

# Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Segunda Especialidad en Cardiología



**TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO EN PACIENTES DE CONSULTORIO EXTERNO DEL HOSPITAL CARLOS ALBERTO SEGUÍN ESCOBEDO – ESSALUD, Y PRINCIPALES FACTORES ASOCIADOS A UN TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO INADECUADO. AREQUIPA SEPTIEMBRE – OCTUBRE 2021**

Proyecto de investigación presentado  
por:

**M.C. Díaz Escobedo Mónica Carolina**

Para optar el Título de Segunda  
Especialidad en: Cardiología

Asesora:

**M. C. Barrionuevo Poquet Grisell**

Arequipa- Perú  
2021

## DEDICATORIA

A Dios, por haberme traído hasta acá y haberme permitido aprender tanto y gozar de la vida, de salud y de mi familia.

A mis papas por siempre haber apoyado mis sueños, y haberme ayudado en todo, siempre.

A mi abuela Blanquita, por haberme enseñado tanto sobre el amor y por hasta ahora seguir acercándome a Dios.

A mi esposo por apoyarme y amarme en las buenas y en las malas, por esperarme y ser mi eterno compañero.

A mis hermanos, que son mi debilidad y mi fortaleza, gracias por existir y alegrar mi vida.

A mi servicio de Cardiología, por acogermme y ser mí segunda familia.

A mis pacientes que me enseñan tanto cada día.

## RESUMEN

### Objetivo

Determinar el tiempo en rango terapéutico promedio de los pacientes de consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, que se encuentran en tratamiento con warfarina, setiembre – noviembre 2021.

### Metodología

Estudio observacional, cuantitativo, analítico, retrospectivo, cuya población de estudio serán los pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, portadores de prótesis valvulares protésicas, enfermedad tromboembólica venosa y enfermedad coronaria; que reciban tratamiento con warfarina. Se revisaran las historias clínicas de los pacientes para evaluar algunos hábitos y comorbilidades, características epidemiológicas, medicación habitual, dosis semanal de warfarina, la frecuencia de las consultas y la medición del INR del cual se extraerá el tiempo en rango terapéutico (TRT).

Se integrarán los datos de cada paciente para posteriormente realizar un análisis multivariado y asociación de las características epidemiológicas de los mismos al mayor o menor tiempo en rango terapéutico (TRT) obtenido, en consulta externa de cardiología del hospital HNCASE – ESSALUD.

**Palabras clave:** Tiempo en rango terapéutico, warfarina

## ABSTRACT

### Target

To determine the time in the average therapeutic range of patients from the cardiology outpatient clinic of the Carlos Alberto Seguin Escobedo National Hospital, who are on warfarin treatment, September - November 2021.

### Methodology

Observational, quantitative, analytical, retrospective study, whose study population will be patients with a diagnosis of atrial fibrillation, prosthetic valve prostheses, venous thromboembolic disease and coronary disease; receiving warfarin treatment. The clinical histories of the patients will be reviewed to evaluate some habits and comorbidities, epidemiological characteristics, habitual medication, weekly dose of warfarin, the frequency of consultations and the measurement of the INR from which the time in therapeutic range (TRT) will be extracted.

The data of each patient will be integrated to later carry out a multivariate analysis and association of their epidemiological characteristics at the greater or lesser time in therapeutic range (TRT) obtained, in the outpatient cardiology consultation of the HNCASE - ESSALUD hospital.

**Keywords:** Time in therapeutic range, warfarin

## INDICE

<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>RESUMEN</b> .....	iii
<b>ABSTRACT</b> .....	iv
<b>I. PREÁMBULO</b> .....	1
<b>II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO</b> .....	2
<b>1. Problema de Investigación</b> .....	2
1.1. Enunciado del problema.....	2
1.2. Descripción del problema.....	2
<b>2. Justificación del Problema</b> .....	4
<b>3. Marco Conceptual</b> .....	6
3.1. Antagonistas de La Vitamina K (Avk) .....	6
<b>4. Análisis de Antecedentes Investigativos</b> .....	20
4.1. Nivel internacional .....	20
4.2. Nivel nacional: .....	22
<b>5. Objetivo</b> .....	23
<b>6. Hipótesis</b> .....	24
<b>III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL</b> .....	25
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación .....	25
2. Campo de verificación .....	26
3. Estrategia de Recolección de datos Organización .....	27
3.1. Organización.....	27
3.2. Recursos .....	27
3.4. Criterios para manejo de resultados .....	28
<b>IV. CRONOGRAMA</b> .....	29
<b>V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	30
<b>VI. ANEXOS:</b> .....	40
Anexo 1: Ficha de recolección de datos .....	40

## I. PREÁMBULO

Los anticoagulantes orales se utilizan en el ámbito de la cardiología tanto para la prevención primaria como la prevención secundaria de diversos eventos tromboembólicos, por lo que existe un gran número de pacientes que necesitan utilizar este tipo de medicamentos que por lo general son prescritos por largos periodos de tiempo.

En las últimas décadas, y sobre todo en nuestro país, los antagonistas de la vitamina K, han sido el tratamiento de anticoagulación más ampliamente disponible para la prevención de eventos tromboembólicos venosos y arteriales (1). La warfarina ha mostrado en forma consistente ser altamente efectiva y hoy en día es utilizada por millones de personas en todo el mundo en pacientes portadores de distintas patologías como es la fibrilación auricular, la enfermedad tromboembólica venosa, las prótesis valvulares y otras condiciones (2–4).

Un adecuado régimen terapéutico con anticoagulantes como los anti vitamina K, es importante y a veces complejo, ya que junto con algunos cambios en el estilo de vida o hábitos, pueden llevar a la prevención de complicaciones, tanto de la enfermedad de fondo como del mismo tratamiento (5).

Dada la complejidad de la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos, la anticoagulación con warfarina, tiene una amplia variabilidad individual en su efecto terapéutico que debe ser rigurosamente valorado para minimizar el riesgo de trombosis y a su vez el riesgo de sangrado asociado con esta terapia.

## II. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. Problema de Investigación

#### 1.1. Enunciado del problema.

¿Cuál es el tiempo en rango terapéutico (TRT) en pacientes de consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, Arequipa septiembre – octubre 2021?

#### 1.2. Descripción del problema

Ante la gran prevalencia de patologías que requieren terapia antitrombótica, y con ellas la creciente población que requiere tratamiento de anticoagulación en el Perú y el mundo, y la necesidad de mantener a estos pacientes con un nivel adecuado de anticoagulación, para evitar complicaciones tanto trombóticas o hemorrágicas; siendo que el anticoagulante de uso más extendido, por su disponibilidad y accesibilidad es la warfarina, se ve la necesidad de detectar el tiempo en rango terapéutico (TRT) de los pacientes de consultorio externo del hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo, para poder implementar las medidas adecuadas para poder mantener una adecuada anticoagulación.

#### a) Área del conocimiento

- Área General : Ciencias de la salud
- Área Específica : Medicina Humana
- Especialidad : Cardiología
- Línea : Laboratorio y ayuda al diagnóstico

**b) Análisis de variables e indicadores**

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALOR FINAL	INDICADOR
Edad	Cuantitativa	Años	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa	Masculino Femenino	Fenotipo
Grado de instrucción	Cualitativo	Primaria secundaria Superior	Historia clínica
Diagnostico	Cualitativa		
Polifarmacia (más de 3 fármacos)	Cualitativa	Si No	Historia clínica
Comorbilidad	Cualitativa		Hipertensión arterial Falla cardiaca crónica En coronaria Diabetes mellitus Enfermedad renal crónica
Dieta baja en vitamina k	Cualitativa	Si No	Referida por paciente
Número de visitas/año	Cuantitativa	Visitas/año	Visitas año en historia clínica
Dosis semanal de warfarina	Cuantitativa	Mg	Mg de warfarina/semana
Inr	Cuantitativa	Valor inr	Valor de laboratorio
Tiempo en rango terapeutico (trt)	Cuantitativa	Optimo >65% Suboptimo <65%	Historia clínica
Posibilidad de uso de anticoagulantes directos	Cualitativa	Si No	Indicación medica de doac
Complicaciones	Cualitativa	Hemorrágica Trombotica No	Tipo de complicación registrada

**c) Interrogantes básicas**

1. ¿Cuál es el tiempo en rango terapéutico en pacientes de consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo - ESSALUD, Arequipa, setiembre – octubre 2021?
2. ¿Cuáles son las principales características y comorbilidades de los pacientes que reciben warfarina y que se controlan en consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo - ESSALUD, Arequipa, setiembre – octubre 2021?
3. ¿Cuál es la frecuencia del control de INR de los pacientes que reciben warfarina y que se controlan en consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo - ESSALUD, Arequipa, setiembre – octubre 2021?
4. ¿Cuál es la proporción de pacientes atendidos en consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo - ESSALUD, Arequipa, setiembre – octubre 2021, que podría recibir según su diagnóstico anticoagulantes directos?
5. ¿Cuáles con las principales complicaciones de los pacientes que reciben warfarina y que se controlan en consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo - ESSALUD, Arequipa, setiembre – octubre 2021?

**d) Método y tipo de investigación:**

Observacional, analítico, retrospectivo.

**e) Nivel de investigación:**

Descriptivo.

**2. Justificación del Problema**

Con el presente trabajo se desea describir el tiempo en rango terapéutico promedio de los pacientes anticoagulados que se controlan en consulta externa del servicio de cardiología del hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, y las características clínicas básicas de los pacientes

anticoagulados con warfarina, así como la frecuencia de sus consultas, las complicaciones y los factores asociados a un tiempo en rango terapéutico (TRT) inadecuado.

La fibrilación auricular, las valvulopatías y los trastornos tromboembólicos en el Perú y el mundo son un grupo de enfermedades cuya prevalencia e incidencia se encuentra en constante incremento al igual que la morbimortalidad que de ellas deriva. Es importante en estas patologías, que de estar indicada la anticoagulación, se mantenga un régimen adecuado de la misma, para evitar complicaciones trombóticas y también hemorrágicas que derivan de estas patologías y de su tratamiento.

Estas patologías suponen en sí mismas un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares; pero además se suelen asociar a otras condiciones patológicas crónicas como hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, entre otras, que están íntimamente relacionadas a un estado proinflamatorio y protrombótico que promueve la enfermedad vascular coronaria, cerebral, y además incrementan los riesgos de hemorragia y trombosis de las mismas (6–8).

La motivación de este estudio es poder saber el tiempo en rango terapéutico (TRT) de los pacientes de consulta externa del HNCASE - ESSALUD, para así poder implementar diferentes medidas de control y mejora de la terapéutica de estos pacientes y así evitar las potenciales y severas complicaciones que derivan del mal control de su anticoagulación.

### 3. Marco Conceptual

En 1916, desde el descubrimiento inicial de la heparina, ha habido innumerables avances clínicos y científicos en la farmacología y fisiología de la anticoagulación. En 1930 se comenzó con la producción comercial y los primeros ensayos clínicos con heparina, en la década de 1940 se descubre la cumarina y posteriormente, en 1948, se desarrolló la warfarina como rodenticida. A estos eventos le siguieron el uso clínico generalizado de heparina y warfarina durante décadas, y el desarrollo más reciente de los nuevos anticoagulantes orales o anticoagulantes orales directos en los últimos 10 a 15 años (9).

La anticoagulación está indicada en una amplia gama de escenarios clínicos, dentro de los cuales destacaremos aquellos que incluyen el manejo y profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa y / o arterial, y de forma profiláctica en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular, portadores de válvulas protésicas cardíacas (10), y otras condiciones como falla cardíaca, síndrome coronario agudo, entre otras.

#### 3.1. Antagonistas de La Vitamina K (Avk)

##### A. Farmacología

Los antagonistas de la vitamina K (AVK) son fármacos anticoagulantes orales que inhiben la enzima epóxido reductasa de la vitamina K, (interfiriendo con la interconversión cíclica de la vitamina K y el epóxido 2,3 de vitamina K, modulando así la  $\gamma$ -carboxilación de los residuos de glutamato en las regiones N-terminales de las proteínas dependientes de la vitamina K) que es necesaria para la conversión de la vitamina K en su forma activa, la vitamina KH<sub>2</sub>. Es así, que los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) dependen de la vitamina KH<sub>2</sub> para ejercer su acción procoagulante y ser sintetizados por el hígado.

El tratamiento con AVK da como resultado la producción hepática de proteínas parcialmente carboxiladas y descarboxiladas con actividad coagulante reducida. La carboxilación es necesaria para un cambio

en la conformación dependiente del calcio en las proteínas de coagulación, que promueve la unión a algunos cofactores en superficies fosfolipídicas. Además, los AVK inhiben la carboxilación de proteínas anticoagulantes reguladoras como son la proteína C, S y Z y, de esta forma, pueden ser potencialmente elementos procoagulantes. Aunque el efecto anticoagulante de los AVK es dominante, puede producirse un efecto procoagulante temporal cuando los niveles basales de proteína C y proteína S se reducen al inicio de la terapia con AVK en la fase aguda de un evento trombótico y antes de que se alcance la disminución equilibrada de factores dependientes de la vitamina K.

El epóxido de vitamina K se puede reutilizar cuando se reduce a VKH<sub>2</sub>. La reacción de oxidación-reducción implica un par de reductasas. Una de ellas, la vitamina K epóxido reductasa, es sensible a los AVK, pero la vitamina K reductasa es menos sensible, por lo tanto, el efecto anticoagulante de los AVK podría superarse con dosis bajas de fitonadiona (vitamina K) (1).

## **B. Farmacocinética y Farmacodinámica**

La warfarina es una mezcla racémica de dos isómeros ópticamente activos, los enantiómeros R y S. La warfarina es altamente soluble en agua, se absorbe de manera rápida en el tracto gastrointestinal, tiene una alta biodisponibilidad, y alcanza concentraciones sanguíneas máximas 90 minutos después de la administración oral aproximadamente (11,12). La warfarina racémica tiene una vida media de 36 a 42 h (R-warfarina 45 h, S-warfarina 29 h), circula unida a proteínas plasmáticas, sobre todo a la albumina y se acumula en el hígado, en donde los dos enantiómeros se transforman metabólicamente por diferentes vías (1). El enantiómero S de la warfarina (2,7-3,8 veces más potente que el enantiómero R) sufre aproximadamente un 90% de metabolismo oxidativo, por la enzima CYP2C9 del sistema del citocromo P450 aproximadamente y en menor porcentaje por CYP3A4. El enantiómero R que es menos

potente sufre aproximadamente un 60% de metabolismo oxidativo, sobre todo por dos enzimas del citocromo P450, como son CYP1A2 y CYP3A4, y en menor porcentaje por CYP2C19 (13). El resto del metabolismo de ambos enantiómeros implica una reducción a alcoholes diastereoméricos. Es así que la relación entre la dosis de warfarina y la respuesta de cada paciente, difiere, pues es modificada por factores genéticos y ambientales que pueden alterar la absorción de warfarina, su farmacocinética y su farmacodinamia (1).

### C. Factores Genéticos

Se han identificado varias mutaciones puntuales en el gen que codifica CYP2C9. De estos polimorfismos, los más comunes son CYP2C9 \* 2 y CYP2C9 \* 3, que están asociados con una capacidad alterada para metabolizar S-warfarina, lo que resulta en una reducción en el aclaramiento de S-warfarina y, como resultado, una mayor eliminación de S-warfarina (14). Las mutaciones en este gen ocurren con distinta frecuencias en varios grupos étnicos (15,16). En comparación con los pacientes que son homocigotos para el alelo de tipo salvaje (CYP2C9 \* 1 \* 1), los pacientes con heterocigotos (CYP2C9 \* 1 \* 2, CYP2C9 \* 1 \* 3, CYP2C9 \* 2 \* 3) u homocigotos (CYP2C9 \* 2 \* 2, CYP2C9 \* 3 \* 3) la expresión de un alelo variante requiere dosis más bajas de warfarina, según lo determinado por una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis de estudios que evaluaron la influencia de los polimorfismos del CYP2C9 en los requisitos de dosis de warfarina (17). Varias investigaciones (16,18,19) han demostrado que estas mutaciones, así como otras más (20–22), también se asocian con un incremento de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el tratamiento anticoagulante.

El gen que codifica la proteína de la enzima oxido reductasa de vitamina K se encuentra en el brazo corto del cromosoma 16 (23,24). Este gen codifica varias isoformas de una proteína que se denominan complejo 1 de óxido reductasa de vitamina K. Posteriormente, se han

identificado algunas mutaciones en este gen que conducen a enzimas con sensibilidades variables a la inhibición con warfarina (24–26) afectando así la farmacodinámica de la warfarina, y su variación de persona a persona. Las mutaciones genéticas en el gen que codifica este complejo a menudo involucran varias mutaciones que conducen a diferentes haplotipos que causan una mayor resistencia a la terapia con warfarina (1). Rieder et al. (25) pudieron inferir que hay cinco haplotipos principales asociados con diferentes requisitos de dosis para mantener un INR terapéutico. Las mutaciones ocurren con diferentes frecuencias en distintas poblaciones étnicas y podrían explicar la diferencia en las dosis de warfarina requeridas para mantener un INR adecuado (1).

#### **D. Interacción con Medicamentos**

Los AVK son muy susceptibles a las interacciones farmacológicas, es así que para la warfarina, en la información del fármaco se enumera más de 200 agentes específicos que pueden interferir con este agente.

Los medicamentos como la colestiramina pueden reducir el efecto anticoagulante de la warfarina al reducir su absorción. Otros fármacos potencian el efecto anticoagulante de la warfarina al inhibir su aclaramiento, mientras que algunos fármacos pueden inhibir el efecto anticoagulante aumentando su aclaramiento, como los barbitúricos, rifampina, azatioprina y carbamazepina (1) (27).

La inhibición del metabolismo de la S-warfarina es clínicamente más importante, porque este enantiómero es más potente que el enantiómero R como AVK. Fenilbutazona, sulfipirazona, metronidazol, y trimetoprim sulfametoxazol, inhiben el aclaramiento de S-warfarina y cada uno potencia el efecto de la warfarina, al igual que la amiodarona (28) que también es un potente inhibidor de su aclaramiento. Algunos fármacos como la cimetidina y el omeprazol, inhiben el aclaramiento del isómero R, potencian el TP sólo de forma modesta (1).

También en una revisión se evaluaron diez agentes enzimáticos microsomales hepáticos (29) y se consideró probable la inducción enzimática del metabolismo de la warfarina por la rifampicina y los barbitúricos, y se consideró probable una interacción con fármacos como la carbamazepina, griseofulvina, aminoglutetimida, nafcilina y dicloxacilina.

Los fármacos también pueden influir en la farmacodinámica de la warfarina al inhibir la síntesis de factores de coagulación dependientes de la vitamina K o aumentar su eliminación o al interferir con otras vías de hemostasia. Las sulfonamidas y otros compuestos antibióticos de amplio espectro pueden también aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina en pacientes que consumen dietas deficientes en vitamina K al eliminar la flora bacteriana y agravar la deficiencia de esta vitamina (1).

Fármacos como la aspirina, anti-inflamatorios no esteroideos, penicilinas en dosis altas, pueden aumentar el riesgo de hemorragia asociada a warfarina al inhibir la función plaquetaria.

El método más eficaz para evitar los resultados adversos asociados con las interacciones farmacológicas es tratar de evitar, cuando sea posible, el uso simultáneo de fármacos potencialmente interactuantes y, en su lugar, utilizar alternativas que no interactúen. Cuando no se dispone de alternativas que no interactúen, se pueden evitar los resultados adversos aumentando la frecuencia de la monitorización y ajustando las dosis de warfarina según la respuesta del INR. Los ajustes de dosis prospectivos son inapropiados debido a la naturaleza impredecible de la respuesta del paciente a las interacciones farmacológicas (30).

#### **E. Factores Ambientales y Alimenticios**

Los suplementos nutricionales y los productos a base de hierbas, que pocas veces estandarizan su contenido suponen a veces un problema ya que los pacientes tratados con warfarina no suelen informar a su médico que están usando tales productos. En estudios se demostró,

(31) que el ginkgo y el jengibre no tienen efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de la warfarina en sujetos sanos, y que la coenzima Q 10 (y el ginkgo) (31,32) tampoco tiene efecto sobre la dosis de warfarina. Por el contrario se demostró que productos como el té verde, con un alto contenido de vitamina K, reducen el efecto anticoagulante de la warfarina (33).

Los sujetos que reciben terapia con warfarina a largo plazo son sensibles a los niveles fluctuantes de vitamina K en la dieta, que se deriva predominantemente de filoquinonas en material vegetal (34). Ocurren fluctuaciones importantes en la ingesta de vitamina K tanto en sujetos sanos como enfermos. Si aumenta la ingesta de vitamina K en la dieta se reduce la respuesta anticoagulante a la warfarina en pacientes que consumen vegetales verdes o suplementos que contienen vitamina K (35). Si la ingesta de vitamina K se reduce en la dieta, se potencia el efecto de la warfarina, sobretodo en pacientes enfermos, tratados con antibióticos o con líquidos por vía intravenosa sin suplementos de vitamina K y en pacientes que tienen estados de malabsorción de grasas.

Sin embargo Aplique y col. Al comparar la ingesta diaria de vitamina K en 26 pacientes inestables y en 26 pacientes de control estable, demostró que los pacientes inestables tienen una ingesta más pobre de vitamina K. Kurnik et al., demostró que en pacientes con deficiencia de vitamina K, cantidades muy pequeñas de alimentos que contienen vitamina K influirán en el INR en mayor medida en comparación con aquellos con un nivel adecuado de vitamina K. Schurgers et al, Al estudiar voluntarios sanos con anticoagulación oral, se encontró que se necesitaba una dosis diaria de vitamina K de al menos 150  $\mu\text{g}$  para alterar la respuesta del INR. Reese et al, en un análisis retrospectivo, evaluaron el efecto de una dosis diaria de 100  $\mu\text{g}$  de vitamina K<sub>1</sub> en nueve pacientes inestables. Estos pacientes experimentaron un aumento en el porcentaje de INR en el rango del 32% al 57% en respuesta a la vitamina K diaria.

En un estudio prospectivo, abierto y cruzado, Ford et al.(36) encontraron que cinco de nueve pacientes mejoraron su estabilidad con la administración de vitamina K en dosis bajas. Como se esperaba, el INR inicialmente disminuyó en los pacientes que recibieron vitamina K, y se necesitaba una dosis mayor de warfarina para restablecer un INR dentro del rango terapéutico, lo que requirió de 2 a 35 días para lograrlo. En un estudio de casos y controles anidado, Rombouts et al. (37) evaluaron el efecto de la ingesta dietética de vitamina K sobre el riesgo de valores de INR subterapéuticos y la interacción entre la ingesta habitual y reciente de vitamina K. Los pacientes con una alta ingesta habitual de vitamina K tenían menos riesgo de un INR subterapéutico, un efecto probablemente mediado por una menor influencia en el INR de un consumo incidental de alimentos con vitamina K, cuando hay una ingesta alta habitual de vitamina K.

Aplique y col. (38) realizó el primer ensayo ciego y aleatorizado en 70 pacientes inestables durante un período de 6 meses. La suplementación con vitamina K con 150 µg / d resultó en una disminución significativamente mayor en la DE del INR en comparación con el placebo ( $-0,24 \pm 0,14$  frente a  $-0,11 \pm 0,18$ ;  $P < 0,001$ ) y un aumento significativamente mayor en el porcentaje de tiempo dentro del INR objetivo rango ( $28\% \pm 20\%$  vs  $15\% \pm 20\%$ ;  $p < 0,01$ ). Finalmente, Rombouts et al (37) asignó al azar a 100 pacientes tratados con fenprocumón para que recibieran dosis diarias de 100 µg de vitamina K y a 100 pacientes para recibir un placebo. La vitamina K mejoró la estabilidad de la terapia anticoagulante, con un riesgo relativo de estabilidad máxima (donde todos los resultados de INR estaban dentro del rango) en el grupo de vitamina K en comparación con el grupo de placebo de 1,8 (IC del 95%, 1,1-2,7).

En general, se recomienda una ingesta constante de alimentos que contienen vitamina K, no parecen necesarias restricciones ni adiciones específicas en pacientes con control anticoagulante estable.

Se debe informar a los usuarios de warfarina de los posibles cambios en el INR, en respuesta al uso de suplementos dietéticos o hierbas, alcohol usado de forma crónica o ingerido en grandes cantidades, dietas de reducción de peso, períodos post hospitalización, tratamientos con quimioterapia, antibióticos, diarrea o vómitos sostenidos o en caso de anorexia, ante lo que se debería recomendar estrechar los controles de INR (39).

Hay otras afecciones y estados patológicos influyen en la anticoagulación con warfarina. La disfunción hepática potencia la respuesta a la warfarina mediante la alteración de la síntesis de factores de coagulación (40). Estos pacientes pueden tener valores iniciales de INR elevados y parecer "autoanticoagulados", pero el grado de supresión de los factores de coagulación no se asemeja al de los pacientes tratados con warfarina y no es suficiente para prevenir la tromboembolia (41). Los estados hipermetabólicos producidos por la fiebre o el hipertiroidismo aumentan la respuesta a la warfarina, probablemente al incrementar el catabolismo de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (42). Ciertos componentes del humo del cigarrillo pueden inducir CYP1A2, y se ha observado que los requisitos de dosis de warfarina disminuyen después de dejar de fumar (43). Las exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca pueden aumentar la respuesta al tratamiento con warfarina, probablemente en respuesta al efecto de la congestión hepática sobre el metabolismo de la warfarina (44). La enfermedad renal en etapa terminal se asocia con una actividad reducida de CYP2C9, lo que conduce a menores requisitos de dosificación de warfarina en estos pacientes (45). Los requisitos de dosificación de warfarina disminuyen con la edad avanzada como resultado de la disponibilidad reducida de reservas de vitamina K y las concentraciones plasmáticas más bajas de factores de coagulación dependientes de la vitamina K (46).

La actividad física también parece influir en la estabilidad de la respuesta a la warfarina. Se ha descrito un aumento de las

necesidades de warfarina asociado a un aumento de la actividad física (representado por un ejercicio diario como caminar) tanto en pacientes como en sujetos sanos (47)

El nivel de educación también tendría influencias en el valor de TTR, factor que en países subdesarrollados y con pobres niveles de educación sería importante.

#### **F. Ventajas y Desventajas del Uso de AVK**

Siendo la warfarina es el anticoagulante más usado en todo el mundo, se disponen de guías de práctica basadas en la investigación y la evidencia, así mismo los anticoagulantes antivitamina K (AVK) son baratos y de fácil acceso en comparación con los DOAC; Un estudio de 2018 en Gran Bretaña reveló que los ACOD se recetan al 31% de los pacientes tratados por FA, pero representan aproximadamente el 93% del gasto del Servicio Nacional de Salud (NHS) en anticoagulantes (48). También se demostró que los AVK son más seguros y eficaces que otros anticoagulantes orales en pacientes con determinadas afecciones, como válvulas cardíacas protésicas y trombosis recurrente en pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido (49,50). Los AVK también se revierten rápida y fácilmente, ante cirugías planificadas hasta traumatismos graves y hemorragia intracraneal. Dependiendo de la urgencia y el grado de corrección requerida del INR, la reversión se puede lograr mediante la interrupción de AVK, la administración de vitamina K oral o intravenosa, la transfusión de plasma fresco congelado (PFC) y el reemplazo de factores de coagulación dependientes de K mediante infusión de concentrados de complejo de protrombina.

A pesar de lo mencionado, existen efectos adversos asociados al tratamiento con AVK que hacen que el ACOD sea una mejor opción en algunos casos, como son las complicaciones hemorrágicas graves. Según los resultados de 33 metanálisis, la tasa de episodios hemorrágicos importantes relacionados con AVK es de 7,2 por 100 pacientes-año, y la tasa de hemorragias son de 1,3 por 100 pacientes-

año (51). También un estudio en 6454 pacientes con FA encontró que estos estaban fuera del rango terapéutico casi el 50% del tiempo, lo que aumentaba el riesgo de trombosis o hemorragia (52) demostrando que los AVK son impredecibles y se asocian con altas tasas de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.

Los AVK también tienen un inicio de acción retardado, requieren 24 a 72 h para iniciar su acción, y aproximadamente 5 a 7 días para alcanzar su efecto terapéutico máximo. La vida media tiene una gran variabilidad, siendo de aproximadamente 40 h en promedio (entre 20 y 60 h)(53).

El nivel terapéutico de AVK se mide mediante el tiempo de protrombina (TP) y una escala común, el INR, que es una relación o medida estandarizada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la década de 1980 específicamente para la monitorización de AVK, ya que el TP varía mucho entre laboratorios (54), dada la diferencia en la actividad del factor tisular (TF). El INR deriva del Índice Internacional de Sensibilidad (ISI), desarrollado por la OMS, que cuantifica la reactividad de los reactivos y analizadores de PT individuales, de cada laboratorio, así, cada centro tiene su propia media geométrica PT (MNPT), que es la PT promedio de al menos 20 donantes normales de ambos sexos, probados en el mismo analizador local y bajo las mismas condiciones de prueba que el PT del paciente. La fórmula para INR es  $INR = (PT / MNPT \text{ del paciente})^{ISI}$  (55).

### **G. Vigilancia del Tratamiento con AVK**

Los pacientes que reciben tratamiento con warfarina deben ser monitoreados de cerca para garantizar la seguridad y eficacia del medicamento. Se recomiendan análisis de sangre periódicos para evaluar el tiempo de protrombina (TP) del paciente y el índice internacional normalizado (INR). La evaluación de rutina del INR es esencial en el tratamiento de los pacientes que reciben tratamiento con warfarina. El INR de un paciente que no recibe tratamiento

anticoagulante es de aproximadamente 1,0. El objetivo de INR terapéutico para los pacientes en tratamiento con warfarina depende de la indicación, pero puede variar según la presentación clínica del paciente y la preferencia del proveedor. La mayoría de los pacientes que reciben warfarina tienen un objetivo de INR de 2 a 3. Sin embargo, otras indicaciones, como una válvula mitral mecánica, requieren un objetivo de INR de 2,5 a 3,5 (56).

El INR requiere un control más frecuente al comenzar un tratamiento con warfarina. En el caso de los pacientes hospitalizados, la monitorización del INR suele realizarse a diario hasta obtener un INR en rango óptimo, estable por 2 días, los pacientes ambulatorios, pueden ser controlados 1 a 3 veces a la semana, y una vez que el paciente ha alcanzado la fase de mantenimiento, la evaluación del INR suele realizarse cada cuatro a seis semanas según diferentes autores, pero queda a criterio del proveedor. Es necesaria una monitorización más frecuente en los pacientes con INR fuera de rango terapéutico y en aquellos que inician o cambian medicamentos que interactúan con la warfarina, para evaluar la seguridad y la eficacia y poder hacer las correcciones necesarias (53,57). También hay que tener en cuenta que la dosis necesaria para mantener un rango terapéutico en pacientes > 60 años disminuye con la edad (58), probablemente por una reducción en el aclaramiento de warfarina. El sexo también influye en la dosis, se evidenció que las mujeres requieren menos warfarina para mantener un INR terapéutico que los hombres a una edad equivalente (59).

Los pacientes también requieren una vigilancia y educación estrechas para detectar signos y síntomas de hemorragia activa durante todo el tratamiento. La hemoglobina y hematocrito del paciente debe someterse a una evaluación antes de iniciar la warfarina y luego cada 6 meses aproximadamente. La monitorización de la función hepática, renal y de sangre oculta en heces puede estar indicada en algunos grupos de pacientes específicos.

## H. Evaluación de la calidad del tratamiento con AVK

La relación entre la intensidad del tratamiento y el riesgo de un evento adverso se supo al examinar la frecuencia de dichos eventos en función del Tiempo en rango terapéutico (TRT). En todos los estudios se ha observado una fuerte relación entre la TRT y las tasas de hemorragia o eventos tromboembólicos, aun en diferentes poblaciones de pacientes, rangos objetivo, escalas para medir la intensidad de la anticoagulación (PT, relación PT e INR), diferentes métodos de medición de TRT y diferentes modelos de administración de dosis. El porcentaje de INR o TRT depende en gran medida de la calidad de la gestión de la dosis, como se refleja en los estudios que informan sobre TRT. La mala calidad del manejo de la dosis da como resultado una alta proporción de INR bajos o altos lo que a su vez predice una mayor tasa de complicaciones isquémicas o hemorrágicas (3).

El TRT se puede determinar de diferentes formas (60), se estima más comúnmente usando una de tres metodologías: puede hacerse calculando la fracción de todos los valores de INR que están dentro del rango terapéutico (es decir, el número de INR en el rango dividido por el número total de pruebas de INR); también utilizando la metodología de “corte transversal de los archivos”, que evalúa la fracción de pacientes con un INR en rango en un punto en el tiempo en comparación con el número total de pacientes que tenían un INR medido en ese momento; o por ultimo aplicando el método de interpolación lineal de Rosendaal et al, (3) que asume que existe una relación lineal entre dos valores de INR y asigna un valor de INR específico a cada día entre pruebas para cada paciente (61).

La Sociedad Europea de Cardiología (62) recomienda mantener un TRT de 70% a más. En un estudio multicéntrico con cerca de 10 000 participantes, se halló que aquellos que tenían un TRT menos de 65% tenían 2.6 veces mayor riesgo de sufrir un ACV o embolismo

sistémico, 1.5 más riesgo de sangrado mayor y 2.4 mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa (63).

Los TRT obtenidos a nivel mundial como control de calidad de la anticoagulación varían y son pocos los países que logran un resultado óptimo. En el estudio RE-LY reportan entre los países participantes los siguientes TRT promedio: Suecia 77%, Finlandia 74%, Japón 55%, Estados Unidos 66%, Brasil 54%, Colombia 53% y Perú 48%. Otro estudio realizado en Chimbote en población que se atiende en EsSalud reporta un TRT de 33% y en Cuzco el TRT fue de 60.3% (64–66). Los reportes de TRT en los diferentes escenarios sanitarios en Perú son escasos; y los publicados se encuentran muchas veces en niveles subóptimos.

Dos estudios recientes han evaluado factores asociados con un control de INR muy estable durante el tratamiento con AVK, los predictores independientes de estabilidad fueron la edad > 70 años, la ausencia de enfermedades crónicas y el género masculino, la insuficiencia cardíaca congestiva, la diabetes y un rango objetivo de  $\text{INR} \geq 3,0$  se asociaron con inestabilidad (67,68).

Como ocurre con cualquier otro fármaco, la falta de adherencia por parte del paciente a la dosis prescrita de AVK es una de las causas más importantes de inestabilidad del INR. En un estudio de un solo centro realizado en pacientes ambulatorios que asistían a un CA en los Estados Unidos, las barreras percibidas para el cumplimiento de la warfarina, el estado civil, los hábitos de vida y el régimen de medicamentos desempeñaron un papel importante en el incumplimiento de la warfarina. En un estudio de cohorte prospectivo de adultos que iniciaron warfarina en dos CC.AA., los factores de riesgo independientes de incumplimiento fueron el nivel de educación, la situación laboral, el funcionamiento de la salud mental y el deterioro cognitivo (69).

## I. Complicaciones del tratamiento con AVK

El factor más importante que influye en el riesgo de hemorragia es la intensidad de la terapia anticoagulante. Se ha informado que la probabilidad de hemorragia aumenta abruptamente a medida que el INR aumenta por encima de 5,0. Varias características de los pacientes se asocian con mayores probabilidades de hemorragia durante la terapia anticoagulante. El factor del paciente que predice de manera más consistente una hemorragia mayor es el antecedente de hemorragia (especialmente hemorragia gastrointestinal). Otros factores asociados con un mayor riesgo de hemorragia incluyen la edad avanzada; la presencia de una enfermedad comórbida grave, como cáncer, insuficiencia renal, enfermedad hepática, hipertensión arterial y accidente cerebrovascular previo; abuso de alcohol; y el uso de terapias concomitantes, en particular fármacos antiplaquetarios.

El sangrado mayor es definido por principios generales y criterios clínicos objetivos según ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis), cuando produce la muerte, atenta contra la vida, causa secuelas clínicas o consume grandes e importantes recursos de la salud. Teniendo en la cuenta estos aspectos, se ha definido como sangrado mayor:

- Sangrado fatal y/o
- Sangrado sintomático en un área u órgano crítico, como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular o pericárdico, o intramuscular con síndrome compartimental, y / o
- Sangrado que provoca una caída en el nivel de hemoglobina de  $20 \text{ g L}^{-1}$  ( $1,24 \text{ mmol L}^{-1}$ ) o más (equivalente a 2 gr/dl de hemoglobina), o que lleva a la transfusión de dos o más unidades de sangre completa o glóbulos rojos.(70)

El sangrado menor clínicamente significativo o relevante es definido como aquel que no cumple criterios para sangrado mayor y que ocurre: en el tracto gastrointestinal, (excepto sangrado por

hemorroides), genitourinario (hematuria macroscópica de al menos 24 horas), epistaxis que requiere intervención sea o no recurrente por lo menos de cinco minutos de duración, hematoma extenso de por lo menos 5 cm de diámetro, metrorragia o menorragia (71).

#### 4. Análisis de Antecedentes Investigativos

##### 4.1. Nivel internacional

###### a) **Título: Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT (72).**

**Autor:** Harold Miranda, Santiago Osorio, Diana Patricia Giraldo, Julieta Duque, John Ubeimar Cataño, Luis Ignacio Tobón, Fernando Antonio Mejía, Felipe Gómez, Mario Bedoya, Diana Carolina Inguilan Medellín (Colombia 2016)

###### **Resumen:**

En este estudio se describe el tiempo de rango terapéutico, los factores relacionados con menor TRT y los efectos adversos secundarios presentados en una clínica de anticoagulación. Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal entre el 1º de enero de 2011 y el 29 de febrero de 2012. Fueron evaluados 2232 resultados de INR de 319 pacientes en 98 550 días de seguimiento. Fueron 44% (108) hombres, 66% (211) mujeres, la edad promedio fue 60.3 años, siete visitas promedio/año, dosis semanal de warfarina 29.8 mg. La dosis semanal presenta una relación inversa con la edad, en menores de 45 años 37.9 mg y en mayores de 75 años 22.1 mg y el TRT incrementó de 48 - 54%, respectivamente. Las indicaciones para anticoagulación fueron fibrilación auricular 38%(121), enfermedad tromboembólica venosa 35%(112), prótesis valvulares 17.5%(56) y embolia o trombosis arterial 9.5%(30). 228 pacientes (71%) presentaron un TRT promedio del 64%. (40-100) INR mayor de 5 en 2.24% e INR menor de 1.5 en 10.9%. E cuanto a las complicaciones, los sangrados menores se presentaron en 16 pacientes (5%),

sangrado mayor se presentó en dos pacientes (0.65%) y un evento adverso por embolia (0.32%). Los factores asociados a un TRT bajo fueron: sexo masculino, enfermedad tromboembólica venosa, uso de warfarina genérica, edad menor de 55 años, tiempo menor de un año y menos de cinco visitas. Conclusiones: el tiempo de rango terapéutico TRT es una medición útil para establecer la eficacia de la terapia anticoagulante con warfarina. La meta de 60% en tiempo de rango terapéutico garantiza menos efectos adversos por sangrado o trombosis. Un número bajo de visitas y anticoagulación menor de un año están asociados a bajo TRT (72).

**b) Título: Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico (73).**

**Autor:** Dras. Andreina Gómez, Stephania Peixoto, Lic. Enf. María Azcúnaga, Aux. Enf. Alejandra Gama, Dres. Natalia Lluberás, Pablo Álvarez. (Uruguay 2014)

**Resumen:**

El porcentaje de tiempo en rango terapéutico (TRT) valora la calidad de la anticoagulación con warfarina y se vincula inversamente con la incidencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas. Este estudio tuvo como objetivo valorar la calidad de anticoagulación oral con warfarina a través del análisis del TRT e identificar factores asociados a un adecuado nivel, de anticoagulación (TRT <sup>3</sup> 65%). En cuanto a su metodología, fue retrospectivo, observacional y analítico de una cohorte de 117 pacientes anticoagulados con warfarina entre el 1º de junio de 2012 y el 31 de julio de 2013. El TRT individual se calculó mediante método de Rosendaal (interpolación lineal). Como conclusión la media de TRT estuvo por debajo del nivel definido como adecuada calidad de anticoagulación.

Una adecuada anticoagulación se asoció a menor edad y uso de tres o más fármacos. Estos resultados constituyen la base para el desarrollo de estrategias futuras para una mejor asistencia (73).

#### 4.2. Nivel nacional:

a) **Título: Tiempo en rango terapéutico en pacientes anticoagulados con warfarina, Hospital Essalud Cusco 2017 (72).**

**Autor:** Centeno Araujo, Alessandra (Cuzco 2017)

**Resumen:**

El tiempo en rango terapéutico (TRT) es una herramienta que valora la calidad del control de la terapia de anticoagulación con warfarina, un TRT < 60% está relacionado con complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. Objetivos: Determinar el tiempo medio en rango terapéutico de los pacientes anticoagulados con warfarina. Materiales y métodos: Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal que incluyó a todos los pacientes con terapia de anticoagulación con warfarina del servicio de cardiología del Hospital Essalud Cusco durante el año 2017. Se determinó el tiempo en rango terapéutico por el método Rosendaal y se consideró como control adecuado (TRT ≥ 60%) e inadecuado (TRT < 60%). Resultados: el promedio de las edades para ambos sexos fue de 70 años, el 51,9% fueron de sexo femenino, el 95,1% vive con algún familiar, el 44,4% tuvieron estudios superiores. El 50% de los pacientes recibieron indicación de warfarina por fibrilación auricular y el 34,3% por válvula protésica. En cuanto a las comorbilidades asociadas el 56,5% de los pacientes tenían Hipertensión Arterial. El 25% de los pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas y el 13,9% complicaciones tromboembólicas. El TRT promedio obtenido según el método de Rosendaal fue de 60,63%, además el 59,26% de los pacientes presentaron un TRT adecuado (≥ 60%). Conclusiones: el TRT obtenido fue mayor al 60%, que es el nivel definido como adecuado para evitar las complicaciones, además más del 50% de los pacientes tiene un TRT adecuado (72).

## 5. Objetivo

### a. Objetivo Principal

Determinar el Tiempo en rango terapéutico promedio de los pacientes de consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, que se encuentran en tratamiento con warfarina, setiembre – octubre 2021.

### b. Objetivos Específicos

Determinar mediante los registros de INR el tiempo en rango terapéutico de los pacientes tratados con warfarina, en consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo - ESSALUD.

Describir características epidemiológicas de los pacientes en tratamiento con warfarina, en consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD.

Identificar factores asociados a tiempos en rango terapéutico subóptimo, en consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD.

Identificar la proporción de pacientes anticoagulados con warfarina, que según su diagnóstico son susceptibles de recibir algún otro tipo de anticoagulación (anticoagulantes directos), en consultorio externo de cardiología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD.

Identificar las principales complicaciones de los pacientes que reciben warfarina y que se controlan en consultorio externo del Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo – ESSALUD.

## 6. Hipótesis

### H1:

El TRT de pacientes en tratamiento con warfarina en el HNCASE - ESSALUD es subóptimo.

La corta edad se asocia a un TRT subóptimo.

El sexo masculino está asociado a un TRT subóptimo.

La presencia de comorbilidades y polifarmacia se asocia a un TRT subóptimo.

El grado de instrucción bajo se asocia a un TRT subóptimo

La dieta baja en vitamina K se asocia a un menor TRT

La baja frecuencia de consultas se asocia a un bajo TRT

### Ho:

El TTR de pacientes en tratamiento con warfarina en el HNCASE - ESSALUD es óptimo y no guarda asociación con las variables estudiadas.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

#### 1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

##### 1.1. Técnicas:

Revisión de historias clínicas electrónicas

##### 1.2. Instrumentos:

**Incluir aquí el instrumento completo**

Se recolectaran los datos en una ficha de recolección de datos:

Nombre			
Edad			
Sexo	Masculino		
	Femenino		
Grado de instrucción	Primaria		
	Secundaria		
	Superior		
Diagnostico/ motivo de anticoagulación			
Polifarmacia (más de 3 fármacos)	Si		
	No		
Comorbilidad	Hipertensión arterial		
	Falla cardiaca crónica		
	Enfermedad coronaria		
	Diabetes mellitus		
	Enfermedad renal crónica		
Dieta baja en vitamina k	Si		
	No		
Número de visitas / año			
Dosis semanal de warfarina actual			
Últimos 4 inr registrados			
Tiempo en rango terapéutico			
Posibilidad de uso de anticoagulantes directos	Si		
	No		
Complicaciones	Hemorragia mayor		
	Hemorragia menor		
	Trombotica		
	No		

### 1.3. Materiales:

- Material de escritorio
- Ficha de recolección de datos
- Estación de escritorio con sistema SGSS de ESSALUD disponible

## 2. Campo de verificación

### 2.1. Ubicación espacial:

El trabajo de investigación se realizará en el HNCASE-ESSALUD

### 2.2. Ubicación temporal:

El trabajo de investigación se realizará en los meses de setiembre y octubre 2021

### 2.3. Unidades de estudio:

Pacientes evaluados por consultorio externo de cardiología del HNCASE – ESSALUD, que estén recibiendo tratamiento con warfarina y que cumplan criterios de selección.

### 2.4. Población:

#### 2.4.1. Universo

Pacientes evaluados por consultorio externo de cardiología del HNCASE – ESSALUD en setiembre y octubre 2021, que estén recibiendo tratamiento con warfarina y que cumplan criterios de selección.

#### 2.4.2. Muestra:

Aproximadamente al mes en el consultorio externo de cardiología se atienden de 50 a 100 pacientes con indicación de tratamiento anticoagulante.

##### 2.4.2.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Tratamiento con warfarina.

- Pacientes con diagnóstico de Fibrilación auricular, portadores de válvulas protésicas, enfermedad trombo embolica venosa (TVP Y TEP), o enfermedad coronaria.
- Al menos cuatro consultas con cuatro mediciones de INR con objetivo entre 2 y 3 y entre 2.5 y 3.5 aquellos portadores de válvula protésica mitral.

#### **2.4.2.2. Criterios de exclusión**

- Menos de 4 consultas en con medición de INR en la historia clínica.

### **3. Estrategia de Recolección de datos Organización**

#### **3.1. Organización**

Se solicitarán los permisos a las autoridades pertinentes de la entidad donde se elaborará y ejecutará el trabajo de investigación, dichos documentos serán socializados con el personal del servicio y aquel autorizado en el manejo de las historias clínicas.

Los datos de dichas historias serán colocados en la ficha de recolección que diseño el investigador, dichas fichas serán codificadas para posteriormente ser identificadas, resguardando de esta manera la identidad de los pacientes. Al completar las fichas de recolección, los datos obtenidos pasarán por una evaluación de calidad del llenado, luego serán vaciadas a una hoja de cálculo para finalmente ser analizadas y obtener los resultados.

#### **3.2. Recursos**

##### **3.2.1. Humanos**

- Autor: Mónica Carolina Díaz Escobedo
- Asesor de investigación
- Asesor estadístico
- Recolector de información Digitador

### **3.2.2. Institucionales**

Acceso al sistema de registro de historias clínicas SGSS de ESSALUD

### **3.2.3. Materiales**

- Útiles de oficina
- Papel Bond A4
- Impresiones
- USB portátil Computador con programa procesador de datos.

### **3.2.4. Financieros**

Autofinanciado

## **3.3. Validación de los Instrumentos**

Por utilizarse una ficha de recolección, no amerita la validación del instrumento, pero se solicitará a expertos en el tema que validen el contenido de este mediante la contestación a algunos ítems para verificar su correcto llenado y aplicación.

## **3.4. Criterios para manejo de resultados**

### **3.4.1. Plan de Procesamiento**

Una vez obtenidos los datos en las hojas de recolección de datos, estas pasarán un control de calidad previo al procesamiento. El tiempo en rango terapéutico será hallado para cada paciente utilizando el método de interpolación lineal de Rosendaal, para lo que se ingresarán los datos necesarios en un documento de Excel ya preparado con las fórmulas necesarias para su cálculo. El análisis se realizará usando el software SPSS versión 20. Se determinará entonces la frecuencia absoluta y porcentaje para las variables cualitativas, y la media para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se procesarán con el test de Chi Cuadrado y se considerará una asociación estadísticamente significativa a valores de  $p$  menores de 0.05.

#### IV. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2021				
	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
Búsqueda de antecedentes	X				
Elaboración del Proyecto	X				
Presentación del Proyecto		X			
Autorización Comité de Ética		X			
Autorización del Hospital Presentación de proyecto		X			
Recolección de datos			X	X	
Análisis de datos					X
Discusión de resultados					X
Elaboración del informe final					X

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, Crowther M, Hylek EM, Palareti G. Oral Anticoagulant Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Jul 6];141(2):e44S-e88S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369212601196/fulltext>
2. Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento de la embolia pulmonar aguda. Rev Española Cardiol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2021 Jul 6];73(6):497.e1-497.e58. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-2019-el-diagnostico-articulo-S0300893220301500>
3. Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, Rubens FD, Teoh KH. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 Feb 1 [cited 2021 Jul 6];141(2):e576S-e600S. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369212601329/fulltext>
4. Guia FA 2020 ESC.pdf [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: [https://documentcloud.adobe.com/gsuiteintegration/index.html?state=%7B%22ids%22%3A%5B%221Q98FJHulC2gTKFD8\\_Xwki3YhBcHNd06Z%22%5D%2C%22action%22%3A%22open%22%2C%22userId%22%3A%22113889560901364360538%22%2C%22resourceKeys%22%3A%7B%7D%7D](https://documentcloud.adobe.com/gsuiteintegration/index.html?state=%7B%22ids%22%3A%5B%221Q98FJHulC2gTKFD8_Xwki3YhBcHNd06Z%22%5D%2C%22action%22%3A%22open%22%2C%22userId%22%3A%22113889560901364360538%22%2C%22resourceKeys%22%3A%7B%7D%7D)
5. Manejo terapéutico de los usuarios con terapia anticoagulante oral [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s1695-61412016000100002](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1695-61412016000100002)
6. Chao Pereira C, Aurora del Pozo Jerez H, Gutiérrez Rojas Hospital Clinico Quirúrgico A, Ameijeiras H, Habana L. ARTÍCULO ORIGINAL Fibrilación auricular y factores de riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos.

7. Perfiles de asociación de factores de riesgo o enfermedad cardiovascular en población española de alto riesgo de 2.264 pacientes [Internet]. [cited 2021 Sep 19]. Available from: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992006001000003](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992006001000003)
8. García-Seara J, González-Juanatey JR. Epidemiología de la fibrilación auricular y comorbilidades asociadas. Rev Española Cardiol [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Sep 14];12(SUPPL.2):3–10. Available from: <http://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-fibrilacion-auricular-comorbilidades-asociadas-articulo-S1131358712700456>
9. D W, D K. The story of the discovery of heparin and warfarin. Br J Haematol [Internet]. 2008 Jun [cited 2021 Jul 6];141(6):757–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18355382/>
10. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. Biomedicines [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Jul 6];9(3). Available from: </pmc/articles/PMC8001784/>
11. JG K, K O. Clinical pharmacokinetics of oral anticoagulants. Clin Pharmacokinet [Internet]. 1979 [cited 2021 Jul 20];4(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/369763/>
12. RA O. Vitamin K and the oral anticoagulant drugs. Annu Rev Med [Internet]. 1976 [cited 2021 Jul 20];27:245–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/779597/>
13. JO M, DJ B. Cytochrome P450C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 1998 [cited 2021 Jul 20];45(6):525–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9663807/>
14. MG S, V P, E S, ML D, M G, R P. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2021 Jul 20];72(6):702–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12496751/>

15. R L, H Y, D P, S A, M R, A L, et al. Interindividual variability in sensitivity to warfarin--Nature or nurture? Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2001 [cited 2021 Jul 20];70(2):159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11503010/>
16. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004 Sep 1;126(3):204S-233S.
17. JD L, L H, ML A, A R. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol [Internet]. 2009 Apr [cited 2021 Jul 21];65(4):365–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19031075/>
18. MK H, DL V, LM K, AK W, SL S, FM F, et al. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA [Internet]. 2002 Apr 3 [cited 2021 Jul 21];287(13):1690–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11926893/>
19. GP A, CP D, PJ K, AK D. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. Lancet (London, England) [Internet]. 1999 Feb 27 [cited 2021 Jul 21];353(9154):717–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10073515/>
20. DL V, DK B, MK H, FM F, S S, MJ R, et al. CYP2C9 haplotype structure in European American warfarin patients and association with clinical outcomes. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 2005 May [cited 2021 Jul 21];77(5):353–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15900281/>
21. HD C, TH U, YP F, CW C. CYP2C9 polymorphism and warfarin sensitivity in Taiwan Chinese. Clin Chim Acta [Internet]. 2006 May [cited 2021 Jul 21];367(1–2):108–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16413010/>

22. Una variante de secuencia novedosa en el exón 7 del gen CYP2C9 (CYP2C9 \* 24) en un paciente en terapia con warfarina - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16543980/>
23. S R, A F, V I, E C, K H, HJ P, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature [Internet]. 2004 Feb 5 [cited 2021 Jul 21];427(6974):537–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765194/>
24. T L, CY C, DY J, PJ L, A K, DW S. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. Nature [Internet]. 2004 Feb 5 [cited 2021 Jul 21];427(6974):541–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14765195/>
25. MJ R, AP R, BF G, DA N, CS E, HL M, et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. N Engl J Med [Internet]. 2005 Jun 2 [cited 2021 Jul 21];352(22):2285–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15930419/>
26. G D, RL D, P DP, M C, R S, V B, et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. Blood [Internet]. 2005 Jan 15 [cited 2021 Jul 21];105(2):645–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15358623/>
27. M O, A B. Enantiomers of warfarin and phenobarbital. N Engl J Med [Internet]. 1976 Dec 23 [cited 2021 Jul 21];295(26):1482–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/995149/>
28. RA O, WF T, AE R, DA G. Interaction of amiodarone with racemic warfarin and its separated enantiomorphs in humans. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 1987 [cited 2021 Jul 21];42(3):290–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3621782/>
29. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9324181/>

30. A H, S S, DM W, PO V, J F, MJ K, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest [Internet]. 2012 [cited 2021 Jul 21];141(2 Suppl):e152S-e184S. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315259/>
31. X J, KM W, WS L, AJ A, BD R, CC D, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Jul 21];59(4):425–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15801937/>
32. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, long-term warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12083489/>
33. AM H, JA P, R L, H M, JD D, M C, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med [Internet]. 2005 May 23 [cited 2021 Jul 21];165(10):1095–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15911722/>
34. JW S, LL M-S, DV S, BJ L, JL G. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. Am J Clin Nutr [Internet]. 1988 [cited 2021 Jul 21];47(3):475–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3348159/>
35. EA N, NL S, S I, P W. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2006 May [cited 2021 Jul 21];5(3):433–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16610971/>
36. SK F, CP M, BB S, RM M, CG M, S M. Prospective study of supplemental vitamin K therapy in patients on oral anticoagulants with unstable international normalized ratios. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Jul 28];24(1):23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17323135/>

37. EK R, FR R, FJ van der M. Influence of dietary vitamin K intake on subtherapeutic oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* [Internet]. 2010 May [cited 2021 Jul 28];149(4):598–605. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20151978/>
38. E S, P A, H W, F K. Vitamin K supplementation can improve stability of anticoagulation for patients with unexplained variability in response to warfarin. *Blood* [Internet]. 2007 Mar 15 [cited 2021 Jul 28];109(6):2419–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17110451/>
39. Educación del paciente y terapia con anticoagulantes orales - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12368164/>
40. Mammen EF. Coagulation defects in liver disease. *Med Clin North Am*. 1994;78(3):545–54.
41. SR D. Interpretation of the international normalised ratio in patients with liver disease. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002 Jan 5 [cited 2021 Jul 21];359(9300):47–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11809190/>
42. RK R. INFLUENCE OF FEVER UPON THE ACTION OF 3,3'-METHYLENE-BIS-(4-HYDROXYCOUMARIN) (DICUMAROL). *Science* [Internet]. 1943 [cited 2021 Jul 21];97(2518):313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17748101/>
43. M E, GM L. Increase in international normalized ratio after smoking cessation in a patient receiving warfarin. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Jul 21];25(11):1656–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16232028/>
44. TH S, AB R, CS O, C S. Does heart failure exacerbation increase response to warfarin? A critical review of the literature. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Jul 21];22(11):2089–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17076968/>
45. AW D, S J, AB G, SE M, JJ L, BL K, et al. Cytochrome P450C9 activity in end-stage renal disease. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2003 May 1

- [cited 2021 Jul 21];73(5):475–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12732848/>
46. JH G, J A, D R-D, I C, J A. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 [cited 2021 Jul 21];116(11):901–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1580446/>
  47. Rouleau-Mailloux É, Shahabi P, Dumas S, Feroz Zada Y, Provost S, Hu J, et al. Impact of regular physical activity on weekly warfarin dose requirement. *J Thromb Thrombolysis*. 2016 Feb 1;41(2):328–35.
  48. J B, M P. Direct oral anticoagulants versus warfarin: is new always better than the old? *Open Hear* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2021 Jul 21];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531758/>
  49. Terapia antitrombótica para válvulas cardíacas protésicas quirúrgicas y reparación de válvulas quirúrgicas: indicaciones - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antithrombotic-therapy-for-surgical-prosthetic-heart-valves-and-surgical-valve-repair-indications>
  50. V D, J R, S Z, D W. Direct Oral Anticoagulants Use in Antiphospholipid Syndrome: Are These Drugs an Effective and Safe Alternative to Warfarin? A Systematic Review of the Literature. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Jul 21];18(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812956/>
  51. M P. Warfarin: almost 60 years old and still causing problems. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 Jul 21];62(5):509–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17061959/>
  52. L B, J K, M F, O H, T F, J M. Patterns of use of antithrombotic therapy and quality of anticoagulation among patients with non-valvular atrial fibrillation in clinical practice. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2006 Mar [cited 2021 Jul 21];60(3):258–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16494639/>

53. Patel S, Singh R, Preuss C V., Patel N. Warfarin. Hemost Thromb Third Ed [Internet]. 2021 Feb 17 [cited 2021 Jul 21];125–31. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470313/>
54. Utilización clínica del índice internacional normalizado (INR) - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10797608/>
55. AMHP van den B, V C, F A, NB B, M B, R D, et al. International collaborative study for the calibration of proposed International Standards for thromboplastin, rabbit, plain, and for thromboplastin, recombinant, human, plain. J Thromb Haemost [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2021 Jul 21];16(1):142–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065247/>
56. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. Biomedicines [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Sep 19];9(3). Available from: </pmc/articles/PMC8001784/>
57. McRae HL, Militello L, Refaai MA. Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. Biomedicines [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Jul 21];9(3). Available from: </pmc/articles/PMC8001784/>
58. JH G, J A, D R-D, I C, J A. Aging and the anticoagulant response to warfarin therapy. Ann Intern Med [Internet]. 1992 [cited 2021 Jul 28];116(11):901–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1580446/>
59. D G, S R, M C, RA H, EM H. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. Chest [Internet]. 2005 [cited 2021 Jul 28];127(6):2049–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947319/>
60. L S, J S, J A. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. J Thromb Thrombolysis [Internet]. 2003 Jun [cited 2021 Jul 27];15(3):213–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14739631/>

61. L S, J S, J A. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2003 Jun [cited 2021 Jul 21];15(3):213–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14739631/>
62. Guia FA 2020 ESC.pdf [Internet]. [cited 2021 Aug 6]. Available from: [https://documentcloud.adobe.com/gsuiteintegration/index.html?state=%7B%22ids%22%3A%5B%221Q98FJHulC2gTKFD8\\_Xwki3YhBcHNd06Z%22%5D%2C%22action%22%3A%22open%22%2C%22userId%22%3A%22113889560901364360538%22%2C%22resourceKeys%22%3A%7B%7D%7D](https://documentcloud.adobe.com/gsuiteintegration/index.html?state=%7B%22ids%22%3A%5B%221Q98FJHulC2gTKFD8_Xwki3YhBcHNd06Z%22%5D%2C%22action%22%3A%22open%22%2C%22userId%22%3A%22113889560901364360538%22%2C%22resourceKeys%22%3A%7B%7D%7D)
63. S H, H TC, G A, P A, JP B, AJ C, 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* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Aug 6];11(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792741/>
64. L W, S Y, MD E, M A, M F, MG F, et al. 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) [Internet]. 2010 Sep 18 [cited 2021 Aug 6];376(9745):975–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20801496/>
65. Centeno Araujo A. Tiempo en rango terapéutico en pacientes anticoagulados con warfarina, Hospital Essalud Cusco 2017. *Univ Nac San Antonio Abad del Cusco* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 6]; Available from: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/4862>
66. Tiempo en Rango Terapéutico en Pacientes Con Fibrilación Auricular PDF | Medicina | Rtt [Internet]. [cited 2021 Aug 6]. Available from: <https://es.scribd.com/document/305029075/tiempo-en-rango-terapeutico-en-pacientes-con-fibrilacion-auricular-pdf>
67. DM W, T D, NP C, C M, T T, MA C, et al. Twelve-month outcomes and predictors of very stable INR control in prevalent warfarin users. *J*

- Thromb Haemost [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jul 28];8(4):744–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398186/>
68. DM W, T D, NP C, C M, T T, MA C, et al. Outcomes and predictors of very stable INR control during chronic anticoagulation therapy. Blood [Internet]. 2009 [cited 2021 Jul 28];114(5):952–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19439733/>
  69. AB P, AR L, CM B, DG C, JD C, R G, et al. Risk factors for nonadherence to warfarin: results from the IN-RANGE study. Pharmacoepidemiol Drug Saf [Internet]. 2008 Sep [cited 2021 Jul 28];17(9):853–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18271059/>
  70. S S, C K. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost [Internet]. 2005 Apr [cited 2021 Jul 12];3(4):692–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15842354/>
  71. H D, VF T, JF B, BH C, JB F, AK K, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. Chest [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2021 Jul 12];139(1):69–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20453069/>
  72. Centeno Araujo A. Tiempo en rango terapéutico en pacientes anticoagulados con warfarina, Hospital Essalud Cusco 2017. Univ Nac San Antonio Abad del Cusco [Internet]. 2018 [cited 2021 Sep 19]; Available from: <http://repositorio.unsaac.edu.pe/handle/20.500.12918/4862>
  73. Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico [Internet]. [cited 2021 Sep 19]. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-04202014000300006](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202014000300006)

**VI. ANEXOS:**

**Anexo 1: Ficha de recolección de datos**

Nombre			
Edad			
Sexo	<input type="checkbox"/>	Masculino	
	<input type="checkbox"/>	Femenino	
Grado de instrucción	<input type="checkbox"/>	Primaria	
	<input type="checkbox"/>	Secundaria	
	<input type="checkbox"/>	Superior	
Diagnostico/ motivo de anticoagulacion			
Polifarmacia (mas de 3 fármacos)	<input type="checkbox"/>	Si	
	<input type="checkbox"/>	No	
Comorbilidad	<input type="checkbox"/>	Hipertensión arterial	
	<input type="checkbox"/>	Falla cardiaca crónica	
	<input type="checkbox"/>	Enfermedad coronaria	
	<input type="checkbox"/>	Diabetes mellitus	
	<input type="checkbox"/>	Enfermedad renal crónica	
Dieta baja en vitamina k	<input type="checkbox"/>	Si	
	<input type="checkbox"/>	No	
Numero de visitas / año			
Dosis semanal de warfarina actual			
Últimos 4 inr registrados	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tiempo en rango terapéutico			
Posibilidad de uso de anticoagulantes directos	<input type="checkbox"/>	Si	
	<input type="checkbox"/>	No	
Complicaciones	<input type="checkbox"/>	Hemorragia mayor	
	<input type="checkbox"/>	Hemorragia menor	
	<input type="checkbox"/>	Trombotica	
	<input type="checkbox"/>	No	