

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



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

---

**Factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico con warfarina en  
pacientes con fibrilación auricular**

---

**Área de Investigación:**

Cáncer y enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Díaz Ramírez, Lyndon

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Geldres Alcántara, Tomás Fernando

**Secretario:** Jara Valderrama, Jorge Luis

**Vocal:** Henostroza Roldán, David Dahali

**Asesor:**

Zamora Rodríguez, Carlos Alberto

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0009-0004-9897-8150>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2024**

**Fecha de Sustentación:** 28/08/2024

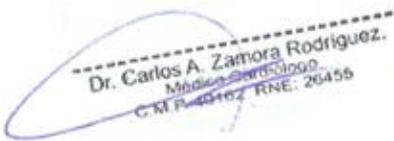


## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Carlos Alberto Zamora Rodríguez, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis titulada “Factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico con warfarina en pacientes con fibrilación auricular”, del autor Lyndon Díaz Ramírez dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud del 7%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el día 03 de septiembre del 2024.
- He revisado con detalle dicho reporte de la tesis “Factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico con warfarina en pacientes con fibrilación auricular” y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Trujillo, 03 de septiembre del 2024



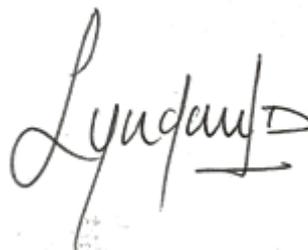
Dr. Carlos A. Zamora Rodríguez.  
Médico Geriatra  
C.M.P. 44162 RNE: 26455

---

Carlos Alberto Zamora  
Rodríguez

DNI: 18149596

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9897-8150>



---

Lyndon Díaz Ramírez  
DNI: 72113080

## DEDICATORIA

A Lyndon B. y Maribel, por ser los pilares fundamentales de mi vida y darme el coraje necesario ante cada adversidad.

A mi hermana Silvana, por su cariño y cuidados incondicionales durante todos estos años. Sin ella, nada hubiese sido posible.

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesor, el Dr. Carlos Alberto Zamora Rodríguez, por su valiosa guía y paciencia en la realización de esta investigación.

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Determinar factores clínicos asociados a bajo tiempo en rango terapéutico (TRT) en pacientes con fibrilación auricular en anticoagulación oral con warfarina.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio observacional, de tipo transversal analítico con pacientes en terapia de anticoagulación oral con warfarina por fibrilación auricular valvular y no valvular que acudieron a control por consulta externa del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Trujillo durante el año 2023. Se realizó la revisión de historias clínicas para obtener el TRT a partir de lecturas consecutivas de INR con el método de interpolación lineal de Rosendaal. Los pacientes fueron clasificados como bajo TRT cuando tenían valores de TRT por debajo de 60%. De igual forma, se registraron factores clínicos con el fin de identificar aquellos que afecten negativamente el TRT por análisis estadístico bivariado.

**RESULTADOS:** Se estudió a 127 pacientes, 83 pacientes (65.4%) tuvieron un TRT menor a 60%. En el análisis estadístico solo la insuficiencia cardiaca (RP: 1.48, IC 95% 1.17-1.86) y la polifarmacia (RP: 1.88 IC 95% 1.23-2.86) fueron los únicos factores asociados a bajo tiempo en rango terapéutico.

**CONCLUSIONES:** El nivel de anticoagulación en pacientes con FA atendidos en el Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta es subóptimo. La insuficiencia cardiaca y la polifarmacia son factores clínicos asociados a bajo TRT.

**PALABRAS CLAVE:** *Warfarina, Tiempo en rango terapéutico, interpolación lineal de Rosendaal, fibrilación auricular, factor asociado.*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To determine clinical factors associated with low time in therapeutic range (TTR) in patients with atrial fibrillation on oral anticoagulation with warfarin.

**MATERIAL AND METHODS:** An observational, cross-sectional, analytical study was conducted with patients on oral anticoagulation therapy with warfarin for atrial fibrillation who attended for outpatient control at the Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta - Trujillo during the year 2023. Medical records were reviewed to obtain the TTR from consecutive INR readings using Rosendaal's linear interpolation method. Patients were classified as low TTR when they had TTR values below 60%. Similarly, clinical factors were recorded in order to identify factors negatively affecting TTR by bivariate statistical analysis.

**RESULTS:** A total of 127 patients were studied, 83 patients (65.4%) had a TRT less than 60%. In the statistical analysis, only heart failure (PR: 1.48, 95% CI 1.17-1.86) and polypharmacy (PR: 1.88, 95% CI 1.23-2.86) were the only factors associated with low time in therapeutic range.

**CONCLUSIONS:** The level of anticoagulation in patients with AF treated at the Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta is suboptimal. Heart failure and polypharmacy are clinical factors associated with low TRT.

**KEY WORDS:** *Warfarin, Time in therapeutic range, Rosendaal linear interpolation, atrial fibrillation, associated factor.*

## ÍNDICE:

DEDICATORIA .....	4
AGRADECIMIENTOS .....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
I. INTRODUCCIÓN .....	9
II. MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
III. RESULTADOS .....	21
IV. DISCUSIÓN .....	22
V. LIMITACIONES .....	25
VI. CONCLUSIONES .....	26
VII. RECOMENDACIONES .....	27
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	28
ANEXOS .....	34

## I. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en la práctica clínica y los pacientes que la padecen tienen hasta cinco veces más riesgo de presentar un accidente cerebro vascular (ACV) de tipo isquémico, incluso, un considerable porcentaje de los afectados por esta arritmia podrían debutar con un ACV o un TIA (Accidente isquémico transitorio) sin haber presentado ningún síntoma previo relacionado con la taquiarritmia (1,2).

Se estima que la prevalencia de FA en el año 2010 en los Estados Unidos fue entre 2.7 millones a 6.1 millones de personas que tenían esta patología y para el 2030 se calcula que esta prevalencia crecerá hasta los 12 millones de personas que se verán afectadas trayendo consigo una morbimortalidad importante, siendo por tal motivo un importante problema de Salud Pública de preocupante crecimiento, el cual requiere un cuidado cercano con adecuadas políticas de Salud encaminadas a optimizar el tratamiento (3,4).

La FA es una taquiarritmia supraventricular caracterizada esencialmente por una contracción ineficaz de los atrios, que se produce por la activación caótica y asincrónica en múltiples puntos atriales en lugar del sistema de conducción nodal. En adición, los múltiples impulsos generados en los atrios que luego intentarán seguir su camino por el nódulo auriculoventricular hacen que los ventrículos sean despolarizados de forma irregular dando como consecuencia un pulso irregular, pulso deficitario y en algunos casos frecuencia cardíaca elevada (5,6). Los criterios electrocardiográficos para el diagnóstico de la FA son intervalos RR irregulares, ausencia de onda P y presencia de ondas f (5).

Una de las asociaciones más fascinantes de la medicina se da entre el corazón y el cerebro, ya que la FA constituye un factor de riesgo independiente de gran impacto para accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico (7). El corazón de una persona con FA es una fuente importante de émbolos que viajan hasta el lecho vascular cerebral ocasionando infartos cerebrales (ACV de origen cardioembólico). El principal mecanismo descrito para la formación de coágulos es el vaciado incompleto de las aurículas generando estasis sanguínea; además, otros mecanismos como la disfunción endotelial también han sido propuestos y vienen siendo estudiados (7,8). Los trombos se originan con más frecuencia a

nivel de la orejuela izquierda por el flujo anormal en esta cámara, cuando este se libera de la pared auricular viaja hacia la circulación sistémica (9).

El cuadro clínico de la FA es poco específico, siendo las palpitaciones unas de las manifestaciones más frecuentes, incluso hasta un tercio de los pacientes se mantienen asintomáticos hasta su diagnóstico. De acuerdo al patrón temporal de los episodios se ha clasificado a la FA en 5 tipos que son FA de primer diagnóstico, FA paroxística, FA persistente, FA persistente de larga data y FA permanente, además, el cuadro paroxístico puede progresar hasta un fenotipo persistente por el remodelado auricular progresivo (10).

El manejo de esta patología ha sufrido cambios sustanciales en los últimos años, actualmente la ESC recomienda un abordaje de 3 pasos. El primer paso consiste en evitar accidentes cerebrovasculares, el segundo en mejorar los síntomas y el tercero manejar las comorbilidades y factores de riesgo (5).

Por todo lo expuesto anteriormente, los anticoagulantes orales son una piedra angular para lograr prevenir accidentes cerebrovasculares y eventos tromboembólicos sistémicos asociados a esta patología. Un paciente es candidato a anticoagulantes en base al score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, el cual estratifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto de cardioembolia; recomendando el uso de anticoagulantes en aquellos con riesgo intermedio y alto (5, 9,11).

Los anticoagulantes orales disponibles y recomendados por las guías internacionales son los anticoagulantes orales directos (DOACs) y los antagonistas de la vitamina K (AVK), éstos últimos son los de elección para pacientes con una historia de estenosis mitral moderada a severa de origen reumático y en portadores de válvulas cardíacas mecánicas. Los AVK, con su principal fármaco la warfarina, son hasta ahora muy usados para tratar esta arritmia por su fácil acceso y bajo costo, sin embargo, los medicamentos de esta familia tienen desventajas ampliamente conocidas tales como una estrecha ventana terapéutica, múltiples interacciones con fármacos y alimentos, implicancias genéticas y bajo perfil de seguridad haciendo necesario un control estricto concomitante a la terapia para lograr una intensidad óptima de anticoagulación (5,11). La warfarina tiene como mecanismo de acción impedir

que la vitamina K oxidada se convierta en vitamina k reducida, un cofactor esencial para la síntesis hepática de factores hemostáticos (12).

El examen de laboratorio para controlar el uso de la warfarina es el INR (Índice internacional normalizado) calculado a partir del tiempo de protrombina. El consenso mundial en FA es mantener un INR entre 2-3, en escenarios como valvulopatías concomitantes se indica un INR entre 2.5-3.5. Con estos rangos se busca disminuir la probabilidad de sufrir eventos cardioembólicos con valores de INR muy bajos y evitar complicaciones hemorrágicas con valores altos (5,11).

Mantener el INR entre un rango para que el fármaco sea seguro a priori nos puede parecer una tarea sencilla, pero es común que muchos pacientes se encuentren fuera de los valores indicados en gran parte del tiempo (13). El mejor indicador para medir la intensidad de anticoagulación en un paciente es el tiempo en rango terapéutico (TRT) que en términos sencillos se define como la cantidad del tiempo que el usuario de warfarina se mantuvo dentro de un INR en rango objetivo expresado en porcentaje, se recomienda un TRT de al menos 60% que indica que el 60% del tiempo un paciente estuvo con valores óptimos de INR (13–15). El método más aceptado para calcular el TRT es el de interpolación lineal de Rosendaal (16) que calcula un INR diario a partir de dos valores consecutivos, asumiendo que el INR cambia de forma lineal entre los dos valores. La capacidad de la terapia con warfarina para que sea efectiva en disminuir el riesgo de infartos cerebrales de origen cardiaco es marcadamente influenciado por el TRT y varios estudios han demostrado el impacto del TRT sobre desenlaces clínicos relacionados a trombosis y hemorragias (14, 17–19).

Asegurar una intensidad de coagulación óptima es fundamental, Yimer, Et al (20) realizaron un estudio observacional analítico retrospectivo en pacientes con FA anticoagulados con warfarina, el objetivo de la investigación fue evaluar el control de la coagulación, los desenlaces clínicos y los factores predictores de mal control de anticoagulación. Para esto evaluaron a 300 pacientes que se atendieron entre el 2017 y el 2018, las variables dependientes fueron el tiempo en rango terapéutico (TRT) y eventos de sangrado. Definieron como buen TRT valores por encima del 65% calculado por Rosendaal. En el análisis final determinaron que la insuficiencia cardiaca (IC) fue un predictor independiente

para bajo TRT con un OR ajustado de 2.467 estadísticamente significativo, además, solo el 12.67% de los pacientes tenían un TRT por encima de 65%.

Por otro lado, Pastori, Et al (21) realizaron un estudio observacional analítico retrospectivo multicéntrico, donde tuvieron como principal objetivo evaluar los determinantes de bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes con válvulas mecánicas cardíacas y en tratamiento con warfarina. Para ello dividieron a 2111 pacientes en dos grupos de acuerdo a su TRT también calculado, usando como punto de corte un TRT de 60%. En el análisis estadístico final la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la falla cardíaca, válvula mecánica mitral (Comparada con la aórtica) fueron los principales factores asociados a bajo TRT con OR de 1.502, 1.732, 1.484, respectivamente.

Farsad, et al (22) realizaron un estudio transversal durante 6 meses en 470 pacientes con FA en terapia de anticoagulación oral con warfarina. La cohorte de pacientes fueron clasificados como buen control, control intermedio y pobre control conforme el TRT era mayor a 70%, estaba entre 50-70% o era menor a 50 %, respectivamente. Resalta como predictor independiente de pobre control tomar 4 o más medicamentos concomitantes con un OR de 2.06, estadísticamente significativo.

De igual forma, Lee, et al (23) hicieron un estudio observacional analítico tipo retrospectivo donde evaluaron el TRT de 420 pacientes con FA que estaban en tratamiento con antagonistas de la vitamina K. El TRT usando como punto de corte para definir buena intensidad de anticoagulación un TRT del 60%. Un score HAS-BLED mayor o igual a 3 fue asociado a bajo TRT mediante el análisis de regresión lineal con un OR de 2.525 estadísticamente significativo.

Por todo lo expuesto, el principal objetivo de esta investigación es determinar qué factores clínicos están asociados a bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes del Seguro Social de Salud (ESSALUD) e identificar en quiénes puede ser beneficioso el uso de AVK.

### **1.1 Enunciado del problema:**

¿Los factores clínicos están asociados a bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes con FA valvular y no valvular tratados en el hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta (HACVP) de Trujillo durante el 2023?

## **1.2 Objetivos:**

### **1.2.1 OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar si los factores clínicos están asociados a bajo TRT en pacientes con FA atendidos en el HACVP.

### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar el porcentaje de pacientes con FA en bajo TRT en el grupo con factores clínicos.
- Comparar los porcentajes de pacientes con FA en bajo TRT entre los grupos con y sin factores clínicos.

## **1.3 Hipótesis:**

### **HIPÓTESIS NULA:**

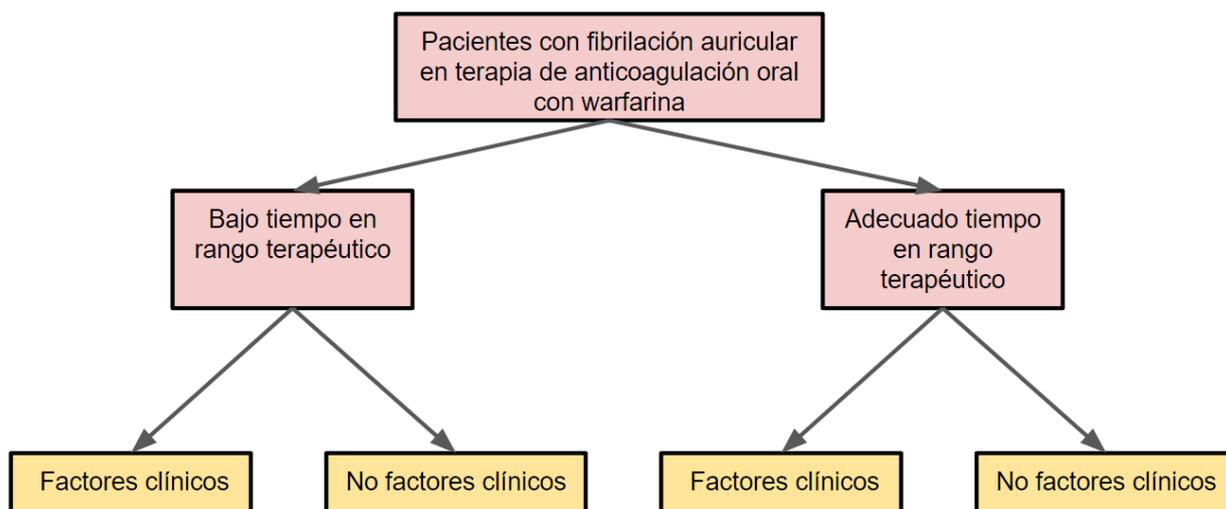
Los factores clínicos no están asociados a bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes con FA.

### **HIPÓTESIS ALTERNA:**

Los factores clínicos están asociados a bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes con FA.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

**2.1 Diseño de estudio:** Observacional, de tipo transversal analítico.



Diseño: Transversal Analítico

### 2.2 Población, muestra y muestreo

#### 2.2.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con FA valvular y no valvular anticoagulados con warfarina atendidos en el HACVP de Trujillo durante el año 2023 que cumplan con los criterios de selección.

#### 2.2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

##### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes adultos mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico de FA valvular y no valvular en terapia de anticoagulación oral con warfarina por al menos 3 meses.
- Pacientes que cuenten con al menos 4 valores de INR y que no se superen los 2 meses entre cada medición para que la interpolación lineal sea válida

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes que cuenten con diagnóstico de alguna enfermedad mental.
- Pacientes que hayan suspendido la anticoagulación oral.
- Pacientes en terapia de anticoagulación oral con warfarina por motivo distinto a la FA.
- Pacientes que hayan cambiado la warfarina por otro tipo de anticoagulante.
- Pacientes en terapia con vitamina K.
- Pacientes que consuman medicamentos que disminuyan o potencien el efecto de la warfarina.
- Pacientes que presenten enfermedades hepáticas y estados hipermetabólicos.

### **2.2.3 MUESTRA Y MUESTREO**

#### **UNIDAD DE ANÁLISIS**

Representado por los pacientes con FA que acudieron a control por consulta externa del HACVP durante el 2023.

#### **UNIDAD DE MUESTREO**

Historia clínica electrónica de cada paciente con FA atendidos en el HACVP.

#### **TIPO DE MUESTREO**

Probabilístico. Aleatorio simple.

#### **MUESTRA**

Obtenido a partir de la siguiente fórmula:

$$n = \left( \frac{Z_{1-\alpha/2}}{e} \right)^2 P(1 - P),$$

Donde:

- n es el tamaño de la muestra.
- P es la proporción esperada en la población del fenómeno en estudio.
- e es la precisión absoluta de un intervalo de confianza para la proporción.
- $Z_{1-\alpha/2}$  es el coeficiente de confiabilidad al nivel de confianza del  $1-\alpha$
- N es el tamaño de la población.

Cálculo usando EPIDAT 4.2

- $Z_{1-\alpha/2}$ : 1,96 (Nivel de confianza del 95%)
- e: 0.05
- N: 500 (Población)
- P: 87.3% (Proporción de pacientes con bajo tiempo en rango terapéutico de acuerdo a Yimer, et al.) (20).

Se necesitó una muestra aleatoria simple de 127 pacientes con FA en anticoagulación oral con warfarina que acuden a control por consulta externa y que cumplan con los criterios de selección.

### 2.3 Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO Y ESCALA	REGISTRO
PACIENTES MAYORES DE 65 AÑOS	Edad cronológica en años de los pacientes. Para este estudio se clasificará a los pacientes en base a 65 años.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
SEXO FEMENINO	Caracteres sexuales que definen entre femenino y masculino a dos personas (24).	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

BAJO NIVEL DE INSTRUCCIÓN	Nivel de educación alcanzado por los pacientes de acuerdo al sistema de educación peruano. Se considerará bajo nivel de instrucción a aquellos que tengan hasta primaria completa.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Comorbilidad crónica previamente diagnosticada (21,25).	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
INSUFICIENCIA CARDIACA	Comorbilidad previamente diagnosticada (21).	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
DIABETES MELLITUS TIPO 2	Comorbilidad previamente diagnosticada (21).	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
TIEMPO ANTICOAGULADO MENOR A UN AÑO	Tiempo medido en años que el paciente se encuentra en terapia de anticoagulación oral. Se usará como punto de corte 1 año.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
POLIFARMACIA	Consumo de 3 o más medicamentos registrados en la historia clínica tales como antidiabéticos orales, antihipertensivos, antiaginosos , etc.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

BAJO TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO	Proporción del tiempo en el cual el paciente está dentro de un INR 2-3 en FA no valvular o entre 2.5-3.5 en el caso de FA valvular calculado a partir del método de interpolación lineal de Rosendaal, para el presente estudio se considerará un TRT bajo aquel menor al 60%.	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
----------------------------------	--	---------------------	----------------

Tiempo en rango terapéutico (TRT): Es la proporción del tiempo total en el cual el paciente se encuentra con un INR dentro del rango terapéutico, en el caso de los pacientes con FA no valvular el INR debería estar entre 2-3 y en los casos de FA valvular se recomienda un INR entre 2.5-3.5. El TRT se expresa en porcentaje. Por ejemplo, si decimos que un paciente con FA tiene un TRT de 70% significa que el 70% del tiempo el paciente ha estado con un INR dentro del rango terapéutico objetivo. El INR se puede calcular de múltiples formas, para este estudio utilizamos el método de interpolación lineal de Rosendaal, el cual asume una variación lineal entre dos valores de INR y calcula un INR para cada día entre dos lecturas consecutivas.

#### **2.4 Procedimientos y técnicas:**

En primera instancia, el protocolo fue aprobado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina humana de la Universidad Privada Antenor Orrego así como por su Comité de Bioética, y en última instancia, por el Comité de Investigación del Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta- EsSalud.

Con el permiso y la aprobación de los entes reguladores se acudió a la oficina de Estadística del Hospital donde se obtuvo una base de datos de los pacientes atendidos en consulta externa y con diagnóstico de FA.

Posteriormente, de forma aleatoria se seleccionaron a los pacientes y se seleccionaron las historias clínicas electrónicas de pacientes que cumplan con los criterios de selección del protocolo.

Seguidamente, se registraron los datos requeridos conforme a la tabla de variables en una ficha de recolección de datos diseñada específicamente para este protocolo (Anexo 1).

El tiempo en rango terapéutico (TRT) fue calculado retrospectivamente mediante software en línea (<https://www.zator.com/ctrtr0Sp.htm>, <https://evalmed.es/2020/04/21/08-calculadora-tiempo-en-rango-terapeutico-rosendaal-et-al/>) usando el método de interpolación lineal de Rosendaal. Se utilizaron como mínimo 4 lecturas de INR consecutivas que abarquen al menos 6 meses, con un tiempo no mayor de 2 meses entre cada medición de INR para que la interpolación lineal conserve su validez. El INR en rango terapéutico fue de 2 a 3 para FA no valvular y para los casos de FA valvular fue entre 2.5 a 3.5. En el caso de pacientes con válvula protésica mecánica también se consideraron dentro de FA valvular.

## **2.5 Plan de análisis de datos:**

Los datos fueron procesados en el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 27.

### **Estadística descriptiva:**

Los resultados se presentaron en tablas cruzadas, para las variables cualitativas se usarán frecuencias absolutas y porcentuales.

### **Estadística analítica:**

Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson con un nivel de significancia del 5% ( $p < 0,05$ ).

**Estadígrafo:**

Por el tipo de estudio se usó razón de prevalencias (RP) como medida de asociación con su respectivo intervalo de confianza del 95%.

**2.6 Aspectos éticos:**

El proyecto de investigación así como la ejecución del mismo se realizó en estricto cumplimiento de la Ley General de Salud (26), La declaración de Helsinki de la asociación médica mundial (27) y el Código de ética y Deontología del Colegio médico del Perú (28).

### III. RESULTADOS

Se evaluaron a 127 pacientes con diagnóstico de FA en terapia de anticoagulación oral, en los cuales se determinó que 83 pacientes (65.4%) tuvieron un TRT menor a 60%.

En el análisis bivariado, se observó que las únicas variables que estuvieron asociadas significativamente a un TRT menor a 60% fueron la insuficiencia cardiaca (RP: 1.48, IC 95% 1.17-1.86,  $p= 0.003$ ) y la polifarmacia (RP: 1.88 IC 95% 1.23-2.86,  $p < 0.001$ ) (Tabla 1).

Tabla 1. Análisis bivariado de los factores clínicos asociados a bajo tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular atendidos en el hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta.

Factores sociodemográficos y clínicos		Bajo tiempo en rango terapéutico				Total	p	RP (IC 95%)
		Si		No				
		Frecuencia	%	Frecuencia	%			
Edad mayor a 65 años	Si	66	67.3%	32	32.7%	98	0.386	1,15 (0,82-0,161)
	No	17	58.6%	12	41.4%			
Sexo	Femenino	34	61.8%	21	38.2%	55	0.464	0,91 (0,70-1,18)
	Masculino	49	68.1%	23	31.9%			
Bajo nivel de instrucción	Si	21	58.3%	15	41.7%	36	0.296	0,86 (0,63-1,17)
	No	62	68.1%	29	31.9%			
Hipertensión arterial	Si	55	65.5%	29	34.5%	84	0.968	1,01 (0,77-1,31)
	No	28	65.1%	15	34.9%			
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	Si	35	83.3%	7	16.7%	42	<b>0.003</b>	1,48 (1,17-1,86)
	No	48	56.5%	37	43.5%			
Diabetes Mellitus tipo 2	Si	19	55.9%	15	44.1%	34	0.175	0,81 (0,58-1,13)
	No	64	68.8%	29	31.2%			
Tiempo anticoagulado menor a un año	Si	18	78.3%	5	21.7%	23	0.151	1,25 (0,96-1,63)
	No	65	62.5%	39	37.5%			
<b>Polifarmacia</b>	Si	69	75.0%	23	25.0%	92	<b>&lt; 0,001</b>	1,88 (1,23-2,86)
	No	14	40.0%	21	60.0%			

$\chi^2$  de Pearson,  $p < 0,05$  significativo, RP (IC 95%).

#### IV. DISCUSIÓN

La FA es la arritmia cardiaca más frecuente alrededor del mundo y los pacientes quienes la padecen tienen hasta 5 veces más riesgo de presentar un ACV isquémico. Por tal motivo, la piedra angular en el manejo de pacientes con esta arritmia y alto riesgo de eventos cardioembólicos es asegurar una anticoagulación oral óptima, ya que el uso de anticoagulantes disminuye hasta en un 64 % el riesgo de ACV (5). En nuestro país, la warfarina es el anticoagulante predominantemente usado por su bajo costo y accesibilidad. Por otro lado, tanto la eficacia y la seguridad de este fármaco están fuertemente relacionados con el valor del INR y el TRT, siendo este último el más fiable para valorar el nivel de anticoagulación de un paciente. El enfoque del presente estudio fue evaluar el TRT calculado a partir del método de interpolación lineal de Rosendaal y los factores clínicos asociados a un mal control de la anticoagulación.

Nuestro protocolo evaluó a 127 pacientes donde se observó que el 65.4% (83) presentaron un TRT menor a 60%. En contraste, de acuerdo a lo informado por otros investigadores como Qiu, et al. (29) evidenciaron que el 68 % de los pacientes en su estudio tenían un TRT por debajo de 60%. Por otra parte, Pastori, et al. (21) determinaron que el 48.5% de pacientes tuvieron un TRT menor a 60%, así como el 60% de sus pacientes tuvieron un TRT menor al 65%. En cambio, en la investigación de Farsad et al. (22) el 38.1% de individuos tuvo un TRT por debajo de 50%. Resultados similares reportó el registro GARFIELD-AF (19), que sigue a pacientes con FA de distintas regiones del mundo donde describieron que la proporción de pacientes en Latinoamérica con un TRT menor al 65% fue de 78.4%.

Como vemos, nuestros resultados guardan relación y son comparables con lo reportado por otros autores. Las discrepancias podrían estar más relacionadas de acuerdo al punto de corte de TRT elegido por los investigadores. Además, es importante señalar que los pacientes incluidos en nuestro análisis tienen una calidad de anticoagulación subóptima, lo que condiciona un alto riesgo de eventos cardioembólicos.

Por otra parte, diversos autores han propuesto al género femenino como una variable que afecta el TRT, en el estudio de Caldeira et al. (30) el género femenino fue el único factor asociado a un TRT menor al 60% en el análisis de regresión multivariado. Por otra parte, Takamoto et al. (24) evaluaron la calidad de anticoagulación con el TRT, el porcentaje de INR en rango y el coeficiente de variación del INR donde determinaron que el sexo femenino solo estaba asociado a un bajo porcentaje de INR en rango. En cambio, en los resultados de Yimer et al. (20) el sexo no estuvo asociado a peores TRT. De acuerdo a nuestros resultados, el sexo femenino no ha sido un factor que se encuentre asociado a bajo TRT.

Si bien no está establecido claramente el papel fisiopatológico que podría jugar el género femenino, muchos estudios han contemplado que las mujeres con FA tienen peores resultados clínicos. Más aún, se ha considerado al sexo femenino en scores como el SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, el cual es usado para identificar a aquellos pacientes que tendrían una respuesta favorable con AVK (31,32). A pesar de que en nuestros resultados el ser mujer no fue un factor asociado a bajo TRT, aún debe ser considerada una variable importante para estudios posteriores y dilucidar si tal atributo constituye un potencial factor que merme la calidad de anticoagulación.

En cuanto al efecto de las comorbilidades sobre el TRT, estas han sido valoradas en múltiples investigaciones. Es así que, en nuestro estudio la única comorbilidad que estuvo asociada fue la IC con una RP de 1.48. Resultados similares a los vistos por Yimer et al. (20) donde determinaron que los pacientes con FA en anticoagulación oral e IC tenían 2.467 veces más probabilidad de presentar peores niveles de anticoagulación usando como punto de corte un TRT de 65%. Por otra parte, Pastori et al. (21) a través de regresión logística concluyeron que la IC está asociada a TRT por debajo del 60% con un OR de 1.484. En otro orden, Melamed et al. (33) en su estudio encontraron que solo la IC es un factor asociado a un TRT por debajo del 60% con un OR de 1.63. Por último, Pokorney, et al. (34) concluyeron que los pacientes con IC tuvieron un TRT significativamente más bajo.

Como podemos apreciar, los resultados de otras investigaciones son congruentes con nuestros hallazgos. La literatura ha documentado que la IC está

asociada a importantes trastornos de coagulación y está bien estudiado que los pacientes con esta comorbilidad tienen un riesgo incrementado de eventos tromboticos tanto arteriales como venosos. Consecuentemente, se ha descrito que los principales mecanismos para el estado protrombotico sistémico en la IC son la activación plaquetaria, respuesta inflamatoria por hipoxia crónica, aumento de moléculas protromboticas y disfunción endotelial tanto arterial como venosa (35,36). Estos mecanismos descritos previamente podrían explicar el bajo TRT en nuestros pacientes que presentaron IC.

En lo que refiere a la diabetes mellitus y la hipertensión arterial, a pesar de que algunas investigaciones las han reportado como factores que afectan negativamente el TRT (20,21), ninguna de las dos estuvieron asociadas a bajo TRT en los pacientes evaluados.

En lo referente a la polifarmacia, la presencia de esta variable en nuestros pacientes demostró ser un factor asociado a bajo TRT. En el mismo estudio llevado a cabo por Yimer et al. (20) determinaron que los pacientes que tomaban solamente uno o dos fármacos eran capaces de lograr un adecuado TRT comparado con lo que tomaban más de dos medicamentos (OR: 1.94,  $p=0.014$ ). Asimismo, Gamero et al. (37) también destacan la presencia de la polifarmacia como un factor asociado a control subóptimo con TRT por debajo del 60 % (OR: 4.2,  $P < 0.001$ ). Una posible explicación podría ser debido a que la polifarmacia induciría a una pobre adherencia al tratamiento conjuntamente asociado a que nuestro grupo de estudio presentó una edad avanzada (24).

Finalmente, la relevancia del presente estudio radica en la capacidad de identificar a los pacientes que realmente podrían beneficiarse del uso de la warfarina, ya que se determinó que los factores clínicos como la IC y la polifarmacia condicionan un menor TRT en aquellos tratados con este tipo de AVK. Por otro lado, es importante destacar que nuestros resultados evidencian una situación crítica en el TRT en pacientes del HACVP, muchos de los cuales no son capaces de lograr una anticoagulación oral óptima trayendo consigo un mayor riesgo de sufrir un ACV.

## **V. LIMITACIONES**

1. La principal limitación en el desarrollo de nuestra investigación fue que algunos pacientes no contaban con lecturas de INR de acuerdo a los criterios de selección establecidos.
2. Otra limitación fue que algunos pacientes cambiaron de anticoagulante oral durante el seguimiento y no pudieron ser considerados dentro de la investigación.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. En nuestro estudio, los factores clínicos asociados a bajo TRT fueron la insuficiencia cardiaca y la polifarmacia.
2. El 65.4% de los pacientes evaluados con fibrilación auricular y anticoagulados con warfarina estuvieron en bajo TRT (No llegaron a un TRT mínimo del 60%).
3. La insuficiencia cardiaca y la polifarmacia presentaron RP de 1.48 y 1.88, respectivamente.

## **VII. RECOMENDACIONES**

1. Diseñar un programa de control a pacientes con fibrilación auricular a cargo de los servicios de Cardiología o Hematología, en el cual se realice un control estricto del INR cada 15 días hasta llegar a un INR óptimo y luego una vez al mes.
2. En pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con warfarina y que además tengan insuficiencia cardíaca y polifarmacia se debe asegurar un control más estricto con el fin de asegurar un TRT adecuado.
3. Gestionar oportunamente en los establecimientos de salud el acceso a los nuevos anticoagulantes orales.

### **VIII. Referencias bibliográficas:**

1. Migdady I, Russman A, Buletko AB. Atrial Fibrillation and Ischemic Stroke: A Clinical Review. *Semin Neurol.* 2021; 41(4):348-64.
2. Lubitz SA, Yin X, McManus DD, Weng LC, Aparicio HJ, Walkey AJ, et al. Stroke as the Initial Manifestation of Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Stroke.* 2017; 48(2):490-2.
3. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2015; 386(9989):154-62.
4. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 139(10):e56-528.
5. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol.* 2021; 74(5):437.e1-437.e1.
6. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial Fibrillation: Epidemiology, Pathophysiology, and Clinical Outcomes. *Circ Res.* 2017; 120(9):1501-17.
7. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med.* 2023; 33(1):23-9.

8. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* 2021; 13(1):243-55.
9. Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation. *Heart.* 2020; 106(1):10-7.
10. Saleh K, Haldar S. Atrial fibrillation: a contemporary update. *Clin Med (Lond).* 2023; 23(5):437-41.
11. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2023
12. Oscar VC. Farmacología básica y clínica de los anticoagulantes. *Cuadernos Hospital de Clínicas.* 2022; 63(1):55-63.
13. Pantaleón Bernal OS. Tiempo en Rango Terapéutico: Indicador de salud para control de efectividad del manejo del paciente anticoagulado. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul.* 2019; 20(3):e71.
14. Amin A, Deitelzweig S, Jing Y, Makenbaeva D, Wiederkehr D, Lin J, et al. Estimation of the impact of warfarin's time-in-therapeutic range on stroke and major bleeding rates and its influence on the medical cost avoidance associated with novel oral anticoagulant use-learnings from ARISTOTLE, ROCKET-AF, and RE-LY trials. *J Thromb Thrombolysis.* 2014; 38(2):150-9.

15. Falcone M, Martín Mateo M, Romero-Sandoval N. Tiempo en rango terapéutico e incidencia de complicaciones por warfarina en una cohorte retrospectiva de 20 años. *Aten Primaria*. 2022; 54(8):102410.
16. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993; 69(3):236-9.
17. Krittayaphong R, Chantrarat T, Rojjarekumpai R, Jittham P, Sairat P, Lip GYH. Poor Time in Therapeutic Range Control is Associated with Adverse Clinical Outcomes in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation: A Report from the Nationwide COOL-AF Registry. *J Clin Med*. 2020; 9(6):1698.
18. Macaluso GP, Pagani FD, Slaughter MS, Milano CA, Feller ED, Tatoes AJ, et al. Time in Therapeutic Range Significantly Impacts Survival and Adverse Events in Destination Therapy Patients. *ASAIO J*. 2022; 68(1):14-20.
19. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, Angchaisuksiri P, Bassand JP, Camm AJ, et al. Quality of Vitamin K Antagonist Control and 1-Year Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016; 11(10):e0164076.
20. Yimer NS, Abiye AA, Hussen SU, Tadesse TA. Anticoagulation Control, Outcomes, and Associated Factors in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Warfarin at Tertiary Care Hospital in Ethiopia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021; 27:10760296211049786.
21. Pastori D, Lip GYH, Poli D, Antonucci E, Rubino L, Menichelli D, et al. Determinants of low-quality warfarin anticoagulation in patients with

- mechanical prosthetic heart valves. The nationwide PLECTRUM study. *Br J Haematol.* 2020; 190(4):588-93.
22. Farsad BF, Abbasinazari M, Dabagh A, Bakshandeh H. Evaluation of Time in Therapeutic Range (TTR) in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation Receiving Treatment with Warfarin in Tehran, Iran: A Cross-Sectional Study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(9):FC04-6.
23. Lee SL, Ong TJ, Mazlan-Kepli W, Mageswaran A, Tan KH, Abd-Malek AM, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among atrial fibrillation patients in Warfarin Medication Therapy Adherence Clinic. *World J Cardiol.* 2021; 13(9):483-92.
24. Takamoto K, Sakamoto JI, Ito S, Kimura T, Manabe E, Shikata T, et al. Low Quality of Warfarin Therapy is Associated With Female Gender but Not With Polypharmacy in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2021; 12:651799.
25. Mwita JC, Francis JM, Oyekunle AA, Gaenamang M, Goepamang M, Magafu MGMD. Quality of Anticoagulation With Warfarin at a Tertiary Hospital in Botswana. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(4):596-601.
26. Ley general de salud. N° 26842.D.S.N°007-98-SA. Perú, 2011
27. WMA- The World Medical Association. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.
28. Colegio Médico del Perú. Código de Ética y Deontología: Colegio Médico del Perú. 2023

29. Qiu S, Wang N, Zhang C, Gu ZC, Qian Y. Anticoagulation Quality of Warfarin and the Role of Physician-Pharmacist Collaborative Clinics in the Treatment of Patients Receiving Warfarin: A Retrospective, Observational, Single-Center Study. *Front Pharmacol.* 2021; 14(11):605353.
30. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C, João I, Pereira H. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes.* 2014; 9(7):891.
31. Peters SAE, Carcel C, Millett ERC, Woodward M. Sex differences in the association between major risk factors and the risk of stroke in the UK Biobank cohort study. *Neurology.* 2020; 17;95(20):e2715-e2726.
32. Incomenoy S, Saokaew S, Poonchuay N. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> to Predict Clinical Outcomes and Time in Therapeutic Range in Patients on Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother.* 2024; 58(2):126-139.
33. Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, Vinker S. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2011; 17(3):232-7.
34. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, Singer DE, Ansell J, Blanco RG, Gersh B, Mahaffey KW, Hylek EM, Go AS, Piccini JP, Peterson ED; Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *Am Heart J.* 2015; 170(1):141-8, 148.e1.
35. Siniarski A, Gąsecka A, Borovac JA, Papakonstantinou PE, Bongiovanni D, Ehrlinder H, Giustozzi M, Guerreiro RA, Parker WAE. Blood Coagulation Disorders in Heart Failure: From Basic Science to Clinical Perspectives. *J Card Fail.* 2023; 29(4):517-526.

36. Kim JH, Shah P, Tantry US, Gurbel PA. Coagulation Abnormalities in Heart Failure: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Curr Heart Fail Rep.* 2016; 13(6):319-328.
37. Gamero María T, Cornejo Marilha, Dueñas Roy, Samalvides Frine. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Rev Med Hered.* 2017; 28(2): 84-92.

## ANEXO N° 01

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### FACTORES ASOCIADOS A BAJO TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO CON WARFARINA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

Fecha:     /     /

Historia clínica:

FA valvular ( )     FA no valvular ( )

Paciente mayor a 65 años	( ) Si ( ) No			
Sexo femenino	( ) Si ( ) No			
Bajo nivel de instrucción	( ) Si ( ) No			
Hipertensión arterial	( ) Si ( ) No			
Insuficiencia cardiaca	( ) Si ( ) No			
Diabetes mellitus	( ) Si ( ) No			
Tiempo anticoagulado menor a un año	( ) Si ( ) No			
Polifarmacia	( ) Si ( ) No			
Lecturas de INR	/ /	/ /	/ /	/ /
Intervalo de tiempo entre cada toma menor a 2 meses	SI	SI	SI	SI
	NO	NO	NO	NO
Bajo tiempo en rango terapéutico	( ) Si  ( ) No			