

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE MEDICINA HUMANA**

**Factores asociados a pobre anticoagulación con warfarina en pacientes con  
fibrilación auricular no valvular**

**Tesis para optar el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR (A): DANIEL ANDRÈ CRUZADO BENITES**

**ASESOR (A): ROOMEL LEOVIGILDO ARANGURI VERA**

**TRUJILLO-PERU**

**2018**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

---

**DR.**

**PRESIDENTE**

---

**DR.**

**SECRETARIO**

---

**DR.**

**VOCAL**

---

**DR.**

**ASESOR**

## **DEDICATORIA**

*Dedico este trabajo de tesis a mi abuelo materno,*

*Mauro Matías Benites Alcántara,*

*Por enseñarme que en esta vida uno se forma caminándola,*

*Que cada experiencia es única, enriquecedora, y maestra.*

*Que el conocimiento es muy importante, pero no es nada sin humildad y  
justicia.*

*Que en esta vida todo llega a su tiempo.*

*Gracias por ser un padre, mentor y amigo más.*

*Daniel André Cruzado Benites*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al creador, por darme la oportunidad de existir, aprender y guiarme a través del sendero de la vida.*

*A mis padres y hermanos, por estar siempre a mi lado, apoyándome, entendiendo mis dificultades, y por sus enseñanzas que me han servido para alcanzar y crear metas en la vida.*

*A mi asesor de tesis, por su tiempo,  
Y consejo para hacer posible este trabajo*

*Daniel André Cruzado Benites*

## INDICE

	<i>Página</i>
<b>PÁGINAS PRELIMINARES.....</b>	<b>2</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>40</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>42</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>46</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar si existe asociación entre la edad > 75 años, sexo femenino, insuficiencia cardiaca, uso de amiodarona, insuficiencia renal crónica, cáncer activo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus y la pobre calidad de anticoagulación con warfarina (medida con el Tiempo en Rango Terapéutico – TTR) en pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular atendidos en Consulta Externa durante el año 2016 en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio tipo casos y controles; el proceso de selección fue realizado bajo los criterios de inclusión y exclusión, teniendo como total de registrados a 550 pacientes con sus respectivas historias clínicas, pero por motivos de depuración, solo se consideró 68 controles y 178 casos. De los casos se seleccionó aleatoriamente 68 historias para mantener una proporción adecuada con los controles.

**RESULTADOS:** De la población de estudio el 47,06% fueron mujeres y el 52,94% varones. El promedio de edad en años fue 79,7 +- 8,25. La edad mayor o igual a 75 años, el sexo femenino, la Insuficiencia Cardiaca, Hipertensión arterial, uso de amiodarona y cáncer activo; tuvieron significancia estadística. La edad mayor o igual a 75 años OR= 6.48 {3.03-13.84} y p= 0.000; el sexo femenino OR= 5,05 (2,43-10,47) y p= 0.000 y la insuficiencia cardiaca OR= 10.14 {4.47-22.97}; p=0.000 presentaron la mayor significancia entre el total de factores. Los factores insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y dislipidemia no mostraron significancia estadística (p= 0.389; 0.158; 0.207, respectivamente).

**CONCLUSIONES:** Existe asociación entre el la edad  $\geq 75$  años, el sexo femenino, la insuficiencia cardiaca, la hipertensión arterial, el uso de amiodarona y el cáncer activo con la pobre anticoagulación con warfarina. No existe dicha relación con la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus y la dislipidemia.

**PALABRAS CLAVES:** Factores asociados, calidad de anticoagulación, fibrilación auricular no valvular, warfarina

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine if there is an association between age  $\geq 75$  years, female gender, heart failure, amiodarone use, chronic kidney disease, active cancer, arterial hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and poor anticoagulation quality with warfarin (measured through Time en Therapeutic Range –TTR) in patients with the diagnosis of non valvular atrial fibrillation in outpatient care during 2016 at Víctor Lazarte Echegaray Hospital.

**MATERIAL AND METHODS:** A case-control study was conducted; the selection process was carried out under the inclusion and exclusion criteria, having as a total population of 550 patients registered with their respective clinical histories, of which, for reasons such as depuration, it was only considered 68 controls and 178 cases. Of the cases, 68 histories were randomly selected to maintain an adequate proportion with controls.

**RESULTS:** Of the study population, 47.06% were women and 52.94% were men. The average age in years was  $79.7 \pm 8.25$ . Age greater than or equal to 75 years, female sex, heart failure, arterial hypertension, use of amiodarone and active cancer; they had statistical significance. Age greater than or equal to 75 years OR = 6.48 {3.03-13.84} and  $p = 0.000$ ; female sex OR = 5.05 (2.43-10.47) and  $p = 0.000$  and heart failure OR = 10.14 {4.47-22.97};  $p = 0.000$  had the greatest significance among the total of factors. The factors chronic kidney disease, diabetes mellitus and dyslipidemia did not show statistical significance ( $p = 0.389, 0.158, 0.41$ , respectively).

**CONCLUSIONS:** There is an association between age  $\geq 75$  years, female sex, heart failure, high blood pressure, the use of amiodarone and active cancer with poor anticoagulation with warfarin. There is no such relationship with chronic renal failure, diabetes mellitus and dyslipidemia.

**KEYWORDS:** Associated factors, anticoagulation quality, non valvular atrial fibrillation, warfarin

## I. INTRODUCCIÓN

### I.I Marco Teórico

La fibrilación auricular (FA) es la más frecuente de las taquicardias auriculares. El término fibrilación auricular designa una actividad auricular muy rápida, >400 latidos/min, irregular y completamente desorganizada. Además, se puede definir clínicamente mediante la palpación del pulso o la auscultación, donde se reconoce una irregularidad del latido, aunque su determinación final se basa en su registro electrocardiográfico (ECG). En el ECG de una FA se observa ausencia de ondas P y una línea de base que muestra una actividad eléctrica rápida e irregular en frecuencia, amplitud (a menudo de bajo voltaje) y morfología.(1)

La estimación actual de la prevalencia de la FA es de aproximadamente un 1,5-2% de la población general, y la media de edad del paciente que sufre este trastorno ha ido aumentando paulatinamente. Actualmente la media se sitúa entre 75 y 85 años.(2) Encuestas epidemiológicas en Norteamérica y Europa occidental, han reportado que la prevalencia de la FA aumenta muy lentamente con la edad en los menores de 60 años, llegando a ser un 2% al inicio de la sexta década. Sin embargo, luego la prevalencia aumenta significativamente hasta llegar a un 9-14% en la población mayor de 80 años. En cuanto a la prevalencia según el sexo, algunos reportes no muestran diferencias pero muchos otros afirman que la prevalencia de FA es mayor en hombres que mujeres.(3)

La Sociedad Europea de Cardiología distingue cinco tipos de fibrilación auricular, siendo tres las principales: FA paroxística, FA persistente y FA permanente. Las otras dos categorías abarcan la FA detectada como primer episodio y la FA persistente de larga evolución. (4) La terminología propuesta para esta clasificación de la fibrilación auricular se aplica a episodios que duran más de 30 segundos. La FA detectada como primer episodio se identifica si se está ante el primer episodio detectado el cual recibirá el nombre de evento inicial, bien sea sintomático o no y/o autolimitado o no. Si el paciente ha tenido dos o más episodios, se dice que la fibrilación auricular es recurrente. La FA paroxística se refiere a que cede espontáneamente en los primeros 7 días,



usualmente en las primeras 48 horas. La FA persistente es aquella que dura más de 7 días o requiere cardioversión bien sea química o eléctrica para restaurar el ritmo sinusal. La nueva categoría de FA persistente prolongada, se usa para clasificar a los pacientes con fibrilación auricular cuya duración sea mayor a 1 año. Finalmente el termino FA permanente se utiliza cuando la arritmia que no cede a la cardioversión y tiende a la cronicidad. (5) Otra forma de clasificar a la FA es con las nuevas guías de la ACCF / AHA / HRS, donde se distingue la FA valvular de la fibrilación auricular no valvular (FANV), que se limita a los casos en los que la alteración del ritmo se produce en ausencia de enfermedad reumática de la válvula mitral, de válvula cardíaca protésica o de reparación quirúrgica de la válvula mitral, entrando estas a la categoría de FA valvular. (6)

Entre las consecuencias de esta arritmia están: un riesgo mayor de accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad. (2) La fibrilación auricular como factor de riesgo independiente para enfermedad cerebrovascular, conlleva un aumento del riesgo de aproximadamente 3 a 5 veces en los pacientes. Se estima que aproximadamente el 50% de todos los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos se atribuyen a fibrilación auricular no valvular, haciendo que estos sean su complicación más frecuente pero a su vez la más prevenible con la terapia anticoagulante.(5)

El tratamiento anticoagulante de la FA sirve para lograr una reducción del riesgo de cardioembolismo cerebral o sistémico, que causa un alto grado de morbimortalidad y disminución de la calidad de vida en los pacientes portadores de esta arritmia. Los antagonistas de la vitamina K (AVK), tales como warfarina, son los anticoagulantes orales más utilizados. La Warfarina actúa antagonizando la vitamina K, interrumpiendo así la formación de las proteínas de coagulación dependientes de esta vitamina que incluyen los factores II, VII, IX, y X, y las proteínas C y S. (7) En 2007, Hart y colaboradores publicaron los resultados de un meta análisis de 29 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaban la eficacia y seguridad de los agentes antitrombóticos (incluyendo AVK, principalmente warfarina) en pacientes con FA no valvular. En la revisión de seis ensayos que comparaban los AVK versus placebo o control, el

metaanálisis encontró que una dosis adecuada de warfarina reducía el riesgo relativo (RR) de accidente cerebrovascular (ACV) en 64%, 95% IC 49-74, versus placebo o control (53 eventos en 2.396 pacientes-año versus 133 eventos en 2.207 pacientes-año). **(8)**

A pesar que se sabe que el INR (International Normalized Ratio) es hoy en día el indicador estandarizado para expresar los resultados del tiempo de protrombina y por ende mantener el control de la anticoagulación oral con warfarina en los diferentes estudios, la tarea no es tan sencilla ya que la warfarina tienen un estrecho objetivo terapéutico de INR entre 2.0-3.0 para la FA, ya que niveles de INR < 2,0 ofrecen menor protección contra el accidente cerebrovascular mientras que los niveles por encima del rango 3,0 aumentan el riesgo de hemorragia, y además este fármaco tiene perfiles dosis-respuesta variables. **(8)** Debido a esto, los pacientes necesitan de un monitoreo constante del INR dentro del rango a lo largo del tiempo, ajustes de dosis frecuentes, así como tener en consideración diversos factores; tanto para la decisión de inicio, cambio o mantenimiento de la terapia; para poder así aprovechar las ventajas de warfarina como un factor protector y evitar que se convierta en riesgo de daño para el paciente. Debido a esto, se creó el concepto de calidad o estabilidad en la anticoagulación, que nos da una idea del estatus del paciente en el curso de la terapia anticoagulante. La anticoagulación de alta calidad se define como aquella que tiene la máxima eficacia (previene el tromboembolismo) y minimiza los riesgos (previene el sangrado). **(9)** En la literatura se encuentran diversas propuestas para medir la calidad de la anticoagulación oral. Se puede categorizar las potenciales medidas de anticoagulación oral como centradas en el paciente o centradas en el proceso. Medidas centradas en el proceso incluyen principalmente el grado de adherencia a las guías de práctica clínica y la educación que recibe el paciente, entre otras. Las medidas centradas en el paciente incluyen los desenlaces clínicos finales como sangrado o tromboembolismo, hospitalizaciones, visitas a emergencia o muerte, pero por la poca frecuencia de estos eventos se prefiere usar resultados clínicos intermedios, donde destacan la variabilidad del INR, adherencia a medicamentos, porcentaje de controles de INR perdidos y principalmente el tiempo en el rango terapéutico (TTR) del INR. **(10)** El TTR se define como el porcentaje del tiempo total de tratamiento con warfarina, durante el cual el paciente tuvo una óptima

intensidad de anticoagulación (controles de INR en el rango terapéutico de 2.0 a 3.0 para FA). Diversos reportes han demostrado la eficacia del TTR como un adecuado indicador de la calidad de anticoagulación. Se ha informado que periodos de tiempo largo con TTR  $\geq$  o igual a 65%, están asociados con una considerable reducción en los eventos adversos como hemorragias o tromboembolismo **(11)**, y también que alcanzar el 100% en el TTR (lo ideal) es algo utópico pero que valores en un rango de 65-70% reflejan una anticoagulación oral de alta calidad **(9)**. Otros estudios evidencian que tanto la hemorragia grave y las tasas de mortalidad se han notificado a ser significativamente mayor en los pacientes con TTR menos 60 % en comparación con los que tienen TTR más del 75 %. **(12)** En el 2007, White et al. Realizaron un estudio donde se dividió a los pacientes en tres grupos por TTR:  $< 60\%$ ,  $60\% - 75\%$ , y  $> 75\%$ . El grupo con el peor control, tuvo resultados más adversos que los otros grupos, incluyendo muerte, ictus o embolia sistémica, hemorragia grave, e infarto de miocardio. **(13)** Además de los beneficios de un TTR aceptable, también se ha reportado un riesgo de embolia cerebral aumentado, incluso mayor que aquellos que no usan warfarina, en pacientes con control de TTR pobre  $< 40\%$ . **(14)** Entre las principales formas de medir el TTR están el método de fracción de INRs en rango, método cross-sectional de registros de INR y el método de interpolación lineal o de Rosendaal. **(15)** Los pocos estudios que han comparado un método con otro no correlacionaron sus resultados con los eventos adversos y ninguno muestra una evidencia suficiente para recomendar un método sobre otro, aunque en lo que hay acuerdo es que el TTR se puede medir con los valores de INR en un tiempo como mínimo de 6 meses. **(9)** En cuanto a la frecuencia de uso, se sabe que el método de fracción de INR en rango se usa en un 65%, el método de Rosendaal en un 15% y el método cross-sectional en un 15%. Sin embargo, la revisión de la literatura sugiera que el TTR sea medido con el método de interpolación lineal de Rosendaal (asigna valores de forma lineal en cada día entre los intervalos de medición de INR). **(15)**

Sendos trabajos han realizado mediciones de la calidad de anticoagulación oral usando el TTR, mostrando resultados diversos según el tipo de estudio que se hizo. Dlott y col., realizaron una evaluación nacional de la anticoagulación oral en pacientes con FA en Estados Unidos, concluyendo que hay un control general suboptimo de la anticoagulación, ya que el TTR promedio fue de 53,7%, y una urgente necesidad de

mejorar en muchos sectores norteamericanos. **(16)** A su vez, otros estudios a menor escala mostraron diferentes valores de TTR , como los de la población turca ,que mostraron valores bajos de TTR con un promedio de 49,52 +- 22,93% **(17)**, de la población canadiense que informaron que aproximadamente el 30,9% de población de estudio tenían un TTR no aceptable **(18)**, de la población sudafricana donde solo el 48,5% tenía un TTR seguro**(19)** y en Latinoamérica , el registro TERRA de Argentina reporto que el 40% de los pacientes tenía un TTR < 70%. **(20)**.

Como se puede apreciar, dada los distintos valores de TTR alrededor del mundo, la anticoagulación con warfarina tiene una amplia variabilidad individual en su efecto terapéutico, que está dado por factores genéticos, interacciones con medicamentos, factores medioambientales, nutricionales, estados hipermetabólicos, comorbilidades, etc. **(21)**. Para los profesionales de la salud, los factores clínicos o relacionados con el paciente (como comorbilidades o características del paciente que estén registradas en su historia clínica) son los más importantes, ya que en ellos podrá actuar modificándolos en lo posible, ajustando la dosis o en casos extremos recomendando un cambio de terapia con los nuevos anticoagulantes.

## **I.II Antecedentes**

Existe evidencia que propone diversos factores como los principales determinantes del TTR durante la terapia anticoagulante oral. Entre los más destacados tenemos:

El trabajo realizado por Lee, You y col., en el 2005, que buscaba determinar los factores clínicos que influían en los resultados de la terapia anticoagulante con warfarina en pacientes chinos de la ciudad de Hong Kong. Se reclutaron 63 pacientes de la clínica de anticoagulación “Prince of Wales”, y se recolectó diverso tipo de data, incluyendo pruebas genéticas. Se concluyó que la mayor edad,  $p=0,436$ , el tabaco,  $p=0,001$  y la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva,  $p=0,855$  fueron los factores que influían en dicha terapia. **(22)**

Luego en el 2011, Okumura et al., reclutaron a 501 pacientes japoneses con diagnóstico de FANV en cinco centros diferentes, y concluyeron que el TTR está influenciado principalmente por la edad avanzada, presumiblemente debido a la recomendación de un rango de INR bajo para los pacientes de esta edad. **(23)**

Otro trabajo destacable, fue un estudio retrospectivo multicéntrico publicado por Tomita et al., en el 2013, donde se recolectaron datos de 163 pacientes japoneses ambulatorios con diagnóstico de FANV en terapia con warfarina, mayores de 40 años y con más de 6 meses de tratamiento, para buscar la relación entre el TTR y los factores de cada paciente. El principal resultado fue que tanto el género femenino y la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva fueron los predictores independientes de un bajo TTR. **(14)** Igualmente en el 2013, Asarcickli, Ten, et al., llevaron a cabo un estudio con 248 pacientes ambulatorios de una clínica que recibían warfarina y tenían diagnóstico de fibrilación auricular valvular y no valvular, donde se pretendía encontrar diferencias entre los grupos cuyo TTR era mayor y menor de 60%, respectivamente. El estudio concluyó que no hubo diferencias significativas ni demográficas, socioeconómicas y clínicas entre los dos grupos. **(24)** En el mismo año, un artículo publicado por Hylek, menciona que el sexo femenino, cáncer activo, insuficiencia cardíaca descompensada, y enfermedad crónica del hígado, han sido relacionados con un TTR más bajo. **(25)**

Posteriormente en el 2014, Kose, Arai, An y col., realizaron un estudio para encontrar los factores que afectan la estabilidad del INR en el tratamiento con warfarina de la FANV. Se dividió a la muestra en dos grupos tomando como punto de corte un  $TTR > o < de 65 \%$ . La conclusión más importante fue que la fluctuación de los niveles de péptido natriurético cerebral en pacientes con insuficiencia cardiaca complicada fue un factor asociado a TTR bajo. **(26)** Caldeira et al, de igual forma en el 2014, publico un estudio observacional descriptivo en un único centro de anticoagulación. Conto con un total de 377 tratados con antagonistas de vitamina K, de los cuales 72,4% tenían FANV. La única característica clínica que fue asociada a una pobre calidad de anticoagulación en el análisis multivariante, tomado como un  $TTR < 60\%$ , fue el sexo femenino con un OR de 1,73 con un IC de 95% 1,14-2,62 y un  $p=0,01$ . **(27)**

Un año más tarde, Cinza-Sanjurjo, Rey-Aldana, Gestal-Pereira, et al., elaboraron el estudio ANFAGAL, que evaluaba el control de anticoagulación en la provincia de Galicia, España. Se consideró una buena anticoagulación si el TTR estaba por encima del 65%, usando el método Rosendaal. Se incluyó en total a 511 pacientes. Las características clínicas del paciente que tenían un impacto significativo en el valor del TTR fueron: la Diabetes mellitus, déficit de función renal (enfermedad renal crónica) y la hipertensión. Todas ellas aumentaban el riesgo relativo de un valor bajo de TTR. **(28)** A su vez, en el mismo año que el estudio anterior, 2015, se produjeron una gran variedad de estudios entre los cuales podemos destacar el de Macedo A., Bell J., McCarron C et al., que llevaron a cabo un estudio donde buscaban los determinantes de la calidad del control de anticoagulación en nuevos usuarios de warfarina. El estudio incluyó 2 cohortes de pacientes con FA y con tromboembolismo venoso, siendo un total de 29717 pacientes. El tabaquismo y el cáncer activo, fueron los principales factores asociados a un pobre control en anticoagulación con INR sub o supra terapéuticos. **(29)** Otro estudio en consideración, es el de Pokorney y col., donde se usó el registro del estudio FA-Orbit de los Estados Unidos, y se logró examinar el TTR (usando el método Rosendaal) entre 5.210 pacientes con FA en tratamiento con warfarina, que eran atendidos en 155 centros de salud distintos. Se determinó que los pacientes con disfunción renal e insuficiencia cardíaca avanzada tuvieron significativamente menor TTR,  $P < ,0001$  para ambos factores. **(30)** Continuando en el mismo año, Barrios V, Escobar C., Prieto L. et al, realizaron el estudio PAULA. El fin de esa investigación fue describir el estatus de control en la anticoagulación de pacientes con FANV tratados con antagonistas de vitamina K, en los servicios de atención primaria en España. El estudio contó con 1524 pacientes en diferentes centros de atención primaria. Se definió un TTR bajo si era menor del 65%, según el método Rosendaal. Factores como el sexo femenino  $p < 0,001$ , insuficiencia cardíaca  $p < 0,5$  y dislipidemia  $p < 0,05$ , influyeron de modo significativo en el valor de TTR, dificultando una eficiente anticoagulación. **(31)** También, vale mencionar el estudio de Ciurus, Radwan y Lelonek, hecho en Polonia, donde se estudió a 149 pacientes que necesitaban terapia con warfarina debido a fibrilación auricular no valvular, encontrándose según el análisis multivariante gradual de regresión, que las variables independientes que aumentaban el riesgo de deterioro de la calidad de la

anticoagulación fueron: hipertensión arterial, OR 2,74 IC 95%:1,6 a 7,10 p=0,038 y tratamiento con amiodarona, OR 4,22 IC 95%: 1,30 a 13,70 p=0,017. **(32)**

En el presente año del 2016, también se publicaron investigaciones como la de Odashiro et al, que con registros de un hospital comunitario de pacientes japoneses tratados con warfarina, informó que el aumento del puntaje del score CHADS2 (falla cardíaca, hipertensión, edad  $\geq 75$  años, Diabetes mellitus, ictus o TIA previo) y la disfunción hepatorrenal estaban asociados con un TTR bajo. **(33)**

Finalmente, se realizaron dos estudios más en el 2016, uno de ellos llevado a cabo por Proietti, Lane y Lip en una cohorte larga de pacientes tratados con warfarina, donde se encontró que las categorías del score SAMe-TT2R2: sexo mujer, historia médica con más de dos comorbilidades, tratamiento con fármacos como amiodarona para el control del ritmo y tabaquismo, estaban inversamente relacionado con un TTR  $>65\%$  ( $p = 0.014$ ) o TTR  $>70\%$  ( $p= 0.011$ ). **(34)** El otro estudio fue realizado por Chan et al. , donde se revalidó la importancia del score SAMe TT2R2. Entre sus hallazgos están que el TTR disminuía progresivamente con el aumento de la puntuación del SAMeTT2R2 ( $p = 0,016$ ). Cuando el punto de corte del valor de la puntuación del SAMeTT2R2 se establece en 2, la sensibilidad y especificidad para predecir TTR  $< 70\%$  fueron 85,7 % y 17,8 %, respectivamente. **(35)**

En base a estos antecedentes, se puede plantear diversos factores que expliquen la calidad de anticoagulación en los centros de salud de nuestra localidad.

### **I.III Justificación**

#### **1) Conveniencia:**

La investigación muestra una aceptable conveniencia porque permite la posible identificación de factores que se asocian a un probable fracaso en el tratamiento de la fibrilación auricular, y sus resultados podrían establecer un mejor manejo del tratamiento, o uso de un tratamiento alternativo como los nuevos anticoagulantes orales

2) Relevancia Social:

Gracias a la investigación, se puede beneficiar una gran cantidad de pacientes que sufren de una patología muy frecuente en nuestro medio que es la fibrilación auricular, especialmente pacientes de la tercera edad. Con las conclusiones del estudio, dicho grupo de pacientes se beneficiara ya que se podrán tomar diversas medidas que concientizara al personal médico para mejorar la evaluación y el mantenimiento terapéutico de calidad de estos pacientes, disminuyendo las cifras de morbimortalidad

3) Implicaciones practicas:

El estudio tiene una clara implicación práctica, ya que se podrá abordar un problema factible de la realidad muy común como la fibrilación auricular, y así mejorar el servicio de salud que brinda el hospital y la calidad de vida del mismo paciente

#### **I.IV Problema**

¿Cuáles son los factores asociados a una pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular?

#### **I.V Hipótesis**

##### **Hipótesis nulas:**

Ho1: La edad mayor o igual de 75 años no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho2: El sexo femenino no está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular



Ho3: La Insuficiencia cardiaca no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho4: La Hipertensión arterial no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho5: La Insuficiencia Renal Crónica no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho6: El uso de amiodarona no está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho7: La Diabetes mellitus no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho8: El Cáncer activo no está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ho9: La dislipidemia no está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

**Hipótesis alternas:**

Ha1: La edad mayor o igual de 75 años está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha2: El sexo femenino está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha3: La Insuficiencia cardiaca está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha4: La Hipertensión arterial está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha5: La Insuficiencia Renal Crónica está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha6: El uso de amiodarona está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha7: La Diabetes mellitus está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha8: El cáncer activo está asociado a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

Ha9: La dislipidemia está asociada a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

## **I.VI Objetivos**

### **General:**

Identificar cuáles son los factores asociados a una pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

### **Específicos:**

- Reconocer las características sociodemográficas y clínicas básicas de la población de estudio como son: el promedio de edad, porcentajes según género,

porcentajes según ocurrencia de eventos adversos (accidente cerebrovascular/ataque isquémico transitorio, sangrado), promedio de tiempo en años de diagnóstico de FANV, score CHADS2VASC2, niveles séricos de creatinina, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, uso de antiagregantes,

- Valorar el promedio del Tiempo en rango terapéutico en toda la población y el porcentaje de pacientes que tienen pobre anticoagulación con el uso de warfarina, así como los laboratorios donde se realizaron los exámenes.
- Asociar a los pacientes mayores o de 75 años y pacientes de sexo femenino con la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular
- Asociar la Insuficiencia cardiaca, Hipertensión arterial, Insuficiencia Renal Crónica y uso de Amiodarona con a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular
- Asociar la Diabetes Mellitus, Cáncer activo y Dislipidemia con la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### II.I Población

**Población Diana:** 550 pacientes que son todos los pacientes registrados en consulta externa de en el año 2016, que tienen FANV y en tratamiento con Warfarina.

**Población en Estudio:** Pacientes ambulatorios del servicio de Cardiología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación auricular no valvular en terapia actual con warfarina en el año 2016 que cumplieron los criterios de selección

De la población de estudio (246) se encontró 68 controles (buena calidad de anticoagulación) y 178 casos (pobre calidad de anticoagulación).

### II.II Criterios de Selección

Casos:

**a) Criterios de inclusión:**

- Tratamiento mayor o igual a seis meses **(36)**

**b) Criterios de exclusión:**

- Controles de INR escasos o incompletos (mínimo 6 valores de INR y con 3 o menos meses de diferencia entre cada valor)

Controles:

**c) Criterios de inclusión:**

- Tratamiento mayor o igual a seis meses **(36)**

**d) Criterios de exclusión:**

- Controles de INR escasos o incompletos (mínimo 6 valores de INR y con 3 o menos meses de diferencia entre cada valor)

### **II.III Muestra:**

Para conseguir proporción 1:1 entre casos y controles, se muestreo aleatoriamente 68 pacientes del total de casos, quedando una población de estudio final de 136 pacientes (68 casos y 68 controles). Debido a que no existe una población numerosa, se tomara toda la población de estudio como muestra usando muestra por conveniencia (37)

**Unidad de análisis:** Historias clínicas de pacientes ambulatorios con FANV y uso de warfarina del Hospital Víctor Lazarte, en el año 2016

**Unidad de muestreo:** Historia clínica de paciente ambulatorio con FANV y uso de warfarina

### **II.IV Diseño del Estudio**

Estudio observacional, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles

### **II.V Variables**

#### **Independientes:**

Edad mayor o igual a 75 años, sexo femenino, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, uso de amiodarona, diabetes mellitus, cáncer activo, dislipidemia.

#### **Dependiente:**

Pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular

**Confusora:** Uso concomitante de antiagregante

### Definición operacional de variables

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICE
<b>Independientes</b>				
Edad >= 75 años	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Sexo femenino	Cuantitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Insuficiencia cardiaca	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Hipertensión arterial	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Insuficiencia Renal Crónica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Uso de amiodarona	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no

Diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Cáncer activo	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
Dislipidemia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	sí, no
<b>Dependiente</b> Pobre calidad en anticoagulación oral con warfarina en pacientes con FANV	Cualitativa	Nominal	Software para calcular TTR con Método Rosendaal/ Historia clínica con mínimo 6 valores adecuados de INR	Sí, no

Variable confusora	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICE
Uso concomitante de antiagregante	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Sí, no

### **Independientes**

- 1) Edad mayor o igual de 75 años: Presencia de dicho dato en la Historia clínica
- 2) Sexo femenino: Presencia de dicho dato en la Historia clínica
- 3) Insuficiencia cardiaca: Registro del diagnóstico de dicha patología en la Historia clínica.
- 4) Hipertensión arterial: Registro del diagnóstico de dicha patología en la Historia clínica
- 5) Insuficiencia Renal Crónica: Registro del diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica en la Historia clínica



- 6) Uso de amiodarona: Registro del consumo de dicho fármaco en Historia clínica
- 7) Diabetes Mellitus: Registro del diagnóstico de dicha patología en la Historia clínica
- 8) Cáncer activo: Registro del diagnóstico de dicha patología en la Historia clínica
- 9) Dislipidemia: Registro del diagnóstico de dicha patología en la Historia clínica

### **Dependiente**

Pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con FANV: Cálculo del tiempo en rango terapéutico (TTR) menor de 60% mediante método Rosendaal con mínimo 6 valores adecuados de INR

### **Confusora**

Uso concomitante de antiagregante: Registro en la Historia clínica de uso de algún tipo de antiagregante plaquetario

## **II.VI Procedimiento**

1. Se solicitó la respectiva autorización (**Anexo 1**), dirigida al Gerente Regional de Salud para llevar a cabo el estudio en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray. A su vez se obtuvo autorización del Comité de Ética de la Universidad.
2. Una vez obtenido el permiso, se recolectó las historias clínicas proporcionadas por el personal del almacén del hospital, de todos los pacientes ambulatorios con FANV y en tratamiento con warfarina registrados en el año 2016.

3. Luego, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión propuestos y se definió el número de historias clínicas que entrarían al estudio
4. Posteriormente, revisando en las historias clínicas los valores de INR de cada paciente se determinó el total de casos y de controles calculando el TTR (Tiempo en rango terapéutico) a través del Método Rosendaal (**Anexo 2**), mediante software computarizado, extraído de la página web **http://www.anticoagulacion-oral.es/es/resources/calculadora-trt/**.
5. Después, manteniendo una proporción adecuada de casos y controles, se extrajo de las historias clínicas el resto de información y variables necesarias para llevar a cabo el estudio, registrándose finalmente todo en el instrumento de recolección de datos (**Anexo 3**).
6. Finalmente, se vaciaron los datos recolectados a un ordenador para que sean procesados por análisis estadístico a través del programa SPSS 23.0.

## **II.VII Técnica e Instrumento de recolección de datos**

**Técnica:** Observación científica indirecta

### **Instrumento de recolección de datos**

Consta de una hoja de recolección de datos elaborada por el investigador, donde se registra: la edad del paciente, telf. y dirección, número de historia clínica, evento adverso (hemorragia o acv), el tiempo en años de diagnóstico de la FANV, así como la presencia o ausencia de los diversos factores propuestos del estudio, que constituyen las variables independientes. También se consignaron datos complementarios de algunas variables como son la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, niveles séricos de creatinina y el puntaje del score CHADS2VASC2. Para la variable dependiente se registrara los valores de INR

encontrados en la historia, para poder calcular el TTR mediante el Método Rosendaal, cuyo valor también se registrara para determinar si existe o no pobre calidad de anticoagulación oral. Como dato adicional se consignara para cada paciente, si sus exámenes auxiliares de INR fueron realizados en el laboratorio de la institución donde se realiza el estudio (ESSALUD) o en un laboratorio particular. Asu vez, se registra la presencia o ausencia de la variable confusora que es el uso concomitante de antiagregante.

## **II. VIII Recolección y análisis de la información**

El procesamiento de información será automático y se usara un ordenador con paquete Windows 8, con el programa estadístico SPSS versión 23.0

### **Estadística Descriptiva:**

Mediante gráficos y cuadros, se representará los diversos porcentajes y promedios de las diversas variables y datos propuestos en el estudio.

### **Estadística Analítica:**

Para determinar si existe relación entre los factores propuestos y la pobre calidad de anticoagulación con warfarina en los pacientes con FANV, se empleara la **prueba no paramétrica Chi cuadrado ( $\chi^2$ )**. Utilizando un **nivel de significancia del 95%.  $P < 0.05$**  **Métodos:** Se realizara un análisis bivariado y multivariado con regresión logística. **Estadígrafos:** se determinara el OR como estadígrafo en cada factor, para estudio de casos y controles según el siguiente esquema:

<b>Factores asociados</b>		
	<i>SI</i>	<i>NO</i>
<b>Fracaso en tratamiento de FANV con warfarina</b>		
<i>SI</i>	A	C
<i>NO</i>	B	D

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

=1, nos es factor protector ni de riesgo

>1, es factor de riesgo

<1, es factor protector

## II.X CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente proyecto se realizará respetando los lineamientos de la **Declaración de Helsinki**, que fue promulgada por la Asociación Médica Mundial para ser usada como un cuerpo de principios éticos que debe guiar a la comunidad médica que se dedica a la investigación en seres humanos. (39) Dentro de esta declaración podemos señalar estos principios usados en esta investigación:

- El protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación, a un comité de ética de investigación antes de comenzar el estudio
- El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos deben describirse claramente en un protocolo de investigación

- La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo inherente y los costos para la persona que participa en la investigación
- Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación
- Para la investigación médica en que se utilice material o datos humanos identificables, el médico debe pedir normalmente el consentimiento para la recolección, análisis, almacenamiento y reutilización de los documentos.

En la realización de esta investigación, se tiene presente además **Ley General de Salud del Ministerio de Salud peruano** que dice según su **Artículo 25**, que la información concerniente al acto médico, debe ser de carácter reservado con diversas excepciones entre las cuales se encuentra la utilización de esta para fines académicos o investigación científica, siempre que la información obtenida de la historia clínica se consigne en forma anónima. **(40)**

En este estudio además, no se considerará necesario el uso de un consentimiento informado ya que si bien es cierto estamos usando información personal y propia de los pacientes, esta se maneja de la forma más responsable y discreta posible, siempre cuidando el anonimato de los participantes y sin necesidad de la participación directa de ellos, estando libres de la exposición a cualquier intervención o procedimiento.

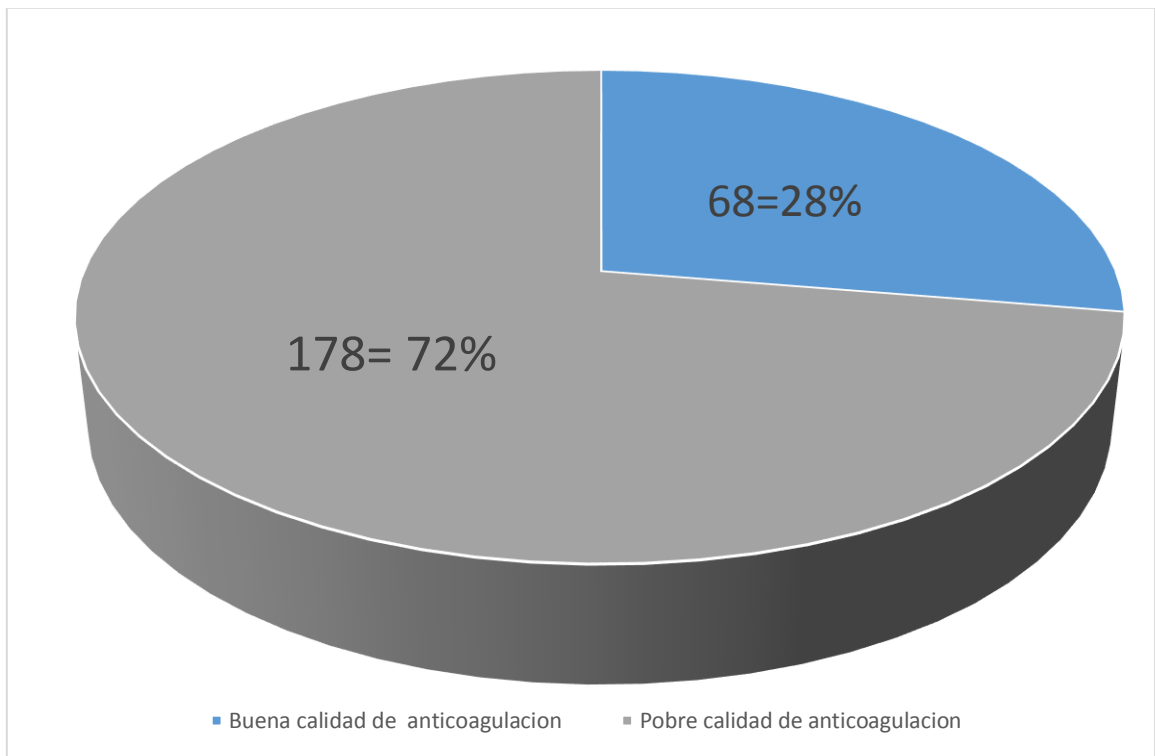
### III. RESULTADOS

Se realizó un estudio retrospectivo tipo casos y controles, con el objetivo de determinar los factores asociados a una pobre anticoagulación con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular, donde se usó como fuente de información el registro de las historias clínicas de pacientes individuales. Se tomó como población diana a 550 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular no valvular (FANV) y en terapia con warfarina registrados en la consulta externa de Cardiología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el año 2016. Mediante el proceso de depuración, se eliminaron historias con un tiempo de terapia con warfarina menor a 6 meses y con valores de INR escasos o muy distanciados (mínimo 6 valores de INR y con 3 o menos meses de diferencia entre cada valor), criterios indispensables para calcular la calidad de anticoagulación mediante el tiempo en rango terapéutico (TTR), usando el método de interpolación lineal de Rosendaal. Tras la depuración quedaron 246 historias clínicas, de las cuales **68(27,64%)** fueron controles (buena anticoagulación) y 178 (**72,36%**) (pobre anticoagulación) fueron casos (**Grafica 1**), además se calculó el TTR promedio de controles (65,32%), de casos (30,7%) y de toda la población estudio total (48,01%). De los 178 casos se seleccionó aleatoriamente 68 historias para mantener una proporción adecuada con los controles (1:1), quedando una población de estudio final de 136 historias clínicas.

En la **Tabla 1**, se muestra las características descriptivas básicas de la población final de estudio, donde se puede apreciar algunos datos relevantes como el promedio general de TTR de la población final de estudio (48,7%), y el de los casos (32,1%) y controles (65,32%); la distribución según género, promedio de edad, promedio de score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC, años de diagnóstico de FANV, los laboratorios donde se realizaron los exámenes de INR (Essalud 64,71%; particular 35,29%)

En la **Tabla 2**, se muestra la distribución de pacientes según los factores asociados a pobre anticoagulación con warfarina. Se encontró que los factores con significancia estadística ( $p < 0,05$ ) fueron la edad mayor o igual a 75 años, el sexo femenino, la Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión arterial, uso de amiodarona y cáncer activo; todas con un  $p \leq 0,02$ . La edad mayor o igual a 75 años ( $\chi^2 = 25.176$ ; **OR = 6.48 {3.03-13.84}** y **p = 0.000**); el sexo

femenino( $\chi^2= 19,95$ ;  $OR= 5,05$  (2,43-10,47) y  $p= 0.000$ ) y la insuficiencia cardiaca ( $\chi^2= 35.093$ ;  $OR= 10.14$  {4.47-22.97};  $p=0.000$ ) presentaron la mayor significancia entre el total de factores. Los factores insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y dislipidemia no mostraron significancia estadística ( $p= 0.389$ ;  $0.158$ ;  $0.207$ , respectivamente).



**GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE POBLACION DE ESTUDIO TOTAL SEGÚN CALIDAD DE ANTICOAGULACION CON WARFARINA. T= 246**



**TABLA 1: DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO SEGÚN CARACTERISTICAS DESCRIPTIVAS BASICAS.**

<b>Características</b>	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>	<b>Total</b>
<b>Básicas de la Población</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>136</b>
<b>PROMEDIO</b>			
<b>TTR</b>	<b>32,1%+-5,6</b>	<b>65,32%+-7,8</b>	<b>48,7%+-6,7</b>
<b>GENERO</b>			
<b>Femenino</b>	<b>45(66,18%)</b>	<b>19 (27,94 %)</b>	<b>64(47,06%)</b>
<b>Masculino</b>	<b>23(33,82%)</b>	<b>49(72,06%)</b>	<b>72 (52,94%)</b>
<b>PROMEDIO</b>			
<b>DE EDAD ( años)</b>	<b>82,3+-7,6</b>	<b>77,1 +-8,9</b>	<b>79,7+-8.25</b>
<b>PROMEDIO</b>			
<b>SCORE</b>			
<b>CHA2DS2VASC (pts.)</b>	<b>6,8+-1,9</b>	<b>2,3+-1.5</b>	<b>4,55+-1,7</b>
<b>PROMEDIO</b>			
<b>DE CREATININA</b>			
<b>SERICA</b>			
<b>(mg/dl)</b>	<b>1,1+-0.8</b>	<b>0,98+-0.4</b>	<b>0,99+-0,6</b>
<b>PROMEDIO F.E.</b>			
<b>DE VENTRICULO</b>			
<b>IZQUIERDO</b>	<b>46,78%+-5,7</b>	<b>52,28%+-4,9</b>	<b>49,53% +-5,3</b>

---

<b>PROMEDIO</b>			
<b>TIEMPO DE</b>			
<b>DIAGNOSTICO</b>			
<b>DE FANV (años)</b>	<b>15,6+-4,7</b>	<b>15,4+-3,4</b>	<b>15,5+-4.05</b>
<b>EVENTO ADVERSO:</b>			
<b>Evc isquémico</b>	<b>35 (51,47%)</b>	<b>13(19,12%)</b>	<b>48(35,29%)</b>
<b>Hemorragia</b>	<b>6 (8,82%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>6 (4,41%)</b>
<b>LABORATORIO DE ELECCION</b>			
<b>Essalud</b>	<b>40(58,82%)</b>	<b>48(70,59%)</b>	<b>88(64,71%)</b>
<b>Particular</b>	<b>28(41,18%)</b>	<b>20(29,41%)</b>	<b>48(35,29%)</b>
<b>USO DE ANTIAGREGANTE</b>	<b>16(23.53%)</b>	<b>30(44,12%)</b>	<b>46(33,82%)</b>

---

**TABLA 2: DISTRIBUCION DE LA POBLACION DE ESTUDIO SEGÚN FACTORES ASOCIADOS A POBRE ANTICUAGULACION CON WARFARINA.**

<b>Factores Asociados</b>	<b>Casos 68</b>	<b>Controles 68</b>	<b>Total 136</b>	<b>Chi cuadrado Pearson</b>	<b>ORc IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>EDAD &gt;= 75 años</b>	<b>53(77,94%)</b>	<b>24(35,29%)</b>	<b>77(56,62%)</b>	<b>25,176</b>	<b>6,48( 3,03-13,84)</b>	<b>0,000</b>
<b>SEXO FEMENINO</b>	<b>45(66,18%)</b>	<b>19(27,94%)</b>	<b>64(47,06%)</b>	<b>19,95</b>	<b>5,05 (2,43-10,47)</b>	<b>0,000</b>
<b>INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	<b>57(83,82%)</b>	<b>23(33,82%)</b>	<b>80(58,82%)</b>	<b>35,093</b>	<b>10,14(4,47-22,97)</b>	<b>0,000</b>
<b>HIPERTENSION ARTERIAL</b>	<b>40(58,82%)</b>	<b>22(32,33%)</b>	<b>62(45,59%)</b>	<b>9,604</b>	<b>2,99(1,48-6,02)</b>	<b>0,002</b>

---

<b>INSUFICIENCIA</b>						
<b>RENAL CRONICA</b>	<b>33(48,53%)</b>	<b>28(41,18%)</b>	<b>61(44,85%)</b>	<b>0,743</b>	<b>1,35(0,68-2,65)</b>	<b>0,389</b>
<b>USO DE</b>						
<b>AMIODARONA</b>	<b>29(42,65%)</b>	<b>7(10,29%)</b>	<b>36(26,47%)</b>	<b>18,28</b>	<b>6,48(2,59-16,23)</b>	<b>0,000</b>
<b>DIABETES</b>						
<b>MELLITUS</b>	<b>46(67,65%)</b>	<b>38(55,88%)</b>	<b>84(61,76%)</b>	<b>1,99</b>	<b>1,65(0,82-3,32)</b>	<b>0,158</b>
<b>CANCER</b>						
<b>ACTIVO</b>	<b>10(14,7%)</b>	<b>3(4,41%)</b>	<b>13(9,56%)</b>	<b>4,17</b>	<b>3,74(0,98-14,24)</b>	<b>0,041</b>
<b>DISLIPIDEMIA</b>	<b>18(26,47%)</b>	<b>14(20,59%)</b>	<b>32(23,53%)</b>	<b>0,65</b>	<b>1,39(0,63-3,08)</b>	<b>0,41</b>

---

#### IV. DISCUSION

La fibrilación auricular es la más frecuente de las arritmias auriculares, siendo su diagnóstico tanto clínico como electrocardiográfico (1). Se estima que la prevalencia de esta patología alcanza del 9 al 14% de la población en personas mayores de 80 años (3). El concepto de fibrilación auricular no valvular (FANV), se refiere a los casos de esta patología donde no hay compromiso de válvula mitral, ni presencia de válvulas protésicas o cirugías cardíacas previas. (6). Debido al riesgo aumentado de accidente cerebrovascular cardioembólicos en estos pacientes (5), se tiene como tratamiento la terapia anticoagulante, siendo la más frecuente la que utiliza warfarina(7), en nuestro medio local y nacional. Debido a la importancia de lograr una buena anticoagulación en este grupo de pacientes, se han creado parámetros para medir el grado de calidad de esta. El parámetro más usado y eficaz es el tiempo en rango terapéutico (TTR), (9,10) siendo el valor de corte de 60% el más aceptado. (13). Se han realizado diversos trabajos que miden la calidad de anticoagulación usando el TTR en diversas poblaciones, arrojando la mayoría de estos un rango subóptimo de anticoagulación, como por ejemplo el estudio de Dlott y col que demostró un promedio subóptimo de anticoagulación con un TTR de 53,7% en Estados Unidos, estando el 50,6% de toda la población fuera del rango terapéutico INR(2-3) (16), o como estudios de la población turca, que mostraron valores bajos de TTR con un promedio de 49,52 +- 22,93% (17). Es evidente la importancia del uso del TTR para valorar la anticoagulación, lo que refleja la pertinencia de este estudio que demostró a su vez un TTR promedio subóptimo de 48,01% y un 72,3% de la población fuera del rango terapéutico INR (2-3) en la realidad de este estudio en el Hospital Víctor Lazarte, que podría ser un reflejo de la realidad de anticoagulación a mayores escalas (regional, nacional, etc.). La finalidad de este estudio fue dilucidar los factores asociados o predictores de una pobre calidad de anticoagulación con warfarina en nuestro medio, siendo este tipo de estudio muy escaso o nulo en nuestra realidad nacional o local. En la presente investigación se encontró que los factores asociados a una pobre anticoagulación con warfarina son la edad  $\geq 75$  años, el sexo femenino, la insuficiencia cardíaca, la hipertensión arterial, el uso concomitante de amiodarona y cáncer activo. La insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y dislipidemia no estuvieron significativamente asociadas a pobre anticoagulación con warfarina. En cuanto a la edad  $\geq 75$  años, hay diversos estudios que lo proponen como factor asociado a una pobre

anticoagulación como el estudio de Okumura et al y Lee et al con  $p < 0,01$  **(22,23)**. El mecanismo propuesto para explicar esta asociación no está bien establecido. Entre los mecanismos propuestos se expone que en pacientes adultos mayores la síntesis de factores de coagulación dependientes de vitamina K esta reducida, o la afinidad de la epóxido reductasa de vitamina K esta disminuida para la warfarina en este grupo de pacientes. **(22)** En cuanto al sexo femenino, encontramos antecedentes que coinciden con el presente estudio como el de Caldeira et al., donde se realizó un estudio retrospectivo tipo casos y controles donde se encontró que el sexo femenino presento un OR de 1,73 con un IC 95% 1,14-2,62, **(27)** no hay un mecanismo exacto que explique esta asociación. Para la insuficiencia cardiaca se encontró en este estudio la asociación más significativa con OR= 10,14(4,47-22,97) y un  $p = 0,00$ . Existen antecedentes como el estudio retrospectivo del 2014 de Kose y col., que encontró significancia para este mismo factor con un OR=6,071(1,803-24,743) y un  $p=0,003$ ., a su vez se mencionó el mecanismo posible por el cual este factor influye como es el aumento de riesgo en formación de trombos en paciente con FANV por la misma estasis del flujo sanguíneo, o la absorción incompleta de warfarina por vía oral, debido al escaso flujo sanguíneo y edema en el tracto gastrointestinal en pacientes con insuficiencia cardiaca.**(26)** Se encontraron asociados también la hipertensión arterial y el uso de amiodarona ( OR= 2,99 y 6,48 respectivamente), resultados similares en el estudio de Ciurus, Radwan y Lelonek, hecho en Polonia, donde se estudió a 149 pacientes que necesitaban terapia con warfarina debido a fibrilación auricular no valvular, en donde las variables independientes que aumentaban el riesgo de deterioro de la calidad de la anticoagulación fueron: hipertensión arterial, OR 2,74 IC 95%:1,6 a 7,10  $p=0,038$  y tratamiento con amiodarona, OR 4,22 IC 95%: 1,30 a 13,70  $p=0,017$ . El probable mecanismo para la amiodarona es que este fármaco inhibe en el hígado al citocromo p450, el cual metaboliza a la warfarina y de esta forma los niveles y aclaramiento de warfarina se verían aumentados. En cuanto a la hipertensión, no hay un mecanismo claro pero se cree que hay a su vez interacción farmacológica entre la warfarina y los medicamentos para esta patología **(32)**. Con respecto a cáncer activo, se encontró un OR de 4,17 con  $p=0,041$ , pudiendo hacer una analogía con el estudio de Macedo y col., que mostro un OR de 6,36 con un  $p= 0,00$ . **(29)**. Es sabido que en el cáncer existen anormalidades de los parámetros de la coagulación; entre ellas, aumento del factor VIIa, del complejo trombina-antitrombina, del factor tisular

iniciador de la coagulación, del factor von Willebrand y de la protrombina, y disminución de las proteínas anticoagulantes C y S.

En cuanto a los factores insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y dislipidemia ( $p=0,389$ ;  $0,159$ ;  $0,41$ , respectivamente), a pesar que hay estudios previos que si encuentran asociación, se puede explicar la ausencia de significancia estadística en el presente estudio por la escasa población que se tomó al final, por el subregistro en las propias historias clínicas usadas, o en el correcto manejo de estas condiciones en nuestra población de estudio que contrarreste su efecto negativo en la anticoagulación.

Con respecto a las limitaciones del estudio, se puede apreciar que de la población diana de pacientes hubo una depuración considerable de historias, debido al subregistro dentro de estos y la falta de datos pertinentes para poder llevar a cabo el estudio. Además, se obviaron algunos factores importantes que podrían estar asociados como son el grado de adherencia a la terapia, el tipo de alimentación de cada paciente, el consumo de tabaco, el consumo de alcohol y muchos otros factores que no se consignan normalmente en las historias clínicas de nuestra realidad de estudio. Se podría notar también que en nuestra realidad el número de casos excedía a los controles, motivo por el cual se realizó un muestreo aleatorio de casos para poder alcanzar una proporción adecuada, lo que pudo haber causado cierto sesgo en el estudio. Hay que tener en cuenta también la existencia de la variable confusora que es el uso de antiagregantes (aspirina, clopidogrel) simultáneamente con warfarina. No hubo control de dicha variable en este estudio motivo por el cual pudo haber influenciado en los resultados obtenidos. En resumen, esta investigación demuestra que en nuestra población de estudio existe una pobre calidad de anticoagulación y que los principales factores asociados a esta son la edad  $\geq 75$  años, el sexo femenino y la insuficiencia cardíaca.

## V. CONCLUSIONES

- ❖ Existe una pobre calidad de anticoagulación con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
- ❖ De la población de estudio el 47,06% fueron mujeres y el 52,94% varones. El promedio de edad en años fue 79,7 +- 8,25
- ❖ Existe relación entre la edad  $\geq 75$  años y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no valvular.
- ❖ Existe relación entre el sexo femenino y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no valvular.
- ❖ Existe relación entre la insuficiencia cardíaca y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
- ❖ Existe relación entre la hipertensión arterial y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
- ❖ Existe relación entre el uso de amiodarona y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
- ❖ No existe relación entre la Diabetes mellitus y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.



- ❖ Existe relación entre el Cáncer activo y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
  
- ❖ No existe relación entre la Insuficiencia Renal Crónica y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.
  
- ❖ No existe relación entre la Dislipidemia y la pobre anticoagulación oral con warfarina en pacientes ambulatorios del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con Fibrilación Auricular no Valvular.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Se sugiere la realización de estudios posteriores, preferentemente de carácter prospectivo, para poder evitar el sesgo de registro subóptimos y considerar un mayor número de factores importantes. A través de estos estudios se podrían dilucidar todos los factores influyentes en una mala anticoagulación y tratar de manejarlos lo mejor posible o como otra solución el uso de nuevos anticoagulantes distintos a la warfarina, que puedan mostrar una mejor eficacia y sean menos vulnerables a los factores asociados.

También se podrían realizar estudios descriptivos pero a una escala regional o nacional mayor para tener una idea de la calidad de anticoagulación en nuestro medio, a través del uso del TTR y usando otros fármacos como los nuevos anticoagulantes orales (Dabigatran, etc.).

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Extramiana F, Messali A, Labbé J-P, Leenhardt A. Fibrilación auricular. EMC - Tratado Med. septiembre de 2013;17(3):1-7.
2. Camm AJ, Lip GYH, Caterina RD, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al. Actualización detallada de las guías de la ESC para el manejo de la fibrilación auricular de 2012. Rev Esp Cardiol. enero de 2013;66(1):54.e1-54.e24.
3. JCS Joint Working Group. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). Circ J. 2014;78(8):1997-2021.
4. Aristizábal J, Uribe W, Medina E, Velásquez JE, Marén JE, Duque M. Atrial fibrillation: a current view. Rev Colomb Cardiol. 2012;19(5):235–251.
5. Castaño-Guerra R., Franco-Vergara B., Baca López F., et al. Diagnóstico y tratamiento de fibrilación auricular. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (2): 213-231.
6. Koza Y. Non-Valvular Atrial Fibrillation: The Overlooked Concepts and Challenges of Novel Oral Anticoagulants. J Cardiol Clin Res, 2014, 2(3):1-4.
7. Mega J., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assesment of oral antiplatelets and anticoagulant treatments. Lancet. 2015, 36(15)60243-4.
8. Bassand Jean-Pierre. Revisión de los ensayos clínicos de anticoagulantes orales y antiagregantes en fibrilación auricular. Rev.Urug.Cardiol. 2012 Ago.; 27( 2): 175-190.
9. Phillips K., Ansell J. Outpatient Management of Oral Vitamin K antagonist therapy: Defining and measuring high-quality management. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008.6 (1), 57–70.
10. Barnes G., Kline-Rogers E. Engaging with quality improvement in anticoagulation management. J Thromb Thrombolysis. 2015 April; 39(3): 403–409.
11. Vanerio G. International Normalized Ratio Variability: A Measure of Anticoagulation Quality or a Powerful Mortality Predictor. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Oct; 24(10):2223-8.
12. Apostolakis S., Sullivan R., Olshansky B., Lip G. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin. Chest. 2013, 144(5):1555-1563.
13. Rose A., et al. Measuring Quality of Oral Anticoagulation Care. Extending Quality Measurement to a New Field. The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety. 2009; 35(3): 146-155.
14. Tomita H., Kadokami T., et al. Patient Factors against Stable Control of Warfarin Therapy for Japanese Non-valvular Atrial Fibrillation Patients. Thrombosis Research 132 (2013) 537–542.

15. Kaatz S. Determinants and measures of quality in oral anticoagulation therapy. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 25:61–66.
16. Dlott J., George R., et al. National Assessment of Warfarin Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;129:1407-1414.)
17. Cehlic A., et al. The awareness, efficacy, safety, and time in therapeutic range of warfarin in the Turkish population: WARFARIN-TR. *Anatol J Cardiol* 2016; 16: 000-000.
18. Bell A. et al. Appropriate Use of Antithrombotic Medication in Canadian Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol* 2016;117:1107e1111.
19. Sonuga B. et al. Profile and anticoagulation outcomes of patients on warfarin therapy in an urban hospital in Cape Town, South Africa. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*. 2016;8(1), a1032.
20. Tajer C., et al. Assessment of the Quality of Chronic Anticoagulation Control With Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation Patients Treated With Vitamin K Antagonists by Hemostasis Specialists: The TERRA Registry: Tiempo en rango en la República Argentina. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016 : 1-9.
21. Miranda H., et al. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación Reportes de eventos adversos y factores asociados a bajo TRT. *Acta Médica Colombiana*. 2016; 41(1): 42-48.
22. Lee V., You J., et al. Factors affecting the maintenance stable warfarin dosage in Hong Kong Chinese patients. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2005, 20(1): 33–38.
23. Okumura K., Komatsu T., et al. Time in the Therapeutic Range During Warfarin Therapy in Japanese Patients With Non-Valvular Atrial Fibrillation– A Multicenter Study of Its Status and Influential Factors. *Circ J* 2011; 75: 2087 – 2094.
24. Asarscik L, Sen T., et al. Time in Therapeutic Range (TTR) Value of Patients who use Warfarin and Factors which Influence TTR. *JACC*. 2013, 62(18): 532-544.
25. Hylek E. Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J Thromb Thrombolysis* 2013, 35(3):333–335.
26. Kose E., Arai S., et al. Analysis of factors affecting time in therapeutic range control after warfarin administration. *Pharmazie*. 2015, 70: 494–498 .
27. Caldeira, Cruz, Morgado, et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Research Notes* 2014, 7:891.
28. Cinsa-Sansurjo, Rey-Aldana, Gestal-Pereira, et al. Assessment of degree of anticoagulation control in patients with atrial fibrillation in Primary Health Care in Galicia, Spain: ANFAGAL study. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68(9):753–760.

29. Macedo, Bell, McCarron, et al. Determinants of oral anticoagulation control in new warfarin patients: analysis using data from Clinical Practice Research Datalink. *Thrombosis Research* (2015) 65(9): 847-956.
30. Pokorney S., Simon D., et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J* 2015;170:141-148.e1.
31. Barrios, Escobar, Prieto, et al. Anticoagulation control in patients with non-valvular atrial fibrillation attended at Primary Health Centers in Spain: The PAULA study. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(9):769–776.
32. Ciurus T., et al. Factors affecting the quality of anticoagulation with warfarin: experience of one cardiac centre. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 2015; 12 (4): 334-340.
33. Odashiro K., et al. Anticoagulation Stability Depends on CHADS2 Score and Hepatorenal Function in Warfarin-treated Patients, Including Those with Atrial Fibrillation. *J Atheroscler Thromb*, 2016; 23: 000-000.
34. Proietti M., et al. Relation of the SAME-TT2R2 score to quality of anticoagulation control and thromboembolic events in atrial fibrillation patients: Observations from the SPORTIF trials. *International Journal of Cardiology* 216 (2016) 168–172.
35. Chan P., et al. Use of the SAME-TT2R2 Score to Predict Good Anticoagulation Control with Warfarin in Chinese Patients with Atrial Fibrillation: Relationship to Ischemic Stroke Incidence. *PLoS ONE* 2016, 11(3): e0150674.

### **Bibliografías complementarias**

36. Clinical Guideline Atrial Fibrillation Management. NICE. 2014.
37. Casal J., Mateu E. Tipos de muestreo. *Rev. Epidem. Med. Prev.* (2003), 1: 3-7.
38. Hernández Sampieri, Roberto; et al. *Metodología de la Investigación*. 4ª. Ed. McGraw-Hill. México, D.F., 2006. Pág. 51 - 52.
39. DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MEDICA MUNDIAL Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008).
40. Ley General de Salud. Ley Nª 26842. Ministerio de Salud, MINSA Perú.

**Referencia web:** <http://www.anticoagulacion-oral.es/es/resources/calculadora-trt/>

## **ANEXOS**

### **ANEXO 1**

**SOLICITO: Permiso para realizar Trabajo de Investigación**

**DR. Juan Díaz Plasencia**

**Gerente Regional de Salud**

Yo **DANIEL CRUZADO BENITES** con **DNI N° 70659321** Ante Ud.

Respetuosamente presento y expongo:

Que siendo estudiante de la carrera profesional de Medicina Humana de la UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO, solicito a Ud. permiso para realizar en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray, un trabajo de investigación titulado: **“Factores asociados a la pobre calidad de anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular”** para optar el título de pregrado de Médico Cirujano.

Este proyecto se realizará bajo la asesoría del Dr. Roomel Leovigildo Aranguri Vera, docente de la Universidad Privada Antenor Orrego de la Facultad de Medicina Humana.

Desde ya agradezco su disposición, solicitando su autorización para poder llevar a cabo el proyecto.

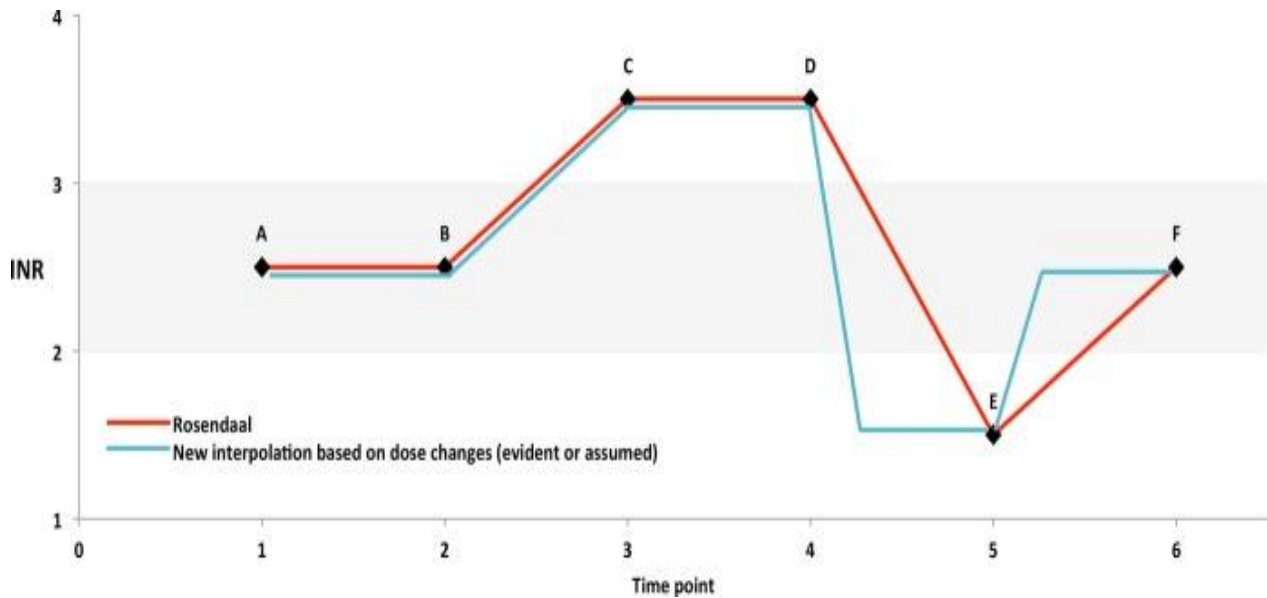
Me despedido respetuosamente

Trujillo,..... 2018

---

**DANIEL CRUZADO BENITES**

## ANEXO 2: METODO DE INTERPOLACION LINEAL DE ROSENDAL



Rosendaal\_TTR\_download [Modo de compatibilidad] - Excel

	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	Days Since Last Test	INR Diff	Previous INR Within Range?	Current INR Within Range?	Scenário	INR Diff Above Range	INR Diff Within Range	INR Diff Below Range	Days within Range since Last Test	% Days within Range since Last Test				
2			In Range	In Range								<b>Low Range</b>	2	
3	7	1.2	In Range	Above	Calculate	0.5	0.7	0	4.1	58%		<b>High Range</b>	3	
4	7	-1	Above	In Range	Calculate	0.5	0.5	0	3.5	50%				
5	7	-0.7	In Range	Below	Calculate	0	0.5	0.2	5.0	71%		Rosendaal Method		
6	7	0.3	Below	In Range	Calculate	0	0.1	0.2	2.3	33%		<b>Days Within Range</b>	425.7	
7	7	-0.6	In Range	Below	Calculate	0	0.1	0.5	1.2	17%		<b>Total Days</b>	701.0	
8	7	0	Below	Below	Below	0	0	0	0.0	0%		<b>% Days Within Range</b>	60.7%	
9	7	0.3	Below	Below	Below	0	0	0.3	0.0	0%				
10	7	2.1	Below	Above	Calculate	0.9	1	0.2	3.3	48%		% in Range		
11	7	-0.2	Above	Above	Above	0.2	0	0	0.0	0%		<b>Total Number of Tests</b>	100.0	
12	7	-0.2	Above	Above	Above	0.2	0	0	0.0	0%		<b>Number of Tests in Range</b>	51.0	
13	7	-1.8	Above	Below	Calculate	0.5	1	0.3	3.9	56%		<b>% of Tests in Range</b>	51.0%	
14	7	0.7	Below	In Range	Calculate	0	0.4	0.3	4.0	57%				
15	7	0.1	In Range	In Range	In Range	0	0.1	0	7.0	100%				
16	7	0.7	In Range	Above	Calculate	0.2	0.5	0	5.0	71%				
17	7	-0.2	Above	In Range	Calculate	0.2	0	0	0.0	0%				
18	7	-0.7	In Range	In Range	In Range	0	0.7	0	7.0	100%				
19	7	1	In Range	Above	Calculate	0.3	0.7	0	4.9	70%				
20	7	0.6	Above	In Range	Calculate	0.2	0.2	0	2.5	50%				

**ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

Edad:..... Tel. / Cel. .... Dirección.....

N<sup>a</sup> de Historia clínica.....

Evento adverso: Hemorragia  ACV isquémico

Tiempo en años de Diagnostico de FANV: < 1  1  2  3  4  5  > 5

**Variables independientes:**

- ❖ Edad >= 75 años:
- ❖ Género: Femenino  Masculino
- ❖ Insuficiencia cardiaca congestiva:  FEVI: < 40%  40-50%  > 50%
- ❖ Hipertensión arterial:
- ❖ Insuficiencia renal crónica:  Creatinina sérica:.....
- ❖ Uso de amiodarona:
- ❖ Cáncer activo:
- ❖ Diabetes mellitus:
- ❖ Dislipidemia:
- ❖ Puntaje Score CHADS2VASC2: .....

**Variable Dependiente:**

Valores de INR (mínimo 6 valores adecuados)

Fecha

INR


Tiempo en Rango terapéutico (TTR): .....

Pobre anticoagulación de FANV con warfarina: Si  No

Si = TTR < 60% No= TTR >=60%

Laboratorio donde se realizó exámenes: ESSALUD  Particular

**Variables confusoras:**

Uso concomitante de antiagregante: