



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

T E S I S

**DETERMINACIÓN DEL TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO DE PACIENTES ANTICOAGULADOS
CON CUMARÍNICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

P R E S E N T A :

DR. JUAN RENÉ SERNA GARZA

ASESOR:

DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTINEZ

NÚMERO DE PROTOCOLO: 119.2013

MEXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MÉXICO, D. F.

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA
Coordinador de enseñanza e investigación
Hospital regional 1° de Octubre

DR. VICENTE ROSAS BARRIENTOS
Jefe de investigación médica
Hospital regional 1° de Octubre

DR. JUAN MIGUEL RIVERA CAPELLO
Profesor titular del curso de posgrado de cardiología
Hospital regional 1° de Octubre

DRA. ALEJANDRA MEANEY MARTÍNEZ
Asesora de tesis
Hospital regional 1° de Octubre

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	7
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

RESUMEN

TITULO: Determinación del tiempo en rango terapéutico (TRT) de pacientes mexicanos, anticoagulados con cumarínicos en un hospital de tercer nivel.

OBJETIVO: Identificar el TRT de una población de pacientes mexicanos en un hospital de tercer nivel del ISSSTE en tratamiento con cumarínicos.

MATERIAL Y METODOS: Estudio descriptivo, observacional y ambispectivo, con expedientes clínicos de pacientes del hospital de tercer nivel I.S.S.S.T.E. "1° de Octubre" en el periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012. Se calculó el TRT según los métodos de Rosendaal y tradicional. La información fue resumida en porcentajes y presentada en cuadros y/o gráficos. Se consideró como en rango ideal cuando el TRT fue de 60 a 80%, óptimo >80%, bajo entre 20 y 60% y muy bajo cuando <20%.

RESULTADOS: Fueron estudiados 113 pacientes en el periodo establecido, 55% fueron mujeres. Las sustituciones valvulares cardíacas fueron el motivo más frecuente de anticoagulación, comprendiendo el 70% de los casos. El 23% de los pacientes tuvieron un TRT adecuado, según el método de Rosendaal. Mientras que por el tradicional fue de 34.3%. Se observaron complicaciones en 6% de los pacientes. Las hemorrágicas comprendieron el 86% de los casos. El resto (14%) de etiología trombótica. No se logró definir que el estar fuera de rango terapéutico fuera un factor de riesgo (OR 0.418, Rosendaal; 0.444, método tradicional).

CONCLUSIONES: El tiempo en rango terapéutico (TRT >60%) de la población estudiada fue de tan solo 34.3% por el método tradicional y 23.2% por Rosendaal. Se observaron complicaciones en 6% de estos, predominando las de tipo hemorrágico.

PALABRAS CLAVE: Anticoagulación, cumarínicos, tiempo en rango terapéutico, complicaciones.

ABSTRACT

TITLE: Time in therapeutic range (TTR) of Mexican patients treated with AVKs within a tertiary care center.

OBJETIVE: To identify the TTR of a Mexican patients' sample treated with AVKs in a ISSSTE tertiary care center.

METHODS: A descriptive, observational and ambispective study was performed using the hospital records of patients of the tertiary hospital "I.S.S.S.T.E. 1° de Octubre" between December 2010 and December 2012. The TTR was calculated with the Rosendaal and traditional methods. The information was summarized in percentage and presented in tables. The TTR was considered ideal when it remained between 60 to 80%, optimal >80%, low 20 to 60% and very low <20%.

RESULTS: In the established period, 113 patients were examined, 55% where women. Heart valve replacements were the most frequent reason for anticoagulation, comprising 70% of the cases. According to the method of Rosendaal, an adequate time in therapeutic range was observed in 23%. While by the traditional method, the TTR was 34.3%. Complications where observed in 6% of the patients. Hemorrhagic comprised 86% of cases. The rest (14%) where of thrombotic etiology. It was not possible to define that being outside the therapeutic range was a risk factor (OR 0.418, Rosendaal; 0.444, traditional).

CONCLUSIONS: The TTR (>60%) of the studied population was only 34.3% by the traditional method and 23.2% by Rosendaal. Complications in 6% of the sample were observed, predominantly hemorrhagic.

KEY WORDS: Anticoagulation, coumarins, time in therapeutic range, complications.

INTRODUCCIÓN

La anticoagulación oral con cumarínicos es una herramienta terapéutica para enfermedades tan frecuentes como la fibrilación auricular, trombosis venosa profunda y portadores de prótesis valvulares cardíacas, entre otras. A pesar de contar con muchos años de experiencia con estos fármacos en nuestro país, aún se desconocen cuestiones tan importantes como el tiempo en rango terapéutico. Este último consiste en el número de determinaciones del INR dentro del rango respecto al total de determinaciones. Esto es de gran importancia, ya que es indispensable tener un rango terapéutico en pacientes con estas enfermedades para la prevención de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas, lo cual conllevaría un deterioro mayor de la calidad y esperanza de vida de éstos.

En cuanto al control de la terapéutica con anticoagulantes orales (ACO), tiene como finalidad verificar que el paciente se mantenga dentro del rango de hipocoagulabilidad definido como adecuado para la patología por la cual se indicó el tratamiento.¹ Como ejemplo de esto último, aquellos pacientes con fibrilación auricular (FA) deberán de encontrarse en un rango de 2 a 3 de INR, siendo mayor este rango en pacientes de alto riesgo tromboembólico como sería en los casos de pacientes con válvulas protésicas mecánicas mitrales con FA. Asimismo, es relevante determinar la duración del tratamiento, que en la mayoría de los pacientes cardiopatas anticoagulados es de manera indefinida. De manera simplificada, podemos decir que el control consta de 3 partes fundamentales: la realización de pruebas de laboratorio, el ajuste de la anticoagulación por parte del médico (con base en los resultados de los tiempos de coagulación) y la educación al paciente. El fallo en cualquiera de éstos, conllevaría a un pobre control de la anticoagulación, y por ende, a riesgos para el paciente.² Se sabe que la dosificación correcta con ACO es difícil y que depende de múltiples factores, por citar algunos, la edad, género, características genéticas, comorbilidades, consumo de otros medicamentos, hábitos y estilo de vida del individuo. Este ajuste depende de la verificación de los resultados del tiempo de protrombina (TP), expresados en términos del cociente internacional estandarizado (INR, por sus siglas en inglés).

Diversas variaciones del TP se han empleado para monitorear el efecto de los AVKs: TP en segundos, el Cociente del Tiempo de Protrombina (CTP, tiempo del paciente dividido entre el

tiempo del control), el Índice del TP (tiempo del control sobre el tiempo del paciente x100), y el porcentaje del TP (% del plasma control normal utilizando una curva de dilución salina).

Sin embargo, ninguna de ellas ha sido útil debido, principalmente, a las diferencias en la sensibilidad de las tromboplastinas empleadas en la prueba. Debido a estas diferencias, hoy usamos el INR para el control más efectivo de los AVKs. El INR se basa en el conocimiento del valor estandarizado de la tromboplastina empleada, la cual tiene como estándar una tromboplastina de referencia internacional creada por la OMS y cuyo valor se denomina Índice de Sensibilidad Internacional (ISI).³ En 1977, la OMS, produjo y designó a un grupo de tromboplastinas obtenidas de cerebro humano como la preparación de referencia internacional. En las revisiones que se hicieron, se observó que existía una relación lineal entre el logaritmo del CTP y la tromboplastina de la prueba. De esta manera, en 1983, se estableció el INR. Entre más sensible es una tromboplastina su ISI es más cercano a 1.0. Para estandarizar el resultado del TP se divide el TP del paciente entre el TP control y se eleva a la potencia del ISI: $INR = (TP \text{ del paciente} / TP \text{ control})^{ISI}$.

Aunque el rango terapéutico para el CTP varía según la técnica empleada para realizar el TP, este rango no cambia si el sujeto se vigila con base en el INR. Por esta razón, además de informar el TP en segundos, es necesario que se acompañe del INR para ayudar al médico a controlar mejor la terapia anticoagulante con AVKs. El INR es un método seguro y eficaz de monitoreo del paciente, independientemente de la técnica con la que se realice el TP. El INR no implica una mayor erogación económica para el paciente ni para la institución ni se necesitan mayores requerimientos técnicos para elaborarse ya que cada fabricante de tromboplastina ofrece el valor de referencia del ISI de su producto. Por lo tanto, el INR debe ser el método de elección en el monitoreo del AVK. Aunque este sistema es la mejor herramienta para estandarizar el informe de resultados, no es perfecto ya que es poco confiable en las primeras semanas de la anticoagulación³.

Ahora bien, otro aspecto muy importante, lo constituye la educación del paciente. Este deberá de conocer el objetivo de su tratamiento, el rigor en la forma de ingerir el fármaco, la importancia que tiene la asistencia periódica a los controles y qué hacer ante determinadas

situaciones, principalmente complicaciones asociadas y el inicio de otros fármacos por otras enfermedades.

Las complicaciones derivadas por un mal control del INR, se traducen en eventos trombóticos, como trombosis venosas profundas, embolia pulmonar y enfermedad vascular cerebral, sin dejar de lado las complicaciones hemorrágicas. Estas llegando a tener un gran impacto en la calidad de vida de los individuos y sus familias.

Es bien conocido que el control del INR en pacientes con ACO es muy complejo. Esto por todos los factores que ya se mencionaron. Estudios recientes muestran que el tiempo en rango terapéutico (TTR) alcanzado es de tan solo 56 al 64%.⁴ Cabe destacar que un TTR adecuado se considera cuando se encuentra por arriba del 70%.⁵ Hasta la fecha no existen datos que muestren el TTR real en pacientes mexicanos.

En este contexto, se realizó este estudio, con el objetivo de identificar el tiempo en rango terapéutico de pacientes mexicanos en un hospital de tercer nivel de concentración en tratamiento con cumarínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional y ambispectivo, que se llevó a cabo en el Hospital de tercer nivel I.S.S.S.T.E. "1° de Octubre" en el periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados. La información obtenida fueron: los resultados de los tiempos de coagulación (INR), el motivo de la anticoagulación y las complicaciones de tipo hemorrágico o trombótico para determinar la influencia del TRT con ellas. Los pacientes fueron de ambos géneros, edad mayor o igual a 18 años, que recibieron anticoagulación (cualquier causa) por más de 6 meses y que contaron con al menos 5 resultados de INR. Se excluyeron aquellos pacientes que recibían anticoagulación diferente a los cumarínicos, ausencia de un historial adecuado para ser analizados de forma retrospectiva, pacientes con expedientes incompletos, según la norma oficial mexicana del expediente clínico, y aquellos con menos de 5 tomas de INR.

Según la indicación de la anticoagulación, se consideraron como adecuadas las siguientes cifras de INR: a) 2 a 3 en casos de fibrilación auricular y sustitución de la válvula aortica, y b) 2.5 a 3.5 en caso de sustitución de la válvula mitral.⁶ El tiempo en rango terapéutico, se calculó según el método de Rosendaal y el tradicional.⁷ El primero se determina al relacionar el número de días dentro de rango terapéutico entre el número de días en tratamiento. Asume que los cambios entre INR consecutivos son lineales en el tiempo. En cuanto al método tradicional, este se lleva a cabo al relacionar el número de INR en rango entre el total de determinaciones de INR. Ambos se expresan en forma de porcentajes o proporciones. En la actualidad, el método de Rosendaal es el recomendado, ya que el método tradicional infraestima el grado de control.⁸

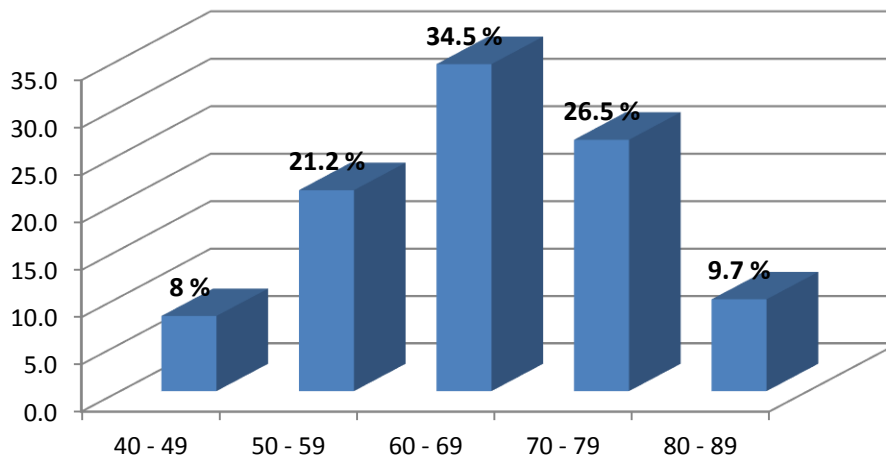
En cuanto al análisis estadístico, la información fue resumida en porcentajes y presentada en cuadros y/o gráficos, así como medidas de distribución normal y dispersión. Se consideró como en rango ideal cuando el TRT fue de 60 a 80% y óptimo por encima de 80%, mientras que bajo al encontrarse entre 20 y 60% y muy bajo al ser menor a 20%. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 17.

RESULTADOS

Fueron estudiados 113 pacientes, cuya edad promedio fue de 65 años, habiéndose observado pacientes de edades entre 43 y 89 años de edad. Poco más del 70% de los individuos eran adultos mayores a 60 años, según se observa en la gráfica 1.

Gráfica No. 1

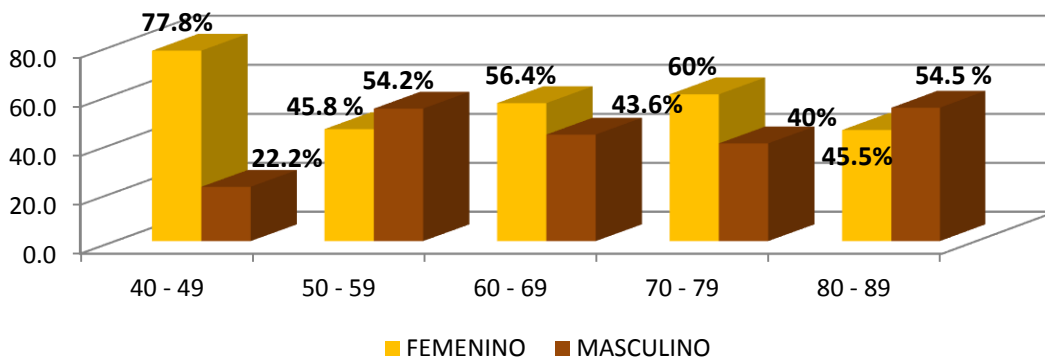
Distribución porcentual de los pacientes, según grupos decenales de edad
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



En cuanto al género de los pacientes, la mayoría fueron mujeres, comprendiendo el 55% (63 pacientes) de la muestra. La distribución de la edad de acuerdo al género se muestra en la gráfica 2. Asimismo, se observa que estas fueron más jóvenes que los hombres estudiados.

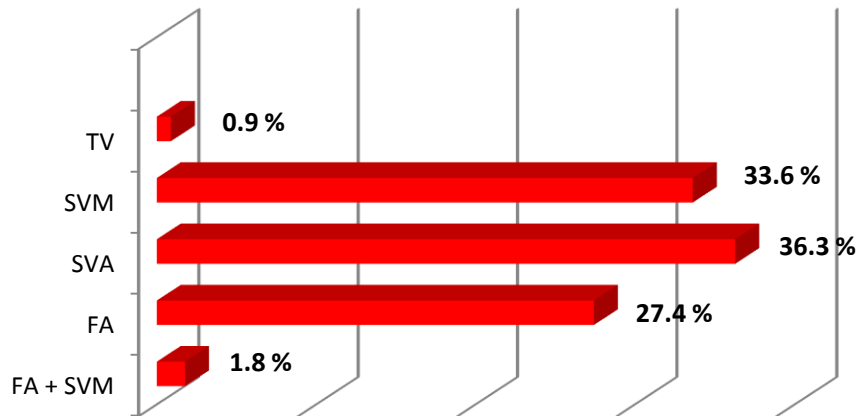
Gráfica No. 2

Distribución porcentual de los pacientes, según grupos de edad y sexo
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



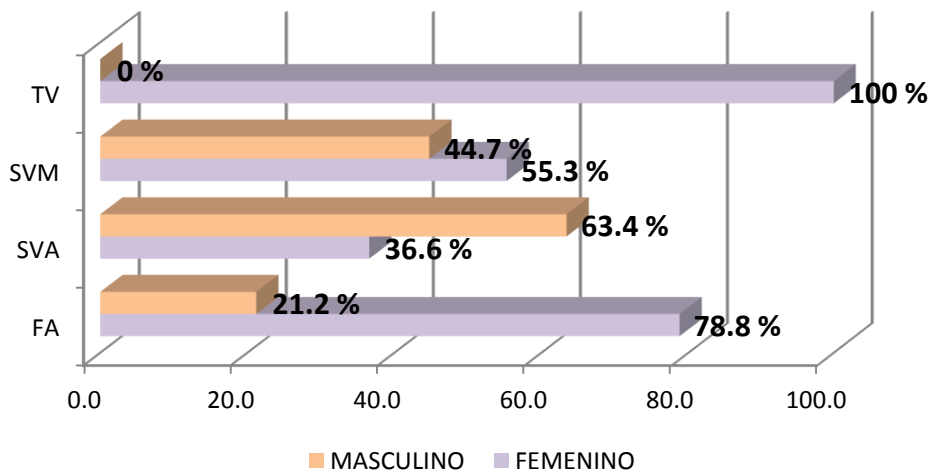
En la gráfica 3 se describe el motivo de la anticoagulación. Se observa que las sustituciones de las válvulas cardiacas comprendieron casi el 70% de los casos. Otro gran grupo fue el de los pacientes con fibrilación auricular (27.4%). Mientras que en la gráfica 4 se muestran las causas de anticoagulación clasificadas por género.

Gráfica No. 3
Distribución porcentual de Patologías que dieron origen al tratamiento con anticoagulantes
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



TV: Tubo valvado; SVM: Sustitución válvula mitral; SVA: Sustitución válvula aórtica; FA: Fibrilación auricular.

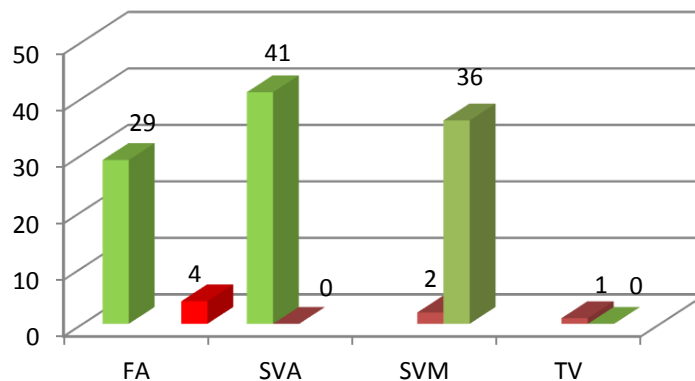
Gráfica No. 4
Distribución porcentual de Patologías que dieron origen al tratamiento con anticoagulantes, según sexo.
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



TV: Tubo valvado; SVM: Sustitución válvula mitral; SVA: Sustitución válvula aórtica; FA: Fibrilación auricular.

El número de casos que cuentan con una indicación adecuada e inadecuada del grado de anticoagulación (INR) recomendada para la patología se muestra en la gráfica 5. Destaca que en casi la mayoría de los casos, se determinó correctamente el grado de anticoagulación requerida.

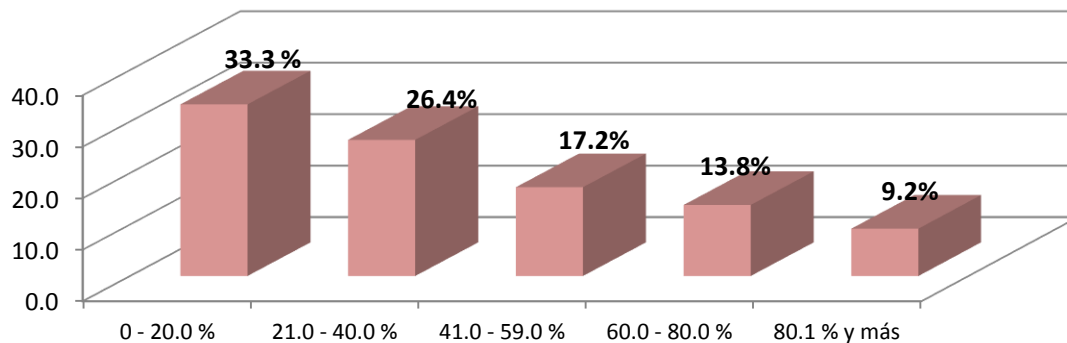
Gráfica No. 5
Número de casos con manejo considera adecuado o inadecuado con base en la indicción de la anticoagulación.
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



TV: Tubo valvado; SVM: Sustitución válvula mitral; SVA: Sustitución válvula aórtica; FA: Fibrilación auricular.

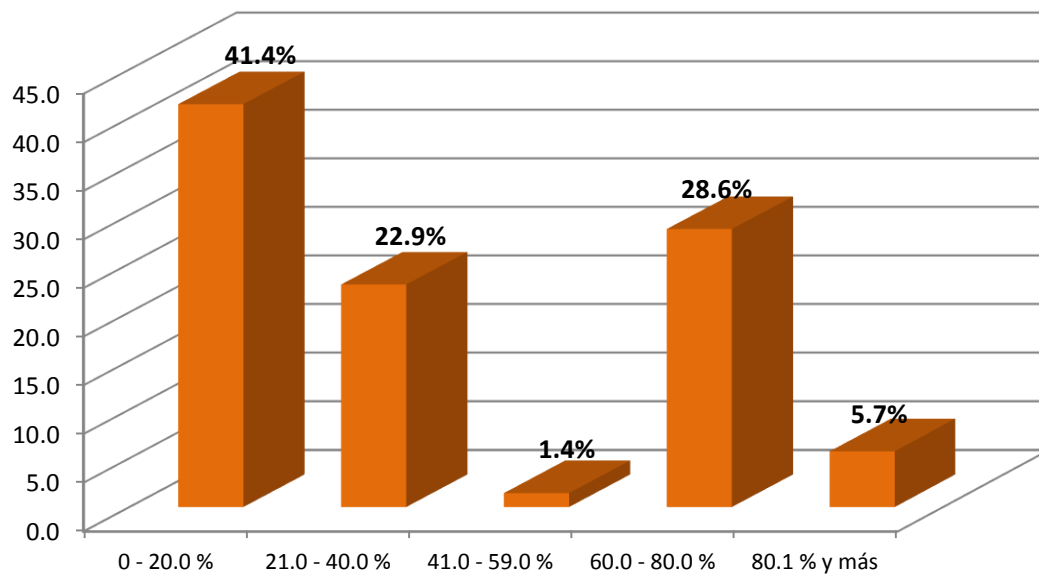
En lo que concierne al tiempo en rango terapéutico, según el método de Rosendaal, el porcentaje de días dentro del rango ideal fue del 14%. Un 43.6% se encontraron en rango bajo y un 33.3% en el rango considerado como muy bajo. Por otro lado, el 9.2% se encuentran por arriba del 80% en TRT. Por lo tanto, el 23% de los pacientes se encontraron en un TRT adecuado. Esto último se detalla en la gráfica 6.

Gráfica No. 6
Distribución porcentual de pacientes según TRT calculado mediante el Método Rosendaal
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



En la gráfica 7 se observan los resultados del TRT mediante el método tradicional. Demuestra que el 28.6% de los individuos se encontraron en el rango ideal, 24.3% en rango bajo y 41.4% en rango muy bajo. Mientras que un 5.7% presentó un TRT mayor al 80%. Se determinó que el 34.3% de los pacientes tuvieron un TRT adecuado.

Gráfica No. 7
Distribución porcentual de pacientes según TRT calculado mediante el Método Tradicional
ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012

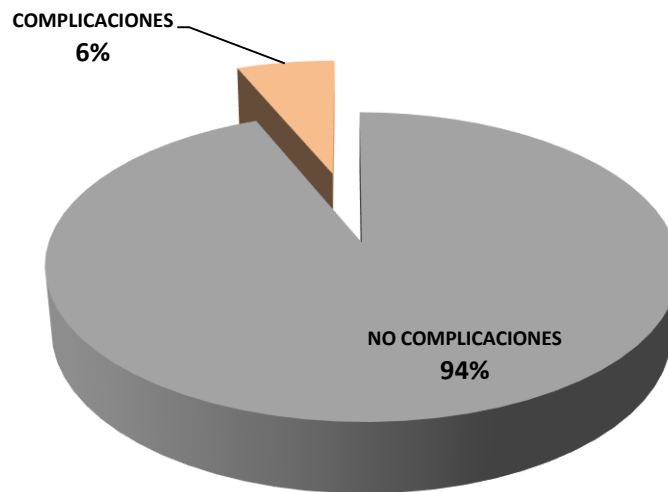


En cuanto a las complicaciones, se observaron solo en el 6% de los individuos estudiados. Estas se detallan en el cuadro 1, todas estas de origen hemorrágico. En el cuadro 2 se muestra el TRT de los pacientes que desarrollaron complicaciones, según ambos métodos mencionados. La gran mayoría de estas se presentaron en aquellos en rangos sub-terapéuticos.

Gráfica No. 11

Distribución porcentual pacientes con complicaciones.

ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012



Cuadro No. 1

Tipo de complicaciones presentadas por los pacientes ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012

COMPLICACIONES	Número de casos
DP + HTDA+HE	1
EVC EMB	1
Gingivorragia	1
Hematoma Subdural	1
Hematuria	1
HTDA+TVP	1
Rectorragia	1
TOTAL	7

Cuadro No. 2

Tipo de complicaciones presentadas por los pacientes y TRT de cada uno, calculado con ambas técnicas. ISSSTE, Hospital Primero de Octubre. Periodo Diciembre 2010 a Diciembre 2012

COMPLICACIÓN	ROSENDAAL	TRADICIONAL
HTDA+TVP	3.90%	0.00%
Gingivorragia	3.90%	0.00%
Rectorragia	6.95%	0.00%
DP + HTDA+HE	9.00%	0.00%
Hematoma subdural	14.60%	16.70%
Hematuria	17.00%	20.00%
EVC EMB	18.00%	20.00%

DP: Derrame pericárdico; EVC EMB: Enfermedad vascular cerebral tipo embólico; HTDA: Hemorragia de tubo digestivo alto; HE: Hemorragia epidural; TVP: Trombosis venosa profunda.

Finalmente, se realizó un análisis de riesgos de complicaciones según el TRT en rango y fuera de rango terapéutico. Según el método de Rosendaal se determinó un OR de 0.418, mientras que por el método tradicional se obtuvo un OR de 0.444. No se logró definir si estar fuera del rango terapéutico era un factor de riesgo por la muestra que fue considerada insuficiente para resultado, además de la escasez de complicaciones reportadas.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primer registro de pacientes bajo tratamiento anticoagulante con AVKs de un hospital de tercer nivel del ISSSTE en el que se ha analizado el tiempo en rango terapéutico. Se sabe que, incluso en estudios controlados, como el RE-LY y ROCKET-AF, el TRT en población mexicana fue muy inferior al óptimo. Específicamente el RE-LY reportó un TRT en mexicanos del 47%. En nuestra serie, se observó un TRT por método tradicional de 34.3% y 23.2% por Rosendaal. Por lo tanto, muy por debajo de lo considerado como adecuado. De igual manera, es bien conocido que un pobre control se asocia a un alto riesgo de fenómenos tromboembólicos y hemorragias⁹⁻¹³.

Si bien nuestro estudio no tuvo la capacidad para dilucidar la causa de un TRT tan bajo, podemos deducir algunos motivos. Estos podrían ser clasificados en aquellos que atañan al paciente, al médico y a las características propias del fármaco. La mala adherencia al tratamiento anticoagulante podría ser uno de los motivos más importantes. Esto motivado por el desconocimiento de la patología de base y las características propias de los AVKs, los cuales cuentan con múltiples interacciones alimentarias y farmacológicas. Si bien la resistencia a los anticoagulantes, derivados principalmente de polimorfismos del CYP2C9 y VKORC1¹⁴, podría explicar variaciones de hasta el 40% de la dosis necesaria, esta es una causa poco frecuente. La ausencia de una clínica de anticoagulación, con personal preparado para el manejo de uno de los fármacos de más difícil control podría ser otra razón relevante.

A diferencia de otros estudios en los que han predominado pacientes con fibrilación auricular¹²⁻¹³, nuestro estudio involucró también a pacientes posquirúrgicos con prótesis valvulares (aórtica y mitral). De hecho, estos últimos representaron la mayor parte de la población estudiada. Estudios realizados en poblaciones no mexicanas han mostrados que el TRT en prótesis mitrales fue de 60% y en prótesis aórtica fue de 80%. Los pacientes de este estudio acudían a una clínica especializada en la anticoagulación de pacientes con prótesis valvulares cardiacas¹⁵⁻¹⁶.

Ahora bien, a pesar del TRT sub-óptimo, no fue posible documentar y asociar este TRT con eventos trombóticos o hemorrágicos en nuestro hospital. Esto último, seguramente asociado al sub-registro de estos eventos por la forma en que el control de estos pacientes se lleva a cabo en nuestro hospital. No se cuenta con una clínica de anticoagulación y en la mayor parte de los

casos, al paciente se le ve sin una cita oficial, lo que hace que el expediente no pueda ser consultado. Por lo tanto, no se logra comparar esquemas previamente utilizados y documentar eventos adversos, entre otros. Esto podría semejar mucho más a lo observado en la vida real, lo observado en centros de atención primaria. Esta situación difiere a estudios previos, como el RELY y ROCKET AF, que se han realizado en condiciones de mayor control¹⁷.

Además, no se asigna un médico al cual pueda acudir en caso de dudas o presencia de eventos adversos asociados al anticoagulante. Más allá de esto, el paciente anticoagulado suele desconocer los posibles eventos adversos, así como las consecuencias de estos últimos. Por todo esto, es que consideramos poco probable que un nivel tan bajo en el TRT no vaya acompañado de una mayor tasa de eventos adversos, tal y como se ha visto en estudios previos¹⁸⁻¹⁹. Estos claramente demostrando riesgo más elevado a medida que el TRT se encuentra fuera del adecuado. Sobre esto último, White et al (2007) encontraron una tasa de embolia sistémica dos veces mayor (2.1% vs 1.07%) en aquellos pacientes con TRT <60% en comparación con aquellos en rango >75% del tiempo. En cuanto al riesgo de hemorragia, se sabe que un INR por encima de 4 duplica el riesgo de hemorragia reportado en los grandes estudios con Warfarina (0.5% por año). Como es de esperarse, a mayor INR mayor riesgo de hemorragia, con un aumento en el riesgo de hasta 20 veces con un INR >9. Asimismo, existe una relación directa entre el INR y el riesgo de muerte por hemorragia¹⁶.

Otra finalidad de este estudio era evidenciar posibles áreas en las cuales se puede intervenir para mejorar la atención a estos pacientes. Por mencionar algunos ejemplos, la creación de una clínica de anticoagulación, la incorporación del expediente clínico electrónico, el uso de formatos especiales para el seguimiento del paciente anticoagulado e inclusive la creación de grupos de apoyo para el paciente anticoagulado. Asimismo, da pie a la introducción de fármacos anticoagulantes diferentes a los cumarínicos.

CONCLUSIONES

- El tiempo en rango terapéutico (TRT >60%) de esta población del ISSSTE fue de 34.3% mediante el método tradicional y del 23.2% por Rosendaal.
- Se observaron complicaciones en el 6% de la población de esta serie. Las más frecuentes fueron las de origen hemorrágico, que comprendieron el 86% de las complicaciones. Las de origen trombótico implicaron el resto (14%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(22):e57-e185.
2. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotons F, Caro J, Drouet L. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis*. 2007;23:83-91.
3. Mulet-Batista D, Ramírez-Pérez C, Abreu-Sera G, Pérez-Mir J, Pérez-González JA. Coeficiente internacional normalizado, útil herramienta en la terapia anticoagulante oral. *Medisur* 2012; 10(3).
4. Nieuwlaat R, Capucci A, Lip GY, et al. Antithrombotic treatment in real-life atrial fibrillation patients: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2006;27:3018–3026.
5. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser G, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2719–47.
6. Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ, American College of Chest Physicians Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) *Chest*. 2008;133:546S–592S.
7. Rosendaal F, Cannegieter S, Van der Meer F, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *J Thromb Haemost*. 1993; 69(3): 236-39.
8. Alonso Roca R, Figueroa Guerrero CA, Mainar de Paz V, Arribas García MP, Sánchez Perruca L, Rodríguez Barrientos R, Casado López M, Pedraza Flechas AM. Quality control of oral anticoagulant therapy in Primary Care in Madrid City, Spain: CHRONOS-TAO study. *Med Clin (Barc)*. 2014 Nov 26. pii: S0025-7753(14)00747-7.

-
9. Connolly SJ, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903–12.
 10. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al., RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139–51.
 11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883–91.
 12. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al., RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
 13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al., ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981–92.
 14. Scibona P, Angriman F, Simonovich V, Heller MH, Bellosso WH. Farmacogenética cardiovascular. *Arch Cardiol Mex*. 2014;84(1):25-31.
 15. Dhanya PS, Nidheesh C, Kuriakose KM, Puthiyaveetil N. Pattern of oral anticoagulant use following prosthetic heart valve replacement - a prospective observational study. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg (July–September 2011)* 27(3):119–124
 16. Pagano MB, Chandler WL. Bleeding risks and response to therapy in patients with INR higher than 9. *Am J Clin Pathol*. 2012 Oct;138(4):546-50.
 17. Alania MA, Vázquez E, García-García F, et al. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. *Cardiocre* 2013 48(4).
 18. Hylek EM, Frison L, Henault LE, et al. Disparate stroke rates on warfarin among contemporaneous cohorts with atrial fibrillation: potential insights into risk from a comparative analysis of SPORTIF III versus SPORTIF V. *Stroke*. 2008;39:3009–14.
 19. White HD, Gruber M, Feyzi J, Kaatz S, Tse HF, Husted S, Albers GW. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):239-45.