

UNIVERSIDAD CATÓLICA SANTO TORIBIO DE MOGROVEJO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**FRECUENCIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN FUNCIÓN
DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO DE PACIENTES CON
FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS CRÓNICAMENTE
CON WARFARINA EN EL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR
AGUINAGA ASENJO, 2015 - 2018**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

AUTORES

GIANELLA ALEXANDRA DELGADO BARDALES

MARIA ELIANA DIAZ ANCHAY

ASESOR

CARLOS EDUARDO SÁNCHEZ NEIRA

<https://orcid.org/0000-0001-5362-9679>

Chiclayo, 2021

**FRECUENCIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR EN
FUNCIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO DE
PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR
ANTICOAGULADOS CRÓNICAMENTE CON WARFARINA
EN EL HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA
ASENJO, 2015 – 2018**

PRESENTADA POR
GIANELLA ALEXANDRA DELGADO BARDALES
MARIA ELIANA DIAZ ANCHAY

A la Facultad de Medicina de la
Universidad Católica Santo Toribio de Mogrovejo
Para optar el título de

MÉDICO CIRUJANO

APROBADA POR

Ernesto Miguel Bancalari Benavides
PRESIDENTE

Milagros del Carmen Ochoa Medina
SECRETARIO

Carlos Eduardo Sánchez Neira
VOCAL

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme estar con buena salud y darme su amor y bondad.
A mis abuelos, Segundo Modesto Anchay y Victoria Larios, por permitirme iniciar mi sueño de ser Doctora, ser mi fuerza para seguir adelante y darme los mejores consejos de vida.
A mis padres Oscar Díaz y María Anchay, y mis hermanos Oscar y Juan Carlos, por su motivación constante y amor incondicional.

María Eliana Díaz Anchay

Principalmente a Dios, por ser mi refugio y roca firme.
A mis padres, Armando y Marleni por haber sido mi guía espiritual, y quienes con su trabajo, sacrificio e inmenso amor me enseñan cada día a esforzarme.
A mis hermanos, Bertha y Diego por haber creído en mi incondicionalmente.
A mi abuelita Bertha, por sus oraciones constantes.
A mis amigos incondicionales, Nicole y Martín.

Gianella Alexandra Delgado Bardales

AGRADECIMIENTOS

A cada uno de los docentes de la facultad de Medicina, porque de alguna manera nos brindaron sus conocimientos y experiencias profesionales.

A nuestro asesor, Doctor Carlos Sánchez Neira, por brindarnos su tiempo, dedicación y enseñanza durante la elaboración de esta investigación, porque nos orientó de la mejor manera con sus conocimientos.

Al Doctor Víctor Díaz Silva, quien con su confianza, experiencia, apoyo y motivación constante ha colaborado a la culminación de la presente investigación, además por ser un excelente docente.

Agradecer, a todas aquellos colegas y amigos que nos brindaron su apoyo, información y tiempo para el logro de nuestros objetivos.

Las autoras

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. REVISIÓN DE LITERATURA	10
III. MATERIALES Y MÉTODOS	12
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
V. CONCLUSIONES	19
VI. RECOMENDACIONES	19
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
VIII. ANEXOS	23

RESUMEN

Introducción: En pacientes con fibrilación auricular, el uso de warfarina ha demostrado reducir el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV), esto se logra con una adecuada terapia anticoagulante. La calidad de esta terapia se determina con el tiempo en rango terapéutico (TRT), valor con escasa información a nivel regional y nacional ya que no se registra de manera rutinaria en la atención médica. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de accidente cerebrovascular en función del tiempo en rango terapéutico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados crónicamente con warfarina en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2015 - 2018. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, tipo longitudinal, retrospectivo. Se obtuvo como población a pacientes con fibrilación auricular anticoagulados crónicamente con warfarina. Se determinó el número de eventos de ACV. Se calculó el tiempo en rango terapéutico (TRT), por el método de Rosendaal, y se consideró control óptimo (TRT $\geq 65\%$) y subóptimo (TRT $<65\%$). Además, se consideró otro grupo: TRT no evaluable, si presentaba menos de 3 controles en el año. Se realizó análisis estadístico mediante SPSS-24. **Resultados:** Se incluyeron 184 historias clínicas seleccionadas según criterios de inclusión. La media de edad fue de 75,5 años (DE $\pm 10,3$), 55% fueron varones. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (81%). El TRT general, según año, disminuyó en forma progresiva: 2015 fue de 42,50% (RI $\pm 17,6-64,7\%$) hasta el 2018 con 33,20% (RI $\pm 9,5-69,4\%$). Se presentaron 34 casos (18,4%) de ACV, 31 fueron isquémicos y 3 hemorrágicos. La mayoría de los ACV pertenecieron al grupo de TRT subóptimo.

Palabras claves: Relación Normalizada Internacional, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, warfarina (Fuente: DeCS), tiempo en rango terapéutico.

ABSTRACT

Introduction: In patients with atrial fibrillation, the use of warfarin has been shown to reduce the risk of cerebrovascular accident (CVA), this is achieved with adequate anticoagulatory therapy. The quality of this therapy is determined over time in the therapeutic range (TRT), a value with little information at the regional and national level since it is not routinely recorded in medical care. **Objective:** To determine the stroke frequency as a function of time in the therapeutic range of patients with atrial fibrillation chronically anticoagulated with warfarin at the Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital, 2015 - 2018. **Material and methods:** Descriptive study, longitudinal, retrospective. The population was obtained from patients with atrial fibrillation chronically anticoagulated with warfarin. The number of stroke events was determined. The time in the therapeutic range (TRT) was calculated by the Rosendaal method, and it was considered optimal ($TRT \geq 65\%$) and suboptimal ($TRT < 65\%$) control. In addition, another group was considered: non-evaluable TRT, if it presented less than 3 controls in the year. Statistical analysis was performed using SPSS-24. **Results:** 184 medical records selected according to inclusion criteria were included. The mean age was 75.5 years ($SD \pm 10.3$), 55% were male. The most frequent comorbidity was hypertension (81%). The general TRT, according to year, decreased progressively: 2015 was 42.50% ($IR \pm 17.6-64.7\%$) until 2018 with 33.20% ($IR \pm 9.5-69.4\%$). There were 34 cases (18,4%) of stroke, 31 were ischemic and 3 hemorrhagic. Most of the strokes belonged to the suboptimal TRT group.

Keywords: International normalized relationship, stroke, atrial fibrillation, warfarin (Source: MeSH), time in therapeutic range.

I. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular es la arritmia cardiaca más frecuente, teniendo una prevalencia de 1-2% en la población general y de hasta 8,5% en mayores de 65 años⁽¹⁻⁴⁾. Esta arritmia, por su fisiopatología, presenta un alto riesgo tromboembólico, ocasionando complicaciones^(1,5). Con el fin de evitarlas, la fibrilación auricular es la indicación más frecuente de la terapia anticoagulante oral^(1,5,6).

Las posibles complicaciones de la fibrilación auricular son: infarto agudo de miocardio, embolismo sistémico o accidente cerebrovascular (ACV). Esta última complicación es la más incapacitante⁽⁶⁾, y la que genera mayores costos en su manejo⁽⁷⁾, se ha evidenciado que la fibrilación auricular incrementa hasta cinco veces el riesgo de padecerla^(3,8), además es responsable del 20-50% de accidentes cerebrovasculares cardioembólicos⁽⁶⁾.

Los anticoagulantes orales más usados son los antagonistas de vitamina K, principalmente la warfarina⁽⁹⁾, este fármaco es de difícil manejo ya que, entre sus limitaciones requiere ser controlado constantemente con la Razón Normalizada Internacional (INR)^(9,10), y tener un rango terapéutico estrecho (INR 2 a 3)⁽³⁾; a pesar de ello, se ha evidenciado que un rango terapéutico adecuado (INR 2 a 3), produce una reducción del 64% (IC 95%: 49-74%) del riesgo relativo de ACV isquémico al ser comparada con placebo⁽¹¹⁻¹³⁾.

El rango terapéutico adecuado se logra con una correcta terapia anticoagulante^(4,14), una medida de la calidad de la terapia, muy recomendado y usado por diferentes estudios internacionales, es el tiempo en rango terapéutico (TRT)^(3,14,15). Esta medida es calculada mayormente por el método de Rosendaal⁽¹⁶⁾. Se ha evidenciado que una persona con tiempo en rango terapéutico (TRT) subóptimo tiene 2,6 veces mayor riesgo de padecer un ACV / embolismo sistémico⁽¹⁷⁾, mientras que un buen control se asocia a un mejor resultado cardiovascular en estos pacientes^(3,14).

Evaluar la calidad anticoagulante, independientemente del método utilizado, es importante para obtener mayor beneficio terapéutico y disminuir el riesgo de ACV, a pesar de ello, no se evalúa de manera rutinaria en consultorio externo y existen pocos estudios que describen esta medida a nivel nacional^(4,18), con ningún antecedente publicado en la región. Es por ello por lo que el presente estudio tiene como objetivo describir la frecuencia de accidente cerebrovascular

en función del tiempo en rango terapéutico de pacientes con fibrilación auricular anticoagulados crónicamente con warfarina en un hospital de la región. Para ello, se pretende calcular el tiempo en rango terapéutico de cada paciente, el número de pacientes que presentaron o no evento de accidente cerebrovascular y describir las características de la población en función de ACV y TRT.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

La terapia con fármacos antagonistas de la vitamina K se monitorea con la Razón Normalizada Internacional (INR), además de los constantes controles que requiere ^(9,10), tiene otras limitaciones, tales como un estrecho rango terapéutico ⁽³⁾, un gran número de interacciones farmacológicas y dietéticas; e incluso una amplia variabilidad intrínseca entre cada paciente ⁽¹⁹⁾, influenciada principalmente por los siguientes factores: edad, sexo y patologías crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad vascular ^(1,3,14,18,20).

Conservar el rango terapéutico adecuado es importante para disminuir el riesgo de desarrollar complicaciones. En diversos estudios se ha resaltado la utilidad de medir la calidad de la terapia anticoagulante mediante el tiempo en rango terapéutico (TRT); existen diversas técnicas para medir el TRT, una de las más usadas, por su mejor precisión, es el método de Rosendaal; este calcula el INR de cada día transcurrido entre dos controles, expresando el resultado en porcentaje de acuerdo al número de días en que el paciente ha estado dentro del rango terapéutico; considerándose mayor o igual al 65% de días como “TRT óptimo”, o menor del 65% como “TRT subóptimo” ⁽³⁾.

Singer D et al. publicaron el ensayo ROCKET AF, donde reclutaron a 6983 pacientes de 45 países agrupados por diferentes regiones. La media general de TRT fue de 55,2% y la mediana de 57,9% (RI 43 a 70,6%). Encontraron una variación notable del valor de TRT, teniendo un 36% en India, 50% en Europa y Asia, 55% en América Latina y 64% en Canadá y Estados Unidos. En este estudio encontraron que el TRT subóptimo, pertenecía al grupo de pacientes con características estadísticamente significativas como son edad joven, mujeres, la presencia de insuficiencia cardiaca y mayor riesgo de presentar un evento de ACV ⁽²¹⁾.

Alania EM, Vázquez E, y cols, determinan el tiempo en rango terapéutico (TRT) en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se trataron con cumarínicos y valoraron los factores asociados a un peor control, con el fin de conocer la calidad de la terapia de anticoagulación. Analizaron 1544 determinaciones de INR, realizadas durante un año, de 105 pacientes tratados con cumarínicos durante más de un año. Se obtuvo que el porcentaje de pacientes con TRT > 75% fue de 11,4%, TRT > 65% fue de 22,9% y TRT > 50% fue de 57,1% ⁽²²⁾.

En 2014, en Chimbote, Perú, Arana G et al. estudiaron a 75 pacientes usuarios de warfarina en un hospital de EsSalud durante un año. Encontraron un TRT de 33.13%, siendo asociado al uso de otros fármacos que interactúan con la warfarina ⁽²³⁾.

Una de las escalas de predicción clínica que estima el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular es la escala CHA2DS2VASC que valora los siguientes factores de riesgo: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad entre 65-74 años y > 75 años, diabetes, antecedente de ACV, TIA o tromboembolia; enfermedad vascular que incluye: infarto de miocardio, enfermedad arterial periférica o placa aórtica previa, y sexo femenino ⁽²⁴⁾.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo y diseño general del estudio: Estudio de tipo descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

Población: historias clínicas de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular anticoagulados de manera crónica con warfarina, atendidos en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo entre los años 2015-2018. Se incluyeron las historias clínicas de pacientes mayores de 18 años con al menos 3 controles de INR al año y, fueron excluidos los pacientes con estenosis mitral o portadores de válvula protésica.

Muestra: Del registro de atenciones durante los años 2015-2018 se seleccionó a los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, obteniéndose un total de 349 historias clínicas. Al no encontrar evidencia en trabajos anteriores, se utilizó una frecuencia esperada del 50% para estimar el tamaño de muestra, con un nivel de confianza de 95% y precisión de 5%, seleccionando aleatoriamente las historias clínicas de 184 pacientes.

Variables: se consignaron las variables sexo, edad, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad vascular, accidente cerebrovascular (ACV) y tiempo en rango terapéutico (TRT).

Definición de variables:

- Enfermedad vascular: La presencia de infarto agudo de miocardio, aortoesclerosis o enfermedad vascular periférica registrado en la historia clínica.
- Accidente cerebrovascular (ACV): La presencia o no de un evento de ACV isquémico o hemorrágico registrado en la historia clínica.
- TRT (tiempo en rango terapéutico): Medida que expresa como porcentaje el número de días en que el paciente ha estado dentro del rango terapéutico (INR 2-3); considerándose mayor o igual al 65% de días en rango terapéutico como “TRT óptimo”, o menor del 65% como “TRT subóptimo”^(3,25).

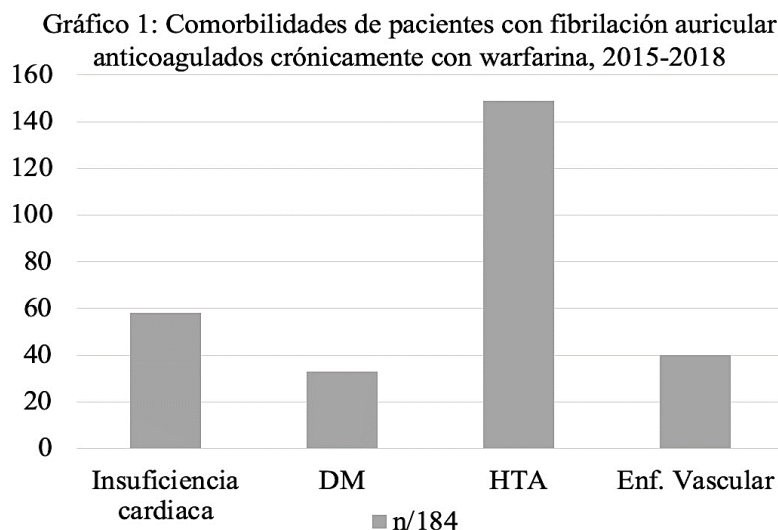
Procedimiento y técnicas: Se recogieron los valores de INR de cada paciente por año con el fin de calcular el TRT mediante el método de Rosendaal. Se categorizó el valor del TRT dependiendo si estuvo en $\geq 65\%$ de días en rango terapéutico (TRT óptimo) o $< 65\%$ (TRT subóptimo). Se considera TRT no evaluable a aquel paciente que tuvo menos de 3 controles en el año.

Análisis: El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS-24.0. Se utilizó estadística descriptiva, se calculó las frecuencias absoluta y relativa para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas con distribución normal se utilizó media y desviación estándar; mediana y rango intercuartílico para aquellas que no tienen distribución normal.

Se contó con la aprobación del Centro de Investigación y Comité de Ética de la Universidad Santo Toribio de Mogrovejo, así como del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo. Los datos se guardaron identificados con un código en los archivos de los investigadores, respetando la confidencialidad.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron un total de 184 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular anticoagulados crónicamente con warfarina. Se halló una media de edad de 75,5 años (DE $\pm 10,3$), dato similar al encontrado en la bibliografía ^(3,9). Con respecto al sexo, se evidenció que la mayoría fueron del sexo masculino (55%). De todas las comorbilidades, la más frecuente fue hipertensión arterial (81%). (Gráfico1).

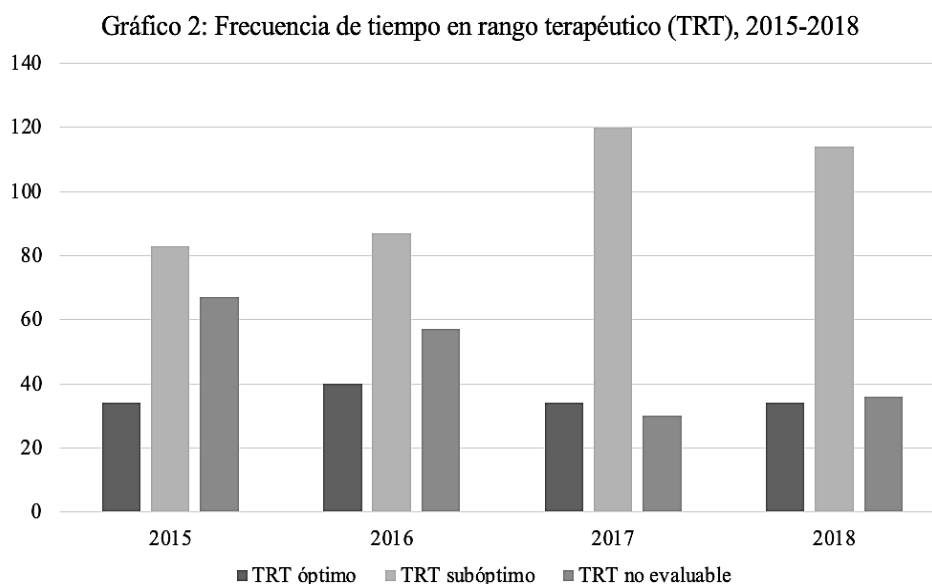


La mediana del TRT encontrada en el año 2015 fue de 44% (RI $\pm 24,9-68,7\%$); en el 2016 se halló un valor de 42,20% (RI $\pm 22,4-70,3\%$), mientras que disminuyó en el 2017 a 36,90% (RI $\pm 18-60,5\%$) y en el 2018 a 34% (RI $\pm 15,07-64,3\%$), evidenciándose que la calidad de la terapia anticoagulante por año, de manera general, fue subóptima durante todos los años de estudio. Datos similares se hallaron en otra región del país, Lima, donde la media de TRT fue de 48% ⁽¹⁸⁾, sin embargo, estadísticas muy diferentes se encontraron en registros y ensayos internacionales, tal como en Argentina, en el “Registro TERRA”, la mediana del TRT fue 67,5% ⁽⁹⁾; en Canadá y Estados Unidos se encontró un TRT de 64% ⁽²¹⁾.

Las diferencias encontradas con los registros internacionales, pueden atribuirse a la calidad y control estricto de la anticoagulación que se realiza en tales países, ya que pacientes que tienen mayor número de pruebas de INR obtienen valores de TRT más altos ⁽²¹⁾. Además, otro punto a considerar es que en estos países usan medicamentos que cuentan con estudios de bioequivalencia (26), dentro de ellos está la warfarina; sin embargo, en el Perú, los registros

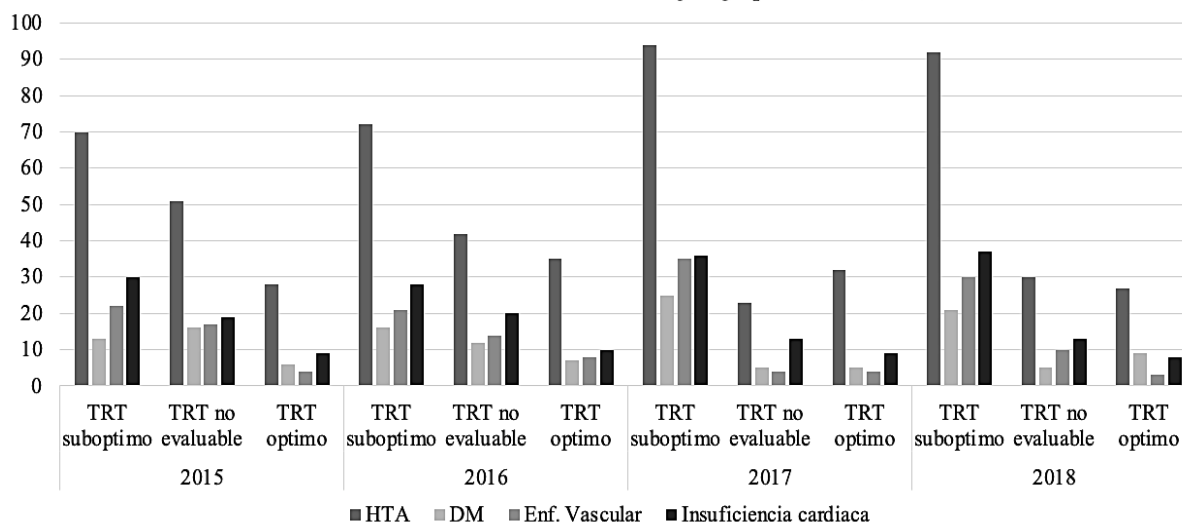
indican que este fármaco no cuenta con los estudios mencionados ⁽²⁷⁾, por lo que sería factor causal de los bajos valores de TRT en nuestro medio.

Se observó que, durante todos los años, el grupo con menor número de pacientes fue el de TRT óptimo, con aproximadamente 40/184 pacientes. Además, los años que tuvieron un mayor número de pacientes con TRT subóptimo fueron 2017 - 2018, con un total de 120/184 y 114/184 pacientes respectivamente. (Gráfico2).



En el presente estudio se observó que cada año, el grupo de TRT con mayor número de personas con comorbilidades, fue el subóptimo. La comorbilidad más prevalente en todos los grupos de TRT fue hipertensión arterial, y la segunda fue insuficiencia cardiaca (Gráfico3). Al ser prevalente la comorbilidad insuficiencia cardiaca en la investigación, podría haber contribuido a que el grupo más frecuente durante todos los años fuera el de TRT subóptimo; ya que según lo encontrado en el ensayo ROCKET AF, la insuficiencia cardíaca fue un factor de riesgo que se asoció a la disminución del TRT promedio, mientras que la hipertensión y diabetes, no eran predictores significativos para el TRT ⁽²¹⁾.

Gráfico 3: Frecuencia de comorbilidades según grupo de TRT, 2015-2018

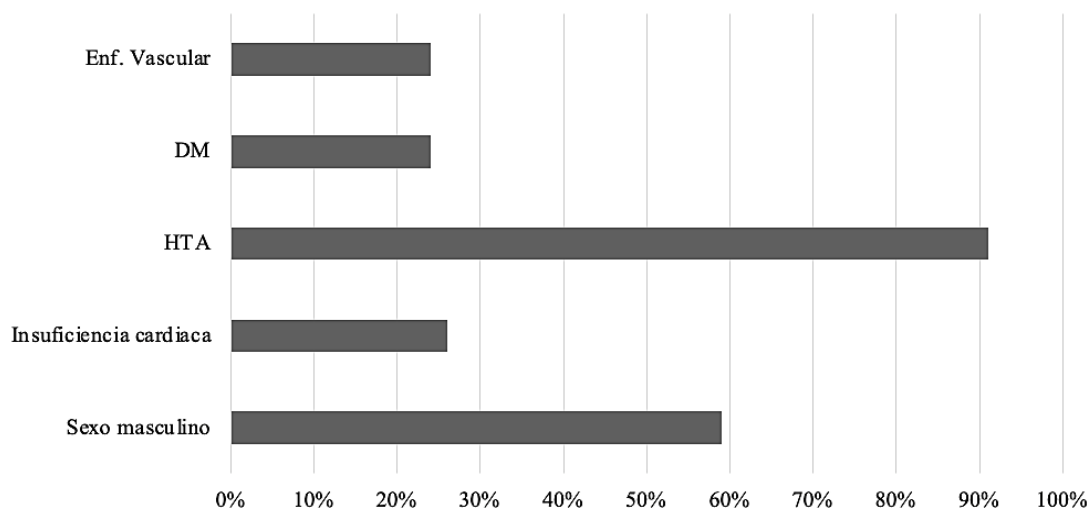


Durante los cuatro años de la investigación, se presentaron en total 34 casos de accidentes cerebrovasculares, de los cuales 31 fueron del tipo isquémico y 3 del tipo hemorrágico. En el 2015 se halló un total de 8 eventos de ACV (4,34%), en el 2016 un total de 11 eventos (5,97%), en 2017 se observó 9 eventos (4,89%) y en el último año se encontró 6 eventos (3,26%); los datos observados en esta investigación son superiores a lo hallado en la literatura, ya que en diversos estudios la incidencia promedio registrada de eventos ACV es de 1-1,6% al año ^(17,28).

Se ha discutido en diversos estudios el impacto que tiene el sexo en el riesgo de tener ACV en pacientes con fibrilación auricular, muchos de ellos han asociado el sexo femenino con el doble riesgo de padecer ACV en comparación al sexo masculino [RR 4.05 (IC 95% 2,52 a 6,50) vs 1,77 (IC 1,40 a 2,24)] ⁽²⁹⁾. En el presente estudio, al contrario de lo esperado, solo el 41,2% de los casos de ACV fueron del sexo femenino. (Gráfico4)

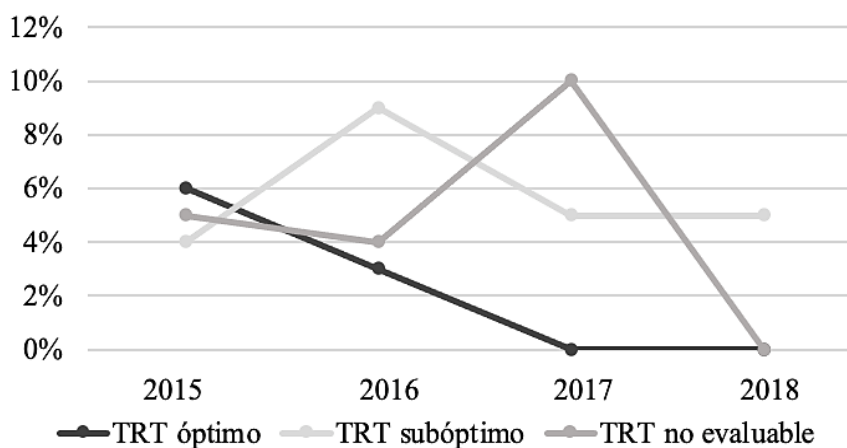
En los pacientes con ACV, al igual que en los grupos de TRT, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (Gráfico4). Esta comorbilidad es un factor de riesgo independiente de ACV, investigaciones como el SPORTIF mencionan que presiones arteriales sistólicas medias mayores de 140 mm Hg aumentan 2,4% la tasa de accidente cerebrovascular. Otra comorbilidad estudiada fue la enfermedad vascular, que incluye enfermedad coronaria, la cual no fue prevalente entre los pacientes con ACV y según un estudio no se ha encontrado como factor de riesgo independiente de ACV ⁽³⁰⁾.

Gráfico 4: Características de los pacientes con evento de ACV, 2015-2018



La mayoría de los eventos de ACV pertenecieron al grupo de TRT subóptimo en comparación al TRT no evaluable y óptimo, esto corrobora lo encontrado en diversas publicaciones, como El SPORTIF, el cual refiere que un TRT < 60% duplica el riesgo de ACV⁽³⁰⁾. En el año 2015 se encontró un dato contrario a estudios anteriores, ya que se observó que el mayor porcentaje (6%) perteneció al grupo de TRT óptimo. (Gráfico5)

Gráfico 5: Frecuencia de ACV en función del tiempo en rango terapéutico (TRT)



Según el estudio ARISTOTLE, las incidencias halladas de ACV y embolia fueron inversamente proporcionales al porcentaje de TRT, señalando como incidencia máxima 0,83% por año en centros con TRT > 72%⁽²⁸⁾; así mismo en el registro GARFIELD-AF se encontró un hallazgo anual de 26 eventos ACV de 4080 pacientes en el grupo de TRT óptimo, denotando

una incidencia de 0,63%, ⁽¹⁷⁾, datos que no coinciden con lo encontrado en el presente estudio durante los años 2015-2016, donde se evidenció 6% y 3% respectivamente.

En la presente investigación se registró como frecuencia mínima un 4% de eventos ACV al año en el grupo de TRT sub-óptimo, los porcentajes hallados son superiores a los encontrados en revisiones sistemáticas ya que, registro GARFIELD-AF se encontró una incidencia de 1,4% ⁽¹⁷⁾; mientras que en el estudio ARISTOTLE, la incidencia de ACV y embolia fue 1,75% por año en centros con TRT menor a 58% y 1,3% por año en centros con TRT entre 58 y 66% ⁽²⁸⁾.

Sería importante estudiar los factores que influyeron en los hallazgos anteriormente mencionados, como son el registro inadecuado de los valores de INR, factores intrínsecos de cada paciente que alteren los efectos de la warfarina, la calidad de la warfarina al no ser bioequivalente, falta de adherencia al tratamiento o falta de acceso al servicio de salud; y además saber sobre lo que influyó para que los años siguientes, los valores de TRT y los eventos de ACV concuerden con la literatura.

Al realizarse esta investigación, permite conocer que un método fácilmente reproducible, como es el tiempo en rango terapéutico (TRT), ayuda a evaluar la calidad del principal tratamiento de la fibrilación auricular. De esta manera, permite una adecuada forma de seguimiento y control de la anticoagulación oral en la región, siendo una medida de prevención para sus complicaciones.

Dentro de las limitaciones del estudio se considera el corto tiempo de seguimiento, ya que puede afectar la presencia del evento de accidente cerebrovascular. Además, Además en el Perú no se cuenta con estudios de bioequivalencia de warfarina, lo que podría afectar la ventana terapéutica. Por último, el subregistro y la distribución de los intervalos amplios del INR en las historias clínicas de los pacientes, lo que puede influir en el cálculo del TRT.

V. CONCLUSIONES

1. En la presente investigación, la frecuencia de ACV en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados crónicamente, fue mayor en aquellos que tenían un TRT subóptimo; al contrario del grupo TRT óptimo, donde no se registró eventos durante dos años.
2. La mediana del TRT no fue óptima durante el seguimiento anual, reflejando que la calidad de la terapia anticoagulante en general es inadecuada.
3. Aproximadamente un 5% de los pacientes presentaron accidente cerebrovascular al año, dato superior a lo encontrado en la literatura.
4. La comorbilidad más prevalente en todos los grupos de TRT y en los pacientes con ACV fue hipertensión arterial, y la segunda fue insuficiencia cardiaca.

VI. RECOMENDACIONES

A pesar de ser un estudio descriptivo que muestra tendencias, estos datos pueden ser una base para realizar investigaciones analíticas y tener una mejor evidencia sobre la calidad de la terapia anticoagulante y las diferentes posibles complicaciones. Además, también realizar otros estudios que consideren las causas del TRT subóptimo. De esta manera, poder implementar el cálculo del tiempo en rango terapéutico en la consulta médica de los pacientes con fibrilación auricular, con el objetivo de realizar un adecuado seguimiento y disminuir el riesgo de sangrado y de accidentes cerebrovasculares, principalmente.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Juan-Ortega J, Aguado-Furió M, Denia-Tomás A, Abu-Omar-Peris L, Esteve-Ardid A, Pastor-Barberá A. ¿Están correctamente anticoagulados nuestros pacientes con fibrilación auricular no valvular? *Rev Colomb Cardiol*. 1 de septiembre de 2016;23(5):361-4.
2. Pinto DA, Sánchez-Vallejo CA, López Pedraza A, Vergara EP, Sáenz ÓA, González F, et al. Descripción de los pacientes con fibrilación auricular no valvular que ingresan al servicio de urgencias. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de julio de 2016;23(4):270-6.
3. Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, Ehlers LH. 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. Nagler M, editor. *PLoS One*. 20 de noviembre de 2017;12(11):e0188482.
4. Gamero MT, Cornejo M, Dueñas R, Samalvides F. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Rev Medica Hered*. 2017;28(2):84-92.
5. Boned-Ombuena A, Pérez-Panadés J, López-Maside A, Miralles-Espí M, Guardiola Vilarroig S, Adam Ruiz D, et al. Prevalencia de la anticoagulación oral y calidad de su seguimiento en el ámbito de la atención primaria: estudio de la Red Centinela Sanitaria de la Comunitat Valenciana. *Atención Primaria*. 1 de noviembre de 2017;49(9):534-48.
6. Forero-Gómez JE, Moreno JM, Agudelo CA, Andrés Rodríguez-Arias E, Sánchez-Moscoso PA, Forero-Gomez JE. Fibrilación auricular: enfoque para el médico no cardiólogo. *IATREIA*. 30(4):404-22.
7. Adulto CDEL, Mendoza-sánchez JA, Silva FA, Rangel-celis LM, Arias JE. Modelo de costos asociados al ataque cerebrovascular y los eventos adversos en pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con warfarina. 2019;26(3):125-32.
8. López-Lanza JR, López-Videras R, Pérez-Martín Á, Ovejero-Gómez V, Bustamante-Cruz E, Gerez-Gómez R. Pacientes con anticoagulación oral supervisados en consultas de atención primaria: estudio en un centro de salud. *Med Gen y Fam*. 1 de julio de 2016;5(3):91-6.
9. Cd T, Jm C, Bottaro F, Martí A, Casey M. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. *Registro TERRA (Tiempo En Rango en la República Argentina) Assessm*. 2016;20(1):9-26.

10. Ysabel R, Pereyra C. Anticoagulantes Orales directos y sus antídotos. 134 Rev Soc Peru Med Interna. 2016;29(4).
11. Soto V Á, Cárcamo P DA. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ataque cerebrovascular. Rev Chil Neuropsiquiatr. diciembre de 2012;50(4):239-48.
12. R.G. H, L.A. P, M.I. A. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2007;146(12):857-67.
13. Isa Param R. Prevención de Complicaciones Cardioembólicas en la Fibrilación Auricular. Rev Chil Cardiol. 2013;31(3):226-31.
14. Penttilä T, Lehto M, Niiranen J, Mehtälä J, Khanfir H, Lassila R, et al. Differences in the risk of stroke, bleeding events, and mortality between female and male patients with atrial fibrillation during warfarin therapy. Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother. 1 de enero de 2019;5(1):29-36.
15. Miranda cols H. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. Acta Médica Colomb. 2016;41.
16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, Van Der Meer FJM, Briet E. A Method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy. Schattaucr Verlagsgesellschaft mbH. 1993;69(3):236-9.
17. Haas S, Cate H Ten, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, John Camm A, et al. Quality of vitamin k antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A global perspective from the GARFIELD-AF registry. PLoS One. 2016;11(10):1-15.
18. Quispe Cárdenas JI. Variabilidad de la Razón Normalizada Internacional (INR, International Normalized Ratio) y Tiempo en Rango Terapéutico (TTR, Therapeutic Time in Range) en pacientes con fibrilación auricular no valvular en anticoagulación crónica con warfarina. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2015.
19. Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M, Lluberas N, Silvera G, Álvarez P, et al. Utilidad del score SAME-TT2R2 en el control de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Rev Uruguay Cardiol. 2016;31(3):381-9.
20. Lehtola H, Hartikainen J, Hartikainen P, Kiviniemi T, Nuotio I, Palomäki A, et al. How do anticoagulated atrial fibrillation patients who suffer ischemic stroke or spontaneous intracerebral hemorrhage differ? Clin Cardiol. mayo de 2018;41(5):608-14.
21. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant

- therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(1).
22. Alania EM, Vázquez E, García-García F, Fajardo A, Caravaca P, Adamuz C. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. *Cardiocre.* octubre de 2013;48(4):158-61.
 23. Arana G, Valderrama B, Oroya E. Tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con warfarina. *Hospital II EsSalud Chimbote. Rev Peru Cardiol.* 2014;XL.
 24. Agewall S, Camm J, Barón Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Española Cardiol.* 1 de enero de 2017;70(1):50.e1-50.e84.
 25. NICE. Atrial fibrillation: diagnosis and management NICE guideline. 2021.
 26. García Arieta Alfredo, Hernández García César, Avendaño Solá Cristina. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf Ter.* enero de 2010;34:71-82.
 27. GRUPO DE TRABAJO DE INTERCAMBIABILIDAD (GTI) - AREA DE EFICACIA, SEGURIDAD YC-DDPF-D. INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS [Internet]. DIGEMID, Peru. 2021 [citado 15 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=1048>
 28. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, Thomas L, Hellkamp A, Nepal S, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for Stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 4 de junio de 2013;127(22):2166-76.
 29. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SAE, Woodward M, et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2016;352:1-10.
 30. Hylek EM, Frison L, Henault LE, Cupples A. Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation: Potential insights into risk from a comparative analysis of SPORTIF III versus SPORTIF v. *Stroke.* 2008;39(11):3009-14.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

Nombre de investigador:

Fecha:

CÓDIGO:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Sexo: __ F __ M

Edad:

INR:

Fecha	INR

Fecha	INR

Fecha	INR

TRT: _____

Insuficiencia cardiaca congestiva: __ SI __ NO

Hipertensión arterial: __ SI __ NO

Diabetes mellitus: __ SI __ NO

Evento de accidente cerebrovascular: __ ISQUÉMICO

__ HEMORRÁGICO

__ NO

Enfermedad Vascular: __ SI __ NO