K dependientes activados circulando libremente sin la presencia de su contraparte anticoagulante (las proteínas C, S y Z) (Teles et al., 2012), produciendo así un estado de hiper-coagulabilidad en este periodo de tiempo, hasta que se estabilice y solo exista en la circulación factores pro-coagulantes y anticoagulantes inactivados por la warfarina, (Figura 3).

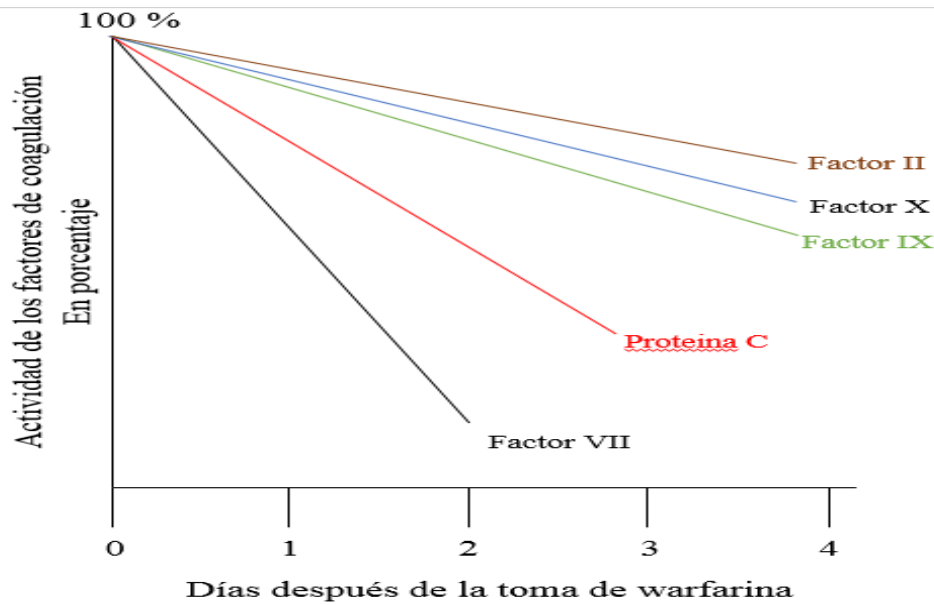


Figura 3. Efecto de la warfarina sobre los factores de la coagulación. Adaptado de Furie B. Oral anticoagulant therapy. In: Hematology: Basic Principles and Practice, 3rd ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2000. p.20

2.1.3 FARMACODINAMIA

El efecto anticoagulante de la warfarina se obtiene al reemplazar los factores procoagulantes y anticoagulantes vitamina K dependientes activados por los mismos factores, pero inactivados, lo que se manifiesta en una elevación del “International Normalized Ratio” (INR) el cual es muy sensible a la reducción del factor VII. Como se mencionó previamente en el mecanismo de acción de la warfarina hasta que exista una depleción de los factores VII y X activados además por la acción pro-trombótica al haber una pronta depleción sobre todo de la proteínas C se debe iniciar tratamiento conjuntamente con anticoagulantes parenterales durante al menos 5 días (Teles et al., 2012). Es importante mencionar que es posible que los pacientes tengan niveles terapéuticos de INR en los primeros días de tratamiento al haber una rápida depleción del factor VII activado, sobre todo por el uso de dosis altas de warfarina y dado que

este factor es el que tiene una vida media más corta y aunque aparenten estar anticoagulados aún están en riesgo de presentar propagación del trombo o recurrencia de su patología ya que los factores II y X activados aún se encuentran circulantes. Esta es la razón por la que se debe complementar el tratamiento con anticoagulantes parenterales durante al menos 5 días incluso si se han obtenido niveles terapéuticos de INR (Amaraneni, Tadi, & Rettew, 2019).

2.1.4 MANEJO DE DOSIS

Antes de iniciar la monitorización de un tratamiento con warfarina es indispensable obtener un perfil hematológico completo como punto de partida, este debe incluir (Amaraneni et al., 2019):

- Tiempo de protrombina (TP), International Normalized Ratio (INR) y Tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa).
- Hemograma completo que incluya: Hemoglobina (HB), Hematocrito (HCTO), conteo de plaquetas.
- Creatinina sérica para estimar el filtrado glomerular.
- Pruebas de función hepática para detectar alguna posible alteración en la hemostasia o metabolismo de la warfarina.
- En mujeres en edad fértil se debe realizar prueba de embarazo.

En ciertas publicaciones se ha sugerido que se realice un screening de polimorfismo genético que pueda afectar el metabolismo de la warfarina, sin embargo, existen 2 meta-análisis (Belley-Cote et al., 2015; Stergiopoulos & Brown, 2014) con alrededor de 3000 pacientes que evidenciaron que realizar estos screenings no reducen los reportes de sangrado o tromboembolismo.

El inicio de tratamiento con warfarina requiere una evaluación pre-tratamiento exhaustiva, como se mencionó en capítulos previos, la warfarina presenta una gran cantidad de interacciones y sus valores plasmáticos dependen de muchos factores propios de cada paciente (Jacobs, 2008), de igual manera se debe hacer un análisis de si existen contraindicaciones para el uso de warfarina así también de si existen factores de riesgo para sangrado mayor (Ansell et al., 2008).

De igual manera se debe recordar iniciar la terapia anticoagulante con warfarina de forma conjunta con algún anticoagulante parenteral por al menos 5 días o hasta tener al menos 2 INRs consecutivos dentro de rango terapéutico (Lau & Barnes, 2018).

2.1.4.1 DOSIS DE INICIO

Generalmente la warfarina es iniciada a dosis de 5 a 10mg, siendo las dosis subsecuentes reguladas de acuerdo a los resultados de los INRs (Nelson et al., 2012). Pacientes menores de 55 años y pacientes sin comorbilidades pueden usar de forma segura dosis altas de warfarina de 7.5 o 10mg. Por el otro lado, pacientes mayores de 75 años, con insuficiencia cardiaca, enfermedad hepática, con comorbilidades, que se encuentren tomando suplementos herbarios o que tienen factores de riesgo para sangrado deben manejar dosis bajas de hasta 5mg (Kearon et al., 2016; Lau & Barnes, 2018; Nelson et al., 2012). Dosis altas mayores a 15mg deben ser evitadas, ya que dan la falsa idea de alcanzar rápidamente INRs terapéuticos, sin embargo, exponen al paciente al riesgo de futuras sobredosis de warfarina (Witt et al., 2016, 2018).

2.1.4.2 MANTENIMIENTO DE DOSIS

La dosis para mantener en INR dentro del rango terapéutico varía de paciente a paciente, puede ser desde menos de 2mg día hasta más de 10mg día (Sidawy & Perler, 2018). Cuando el INR se encuentra fuera de rango terapéutico (2 a 3), es decir, está

por encima o por debajo del mismo requiere un reajuste de esta dosis (Lau & Barnes, 2018; Nelson et al., 2012). No existe un algoritmo o protocolos que hayan sido uniformemente aceptados para el ajuste de la warfarina, sin embargo, su uso está sugerido para mejorar el control y los resultados obtenidos con el uso de warfarina (Ansell et al., 2008; Nelson et al., 2012; Witt et al., 2018). Cuando se presenta el escenario de un INR subterapéutico, recordando que la warfarina no tiene una farmacocinética lineal, se sugiere que la dosis debe ser corregida con un incremento del 20% de la dosis semanal que recibe el paciente ya que estos pequeños cambios en su dosis van a producir grandes cambios en los valores de INR (Gage, Fihn, & White, 2000; Nelson et al., 2012; Witt et al., 2018). Otra alternativa para el manejo de la warfarina consiste en el protocolo que se usó en el estudio RE-LY (Van Spall et al., 2012), (Tabla 2), sin embargo, hay varios puntos al considerar cuando se usa este protocolo:

- No debe ser usado durante la primera semana de tratamiento.
- El cambio de INR se ve reflejado generalmente a los 3 días posteriores al cambio de dosis.

Tabla 2. Ajuste de dosis de warfarina de acuerdo a valores de INR.

AJUSTE DE DOSIS DE LA WARFARINA. BASADO EN EL ESTUDIO RE-LY	
INR	AJUSTE DE LA DOSIS TOTAL SEMANAL DE WARFARINA
≤ 1.5	Incrementar 15% de la dosis semanal
1.51 – 1.99	Incrementar 10% de la dosis semanal
2 a 3	No cambiar
3.01 – 4	Disminuir 10% de la dosis semanal
4.01 – 4.99	Suspender una dosis; reiniciar con la dosis semanal disminuida en un 10%
5 – 8.99	Suspender medicación hasta que el INR sea entre 2 y 3; reiniciar con la dosis semanal disminuida en un 15%

El objetivo es mantener un INR entre 2 a 3. Requiere que el INR se mida con un intervalo máximo de 4 semanas y mínimo de una vez a la semana. Las dosis semanales se calculan con la suma de los 7 días previos de tratamiento.

Tomado de: Van Spall et al., 2012

Además, hay otro punto que tomar en cuenta y es que, en los pacientes con una pequeña variación de su INR, lo más recomendable es mantener la dosis y repetir el INR en una semana para confirmar la alteración en el resultado. Esto se refleja en un estudio que sugiere que se puede tener un mejor control de INR si es que se realiza cambios en sus dosis cuando el INR está por debajo de 1.7 o sobre 3.3 (produce un TTR de 74% VS 68% si se realizan a un INR < 1.8 o >3.2) (Rose, Ozonoff, Berlowitz, Henault, & Hylek, 2009).

2.1.5 MONITORIZACION

El tratamiento con warfarina requiere una monitorización estricta, ya que presenta una ventana terapéutica estrecha además de que hay una gran variabilidad entre paciente y paciente (Ansell et al., 2008; Lau & Barnes, 2018; Sidawy & Perler, 2018).

2.1.5.1 MECANISMO DE MONITORIZACION

Esta monitorización se la realiza con exámenes de laboratorio sobre todo con el TP el cual es muy sensible a la reducción de los niveles de factor II (protrombina), factor VII y factor X (Lau & Barnes, 2018). Para realizar este test se utiliza la tromboplastina, que es un reactivo que contiene factor tisular, fosfolípido y calcio, se añade la tromboplastina al plasma con citrato y se determina el tiempo que se demora la formación del coagulo, sin embargo, se encontró una gran variación en la sensibilidad de este examen entre las diferentes marcas comerciales de tromboplastina usados lo que implicaba que se tomen decisiones inadecuadas en la modificación de la dosis de tratamiento (Sidawy & Perler, 2018).

A inicios de 1980, la Organización Mundial de la Salud creó un sistema para estandarizar los resultados del TP; el INR fue desarrollado para tratar de solventar los problemas que causa el cálculo del TP (Lau & Barnes, 2018). Para calcular el INR se toma el TP del paciente y es dividido para el TP normal promedio y este resultado es multiplicado por el International Sensitivity Index (ISI) (Teles et al., 2012), este ISI es propio de cada marca comercial de tromboplastina (se compara con una “referencia internacional de tromboplastina”) y se obtiene el ISI de cada reactivo de tromboplastina. Las pruebas más sensitivas de tromboplastina tienen un ISI de 1 (Creager, 2014), las que se usan mayormente en la actualidad tienen un ISI de 9.0 a 1.4. Aunque el INR ayudó a resolver esta problemática, no está exento de resultados equivocados ya que depende de que cada empresa reporte su ISI además de los equipos utilizados para realizar el test (Sidawy & Perler, 2018).

2.1.5.2 OBJETIVOS E INTERVALOS DE LA MONITORIZACION

El objetivo terapéutico del INR depende en la indicación de la anticoagulación, la terapia estándar define un INR terapéutico en 2.5 (rango de 2 a 3) el cual es apropiado para la mayoría de situaciones clínicas que requieren prevención o tratamiento de patologías tromboembólicas arteriales o venosas (Ansell et al., 2008). En el caso del tratamiento de la TVP, diversos estudios clínicos han demostrado que cuando hay un INR entre 1.5 a 1.9 hay una alta tasa de recurrencia y de sangrado intracraneal cuando hay un INR mayor a 4.5 (Nelson et al., 2012), por lo que sugiere que el objetivo debe ser entre 2 a 3 (Kearon et al., 2016).

Después de iniciada la terapia con warfarina los controles de INR deben realizarse al menos cada 2 a 3 días durante la primera semana de tratamiento; una vez que se logra una adecuada respuesta al tratamiento con INRs terapéuticos (INRs dentro de rangos terapéuticos al menos por 2 semanas), el control se puede efectuar una vez a la semana por 2 semanas, luego cada 2 semanas y eventualmente una vez al mes (Amaraneni et al., 2019). Además se ha propuesto que el control, en pacientes con INRs estables, hasta una vez cada 12 semanas (Nelson et al., 2012; Witt et al., 2018)

En cada cita de control se debe averiguar al paciente acerca de cualquier factor que pueda influenciar en el resultado del INR (estado general, uso de medicación concomitante, adherencia al tratamiento, cambio en hábitos alimenticios, presencia de hemorragia o trombosis) (Amaraneni et al., 2019).

2.1.6 EDUCACION AL PACIENTE

Uno de los principales pilares para llevar un adecuado control de la anticoagulación es la educación al paciente, se ha demostrado que si el paciente es capaz de entender su enfermedad y la necesidad de la anticoagulación además de tomar la

anticoagulación de una manera responsable para adherirse al plan de tratamiento y seguir las prescripciones médicas, se obtienen mejores resultados en el control de su INRs y mejores resultados terapéuticos (Gage et al., 2000; Metlay et al., 2008; Phillips & Ansell, 2008). Estas indicaciones van dirigidas sobre todo a la importancia de un seguimiento por tanto a los controles médicos, importancia de tomar la medicación y entender las interacciones médico-dietéticas que puede tener la warfarina; además de saber cómo manejar algún efecto adverso potencial (Lau & Barnes, 2018). Esta educación al paciente debe ser dada por su médico en una entrevista, en forma oral y escrita, utilizando un lenguaje claro y entendible para el paciente y de ser posible acompañarse de apoyo audio-visual y reforzarse en cada cita médica (Hospital Accreditation Program, 2019; Lau & Barnes, 2018; Sidawy & Perler, 2018).

2.1.7 EFECTOS SECUNDARIOS

2.1.7.1 SANGRADO

La warfarina comparte el efecto adverso en común de todos los anticoagulantes, el sangrado (Lau & Barnes, 2018; Nelson et al., 2012; Sidawy & Perler, 2018; Witt et al., 2018). El sangrado asociado a la warfarina se presenta durante las primeras semanas de tratamiento y va del 1% al 10% anual, siendo el más común el sangrado gastrointestinal (Lau & Barnes, 2018) y el sangrado intracraneal el que presenta una más alta tasa de morbi-mortalidad (Sidawy & Perler, 2018). La mayoría de episodios de sangrado se presentan cuando se encuentran valores de INR que exceden el rango terapéutico, estos episodios puede ser leves como epistaxis y hematuria o graves como sangrado intracraneal, retroperitoneal o gastrointestinal (Nelson et al., 2012). No existe una definición clara de los diferentes tipos de sangrado que exprese

características propias de cada uno, los diferentes ensayos clínicos han utilizado diferentes conceptos y clasificación de sangrado (Piran & Schulman, 2019).

Tabla 3. Clasificación del sangrado asociado a uso de anticoagulantes.

CLASF. SANGRADO NO QUIRURGICO	ESTUDIOS CLINICOS			
	ISTH	TIMI	GUSTO	BARC
Sangrado Mayor	Sangrado fatal y/o Sintomático que afecta a órgano crítico Caída de Hb > de 2pts Transfusión de 2 o más unidades de sangre	Sangrado fatal Intracraneal Sangrado con caída de Hb > 5pts o de Hcto > 15%	Sangrado intracraneal o con compromiso hemodinámico y que requiere intervención	Tipo 5a: Sangrado fatal probable. Tipo 5b: Sangrado fatal confirmado. Tipo 4: Relacionado a BAC. Tipo 3a: Sangrado activo más caída de Hb 3-5 pts o cualquier transfusión. Tipo 3b: Sangrado activo más caída de Hb más de 5 pts o taponamiento cardiaco o que requiere cirugía o vasopresores. Tipo 3c: Sangrado intracraneal o intraocular que compromete la visión
	Sangrado clínicamente relevante no mayor	Menor: Sangrado más caída de Hb 3-5 pts o caída de Hcto más de 10% Sin evidencia de sangrado, pero con caída de Hb > 4pts o Hcto >12%	Moderado: Requiere transfusión sanguínea, pero sin compromiso hemodinámico	Tipo 2: Cualquier signo de hemorragia que: 1. Requiere intervención médica no quirúrgica 2. Requiere hospitalización o transferencia 3. Evaluación temprana
Mínimo	No definido	Sangrado activo que requiere intervención u hospitalización Sangrado que no presenta los criterios mencionados	Leve: Sangrado que no cumple los criterios para ser catalogado como severo o moderado	Tipo 1: Sangrado que no provoca que el paciente acuda a emergencia o busque atención médica

BARC, Bleeding Academic Research Consortium; BAC, bypass arteria coronaria; GUSTO, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries; ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; TIMI, Thrombolysis in Myocardial Infarction.

Modificado de Piran & Schulman, 2019

Como vemos en la Tabla 3. Las definiciones de los tipos de sangrado son muchas, siendo las definiciones de sangrado mayor y clínicamente relevante no mayor o menor las que usaremos en esta investigación con los criterios expresados en el estudio BARC.

La mejor medida para la prevención del sangrado es mantener el INR dentro de su rango terapéutico (Sidawy & Perler, 2018).

Dado que esta complicación puede ser fatal, se han creado herramientas que ayudan a estimar el riesgo de sangrado de cada paciente (RIETE, HAS-BLED, etc.) y ver si es tributario de una terapia anticoagulante con warfarina o se deben buscar alternativas, sin embargo, siempre el resultado de estas herramientas se debe colocar en contexto del paciente y no ser la única razón por la que se debe contraindicar el uso de warfarina (Lau & Barnes, 2018).

Una vez que se ha reconocido un sangrado debido al uso de warfarina, la primera medida es suspender la medicación (Witt et al., 2018) e instaurar el uso de medidas farmacológicas como la administración de vitamina K, uso de plasma fresco congelado o de concentrados de factores de la coagulación (Sidawy & Perler, 2018), (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones para manejo de sangrado asociado con uso de warfarina.

SITUACION CLINICA	GUIA SAH 2018 (Witt et al., 2018)	GUIA CHEST 2012 (Nelson et al., 2012)
Sangrado que pone en peligro la vida.	- Suspender warfarina. - Vitamina K intravenosa	- Suspender warfarina. - Vitamina K intravenosa
Cualquier valor de INR	- 4 concentrados de complejos de protrombina.	- 4 concentrados de complejos de protrombina.
INR > 10	Sin recomendaciones	- Vitamina K oral
No sangrado		- Suspender warfarina
INR > 4.5 a 10	- Suspender warfarina	- Suspender warfarina
No sangrado	- No administrar Vitamina K	- Vitamina K es opcional

Tomado de Witt et al., 2018; Nelson et al., 2012

Una vez superado el episodio de sangrado se deben controlar los factores de riesgo asociados que posiblemente lo desencadenaron y procurar reinstaurar la anticoagulación lo más pronto posible, ya que el beneficio de prevenir un nuevo episodio trombo-embólico supera en mucho el riesgo de un nuevo episodio de sangrado. Esta reinstauración del tratamiento con warfarina se debe realizar con una valoración exhaustiva del paciente, incluyendo la causa el tipo y la causa del sangrado además de cuál es la causa por la que se encuentra en tratamiento con warfarina. Con estos datos se puede evaluar en que tiempo se puede reinstaurar la anticoagulación, dato que no es del todo claro, ya que depende de las circunstancias mencionadas previamente, sin embargo, cuando se habla de sangrado gastrointestinal, se sugiere una espera de 15 días para reiniciar el tratamiento siempre acompañando el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (Witt, 2016); mientras que cuando se habla de sangrado intracraneal el tiempo en el cual se debe reiniciar la anticoagulación es menos claro con rangos desde 72 horas hasta 30 semanas (Lau & Barnes, 2018; Witt, 2016).

2.1.7.2 NECROSIS CUTANEA

La necrosis cutánea inducida por warfarina, es extremadamente rara, se presenta en 0.01% al 0.1% de los pacientes que reciben warfarina y de acuerdo a la literatura se han reportado cerca de 200 casos hasta la fecha (Vu & Gooderham, 2017). Se presentan como lesiones cutáneas violáceas o como rash maculo-papular, afectando áreas como tórax, abdomen, pelvis o muslos; su inicio se presenta dentro de los 3 a 8 días de haber iniciado el tratamiento con warfarina, sin embargo, hay reportes de que se puede presentar dentro de las primeras horas o luego de meses de iniciado el tratamiento (Vu & Gooderham, 2017). Las lesiones progresan a áreas de necrosis

central con síntomas acompañantes como dolor, parestesias o sensación de opresión en estas áreas, la evolución final es la necrosis de estas lesiones como resultado de la trombosis de la microvasculatura de la grasa subcutánea (Lau & Barnes, 2018), que pueden complicarse con infección, sepsis y muerte (Vu & Gooderham, 2017). La fisiopatología no está bien esclarecida, esta complicación se ha descrito más en pacientes con deficiencias de proteína C o S (Sidawy & Perler, 2018); el inicio del tratamiento con warfarina produce una disminución en los niveles plasmáticos de proteína C o S, recordando que la vida media del FVII y proteína C son 5 y 8 horas respectivamente mientras que de los factores II, IX, X y la proteína S son de 24 a 72 horas. Es así que la warfarina produce un desbalance entre los factores de la coagulación vitamina K dependientes precipitando la trombosis y provocando las lesiones (Vu & Gooderham, 2017); los factores que más se han asociado son (Lau & Barnes, 2018; Sahu & Varma, 2016; Vu & Gooderham, 2017): una dosis de carga alta de warfarina, sexo femenino, obesidad y pacientes con trombofilias (deficiencia de proteína C o S, lupus, deficiencia de factor V). El tratamiento consiste en la suspensión de la warfarina y revertir en caso de ser necesario, además de iniciar un tratamiento anticoagulante alternativo; así mismo en caso de ser necesario se recomienda la resección del tejido necrótico además de injertos de piel (Sidawy & Perler, 2018).

2.1.7.3 SINDROME DE DEDO AZUL

Esta complicación es muy rara, típicamente se presenta hasta los 2 meses de haber iniciado el tratamiento con warfarina, se caracteriza por presentarse una coloración violácea en el o los dedos de los pies (Lau & Barnes, 2018) aunque también se describe en palmas y dedos de la mano (Vu & Gooderham, 2017), acompañado de dolor y frialdad, la fisiopatología se describe por una embolización de cristales de colesterol

provocada por la warfarina lo que lleva a una isquemia arterial (Vu & Gooderham, 2017). Los factores asociados a esta complicación son (Lau & Barnes, 2018; Vu & Gooderham, 2017): sexo masculino, edad avanzada, pacientes con aterosclerosis con anticoagulación extendida. El tratamiento consiste en la suspensión de la warfarina e iniciar algún tratamiento anticoagulante alternativo (Lau & Barnes, 2018; Vu & Gooderham, 2017), la mejoría puede ser vista hasta 7 semanas después de instauradas estas medidas (Vu & Gooderham, 2017).

2.1.7.4 OTROS EFECTOS ADVERSOS

Otros efectos adversos reportados incluyen alopecia (Watras, Patel, & Arya, 2016), calcifilaxis (Weijts et al., 2011) y reacciones de hipersensibilidad (Lau & Barnes, 2018). Si bien ninguna de estas complicaciones se presenta en todos los casos, lo que si se debe mencionar es que en casos de pacientes con insuficiencia renal crónica se debe pensar en usar alguna alternativa en el tratamiento anticoagulante para evitar hacer sinergismo con la calcifilaxis que de por sí ya presentan estos pacientes (Lau & Barnes, 2018).

2.2 TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO

2.2.1 DEFINICION

El tiempo en rango terapéutico (TRT) se define como una medición estándar para el control de la warfarina que incorpora la frecuencia de medición del INR así como los valores de los mismos para obtener el porcentaje del tiempo durante el cual se encuentra en rango terapéutico el INR de cada paciente (McAlister, Wiebe, & Hemmelgarn, 2018; J. Reiffel, 2017).

2.2.2 CALCULO DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO

El cálculo del TRT se hace con los valores de INR a lo largo del tiempo, sin embargo, hay algunas consideraciones previas antes de realizar el mismo. La situación ideal para el cálculo del TRT es con una medición diaria del INR, lo cual es muy complicado sobre todo en nuestro medio, donde se realizan mediciones semanales, quincenales o mensuales, por lo que el resultado varía de acuerdo al lugar donde se realizó el ensayo clínico (J. A. Reiffel, 2017), esto es sobre todo evidente en los resultados de los estudios multicéntricos, ARISTOTLE (Granger et al., 2011), ENGAGE AF (Giugliano et al., 2013), RE-LY (Connolly et al., 2009) y ROCKET AF (Patel et al., 2011), donde la medición del INR varía de acuerdo al país donde se realizaron los mismos. Además hay que recordar que los primeros valores de INR rara vez se encuentran dentro del rango terapéutico porque se encuentran sobre o por debajo del rango terapéutico y por ultimo cuando se realiza el cálculo del TRT hay que evaluar situaciones especiales donde se requirió de una suspensión momentánea de la warfarina como por ejemplo por alguna cirugía (J. Reiffel, 2017).

El TRT se puede calcular principalmente de tres formas (Kaatz, 2008; J. Reiffel, 2017; Rosendaal et al., 1993; Schmitt, Speckman, & Ansell, 2003).

El primer método consiste en sencillamente en realizar una fracción donde el numerador son la cantidad de INRs dentro del rango terapéutico y el denominador es la cantidad total de INRs para obtener el TRT del paciente.

La segunda manera de calcular el TRT consiste en el análisis transversal de los valores de INR de un grupo de pacientes la cual consiste en realizar un corte transversal de un grupo determinado de pacientes y dividir el número de INRs dentro del rango terapéutico para el número total de INRs lo que nos da como resultado el porcentaje

del TRT de la población en estudio, sin embargo, tiene baja exactitud debido a que hay una gran variación en los INRs en estudio.

La tercera opción es la propuesta por Rosendaal (Rosendaal et al., 1993) la cual usa una interposición lineal y requiere un cálculo estadístico complejo, utiliza una interpolación lineal para asignar el valor de INR a cada día entre dos valores observados de INR. No se interpolan los periodos de más de 56 días. Tras la interpolación, se calcula el porcentaje de tiempo con INR 2-3 (Cinza-Sanjurjo, Rey-Aldana, Gestal-Pereira, & Calvo-Gómez, 2015). Este método de Rosendaal ha sido modificado, excluyendo los primeros valores de INR (primera semana de tratamiento) y los valores de INR obtenidos durante interrupciones del tratamiento que no representan periodos estables en la administración de warfarina, esto sobre todo fue usado en los estudios ARISTOTLE y RE-LY.

Además, el método Rosendaal es el más usado en los diversos estudios clínicos de anticoagulación en donde se quiere saber si los pacientes están llevando una adecuada terapia anticoagulante con warfarina, como se menciona en una revisión sistemática y meta-análisis donde se analizaron 50 estudios y el 50% de estos utilizo el método Rosendaal para el reporte del TRT mientras que el 20% se usaron los otros métodos para el cálculo del TRT y un 30% no reporto el método utilizado. (Erkens, ten Cate, Büller, & Prins, 2012a). Por lo que al analizar varios métodos de cálculo del TRT se sugiere que el mejor método es la interposición lineal de Rosendaal (Erkens et al., 2012a; Hutten et al., 1999).

2.2.2.1 CALCULO DE TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO POR METODO ROSENDAAL

Como se explicó anteriormente el método de Rosendaal es el más recomendable para el cálculo del tiempo en rango terapéutico.

La descripción de este cálculo sería que es calculado con la frecuencia de las mediciones de INR y el valor actual de INR, asumiendo que los cambios entre dos INRs consecutivos son lineales en el tiempo.

Así, por ejemplo, un paciente tiene un INR de 2.4 el cual fue medido el 1ro de enero, luego se realiza otro INR el 17 de enero con un INR de 3.2. Entonces se asume que el paciente fue de un INR de 2.4 a 3.2 en un periodo de 16 días. Con estos datos realizamos el cálculo, (Figura 4):

- Calculamos el valor de su INR que estuvo dentro del rango terapéutico en el periodo de tiempo, es decir, un incremento de INR de 2.4 a 3.2 involucra que incremento en 0.8 puntos en su INR y luego determinamos cuanto de este valor estuvo dentro del rango terapéutico (2 a 3), es decir, que si el INR de 2.4 subió a 3 tuvo un incremento de 0.6 puntos para estar dentro del rango terapéutico y los otros 0.2 puntos de INR estuvieron fuera de rango terapéutico.
- Calculamos el porcentaje que representa el INR dentro de rango terapéutico, incremento su INR en 0.8 puntos, pero solo 0.6 estuvo dentro de rango terapéutico, por lo que, dividimos 0.6 para 0.8 y nos da un resultado de 75%.
- Calculamos el número de días que el paciente ha estado dentro del rango terapéutico, desde su última visita. Entonces el periodo es de 16 días, con 75% de su INR dentro del rango terapéutico, calculamos de esos 16 días cuantos corresponden al 75% del tiempo en rango terapéutico, siendo el resultado 12 días.

- Este cálculo se aplica para cada registro de INR, obteniéndose de forma sucesiva los valores de: 1) número de días en rango terapéutico y 2) el número total de días de monitorización.

- Por último con estos datos aplicamos la fórmula base para la obtención del tiempo en rango terapéutico por método Rosendaal, que es (SIDDQUI, DEREMER, WALLER, & GUJRAL, 2018):

Número de días en rango terapéutico / días totales de monitorización.

Aplicada esta fórmula obtenemos el tiempo en rango terapéutico expresada en porcentaje.

Fecha	INR	Periodo en días desde último INR	Diferencia en puntos entre INRs	Puntos de INR sobre el rango	Puntos de INR en rango	Puntos de INR debajo del rango	Días dentro de rango-desde último control	Porcentaje de días dentro de rango-desde último control		
30/05/2006	2,3									
06/06/2006	3,3	7	1	0,3	0,7	0	4,9	70%		
13/06/2006	2,5	7	-0,8	0,3	0,5	0	4,4	63%		
20/06/2006	1,8	7	-0,7	0	0,5	0,2	5,0	71%	Metodo Rosendaal	
27/06/2006	2,1	7	0,3	0	0,1	0,2	2,3	33%	Días dentro de rango	48,0
04/07/2006	1,5	7	-0,6	0	0,1	0,5	1,2	17%	Días totales de monitorización	112,0
11/07/2006	1,5	7	0	0	0	0	0,0	0%	% Tiempo en rango terapeutico	42,9%
18/07/2006	1,8	7	0,3	0	0	0,3	0,0	0%		
25/07/2006	3,9	7	2,1	0,9	1	0,2	3,3	48%		
01/08/2006	3,7	7	-0,2	0,2	0	0	0,0	0%		
08/08/2006	3,5	7	-0,2	0,2	0	0	0,0	0%		
15/08/2006	1,7	7	-1,8	0,5	1	0,3	3,9	56%		
22/08/2006	2,4	7	0,7	0	0,4	0,3	4,0	57%		
29/08/2006	2,5	7	0,1	0	0,1	0	7,0	100%		
05/09/2006	3,2	7	0,7	0,2	0,5	0	5,0	71%		
12/09/2006	3	7	-0,2	0,2	0	0	0,0	0%		
19/09/2006	2,3	7	-0,7	0	0,7	0	7,0	100%		

Figura 4. Ejemplo de valores de INR y cálculo de TRT con el método Rosendaal.

Elaboración: Nilson Salinas.

Este cálculo del tiempo en rango terapéutico por método Rosendaal requiere realizar unas acotaciones puntuales:

- Los valores de INR que se toman en cuenta para el cálculo del TRT por método Rosendaal, deben ser aquellos que se obtienen una vez suspendida la heparina (Erkens, ten Cate, Büller, & Prins, 2012b). Cabe mencionar que existe la recomendación en las guías NICE (National Clinical Guideline Centre (UK), 2014), en donde indican que se debe usar los valores de INR a partir de la 6 semana de tratamiento, recomendación que es hecha sin nivel de evidencia y en base a la recomendación del grupo médico que desarrollo la guía. Mientras que la recomendación hecha previamente, de usar todos los INR exceptuando solo los que se obtengan mientras el paciente reciba warfarina es en base a la revisión sistemática y meta-análisis de erkens et al (Erkens et al., 2012b).

- No se encuentra evidencia que indique cuantos son los valores mínimos para calcular el TRT por método de Rosendaal, sin embargo, a más valores para el cálculo más fiable va a ser el resultado, lo que la evidencia sugiere es que se utilice un lapso de mínimo de tiempo de 6 meses durante el cual el paciente haya recibido tratamiento con warfarina (National Clinical Guideline Centre (UK), 2014).

2.2.3 VALORES DE NORMALIDAD

La mayoría de estudios clínicos publicados que analizan el TRT son enfocados en el tratamiento de la fibrilación auricular no valvular, comparando la warfarina versus los anticoagulantes orales directos. Es del análisis de estos datos de donde se han obtenido la mayoría de conclusiones en el manejo de la warfarina. Diversos ensayos clínicos han sugerido que un TRT de al menos 2/3 de los controles refleja un “buen control del INR”, por lo que se plantea un corte de entre 63% al 65% (Go et al., 2003; McAlister

et al., 2018). Esto también se evidencia en el “Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE-W)” en donde se demuestra que los pacientes que recibieron tratamiento con warfarina y que presentaron menos del 65% de sus INRs dentro de rango terapéutico, tuvieron más eventos embólicos y hemorrágicos que los que recibieron solo terapia antiagregante (Connolly et al., 2008).

2.2.4 IMPORTANCIA DEL TIEMPO EN RANGO TERAPEUTICO

El TRT ha sido considerado como la principal herramienta para el reporte de la calidad de la anticoagulación (Kaatz, 2008), además ha sido usado en los diversos ensayos clínicos (ARISTOTLE, ENGAGE AF, RE-LY y ROCKET AF) donde se compara warfarina versus otros anticoagulantes (J. Reiffel, 2017).

Así mismo la relación entre el TRT y diversos efectos adversos ha sido estudiado en múltiples estudios clínicos, los cuales evidencian que un TRT con valores infra óptimos es asociado con complicaciones hemorrágicas o trombo-embolicas (Ansell et al., 2008), estos análisis han sido desarrollados en múltiples condiciones clínicas, demográficas, usando diferentes métodos de monitorización y todos los ensayos conducen a que: 1) concluir que un TRT fuera de rango es indicativo de mayores complicaciones en el paciente que recibe anticoagulación y 2) se debe utilizar el TRT en diferentes estudios clínicos para control de la warfarina.

Por lo que el TRT se considera la mejor vía para medir la efectividad de la anticoagulación con warfarina a lo largo del tiempo, ya que se ha evidenciado una fuerte correlación entre el resultado del TRT y la presencia o no de complicaciones como hemorragia o trombosis durante el tratamiento (Ansell et al., 2008), con estos antecedentes podemos decir que es realmente útil para medir la calidad de la anticoagulación además de proporcionar un estándar de comparación con respecto a

otros estudios clínicos (Erkens et al., 2012a; Phillips & Ansell, 2008). Diversos estudios han encontrado diferentes porcentajes como puntos de referencia para la evaluación del TRT, 77% en Suecia y 64% en EEUU (Singer et al., 2013; Wallentin et al., 2010), además de 49% a 36% en India (Hakem et al., 2018), en Latinoamérica se reporta 55% a 65% en Argentina (Tajer et al., 2017), 56.6% en Uruguay (Gómez et al., 2014); en nuestro país no se encuentran resultados que reporten el TRT de los pacientes que llevan tratamiento con warfarina, ante lo cual se plantea esta investigación para determinar cuál es la eficacia del tratamiento con warfarina en nuestro medio y en base a la bibliografía reportada previamente se toma como punto de corte el valor del tiempo en rango terapéutico de 65% para así buscar asociación entre complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

2.3 MANEJO CON WARFARINA DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

2.3.1 GENERALIDADES

La trombosis venosa profunda (TVP), obstrucción de una vena profunda por un trombo, puede ocurrir tanto en venas profundas de la pelvis como de las extremidades superiores o inferiores y este trombo puede desplazarse hacia los pulmones, obstruyendo una arteria pulmonar, provocando una embolia pulmonar (EP), ambas entidades se conocen como enfermedad tromboembólica venosa (ETE) (Creager, 2014). La ETE es la tercera causa de muerte en EEUU cuya incidencia aumenta con la edad hasta 5 casos por cada 1000 personas a los 80 años, afectando por igual a hombres y mujeres (Creager, 2014). Alrededor de 1/3 de los pacientes con ETE debutan como una EP los restantes 2/3 se presentan como una TVP, el 50% de los pacientes con un primer episodio de ETE se catalogan como origen no conocido o

idiopático, el otro 50% se debe a un factor conocido como la cirugía o la inmovilización. La EP ocasiona alrededor de 100000 muertes al año en EEUU (Creager, 2014). No existen datos que permitan tener un estimado real de la prevalencia de esta patología en nuestro país, en un estudio realizado en Hospital Carlos Andrade Marín se encontró 82 casos de TVP en un año (Morales, 2016), mientras que datos del INEC indican que en el año 2017 se registraron alrededor de 1194 casos de TVP (INEC, 2017).

El diagnóstico de la TVP se basa, como todo diagnóstico en medicina, en una adecuada historia clínica con el fin de identificar factores de riesgo que predispongan al paciente a presentar TVP y poder catalogar al paciente como de alto o bajo riesgo para presentar TVP (Sidawy & Perler, 2018). Entre los principales factores de riesgo tenemos a cualquier trastorno de la coagulación que predisponga al paciente a una trombofilia, también están los factores de riesgo adquiridos como son: edad, neoplasias, inmovilidad, antecedente de cirugía o trauma, uso de hormonas, embarazo, obesidad y algún antecedente de TVP o ETEV. Al analizar los antecedentes del paciente, la presencia o no de los factores de riesgo y la clínica se puede aplicar un cálculo del score de Wells para TVP (Wang et al., 2016), (Tabla 5).

Tabla 5. Escala de Wells para diagnóstico de TVP.

PARAMETRO CLINICO	PUNTAJE
Cáncer activo	1
Parálisis o inmovilización del miembro inferior	1
Reposo en cama > a 3 días o cirugía mayor en el último mes	1
Dolor en el trayecto del sistema venoso profundo	1
Aumento de > de 3cm en la pantorrilla de la extremidad afectada	1
Edema con fovea	1
Circulación venosa colateral superficial	1
Dg alternativo tan probable o más de TVP	- 2
3 PUNTOS – RIESGO ALTO DE TVP	
1 a 2 PUNTOS - RIESGO MODERADO DE TVP	
0 PUNTOS – RIESGO BAJO DE TVP	

Adaptado de Sidawy & Perler, 2018

Aplicada la escala de Wells se puede dividir al paciente en riesgo bajo o alto para TVP, con lo que se sigue el algoritmo diagnóstico de TVP, donde se busca identificar si el paciente requiere realizar examen de laboratorio como el dímero-d o si requiere realizar ecografía, con esto se busca confirmar o descartar una TVP e instaurar o no las pautas de tratamiento (Creager, 2014; Nelson et al., 2012; Sidawy & Perler, 2018), (Figura 5).

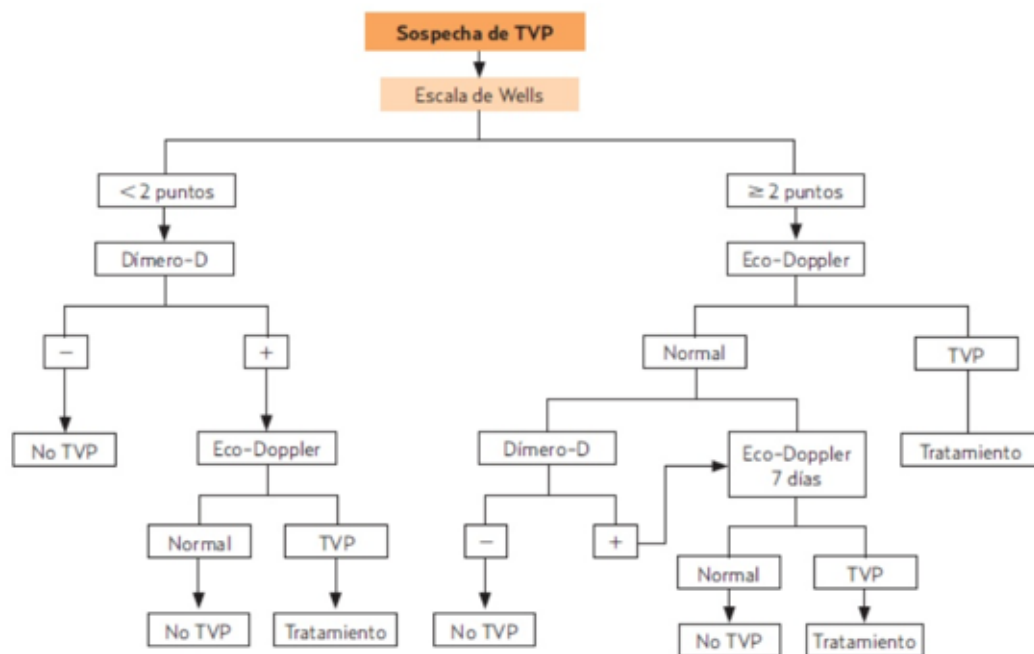


Figura 5. Algoritmo diagnóstico para TVP. Adaptado de (Creager, 2014)

La mayoría de los pacientes pueden realizar su tratamiento de manera ambulatoria, sin embargo, los pacientes que requieren tratamiento hospitalario se pueden caracterizar por (Sidawy & Perler, 2018):

- Sangrado activo
- Alto riesgo de sangrado
- Sintomatología severa causada por la TVP

- TVP proximal
- Trombocitopenia
- Pruebas hepáticas alteradas
- Falla renal aguda o crónica reagudizada
- Falla en la adherencia al tratamiento
- Pacientes sin soporte familiar para el tratamiento

2.3.1.1 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

La trombosis venosa profunda requiere de un tratamiento específico, la anticoagulación, que es la piedra angular en el tratamiento (Wilbur & Shian, 2017), que tiene por objetivos a corto plazo (reducción inmediata de la morbi-mortalidad) y evitar complicaciones a largo plazo (recurrencia y reducción del síndrome post-trombótico) (Ansell et al., 2008), este tratamiento se enfoca en estabilizar el trombo, prevenir su embolización, extensión y permitir al sistema fibrinolítico disolver este trombo (Sidawy & Perler, 2018). Se encuentra indicada como acción de primera línea para las diferentes localizaciones de TVP (femoro-poplítea o femoro-iliaca) (Sidawy & Perler, 2018).

La TVP distal (por debajo de la vena poplítea) es una localización que no se ajusta al tratamiento estándar, ya que la pregunta en discusión es tratarla o no tratarla como una TVP proximal (Lau & Barnes, 2018). Es así que hay reportes que indican que cerca del 85% se resuelven de manera espontánea y que los pacientes no se benefician de tratamiento e incrementan el riesgo de sangrado (De Martino et al., 2012). Por lo que se sugiere que los pacientes que presenten TVP distal deben ser evaluados en el grado de su sintomatología y en las características que presente el trombo con el riesgo de propagación que presente; y de acuerdo a esto tomar la decisión de si instaurar o no el

inicio de tratamiento. Si el paciente no tiene sintomatología severa y no presenta factores de riesgo para la propagación del trombo se puede optar por un esquema de vigilancia con ecografía seriada cada semana por 2 semanas y si el trombo se ha extendido decidir el inicio de la anticoagulación. Pero si el paciente presenta sintomatología severa y presenta factores de riesgo se sugiere instaurar tratamiento anticoagulante como si se tratara de TVP proximal (sobre la rodilla – desde la vena poplítea hasta la vena iliaca externa) (Nelson et al., 2012), (Tabla 6).

Tabla 6. Factores que favorecen la anticoagulación o la observación en la TVP distal.

FACTORES QUE FAVORECEN LA ANTICOAGULACION	FACTORES QUE FAVORECEN LA OBSERVACION POR 2 SEMANAS
Dímero-D positivo	Trombo confinado a venas soleares o gastrocnémicas
Trombo mayor a 5 cm de longitud	Alto riesgo de sangrado
Trombos en múltiples venas	Síntomas leves
Trombo con más de 7mm de diámetro	
Trombo en localización proximal a sistema venoso profundo	
Cáncer	
Antecedente de ETEV	
Paciente hospitalizado	
Síntomas severos	

Adaptado de (Lau & Barnes, 2018)

La anticoagulación parenteral es la que se debe instaurar de forma inmediata, heparina no fraccionada (HNF), heparina de bajo peso molecular (HBPM), fondoparinax o se puede optar por los anticoagulantes orales directos (Sidawy & Perler, 2018). Esto debe ser seguido, en el caso de elegir los anticoagulantes antagonistas de la vitamina K, del inicio de la terapia con anticoagulación a base de estos como la warfarina, siempre con una terapia puente de 5 días con enoxaparina (Creager, 2014). Este tratamiento debe mantenerse al menos por tres meses, luego de lo cual el paciente debe ser reevaluado, se debe buscar la causa de la TVP, en caso de que se identifique una causa la cual ya

no se encuentre en el paciente el tratamiento anticoagulante debe detenerse, si la causa es identificada pero se mantiene en el paciente la anticoagulación debe mantenerse mientras el paciente presenta el factor que le causó la TVP y en caso de que no se ha logrado identificar la causa de la TVP el tratamiento anticoagulante debe mantenerse al menos por 3 meses más donde el paciente debe ser reevaluado y decidir si es candidato a anticoagulación permanente (Nelson et al., 2012).

Las otras estrategias de tratamiento son las no farmacológicas que incluyen (Sidawy & Perler, 2018):

- Elastocompresión
- Elevación de la extremidad
- Deambulacion temprana

2.3.2 ANTICOAGULACION EN TVP

Como se mencionó previamente la anticoagulación es la piedra angular en el tratamiento de la TVP, el cual debe ser iniciado de forma inmediata. Esta puede ser instaurada en tres fases: aguda, largo plazo y extendida (Lau & Barnes, 2018), (Figura 6).

La fase aguda (primeros 5 a 10 días) requiere anticoagulación de rápido efecto para detener el proceso trombótico, los agentes más utilizados son los anticoagulantes parenterales y recientemente el rivaroxaban y el apixaban.

La fase a largo plazo (primeros 3 meses) se enfoca en mantener la anticoagulación para evitar la recurrencia, el anticoagulante más usado es la warfarina además de la reciente introducción de dabigatran, rivaroxaban, apixaban y el edoxaban.

La fase extendida busca evitar la recurrencia de la TVP o ETEV, esta fase inicia 3 meses luego del diagnóstico y se mantiene por tiempo indefinido, se recomienda usar

el mismo tratamiento instaurado en los 3 primeros meses (Kearon et al., 2016; Nelson et al., 2012; Witt et al., 2018).

Una consideración especial son los pacientes con falla renal (clearance de creatinina < 30ml/min) quienes deben recibir un 50% de la dosis de anticoagulante parenteral o heparina no fraccionada así también los pacientes con un índice de masa corporal > a 40 o con un peso menor a 50 kg quienes se beneficiarían del uso de heparina no fraccionada (Kearon et al., 2016; Nelson et al., 2012).

ETAPA DEL TRATAMIENTO		FASE EXTENDIDA
FASE AGUDA	FASE A LARGO PLAZO	
7 A 21 DIAS	PRIMEROS 3 MESES	MAS DE 3 MESES
TRATAMIENTO CON 2 FARMACOS (TERAPIA PUENTE)		
HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR		WARFARINA, DABIGATRAN O EDOXABAN
TRATAMIENTO CON 1 FARMACO		
RIVAROXABAN 15mg BID POR 3 SEMANAS		- LUEGO 20mg CADA DIA
APIXABAN 10mg BID POR 7 DIAS		- LUEGO 5mg BID

Figura 6. Estrategias de tratamiento anticoagulante en TVP. Adaptado de (Lau & Barnes, 2018)

2.3.2.1 ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K

Los antagonistas de la vitamina K, cuyo máximo representante es la warfarina, han sido las principales herramientas farmacológicas para el tratamiento de TVP.

Desde que en el año de 1954 se aprobó el uso de la warfarina en humanos (Sidawy & Perler, 2018), se ha convertido en el fármaco más utilizado en el tratamiento de múltiples patologías entre ellas la TVP y por mucho tiempo era la única alternativa de tratamiento además de haber sido el único anticoagulante oral aprobado para su uso

(Lau & Barnes, 2018); hasta que ahora contamos con los anticoagulantes directos, quienes para probar su eficacia, efectividad y seguridad fueron comparados en diferentes estudios clínicos frente a la warfarina, llegando demostrar su no inferioridad (Connolly et al., 2009; Giugliano et al., 2013; Granger et al., 2011; Kearon et al., 2016; Patel et al., 2011; Wallentin et al., 2010).

El mecanismo de acción de la warfarina ya ha sido descrito en capítulos anteriores, así como su mecanismo de dosificación y monitorización. Recordando que la dosis usual de inicio suele ser 5mg cada día y que debe ser iniciada tan pronto como se establezca el diagnóstico de TVP y siempre acompañada de su tratamiento anticoagulante parenteral (terapia puente) por al menos 5 días o hasta tener INRs dentro de rango terapéutico, es decir, entre 2 y 3; además tener en cuenta que si se tiene un INR mayor a 3 hay que reducir la dosis semanal de warfarina o discontinuar la misma para evitar episodios de sangrado. De igual manera recordar que el INR en rango terapéutico no es la única herramienta de medición, existe también el tiempo en rango terapéutico (TRT), herramienta que nos permite saber cuál es el porcentaje de tiempo que el paciente ha permanecido dentro de su rango terapéutico, esta herramienta ha sido ampliamente usada tanto en estudios de calidad de la anticoagulación, como en los diferentes estudios clínicos que evalúan la warfarina versus los anticoagulantes directos; se ha tomado como punto de referencia el valor de 65% de TRT, lo cual nos dice que si un paciente ha estado menos de este tiempo dentro de TRT es más propenso a presentar complicaciones tanto trombóticas como hemorrágicas.

Si bien los antagonistas de la vitamina K presentan dificultades en su monitorización, interacciones y manejo; son los medicamentos que han demostrado, a lo largo de los años, que siendo bien manejados llevan al paciente a un éxito terapéutico con menores

tasas de recurrencia o sangrado. Además de poseer un bajo costo y que en caso de ser necesario pueden ser revertidos de fácil manera tanto en casos de cirugía emergente o presencia de sangrado, los diferentes ensayos clínicos que han evaluado los nuevos agentes anticoagulantes, estos han sido comparados con la warfarina, llegando a conclusiones de no inferioridad, por lo que el tratamiento anticoagulante con warfarina en la TVP son una de las mejores alternativas que se dispone al momento.

CAPÍTULO III

3.1 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata un estudio Retrospectivo Analítico Observacional.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con trombosis venosa profunda que recibieron anticoagulación con warfarina, durante el periodo 2015-2019 en el Hospital Provincial General Pablo Arturo Suarez.

Se realizó la obtención de los datos de las historias clínica de los pacientes, se aceptaron como criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de TVP y que recibieron tratamiento con warfarina.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que presente 5 o menos controles de INR.
- Pacientes con diagnóstico de TVP y que hayan recibido tratamiento con otros anticoagulantes que no sea la warfarina.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer.

3.3 TIPO DE MUESTREO

La presente investigación se realizó en el “Hospital General Provincial Pablo Arturo Suarez”, con los pacientes diagnosticados de Trombosis Venosa Profunda durante el periodo 2015 – 2019. Se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, es decir, se tomarán todos los pacientes que reúnan los criterios de ingreso en el estudio

para realizar el análisis respectivo. En un inicio se optó por un muestreo probabilístico con un margen de error de 7.1% e IC del 95% con lo que se requerían 290 pacientes, sin embargo, se estimó que no se lograría recolectar la muestra necesaria en el período de estudio, por lo que se optó por un muestreo no probalístico por conveniencia con lo que se busca involucrar a todos los pacientes del HPAS que reúnan los criterios de ingreso para el análisis. Para esto, luego de aplicados los criterios de ingreso, se revisaron 107 historias clínicas, en las que se realizó la recolección de los datos.

3.4 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Una vez puesto en conocimiento el protocolo de tesis al área de docencia del Hospital General Pablo Arturo Suarez y con autorización por esta dependencia, se procedió a recolectar los datos mediante el análisis de las historias clínicas y de los archivos electrónicos del sistema informático del área de laboratorio “ENTERPRISE”, mediante el uso de un formulario, (Anexo 1). El cual consta de:

- Datos de filiación: edad, sexo, etnia, peso, talla, IMC, antecedente de HTA, diabetes mellitus, ingesta o no de fármacos (AINES, ESTATINAS, ANTIAGREGANTES, ANTIHIPERTENSIVOS O ANTIBIOTICOS).
- Presencia o no de eventos transtratamiento como: sangrado mayor, sangrado menor o recurrencia de su TVP.
- Datos de laboratorio pretratamiento como: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, creatinina.
- Valores de INR durante el periodo de estudio, con la fecha de obtención y el valor del mismo.

3.5 ANALISIS DE DATOS

Los datos fueron recogidos en el software Microsoft Excel 2016 para posteriormente realizar el análisis estadístico con el paquete estadístico SPSS versión 25. Los datos se organizaron en tablas y figuras, se realizó la estadística descriptiva con estudio de la media, desviación estándar, mediana, moda y rango. Además se realizó el análisis bivariado mediante tablas de contingencia con IC 95%; se estableció un nivel de significancia estadística un p-valor $< 0,05$. Se utilizó la prueba estadística de Chi cuadrado para variables cualitativas para ver dependencia entre variables y la prueba T de student para muestras independientes para cuantitativas con cualitativa, en donde se realizó primero el test de Levene para asumir o no como iguales a las varianzas.

3.6 ASPECTOS BIOETICOS

Se utilizaron datos obtenidos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados para el estudio. Se manejó la información con codificación mediante la historia clínica, sin utilización de nombres y mediante la asignación de números a los pacientes, considerando las normas bioéticas establecidas en la declaración de Helsinki y por la OMS. Al tratarse de un análisis retrospectivo no se realizaron intervenciones en los pacientes y solamente se estudiaron los establecidos en el periodo de tiempo de este estudio.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

En los registros de estadística del HPAS, durante el periodo 2015 – 2019 se encontraron un total de 540 pacientes con codificación CIE-10 para trombosis venosa profunda, (Figura 7), de los cuales se identificaron 107 pacientes con diagnóstico de TVP y que recibían tratamiento anticoagulante con warfarina y que además cumplían con los criterios de ingreso para ser tomados en el presente estudio.

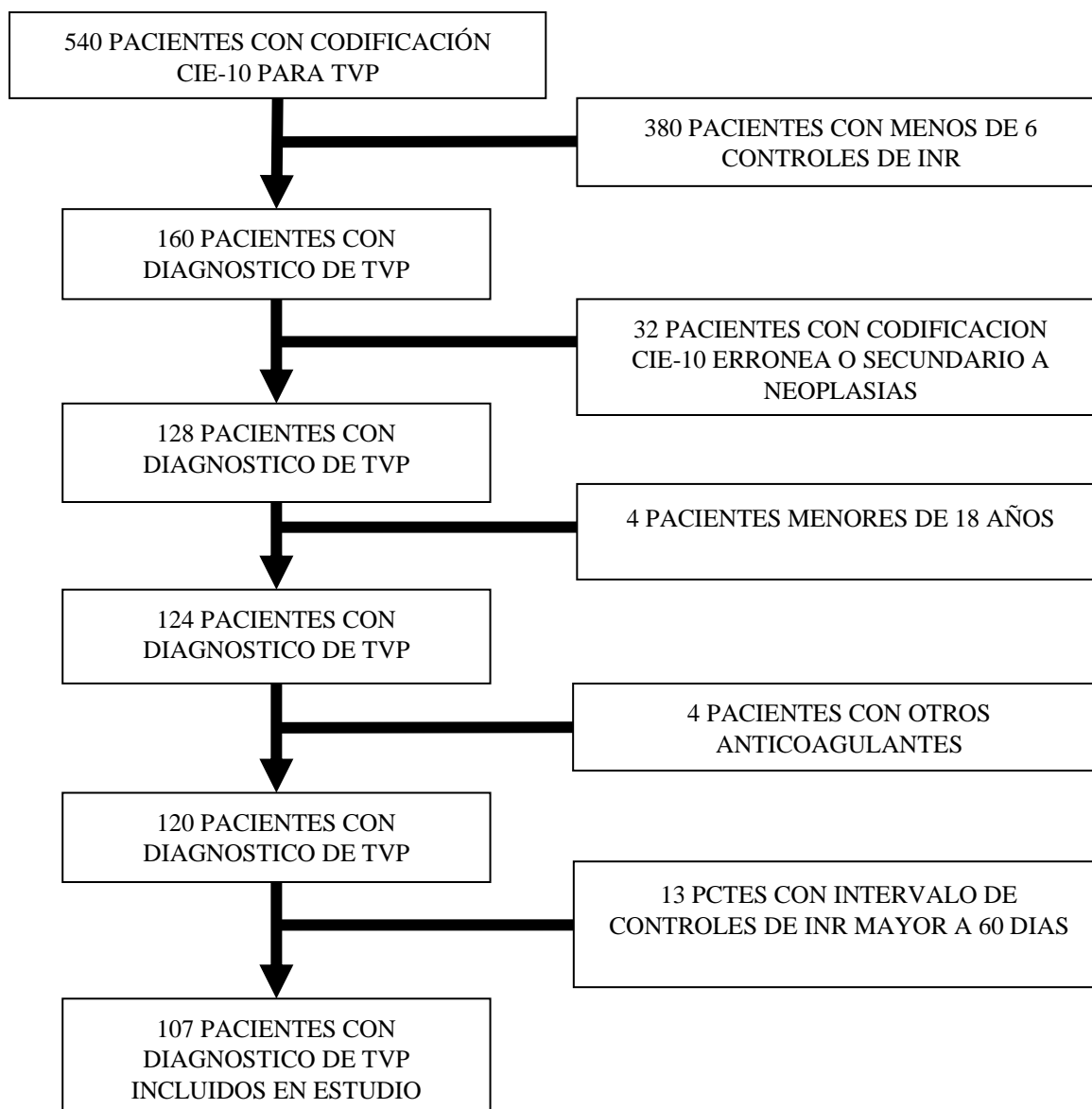


Figura 7. Flujograma de selección de pacientes.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

Estos 107 pacientes contaban con una edad promedio de 58.3 ± 17.1 años encontrándose desde los 18 hasta los 89 años, (Figura 8). Siendo 70 (65.4%) pacientes del sexo femenino y 37 (34.6%) del sexo masculino, (Figura 9). De estos pacientes, 10 (9.3%) pertenecen al año 2015, 17 (15.9%) al 2016, 30 (28%) al 2017, 35 (32.7%) al 2018 y 15 (14%) al 2019, (Figura 10).

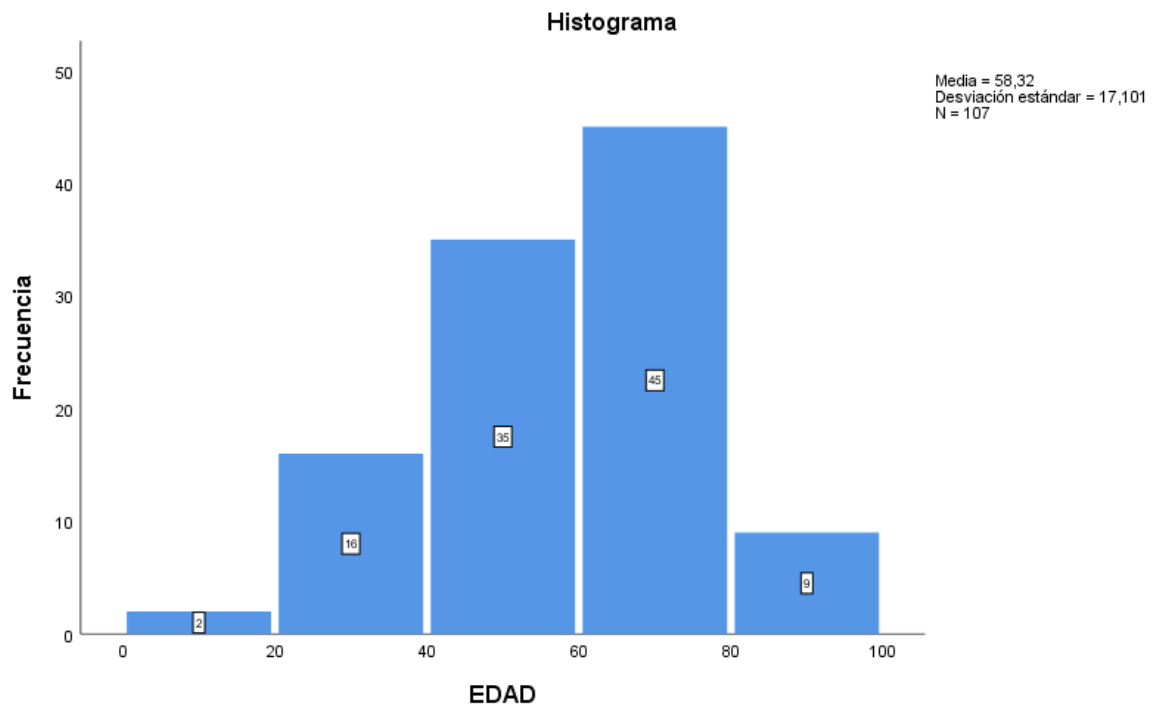


Figura 8. Histograma de la variable edad

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

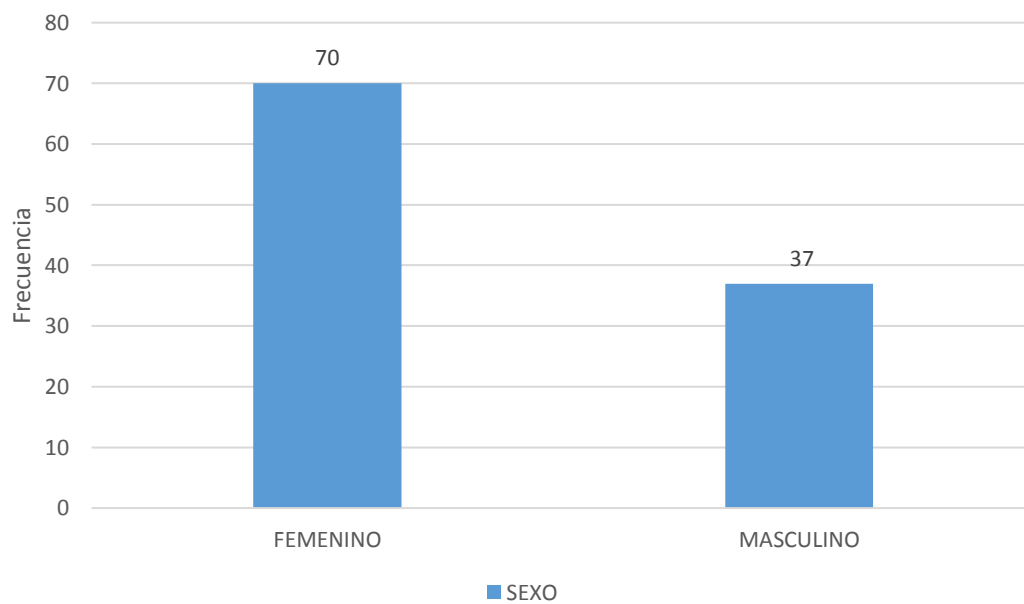


Figura 9. Frecuencia de pacientes por sexo.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

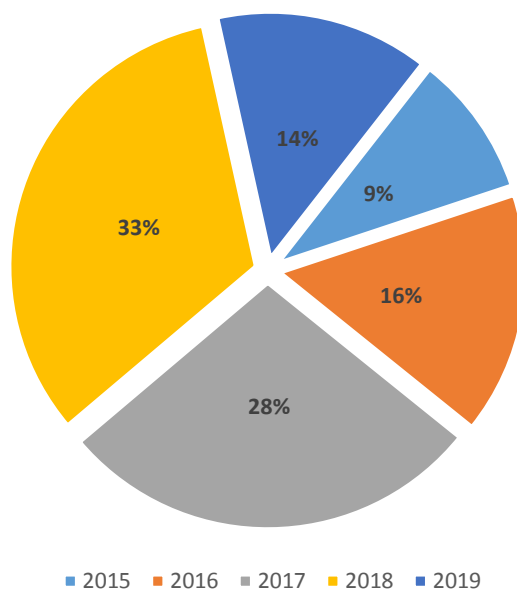


Figura 10. Porcentaje de los pacientes de acuerdo a año de diagnóstico de la TVP.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

El índice de masa corporal (IMC), en promedio se encontró en 30.2 ± 6.4 ; con 15 (14%) pacientes sobre 35 y 92 (86%) por debajo de 35 y con un clearance de creatinina (CLCR) promedio de 74.8 ± 30.4 de los cuales 9 (8.4%) pacientes tenían un CLCR menor a 30, (Tabla 7).

Tabla 7. Análisis descriptivo de las variables edad, IMC, CLCR.

Variable	Media	Mediana	Desviación Estándar	Rango	Mínimo	Máximo
Edad	58.3	60	17.1	71	18	89
IMC	30.2	29	6.4	30.9	19.7	50.6
CLCR	74.8	77.2	30.4	130.7	4.6	135.3

IMC=Índice de Masa Corporal, CLCR=Clearance de Creatinina

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

Las comorbilidades que se identificaron en su mayoría fueron HTA con 49 (45.8%) y diabetes con 20 (18.7%) pacientes, (Figura 11).

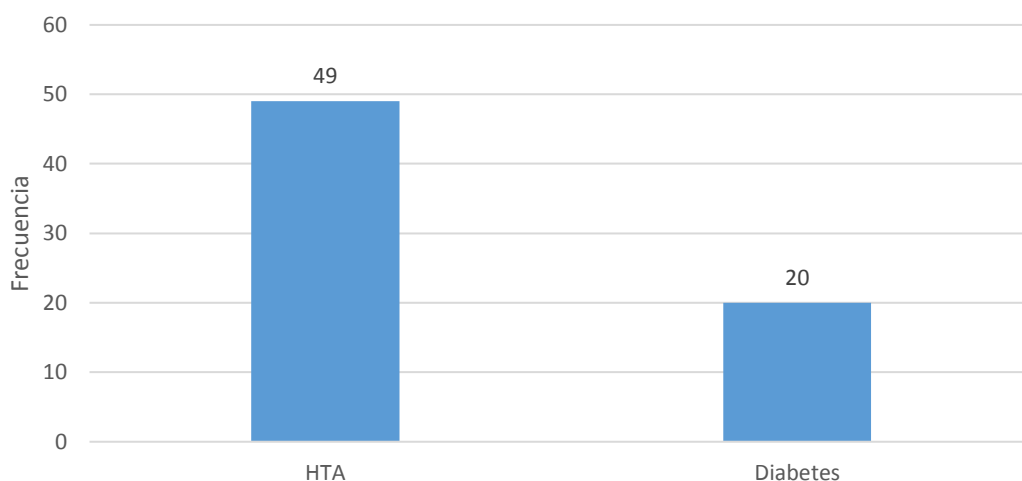


Figura 11. Frecuencia de las comorbilidades de los pacientes en tratamiento anticoagulante.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

Al evaluar la TVP se observó que 85 (79.4%) de los pacientes presentaron una TVP proximal y 22 (20.1%) una TVP distal, (Figura 12). Además, con predominio de la etiología no conocida en 60 (56.1%) pacientes, seguida de la causa conocida 41 (38.3%) pacientes y con proceso de hiper-coagulabilidad 6 (5.6%), (Figura 13). Además, se evidencio que 19 (17.8%) de los pacientes presentaron un diagnóstico de TEP concomitante con su diagnóstico de TVP, (Figura 14).

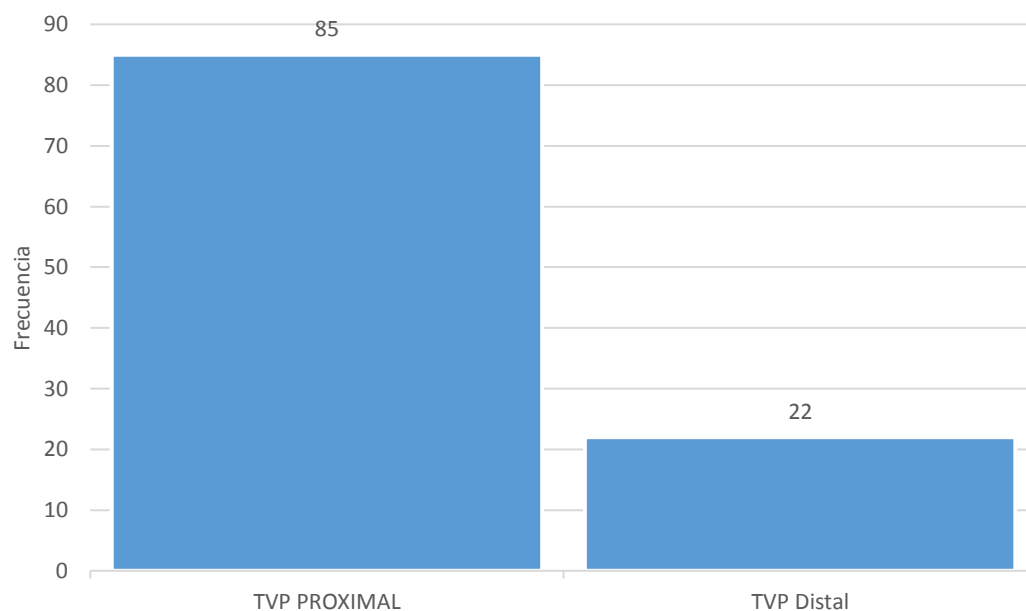


Figura 112. Frecuencia de la localización de la TVP

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

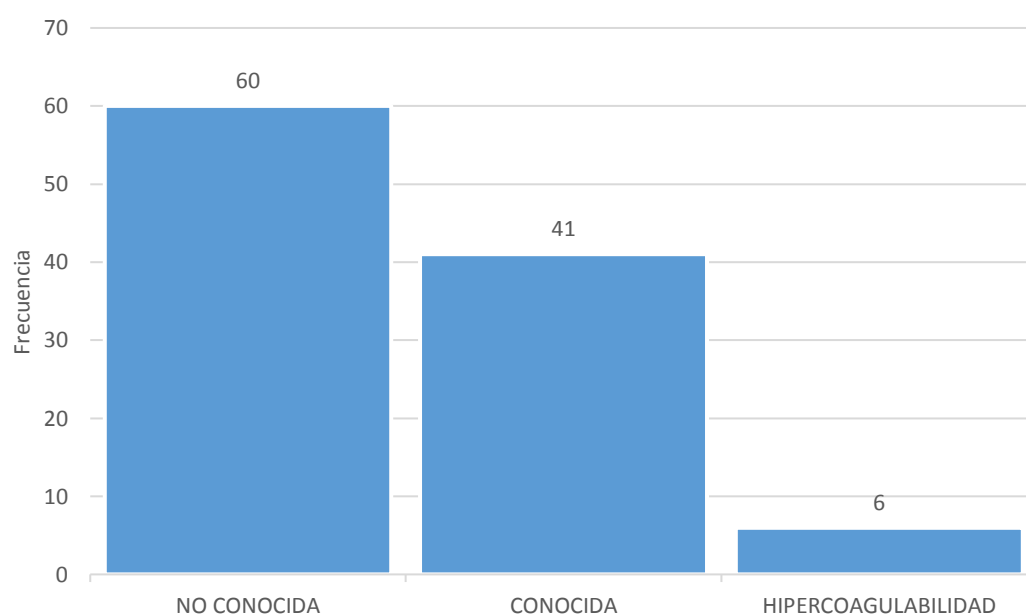


Figura 1312. Distribución de los pacientes de acuerdo a la etiología de la TVP

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

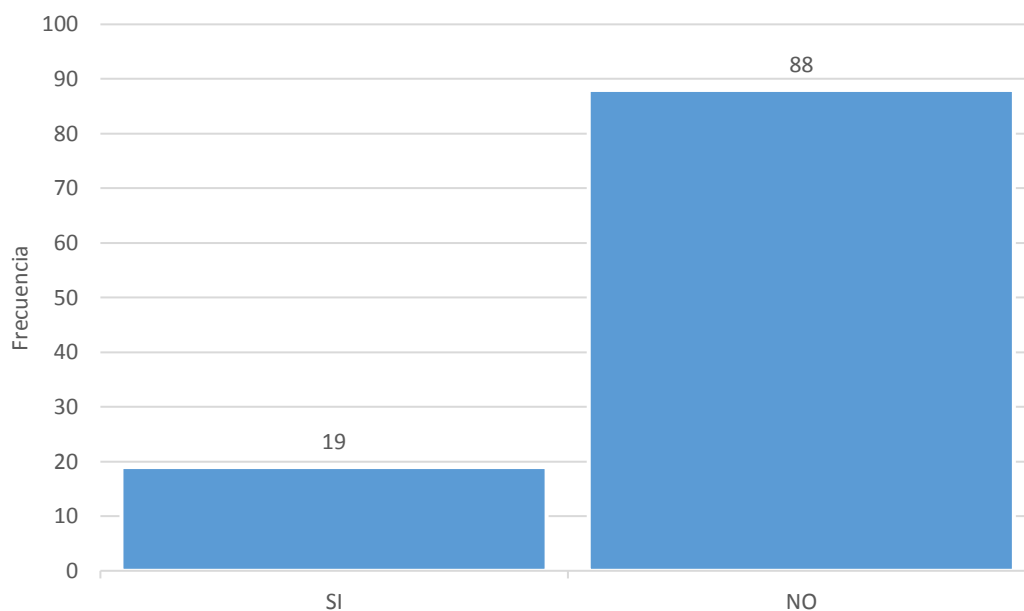


Figura 14. Frecuencia de pacientes con trombosis venosa profunda y que presentaron tromboembolia pulmonar.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

Al evaluar el TRT, (Tabla 8), se encontró un promedio de $43.6 \pm 23.4\%$, (Figura 15); con un valor mínimo de 3% y máximo 100%. Se analizaron un total de 22423 días, con un promedio de 209.6 ± 187.8 días, con un valor mínimo de 31 y máximo de 1376 días. De igual manera de estos 22423 días analizados, 10200 (45.4%) días fueron los que se encontraron con un INR dentro del rango terapéutico, con un promedio de 95.3 ± 95.7 días.

Dentro de estos 22423 días, se evaluaron un total de 1189 INRs con un promedio de 11.1 ± 6.1 por cada paciente, con valor mínimo de 6 y máximo de 48 INRs. De estos 1189 INRs, 462 (38.8%) se encontraban dentro de rango terapéutico.

Tabla 8. Estadística descriptiva de las variables INR y TRT

Variable	N	Media	Mediana	Desviación Estándar	Rango	Mínimo	Máximo
Total de días en estudio	22,423	209.6	156	187.8	1345	31	1376
TRT	107	43.6	39.4	23.4	97	3	100
Total de días en rango terapéutico	10,200	95.3	75	95.7	660.7	1.7	662.4
INRs para cálculo de TRT	1,189	11.1	9	6.1	42	6	48
Total de INRs en rango terapéutico	462	4.3	4	3.1	19	0	19

TRT=Tiempo en rango terapéutico, INR=International Normalized ratio.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

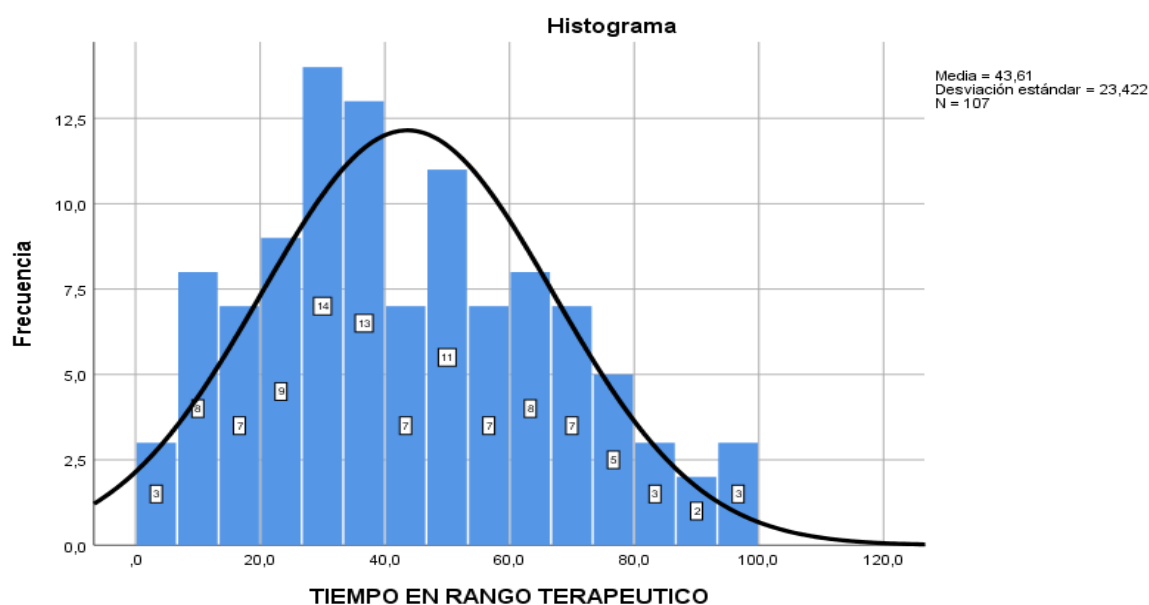


Figura 15. Histograma de la variable TRT

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

Se encontró que 84 (78.5%) de los pacientes se encontraban con un TRT menor a 65%, de los cuales 55 (65.5%) fueron del sexo femenino y 29 (34.5%) del sexo masculino; con 34 (40.5%) pacientes con una edad mayor a 65 años, 11 (13.1%) con IMC mayor a 35 y 8 (9.5%) pacientes con un clearance de creatinina menor a 30. Estos pacientes correspondieron a 10 (11.9%) del año 2015, 12 (14.3%) del año 2016, 23 (27.4%) del año 2017, 26 (31%) del año 2018 y 13 (15.5%) del año 2019, (Figura 16 y 17).

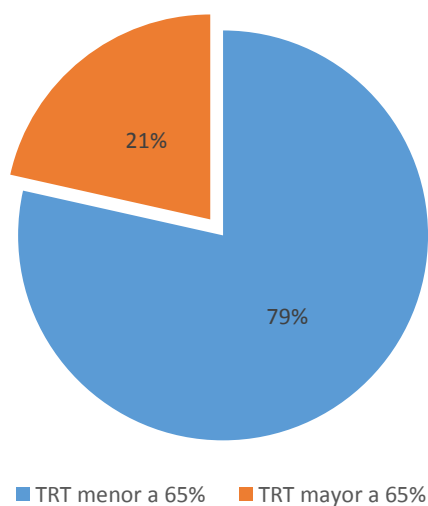


Figura 16. Porcentaje de los pacientes de acuerdo al valor de tiempo en rango terapéutico.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

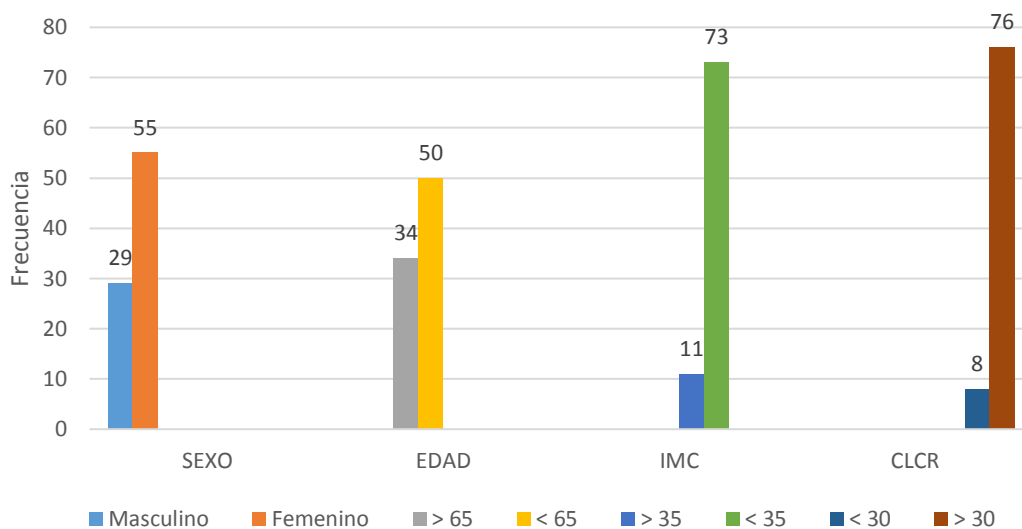


Figura 17. Características demográficas de los pacientes con valor de TRT < 65%

IMC=Índice de Masa Corporal, CLCR=Clearence de Creatinina

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

Presentaron un promedio de 11 ± 6 INRs para el cálculo de TRT, con un mínimo de 6 y máximo de 48 INRs. Cuando se analizaron estos pacientes en función del número de días que estuvieron en control con su anticoagulación se encontró que fue un total de 17488 días, con un promedio de 208 ± 204 días, con un mínimo de 31 y máximo de 1376 días que fueron evaluados. De estos, 6,450.9 (36.8%) días estuvieron dentro de rango terapéutico, con un promedio de 76.8 ± 89 días, con un mínimo de 1.7 y máximo de 662.4 días. (Tabla 9).

Tabla 9. Estadística descriptiva del Tiempo en rango terapéutico menor a 65%

Variable	N	Media	Mediana	Desviación Estándar	Rango	Mínimo	Máximo
Total de días en estudio	17488	208	158	204	1345	31	1376
Total de días en rango terapéutico	6450.9	76.8	54.1	89	660.7	1.7	662.4
INRs para cálculo de TRT	955	11	9	6	42	6	48

TRT=Tiempo en rango terapéutico, INR=International Normalized ratio

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

Los efectos adversos se presentaron en 42 (39.2%), entre estos no se identificaron pacientes con reportes de sangrado mayor, el sangrado menor se presentó en 32 (29.9%), (Figura 18) y la recurrencia en 4 (3.7%), (Figura 19)

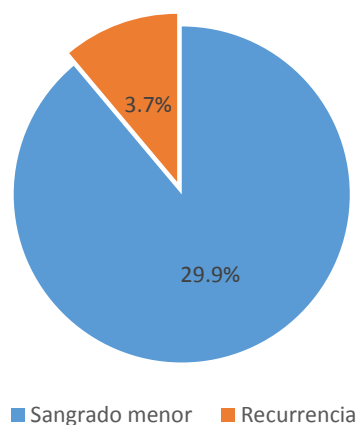


Figura 18. Porcentaje de las complicaciones asociadas al uso de warfarina en el total de los pacientes.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

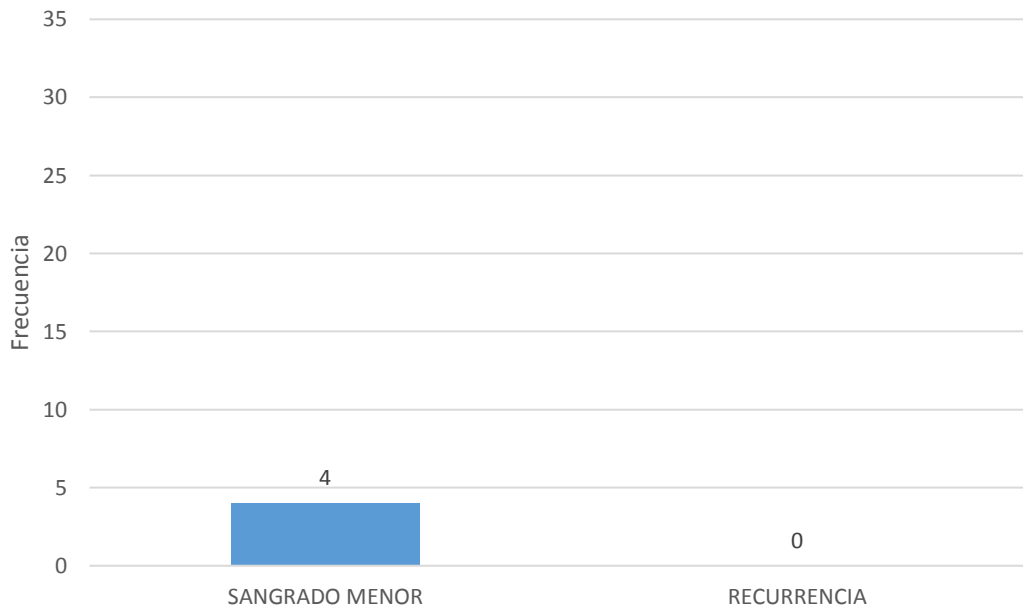


Figura 19. Complicaciones con Tiempo en rango terapéutico mayor a 65%

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

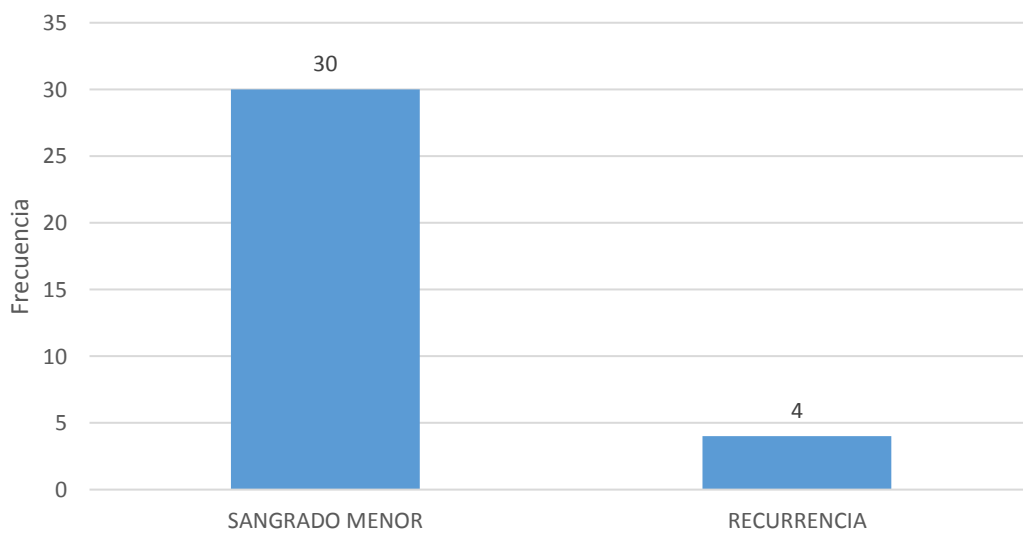


Figura 20. Complicaciones con Tiempo en rango terapéutico menor a 65%

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019
Elaborado por: Nilson Salinas

Al realizar el cruce de variables y aplicar la prueba Chi-cuadrado de Pearson se encontró que un TRT menor a 65% presentó una asociación estadísticamente significativa a la presencia de sangrado menor [OR 5.8 (IC 95% 1.2-26.6)] con un p-valor de 0.012. Mientras que, al comparar el TRT menor a 65% con la recurrencia, el IMC mayor a 35, la presencia de comorbilidades como la HTA y la diabetes y el sexo, hay una asociación que no es estadísticamente significativa con un p-valor mayor a 0.005, (Tabla 10).

Tabla 10. Variables asociadas a un Tiempo en rango terapéutico menor a 65%.

		TRT menor a 65%	
		OR (IC 95%)	p-valor
Edad > 65 años	42 (39.3%)	1.2 (0.48 – 3.33)	0.620
IMC > 35	21 (17.1%)	0.716 (0.205 – 2.5)	0.599
Sexo Femenino	59 (69.4%)	1.0 (0.38 – 2.66)	0.982
Diabetes	14 (16.5%)	1.69 (0.45 – 3.36)	0.433
HTA	41 (42.8%)	0.901 (0.358 – 2.27)	0.825
Sangrado menor	32 (29.9%)	5.8 (1.27 – 26.60)	0.012
Uso de más de 3 fármacos	28 (32.9%)	0.969 (0.355 – 2.64)	0.950
CLCR < 35	9 (10.6%)	2.31 (0.27 – 19.53)	0.428
Intoxicación con warfarina	6 (7.1%)	1.29 (1.16 – 1.44)	0.187

HTA=Hipertensión arterial, IMC=Índice de Masa Corporal, CLCR=Clearance de Creatinina

Fuente: Historias clínicas del Hospital Pablo Arturo Suarez, periodo 2015 - 2019

Elaborado por: Nilson Salinas

Cuando se analizó la presencia o no de recurrencia y/o sangrado menor se evidencio que no hay una asociación estadísticamente significativa con factores como la hipercoagulabilidad, diabetes, HTA y localización de la TVP con un p-valor mayor a 0.005.

Al realizar un análisis del TRT menor a 65% con el número de INRs y con el número total de días en estudio, que presenta cada paciente, mediante la prueba T de student, se aprecia que no hay una relación estadísticamente significativa entre estas variables, con un p-valor mayor a 0.005. Además, mediante este mismo análisis se aprecia la relación estadísticamente significativa entre los días en rango terapéutico, el número de INRs en rango terapéutico y un TRT menor a 65% con un p-valor menor a 0.005.

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio evidencian que los pacientes con TVP que reciben tratamiento con warfarina en el HPAS presentan niveles de rango terapéutico muy variables, lo que se traduce en que el TRT se encuentre por debajo del nivel recomendado, sin que puedan compararse nuestros resultados con otros registros efectuados en nuestro país al no haber encontrado ninguno publicado. En países de la región se manejan mejores valores de TRT como los reportados en Argentina por Tajer et al (Tajer et al., 2017) o Colombia por Miranda et al (Miranda et al., 2016), mientras que en otros países de la región se manejan valores mas bajos de TRT como los reportados por Gamero et al (Gamero, Cornejo, Dueñas, & Samalvides, 2017) en comparación a nuestros resultados; así mismo estos valores de TRT están muy por debajo de lo reportado por Singer et al (Singer et al., 2013) en países europeos, por lo que en base a esto podemos ver que el valor del TRT encontrado en el HPAS se encuentra por debajo de algunos países y sobre otros, pero que al igual que en estos países no alcanza los valores sugeridos tanto en guías chest (Ansell et al., 2008; Nelson et al., 2012) como en otras publicaciones (Connolly et al., 2008; Go et al., 2003; McAlister et al., 2018).

En el HPAS la estrategia para el control de INR se basa en la realización con exámenes por medio de laboratorio intrahospitalario, para lo que se requiere obligatoriamente una cita médica subsecuente, lo que contrasta con los métodos reportados en diversos estudios clínicos como el basado en clínicas de anticoagulación (Miranda et al., 2016), además de que los reportes de controles de INR son los realizados por el propio

paciente en su domicilio; con controles de INR más estrechos en relación al tiempo entre cada control, lo que se traduce en mejor manejo de la warfarina y más controles en el rango terapéutico por lo que se tienen mejores valores de TRT (Urbonas, Valius, Šakalytė, Petniūnas, & Petniūnienė, 2019).

Otro punto en consideración es que, como se mencionó previamente, en la mayoría de estudios clínicos no solo se analizaron pacientes con TVP sino que han evaluado el comportamiento de la warfarina en diversas patologías, lo que puede sugerir que al tener más pacientes para el análisis, el valor del TRT pueda ser más cercano al valor recomendado; esto con la hipótesis de que a más pacientes y más controles de INR se va a tener un mejor resultado general institucional de TRT. También cabe mencionar que, en otros países, la dosis prescrita se ve respaldada por la disponibilidad de warfarina en diferentes presentaciones (Urbonas et al., 2019) con lo que se evita la fragmentación de la tableta y así poder completar fácilmente la dosis diaria necesaria. Situación que no se ve reflejada en el HPAS ya que solo se dispone de la warfarina en una única presentación, lo que dificulta al paciente la toma de la dosis adecuada de este medicamento, lo que se ve reflejado en el difícil control del INR y por lo tanto de su TRT.

Este bajo valor del TRT se puede deber a múltiples causas que se han descrito en la literatura (MacEdo et al., 2015), en este estudio solamente se logró identificar a los valores de INR como un factor que afecta directamente al TRT. Ahora hay que considerar que los reportes de otros países son en base al análisis de miles de pacientes y no exclusivamente de pacientes con TVP como lo reportado en la revisión sistemática de Vestergaard et al (Vestergaard, Skjøth, Larsen, & Ehlers, 2017). Estos

valores bajos de TRT, a pesar de que se tomó a pacientes que tengan como mínimo 6 valores de INR y se tomaron todos los datos de INR que no se superpongan al uso de heparinas, se encuentran por debajo del valor recomendado, lo que plantea como duda para futuras investigaciones cual es en sí la causa por la que el TRT no logra ubicarse en valores más cercanos al recomendado.

El valor bajo de TRT encontrado en el HPAS permite explicar que los pacientes presenten al menos una complicación relacionada con la warfarina, que en nuestro caso, se resumen en sangrado menor y recurrencia de la TVP, siendo las mismas que las reportadas en otras publicaciones (Ansell et al., 2008; Kearon et al., 2016; Lau & Barnes, 2018; Nelson et al., 2012; Sidawy & Perler, 2018; Witt et al., 2018). Sin embargo hay que considerar que el no tener reportes de sangrado mayor, no indica que no se haya presentado el mismo y que se puede subestimar este hecho ya que este paciente puede no haber cumplido con los criterios de ingreso para ser analizado en este estudio. Estos datos de asociación entre los valores bajos de TRT y las complicaciones son los mismos reportados en los meta-análisis de Erkens et al y Mearns et al (Chitsike, Kahn, & Rodger, 2014; Erkens et al., 2012b), así mismo se explica el hecho de que los pacientes, a pesar de tener un TRT adecuado no están exentos de presentar complicaciones como lo reportado en estos meta-análisis.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

La evaluación del TRT en los pacientes con diagnóstico de TVP que reciben tratamiento anticoagulante con warfarina del HPAS permitió establecer que el promedio general del TRT se encuentra por debajo del valor recomendado por la literatura.

El número de INRs dentro de rango terapéutico y el número de días dentro del rango terapéutico fueron los únicos factores que demostraron asociación estadísticamente significativa con el valor del TRT.

Las complicaciones asociadas al uso de warfarina que más se identificaron fueron el sangrado menor y la recurrencia.

La complicación que más se identificó fue el sangrado menor la cual fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con tiempo en rango terapéutico debajo del recomendado.

Una mayor recurrencia se presentó en el grupo de pacientes con un tiempo en rango terapéutico debajo del recomendado, sin demostrarse asociación estadísticamente significativa.

Las diferentes comorbilidades que presentaron los pacientes con diagnóstico de TVP que reciben tratamiento anticoagulante con warfarina del HPAS, fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica; estas patologías no demostraron una asociación estadísticamente significativa con los valores de TRT.

6.2 RECOMENDACIONES

Las limitaciones de este estudio fueron, en primer lugar el tipo de muestreo por el que se optó, al ser un muestreo no probabilístico por conveniencia no permite emitir conclusiones que puedan ser generalizadas, además los registros de atención y/o control de la anticoagulación de los pacientes se realiza de forma manual, siendo el único respaldo las notas de consulta externa que se encuentran en la historia clínica de los pacientes y, por último, la adherencia fue una variable que no se analizó en este estudio, además de que algunos pacientes con muy baja adherencia pudieron ser incluidos en este estudio, lo cual puede afectar los resultados presentados. Por esto recomiendo:

- Realizar una nueva investigación acerca de este tema que opte por un muestreo probalístico, donde se puedan incluir a más pacientes y de otras unidades hospitalarias, con lo que se pueda obtener conclusiones que tengan un mayor peso estadístico y puedan ser generalizadas a nuestra población.
- Poner en práctica un sistema computarizado para registro y seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante con warfarina.
- Implementar estrategias de “clínica de anticoagulación”, es decir, que todos los pacientes que reciben warfarina sean atendidos por personal que solo se dedique al manejo de la warfarina.
- Registrar todas las variables posibles que puedan inferir en los valores de INR.
- Determinar de forma mensual el TRT de los pacientes que reciben warfarina como tratamiento anticoagulante.

- Proporcionar los medios para que los pacientes se realicen el mayor número de controles de INR en el menor intervalo de tiempo posible sobre todo en el primer mes de tratamiento.
- Realizar un estudio de adherencia a la warfarina y su influencia en los resultados del tiempo en rango terapéutico.
- Realizar estudios de bioequivalencia de la warfarina usada en el hospital, para poder descartar que esta sea una causa de la variabilidad en los resultados de INR.
- Promover más investigaciones en este tema para poder llegar a valores más altos de TRT.

CAPITULO VII

7.1 BIBLIOGRAFÍA

- Amaraneni, A., Tadi, P., & Rettew, A. C. (2019). Anticoagulation Safety. In *Anticoagulation Safety* (p. Treatment / Management). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30085567>
- Ansell, J., Hirsh, J., Hylek, E., Jacobson, A., Crowther, M., & Palareti, G. (2008). Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133(6 Suppl), 160S-198S. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0670>
- Belley-Cote, E. P., Hanif, H., D'Aragnon, F., Eikelboom, J. W., Anderson, J. L., Borgman, M., ... Whitlock, R. P. (2015). Genotype-guided versus standard vitamin K antagonist dosing algorithms in patients initiating anticoagulation. A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 114(4), 768-777. <https://doi.org/10.1160/TH15-01-0071>
- Caldeira, D., Cruz, I., Morgado, G., Stuart, B., Gomes, A. C., Martins, C., ... Pereira, H. (2015). Is the time in therapeutic range using the ratio of tests equivalent to the Rosendaal method? *Blood Coagulation and Fibrinolysis*, 26(8), 972-976. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000312>
- Chitsike, R. S., Kahn, S. R., & Rodger, M. A. (2014, December). Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thrombosis Research*, Vol. 134, p. 1358. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.08.022>
- Cinza-Sanjurjo, S., Rey-Aldana, D., Gestal-Pereira, E., & Calvo-Gómez, C. (2015). Evaluación del grado de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular en el ámbito de atención primaria de Galicia. Estudio ANFAGAL. *Revista Española de Cardiología*, 68(9), 753-760. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.020>
- Con, I. (2014). *WARFARINA Y SUS PRIMARIA*. (612), 745-752.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., ... Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139-1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>
- Connolly, S. J., Pogue, J., Eikelboom, J., Flaker, G., Commerford, P., Franzosi, M. G., ... Yusuf, S. (2008). 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*, 118(20), 2029–2037.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>
- Creager, M. (2014). *Medicina Vascular* (Segunda; M. Creager, LoscalzoJoseph, & J. Beckman, Eds.). New York: Elsevier Inc.
- De Martino, R. R., Wallaert, J. B., Rossi, A. P., Zbehlik, A. J., Suckow, B., & Walsh, D. B. (2012). A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery*, 56(1), 227–228.
<https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.09.087>
- Erkens, P. M. G., ten Cate, H., Büller, H. R., & Prins, M. H. (2012a). Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 7(9), e42269–e42269.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042269>
- Erkens, P. M. G., ten Cate, H., Büller, H. R., & Prins, M. H. (2012b). Benchmark for Time in Therapeutic Range in Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042269>
- Gage, B. F., Fihn, S. D., & White, R. H. (2000). Management and dosing of warfarin therapy. *The American Journal of Medicine*, 109(6), 481–488. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(00\)00545-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(00)00545-3)
- Gamero, M. T., Cornejo, M., Dueñas, R., & Samalvides, F. (2017). Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Revista Medica Herediana*, Vol. 28, pp. 84–92. scielo .
- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., ... Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093–2104.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310907>
- Go, A. S., Hylek, E. M., Chang, Y., Phillips, K. A., Henault, L. E., Capra, A. M., ... Singer, D. E. (2003). Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation How Well Do Randomized Trials Translate Into Clinical Practice? *JAMA*, 290(20), 2685–2692. <https://doi.org/10.1001/jama.290.20.2685>
- Gómez, A., Peixoto, S., & Azcúnaga, M. (2014). Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología : porcentaje de tiempo en rango terapéutico. *Rev Urug Car Diol*, 33, 311–316.
- Grand, B. (2018). The history of the discovery of classic antithrombotic drugs: aspirin, heparin and oral anticoagulants. A serendipitous event, with perseverance. *Hematología*, 22(1), 95–102.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V, Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., ... Wallentin, L. (2011). Apixaban versus

- warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(11), 981–992.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107039>
- Hakem, H., Khan, A. Z., Aziz, K., Abbasi, A., Haider, A., Moiz, B., & Wasay, M. (2018). Evaluation of quality of warfarin therapy by assessing patient's time in therapeutic range at a tertiary care hospital in Pakistan. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(9), 1339–1344.
- Handin, R. I. (2016). The History of Antithrombotic Therapy: The Discovery of Heparin, the Vitamin K Antagonists, and the Utility of Aspirin. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(5), 987–993. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2016.06.002>
- Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., & Halperin, J. L. (2003). American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 41, pp. 1633–1652.
[https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00416-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00416-9)
- Hospital Accreditation Program. (2019). Hospital: 2019 National Patient Safety Goals. Retrieved from The Joint Commission website:
https://www.jointcommission.org/assets/1/6/NPSG_Chapter_HAP_Jan2019.pdf
- Hutten, B. A., Prins, M. H., Redekop, W. K., Tijssen, J. G., Heisterkamp, S. H., & Buller, H. R. (1999). Comparison of three methods to assess therapeutic quality control of treatment with vitamin K antagonists. *Thrombosis and Haemostasis*, 82(4), 1260–1263.
- INEC. (2017). Egresos hospitalarios por condicion al egreso y sexo. Retrieved February 2, 2019, from
<http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/> website:
<http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
- Jacobs, L. G. (2008). Warfarin pharmacology, clinical management, and evaluation of hemorrhagic risk for the elderly. *Cardiology Clinics*, 26(2), 157–167, v.
<https://doi.org/10.1016/j.ccl.2007.12.010>
- Kaatz, S. (2008). Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 25(1), 61–66. <https://doi.org/10.1007/s11239-007-0106-9>
- Kearon, C., Akl, E. A., Ornelas, J., Blaivas, A., Jimenez, D., Bounameaux, H., ... Moores, L. (2016). Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*, 149(2), 315–352.
<https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Lau, J. F., & Barnes, G. D. (2018). *Anticoagulation Therapy*. USA.

- MacEdo, A. F., Bell, J., McCarron, C., Conroy, R., Richardson, J., Scowcroft, A., ... Rotheram, N. (2015). Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: Analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thrombosis Research*, 136(2), 250–260.
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.06.007>
- McAlister, F. A., Wiebe, N., & Hemmelgarn, B. R. (2018). Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: A retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. *BMJ Open*, 8(1), 2–9. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016980>
- Metlay, J. P., Hennessy, S., Localio, A. R., Han, X., Yang, W., Cohen, A., ... Strom, B. L. (2008). Patient reported receipt of medication instructions for warfarin is associated with reduced risk of serious bleeding events. *Journal of General Internal Medicine*, 23(10), 1589–1594. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0708-8>
- Ministerio de Salud Pública. (2013). *9no CUADRO NACIONAL DE MEDICAMENTOS BÁSICOS*. Quito.
- Miranda, H., Osorio, S., Giraldo, D. P., Duque, J., Cataño, J. U., Tobon, L. I., ... Inguilan, M. C. (2016). Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. *Acta Médica Colombiana*, 41(1), 42–48. Retrieved from <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v41n1/0120-2448-amc-41-01-00042.pdf>
- Moore, W. (2013). *Vascular and endovascular surgery: a comprehensive review* (Elsevier; W. Moore, Ed.). Philadelphia: Elsevier Inc.
- Morales, D. (2016). Epidemiología de la trombosis venosa profunda. Servicio de Cirugía Vasculardel Hospital Carlos Andrade Marín 2015. Universidad San Francisco de Quito.
- National Clinical Guideline Centre (UK). (2014). *Atrial Fibrillation: The Management of Atrial Fibrillation*. London.
- Nelson, M. E., Dentali, F., Goldhaber, S. Z., Kearon, C., Comerota, A. J., Kahn, S. R., ... Crowther, M. (2012). Antithrombotic Therapy for VTE Disease. *Chest*, 141(2), e419S–e496S.
<https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., ... Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009638>
- Phillips, K. W., & Ansell, J. (2008). Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6(1), 57–70. <https://doi.org/10.1586/14779072.6.1.57>

- Piran, S., & Schulman, S. (2019). Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood*, 133(5), 425–435. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-06-820746>
- Reiffel, J. (2017). Time in the Therapeutic Range (TTR): An Overly Simplified Conundrum. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 8(3), 2643–2646. <https://doi.org/10.19102/icrm.2017.080302>
- Reiffel, J. A. (2017). Time in the Therapeutic Range for Patients Taking Warfarin in Clinical Trials: Useful, but Also Misleading, Misused, and Overinterpreted. *Circulation*, 135(16), 1475–1477. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026854>
- Rose, A. J., Ozonoff, A., Berlowitz, D. R., Henault, L. E., & Hylek, E. M. (2009). Warfarin dose management affects INR control. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, 7(1), 94–101. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.03199.x>
- Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., Van der Meer, F. J. M., & Briet, E. (1993). A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and Haemostasis*, 69(3), 236–239. <https://doi.org/8470047>
- Sahu, K. K., & Varma, S. C. (2016). Warfarin induced skin necrosis. *The Indian Journal of Medical Research*, 143(4), 528–529. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.184294>
- Schmitt, L., Speckman, J., & Ansell, J. (2003). Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 15(3), 213–216. <https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000011377.78585.63>
- Sconce, E. A., Khan, T. I., Wynne, H. A., Avery, P., Monkhouse, L., King, B. P., ... Kamali, F. (2005). The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*, 106(7), 2329–2333. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1108>
- Sidawy, A. N., & Perler, B. A. (2018). Rutherford 's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. In *elsevier* (Vol. 1). Elsevier Inc.
- SIDDIQUI, S., DEREMER, C., WALLER, J., & GUJRAL, J. (2018). Variability in the Calculation of Time in Therapeutic Range for the Quality Control Measurement of Warfarin. *Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, 9(12), 3428–3434. <https://doi.org/10.19102/icrm.2018.091203>
- Singer, D. E., Hellkamp, A. S., Piccini, J. P., Mahaffey, K. W., Lokhnygina, Y., Pan, G., ... Investigators, R. A. F. (2013). Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *Journal of the American Heart Association*, 2(1),

- e000067–e000067. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000067>
- Stergiopoulos, K., & Brown, D. L. (2014). Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Internal Medicine*, *174*(8), 1330–1338. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.2368>
- Tajer, C., Ceresetto, J., Bottaro, F. J., Martí, A., & Casey, M. (2017). Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control with Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated with Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry: Tiempo en rango en la República Argentina. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, *23*(5), 445–453. <https://doi.org/10.1177/1076029615623378>
- Teles, J. S., Fukuda, E. Y., & Feder, D. (2012). Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (São Paulo)*, *10*(1), 110–115. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082012000100024>
- Urbonas, G., Valius, L., Šakalytė, G., Petniūnas, K., & Petniūnienė, I. (2019). The Quality of Anticoagulation Therapy among Warfarin-Treated Patients with Atrial Fibrillation in a Primary Health Care Setting. *Medicina*, *55*(1), 15. <https://doi.org/10.3390/medicina55010015>
- Van Spall, H. G. C., Wallentin, L., Yusuf, S., Eikelboom, J. W., Nieuwlaat, R., Yang, S., ... Connolly, S. J. (2012). Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation th. *Circulation*, *126*(19), 2309–2316. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101808>
- Vestergaard, A. S., Skjøth, F., Larsen, T. B., & Ehlers, L. H. (2017). The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS ONE*, *12*(11), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188482>
- Vu, T. T., & Gooderham, M. (2017). Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, *21*(6), 540–550. <https://doi.org/10.1177/1203475417716364>
- Wallentin, L., Yusuf, S., Ezekowitz, M. D., Alings, M., Flather, M., Franzosi, M. G., ... Connolly, S. J. (2010). Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet (London, England)*, *376*(9745), 975–983. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61194-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61194-4)

- Wan, Y., Heneghan, C., Perera, R., Roberts, N., Hollowell, J., Glasziou, P., ... Xu, Y. (2008). Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circulation. Cardiovascular Quality and Outcomes*, 1(2), 84–91.
<https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.108.796185>
- Wang, K.-L., Chu, P.-H., Lee, C.-H., Pai, P.-Y., Lin, P.-Y., Shyu, K.-G., ... Yeh, S.-J. (2016). Management of Venous Thromboembolisms: Part I. The Consensus for Deep Vein Thrombosis. *Acta Cardiologica Sinica*, 32(1), 1–22.
- Watras, M. M., Patel, J. P., & Arya, R. (2016). Traditional Anticoagulants and Hair Loss: A Role for Direct Oral Anticoagulants? A Review of the Literature. *Drugs - Real World Outcomes*, 3(1), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s40801-015-0056-z>
- Weijts, B., Blaauw, Y., Rennenberg, R. J. M. W., Schurgers, L. J., Timmermans, C. C. M. M., Pison, L., ... Crijns, H. J. G. M. (2011). Patients using vitamin K antagonists show increased levels of coronary calcification: an observational study in low-risk atrial fibrillation patients. *European Heart Journal*, 32(20), 2555–2562.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr226>
- Wilbur, J., & Shian, B. (2017). Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism: Current Therapy. *American Family Physician*, 95(5), 295–302.
- Witt, D. M. (2016). What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2016(1), 620–624.
<https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.620>
- Witt, D. M., Clark, N. P., Kaatz, S., Schnurr, T., & Ansell, J. E. (2016). Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(1), 187–205.
<https://doi.org/10.1007/s11239-015-1319-y>
- Witt, D. M., Nieuwlaat, R., Clark, N. P., Ansell, J., Holbrook, A., Skov, J., ... Guyatt, G. (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Advances*, 2(22), 3257–3291.
<https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>

CAPITULO VIII

8.1 ANEXOS

ANEXO 1.
FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS:

FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS:

DATOS DE FILIACION:

CEDULA: _____

HCL: _____

EDAD: _____

DATOS ANTROPOMETRICOS:

PESO: _____

IMC: _____

TALLA: _____

ANTECEDENTES PATOLOGICOS:

DIABETES:	SI	NO
-----------	----	----

HTA:	SI	NO
------	----	----

INGIERE MAS DE 3 FARMACOS:	SI	NO
----------------------------	----	----

ASA

AINES

CLOPIDOGREL

ESTATINAS

ANTIBIOTICOS

ANTIHIPERTENSIVOS

EVENTOS TRANSTRATAMIENTO:

ANTECEDENTE DE SANGRADO MAYOR:	SI	NO
--------------------------------	----	----

SANGRADO MAYOR CON HOSP.:	SI	NO
---------------------------	----	----

