

**Título:** Evaluación de la anticoagulación con acenocumarol en pacientes ambulatorios a través del cálculo del tiempo en rango terapéutico (TRT).

**AUTORES**

-Alumno de postgrado: Palma Julieta María

-Tutores: Dra. Mariana Lagrutta y Dr. Roberto Parodi

-Colaboradores: Dra. Rocaspana Adriana, Dra. Quartara Alicia

## ÍNDICE

1. Carátula (Pág. 1)
2. Índice (Pág. 2)
3. Listado de abreviaturas (Pág. 3)
4. Introducción (Pág. 4)
5. Objetivos (Pág. 9)
6. Materiales y métodos (Pág. 10)
7. Variables (Pág. 12)
8. Análisis estadístico (Pág. 14)
9. Consideraciones éticas (Pág. 15)
10. Resultados (Pág. 16)
11. Análisis inferencial (Pág. 19)
12. Discusión (Pág. 23)
13. Conclusión (Pág. 27)
14. Bibliografía (Pág. 28)

### Listado de abreviaturas

**ACV:** Ataque cerebrovascular isquémico.

**AOD:** Anticoagulantes orales directos.

**AVK:** Antagonistas de la Vitamina K.

**CYP450:** Citocromo P450.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**RIN:** Razón Internacional Normalizada.

**SAF:** Síndrome antifosfolípidos.

**TEP:** Tromboembolismo de pulmón.

**TP:** Tiempo de protrombina.

**TRT:** Tiempo en rango terapéutico.

**TRTI:** Tiempo en rango terapéutico individual.

**VKOR:** Vitamina K óxido reductasa.

## INTRODUCCIÓN

Desde el año 1951 los anticoagulantes conocidos como dicumarínicos o antagonistas de la vitamina k (AVK) han constituido fármacos fundamentales para la prevención primaria y secundaria de enfermedades tromboembólicas<sup>1</sup>. Los dicumarínicos actúan mediante la inhibición de la enzima epóxido reductasa de vitamina K (VKOR) e inhibiendo consecuentemente los factores de la coagulación II, VII, IX, X y las proteínas C y S. Su objetivo terapéutico es mantener la hemostasia en un estado hipocoagulable en aquellos pacientes que se encuentran predispuestos a la enfermedad tromboembólica por diferentes causas. Dentro de estos encontramos a la warfarina y al acenocumarol, los cuales sólo difieren en su vida media, de 25 a 60 hs<sup>1</sup> y de hasta 24 hs, respectivamente. La presunción de que la vida media más prolongada le confiere a la warfarina un efecto terapéutico más estable ha conducido a que este sea el dicumarínico de elección en países como Estados Unidos, mientras que en Argentina y Polonia el acenocumarol continúa siendo utilizado en la mayoría de los pacientes.

Los estudios comparativos entre warfarina y acenocumarol han mostrado resultados controversiales. Se ha reportado que el uso de acenocumarol se encuentra asociado con más del doble de riesgo de inestabilidad terapéutica (definida como RIN fuera de rango en un determinado período de tiempo) y que en estos casos es conveniente modificar el tratamiento a warfarina<sup>2</sup>, pero en contrapartida, el estudio conducido por Barcellona et. al<sup>3,4</sup> no pudo comprobar que las vidas medias de ambas drogas ejercieran un rol determinante o significativo en la estabilidad terapéutica, estableciendo que son igualmente seguras en la práctica clínica.

Las guías y recomendaciones sobre los AVK están basadas, en su mayoría, en evidencia construida con ensayos clínicos en los que se utilizó warfarina, por lo que consideramos para la elaboración de este marco teórico que las mismas son extrapolables al uso de acenocumarol, ya que ambos son dicumarínicos y no existe evidencia suficiente para distinguirlos o definir superioridad de uno sobre el otro.

Los AVK tienen un perfil farmacodinámico francamente impredecible y requieren monitoreo eficiente, con cambios frecuentes de dosis y sin mucho margen para el error por presentar una estrecha ventana terapéutica. Se comportan como una droga en la que cada paciente necesita una dosis diferente e individual, y a su vez, dependiente de múltiples factores: la farmacocinética y farmacodinámica particular de cada fármaco, factores genéticos del individuo o ambientales como la dieta, las interacciones medicamentosas, o las enfermedades preexistentes<sup>5,6</sup>. Entre estas enfermedades pre-existentes se encuentran: hepatopatía crónica, enfermedad renal crónica, disfunción tiroidea (tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo), insuficiencia cardíaca y obesidad. En cuanto a ésta última se ha evidenciado que el aumento del índice de masa corporal (IMC) implica un aumento del requerimiento de dosaje de AVK<sup>5</sup>.

Los factores genéticos o no modificables han adquirido gran importancia en los últimos años a través del estudio de la farmacogenética, debido a que se sospecha que las variaciones inter-individuales se deben en gran parte a la influencia de los genotipos del citocromo P450 2C (CYP450) y vitamina K epóxido reductasa (VKOR). Hasta la fecha los estudios realizados han mostrado resultados discrepantes, y no se ha demostrado la no inferioridad de su uso frente a los algoritmos clínicos para la dosificación de dicumarínicos<sup>7,8</sup>. En nuestro medio no contamos con estudios de farmacogenética, y contamos con una población en la que la incidencia de las comorbilidades

mencionadas es notable ¿Cómo podemos entonces definir un tratamiento con AVK que sea eficaz y seguro, es decir, que sea útil para la prevención de eventos trombóticos y al mismo tiempo no sea causante de complicaciones hemorrágicas?

El tratamiento con AVK debe ser supervisado estrechamente ya que la eficacia y la seguridad de estos fármacos depende del mantenimiento del efecto anticoagulante dentro de un margen terapéutico definido y estrecho. La acción de estos fármacos es monitorizada utilizando el tiempo de protrombina a través de una fórmula de estandarización denominada RIN <sup>6</sup>. Se define RIN como: {TP del paciente (seg) / media geométrica de TP normales (seg)} La sigla ISI es el índice de sensibilidad internacional de la tromboplastina que se utilice para el ensayo. Es recomendable que el ISI sea específico para el coagulómetro que se esté utilizando (Fig 1.) <sup>1,9</sup>.

$$INR = \left( \frac{PT_{pt}}{PT_{ref}} \right)^{ISI} \quad (54-1)$$

donde INR = razón normalizada internacional

ISI = índice internacional de sensibilidad (*international sensitivity index*)

Figura 1

El valor objetivo de RIN, de acuerdo a los consensos vigentes, se encuentra entre 2 y 3 para la mayoría de las patologías, excluyendo la indicación en prótesis valvulares (2.5 a 3.5). Debido al riesgo de sangrado siempre se ha intentado buscar el rango efectivo más bajo posible, pero diversos trabajos demostraron mayor incidencia de eventos tromboembólicos con RIN inferiores a 2. Mientras que, un RIN mayor a 4 ha demostrado aumentar el riesgo de sangrado de manera exponencial.

Los parámetros aceptados para evaluar la calidad del tratamiento anticoagulante en una población son<sup>9</sup>:

- Porcentaje de RIN en rango medido en una población determinada, en una fecha determinada. Este parámetro priva al observador del dinamismo y la variabilidad entre controles.
- Porcentaje de valores de RIN en rango terapéutico de cada paciente individual durante un período anual.
- El tiempo en rango terapéutico (TRT) propuesto por Rosendaal<sup>10</sup> es un método de interpolación lineal que permite estimar el valor diario de RIN, y calcular el porcentaje de tiempo en el que un grupo poblacional se encuentra en rango terapéutico. El porcentaje restante corresponde entonces a los pacientes que se encuentran fuera de rango y consecuentemente expuestos a eventos tanto trombóticos como hemorrágicos (Fig. 2) <sup>9,11</sup>. Para calcular el TRT y que sea representativo se deben excluir los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante con AVK y el tiempo entre cada medición de RIN no debe superar los tres meses.

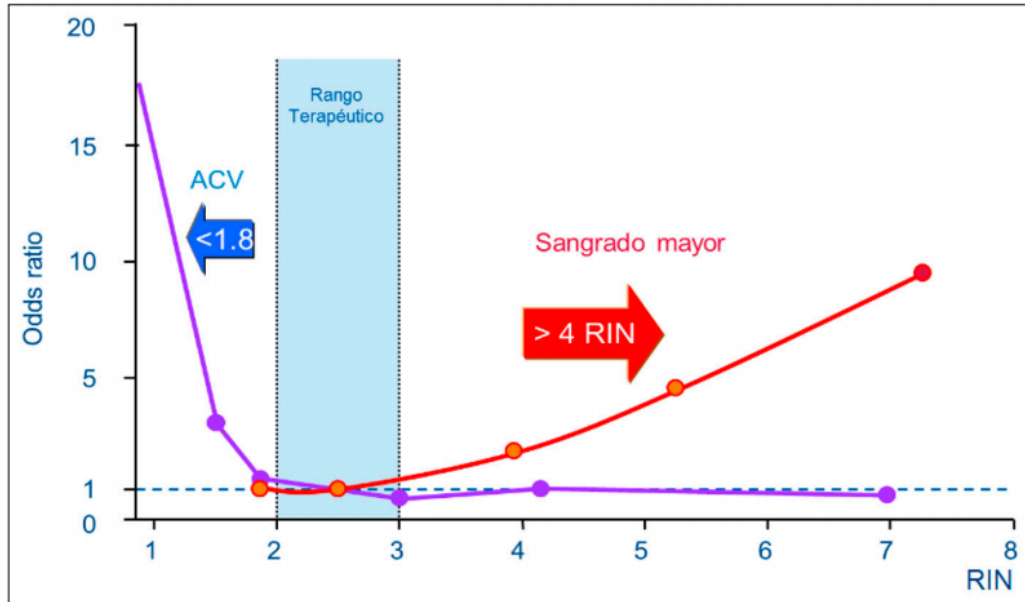


Figura 2<sup>9</sup>

Una de las limitaciones del método de Rosendaal es que asume que la variación en el nivel de anticoagulación entre dos fechas es constante, y que cada día el RIN cambió un X-avo, lo que en la mayoría de los casos no es comprobable<sup>9</sup>. Al mismo tiempo, la evaluación de acuerdo al porcentaje de visitas en rango, es más sencilla pero es un método insuficiente para valorar el tiempo en rango terapéutico en forma adecuada. Existe una gran dispersión en el paciente individual al no considerar el tiempo transcurrido entre un control y otro. En la figura 3 se exhiben ejemplos del uso de ambos métodos.

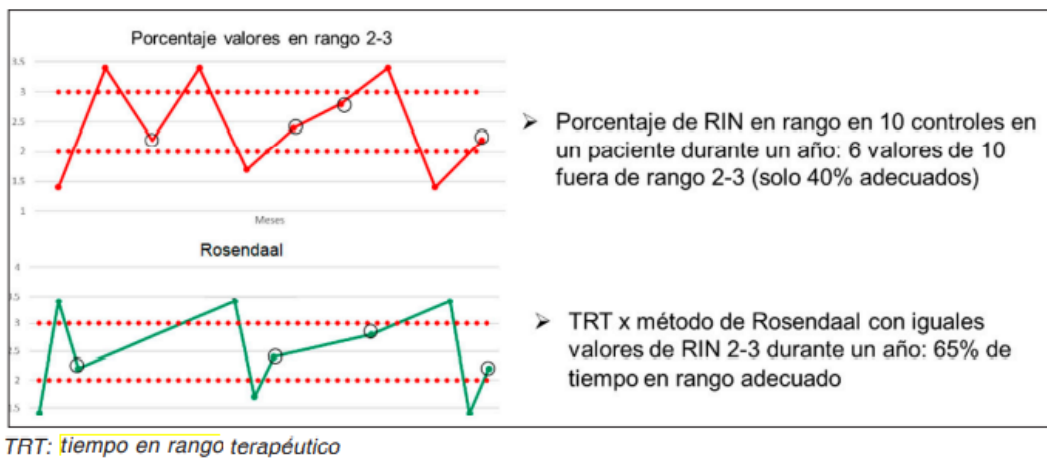


Figure 3 – Diferencia entre tiempo en rango terapéutico medido con el método de Rosendaal y por el porcentaje de RIN en rango.<sup>9</sup>

El método de Rosendaal es de utilidad tanto para la evaluación del tratamiento con AVK en un paciente individual, como para la estimación del TRT en grupos de pacientes. Se ha demostrado que el riesgo de sangrado y de ACV isquémico se correlaciona con la adecuación de los niveles de

anticoagulación evaluados en los ensayos clínicos a través del TRT, medido con el método de Rosendaal. Una planilla de cálculo del TRT medido por Rosendaal con acceso libre al público está disponible en <http://acomed.app>.<sup>9</sup>

¿Qué trascendencia clínica tiene el valor del TRT? El análisis de los estudios SPORTIF III y V halló una significativa asociación entre TRT inadecuado y muerte, eventos vasculares y sangrado: la mortalidad aumentó del 1.7% a 4.2% con TRT < 65%, la trombosis aumentó de 1.69% a 3.48% y el sangrado mayor de 1.6% a 3.8%<sup>9</sup>: Similares conclusiones se obtuvieron con el estudio ACTIVE W, en el que la warfarina demostró superioridad sobre la combinación aspirina clopidogrel en prevención de ACV en pacientes con FA sólo cuando el TRT fue mayor que 65%<sup>9</sup>. Con esta evidencia se ha propuesto que uno de los estándares de calidad para aquellos bajo tratamiento con AVK sea tener al menos más del 65% del tiempo un rango adecuado de anticoagulación, con un RIN  $\pm$  0.5 del nivel buscado. Este, por supuesto, es un marcador subrogado de las complicaciones clínicas del tratamiento anticoagulante, pero la relación entre ambos parece bien documentada<sup>9</sup>.

NICE recomienda que el TRT debe ser superior al 65%, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda un TRT objetivo de al menos 70% y la Asia Pacific Heart Rythm Society recomienda un TRT de al menos 60% para un control óptimo.

En Argentina el único estudio multicéntrico publicado hasta la fecha sobre la calidad de la anticoagulación es el **TERRA**<sup>12</sup>. Este fue un estudio observacional que involucró 14 instituciones (7 hospitales públicos y 7 privados). Cada uno de estos centros reclutó los primeros 100 pacientes consecutivos con FA no valvular tratados con AVK y seguidos por más de un año, con un mínimo de 8 visitas en los últimos 12 meses. Se registró la medición del RIN de cada visita y se calculó el TRT utilizando el método de Rosendaal. Los primeros 3 meses de inicio de AVK fueron excluidos del estudio ya que los valores en esta etapa son muy dispares hasta lograr la dosis adecuada. Se reclutaron 1190 pacientes que fueron incluidos en el análisis. El promedio de edad fue 75 años. La media de TRT fue 66.6%  $\pm$  19.4% (mediana 67.5%, IQI 56-80). Sólo dos centros obtuvieron un TRT menor a 60% (TRT de 56 y 55%).

La relación entre el riesgo de recurrencia de tromboembolismo y de sangrados con el nivel de anticoagulación oral ya es ampliamente conocido, lo que se ha demostrado es que estos guardan íntima relación con el tiempo individual de cada paciente dentro del rango terapéutico, más que con valores incidentales aislados fuera de rango como puede evaluarse a través del TRT. Como determinante y a su vez como predictor de la calidad del tratamiento anticoagulante fue propuesto el tratamiento en rango terapéutico individual (TRTI)<sup>13</sup> con el objetivo de evaluar el impacto individual de las variaciones ya descriptas. En el mismo trabajo, publicado en 2005 en la revista British Journal of Haematology pudieron demostrar que un TRTI bajo (<45%) calculado en los primeros 30 días de iniciado el tratamiento puede predecir el TRTI a lo largo de todo el tratamiento. Esto estaría asociado a una mayor tasa de eventos tromboembólicos y reincidencia de los mismos.

El estudio TERRA evidenció un TRT por debajo del porcentaje adecuado en algunas instituciones de nuestro medio, y posteriormente no se realizaron otros estudios a gran escala para determinar la eficacia y seguridad de los dicumarínicos.

La evaluación de los parámetros de eficacia y seguridad del tratamiento con dicumarínicos resultan de gran interés para conocer las características de nuestra población y puede convertirse

en el punto de partida para revisar la planificación de la atención (número de controles, tipo de seguimiento, etc) y reflexionar sobre la necesidad de realizar ajustes en la misma.

La utilidad del cálculo del tiempo en rango terapéutico tanto a nivel poblacional como individual y su correlación con la presencia de complicaciones o anticoagulación inestable podría ser un punto de partida para incorporar el cálculo de TRT a la práctica clínica con el fin de optimizar la calidad del tratamiento o bien establecer tempranamente el fracaso terapéutico de los dicumarínicos para sustituirlos por sus alternativas terapéuticas.



## **OBJETIVOS**

**Objetivo primario:** Calcular el tiempo en rango terapéutico (TRT) en los pacientes tratados con acenocumarol que realizaron controles regulares en Consultorio de Hemostasia y Trombosis desde el año 2017 al año 2021 en el Hospital Centenario, cuyo motivo de anticoagulación no es la presencia de válvula mecánica.

### **Objetivos secundarios:**

- Describir las variables demográficas de la población estudiada, antecedentes personales y/o co-morbilidades, fecha de inicio y motivo de anticoagulación, tiempo de tratamiento anticoagulante, tiempo de seguimiento, porcentaje de RIN en rango terapéutico, complicaciones asociadas al tratamiento.
- Calcular el TRTI y el TRT de la población.
- Analizar si existen diferencias del TRTI según las variables demográficas (edad, sexo, co-morbilidades)
- Analizar la asociación del TRTI con la presencia de complicaciones hemorrágicas.
- Analizar la asociación del TRTI con la presencia de complicaciones trombóticas.
- Analizar la asociación del TRTI con el motivo de anticoagulación.
- Analizar la asociación entre el último valor de RIN y la complicación trombótica o hemorrágica.
- Comparar el porcentaje de visitas en rango terapéutico con el tiempo en rango terapéutico medido a través del método de Rosendaal.
- Analizar la asociación entre número de controles realizados y porcentaje de visitas en rango, TRT, TRT subóptimo.

## **MATERIALES Y MÉTODOS:**

### **Diseño:**

Estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo y de seguimiento longitudinal desarrollado en el Hospital Provincial del Centenario, efector de tercer nivel de la ciudad de Rosario, Santa Fe, Argentina.

### **Población:**

Fueron incluidos en forma consecutiva datos de pacientes ambulatorios tratados con acenocumarol que realizaron sus controles de RIN en consultorio de Hemostasia y Trombosis a cargo del Servicio de Hematología del Hospital Provincial del Centenario desde el 01/01/2017 al 31/12/2021.

### **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:** datos de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que recibieron tratamiento con acenocumarol secundario a diferentes causas y que realizaron controles periódicos en consultorio de Hemostasia y Trombosis a cargo del Servicio de Hematología entre el 01/01/2017 y el 31/12/21 y cuyos valores de RIN correspondientes a cada control se encuentren disponibles en el sistema WebLab, y que cuenten con Historia Clínica completa en Consultorios Externos o sector de Internación.
- **Criterios de exclusión:** ausencia de historia clínica en el Hospital Provincial del Centenario o datos incompletos, datos de pacientes anticoagulados por presencia de válvula mecánica o que requieran RIN entre 2.5 y 3.5 en lugar de 2 a 3, ausencia de datos de laboratorio en el sistema WebLab.

### **Recolección de datos:**

Los datos de los pacientes fueron ingresados en forma consecutiva a través de la base de datos provista por el Servicio de Estadística del Hospital Centenario en la que constaban los controles de anticoagulación con acenocumarol realizados por el Servicio de Hematología en Consultorio de Hemostasia y Trombosis.

Fueron revisadas las historias clínicas y epicrisis de los mismos suministradas por la Secretaría de Archivo Central del Hospital, Servicio de Clínica Médica y Cardiología así como los registros analíticos de dichos controles realizados por el Laboratorio Central.

## **DEFINICIONES:**

**RIN subóptimo:** RIN < 2

**RIN en rango:** RIN 2-3

**RIN supraóptimo:** RIN > 3<sup>9,12</sup>.

**TRT:** porcentaje de tiempo en que una población se encuentra en rango terapéutico de anticoagulación. RIN entre 2-3. Calculado mediante el método propuesto por Rosendaal y colaboradores a través de la aplicación <http://acomed.app>.<sup>9</sup>

**TRTI:** porcentaje de tiempo en que un individuo se encuentra en rango terapéutico de anticoagulación. RIN entre 2-3. Calculado mediante el método propuesto por Rosendaal y colaboradores a través de la aplicación <http://acomed.app>.<sup>9</sup>

**Comorbilidades:** según lo registrado por los profesionales tratantes en las historias clínicas.

- **Hepatopatía crónica:** enfermedad hepática alcohólica, hepatitis virales, hepatitis autoinmune, enfermedades metabólicas (hemocromatosis, déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina, fibrosis quística, NASH), enfermedades de las vías biliares (obstrucción de las vías biliares extrahepáticas, obstrucción de las vías biliares intrahepáticas, colangitis biliar primaria), obstrucción del retorno venoso (enfermedad venooclusiva hepática, síndrome de Budd-Chiari), cirrosis criptogénica (causa desconocida)<sup>5,21,22</sup>.
- **Enfermedad renal crónica:** definida como alteración estructural y funcional renal que persiste >3 meses y que tiene relevancia para la salud <sup>5,23</sup>. Tasa de filtrado glomerular anormal.
- **Fibrilación auricular:** definida como arritmia supraventricular con reemplazo de las ondas P por ondas. Paroxística, permanente o persistente<sup>24</sup>.
- **Aleteo auricular o flutter auricular:** taquicardia auricular de alta frecuencia (mayor o igual a 240 latidos por minuto).
- **Disfunción tiroidea:** hipotiroidismo o hipertiroidismo en cualquiera de sus formas y/o presentaciones clínicas <sup>5,25,26</sup>.
- **Dislipidemia:** hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia, tanto familiar como adquirida<sup>5</sup>.
- **Síndrome malabsortivo o insuficiencia intestinal:** diarrea crónica, enfermedad celíaca, síndrome de intestino corto, enfermedad de Whipple, enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), intolerancia a la lactosa, enteritis actínica<sup>5</sup>.
- **Miocardiopatía dilatada:** todas aquellas enfermedades del corazón que alteran el llenado o la expulsión de la sangre desde el ventrículo. Independiente de su fracción de eyección (disminuida/conservada)<sup>5</sup>.
- **EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>5</sup> (con diagnóstico clínico y/o espirometría con patrón restrictivo)
- **Obesidad:** pacientes con IMC mayor a 25 kg/m<sup>2</sup>.
- **Diabetes:** diagnóstico de diabetes tipo I o tipo II de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes
- **Trombofilias:** Factor V de Leiden, mutación del gen de protrombina, deficiencia de antitrombina, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, Síndrome antifosfolípidos (SAF), Hiperhomocisteinemia.<sup>27</sup>
- **Infección por SARS COV2:** antecedente de infección por Sars-Cov2.

### **Complicaciones**

**Hemorrágicas:** sangrado asociado al uso de anticoagulantes orales con requerimiento de internación, de cualquier localización (parenquimatoso, urinario, intra-abdominal), incluyendo

tanto los eventos espontáneos como aquellos secundarios o consecutivos a eventos traumáticos o procedimientos quirúrgicos. <sup>11</sup>

**Trombóticas / trombo embólicas:** ataque cerebrovascular isquémico (ACV) confirmado por tomografía computada o resonancia magnética, tromboembolismo pulmonar (TEP) confirmado por clínica sugestiva y dímero D elevado o por angio-tomografía, trombosis venosa profunda confirmada por ecografía por compresión y/o ecografía doppler y/o arteriografía, trombosis arterial confirmada por ecografía doppler y/o arteriografía. <sup>15</sup>

## **VARIABLES**

### **Cuantitativas continuas:**

- Tiempo de protrombina (TP)
- RIN
- KPTT
- TRT

### **Cuantitativas discretas:**

- Edad

### **Cualitativas ordinales:**

- RIN subóptimo
- RIN en rango
- RIN supraóptimo

### **Cualitativas nominales:**

- Sexo
- Antecedentes personales / co-morbilidades
- Motivo de anticoagulación:
  - Fibrilación auricular / flutter
  - TVP/TEP
  - Trombosis arterial
  - Trombosis arteriales y venosas
  - ACV cardioembólico
  - Trombosis asociada a catéter
  - Otros: alto riesgo embólico, trombo en VI, trombosis portal, recambio de válvula biológica, trombosis SNC.
- Inicio de anticoagulación (FECHA)
- Tiempo de anticoagulación (DÍAS)
- Número de controles.
- Mortalidad derivada de complicaciones (SI/NO)
- Complicaciones (SI/NO)
- Complicaciones hemorrágicas MAYORES (SI/NO)
- Hemorragia según severidad<sup>28</sup>
  - Mayor: sangrado fatal y/o sintomático de un área u órgano crítico tales como: intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intra-

articular o pericárdica, o intramuscular con síndrome compartimental, y/o sangrado que provoca caída de hemoglobina de 2 g/dL o más, o que requiere transfusión de 2 o más unidades de hemoderivados.

- Menor: todas aquellas no clasificadas como mayores.
- Sitio de Hemorragia.
  - Gastrointestinal
  - Urinaria
  - Intraparenquimatosa
  - Articular
  - Retiniana
  - Alveolar
  - Asociada a sitio quirúrgico
- Otros sitios de hemorragia
- Complicaciones trombóticas (SI/NO)
- Tipo de trombosis según lo registrado en historia clínica.
  - TVP
  - TVP/TEP
  - TEP
  - ACV
  - Sitios inusuales
- Tipo de trombosis: otras, sitios inusuales
- Valor de RIN pre-complicación
- Tiempo en días entre último RIN y complicación

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Los datos se analizaron utilizando el SPSS - PASW Statistics para Windows versión 25. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de normalidad de Shapiro-Wilk o Kolmogorov-Smirnov para determinar si correspondían a una distribución normal o no. Las variables que seguían una distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar, mínimo y máximo, mientras que las variables que no seguían una distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

La asociación entre las variables cuantitativas se estudió mediante el Coeficiente de Correlación de Pearson o el Coeficiente de Spearman, según la distribución de la variable (distribución normal o anormal respectivamente).

Las variables categóricas se compararon a través del Test de Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando la primera no resultó aplicable. Las variables continuas se compararon por medio del Test-t Student's o a través de Test No Paramétricos (prueba U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis según corresponda) según la distribución normal o anormal respectivamente.

El valor de significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$ .

**Consideraciones éticas:**

Durante la realización de este trabajo se respetó estrictamente la confidencialidad de los datos, no se revelaron características identificatorias de los pacientes. Sólo aquellos profesionales que participaron del estudio tuvieron acceso a dichos datos en relación a su labor asistencial: Palma Julieta María y Lagrutta Mariana

El proyecto de investigación fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestra institución de acuerdo al dictamen n° 1082 fechado el 01 de Agosto de 2022.

## **Resultados:**

Fueron evaluados para la realización del trabajo 433 pacientes que habían realizado controles en Consultorio de Hemostasia y Trombosis desde el año 2017 al año 2021. De los cuáles debieron excluirse 289, ya que: 57 no contaban con historia clínica, 63 presentaban historia clínica pero no se encontraban allí datos suficientes (motivo de anticoagulación, fecha de inicio, etc.), 66 estaban anticoagulados por presencia de válvula mecánica (con rango objetivo entre 2.5 y 3.5), 15 pacientes realizaban tratamiento concomitante con enoxaparina por diagnóstico de neoplasia activa, 51 pacientes no contaban con resultados del laboratorio de nuestra institución y 37 pacientes que presentaban menos de 3 controles consecutivos. (Fig. 1) Se incluyeron 144 pacientes.

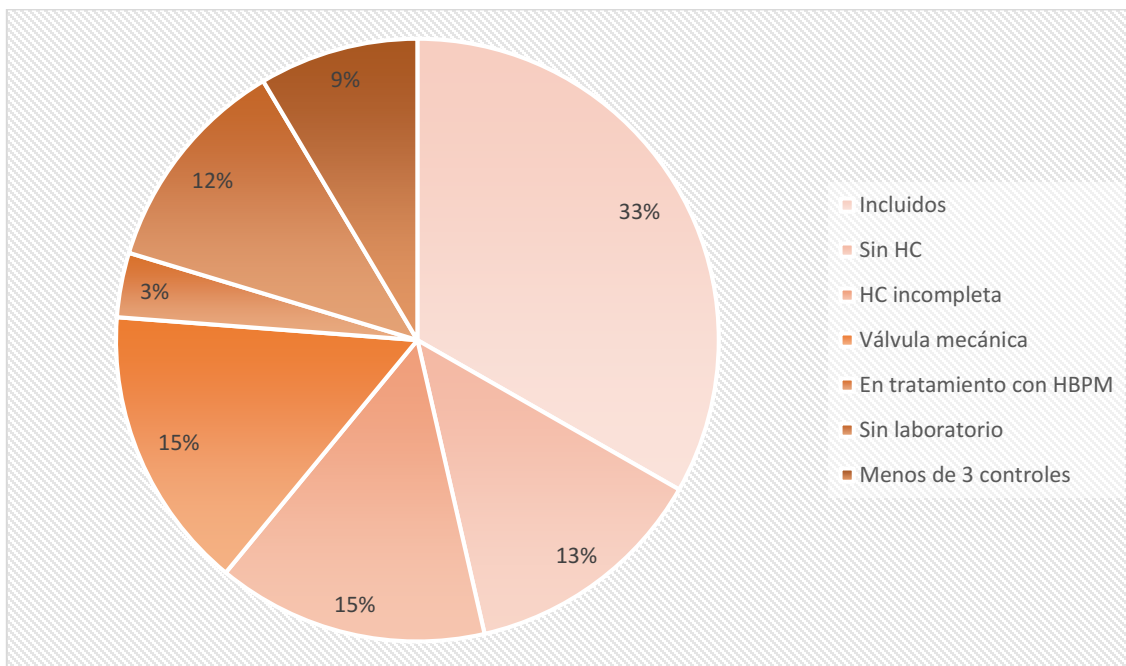


Figura 1: pacientes incluidos y excluidos

## **Análisis descriptivo**

De los 144 pacientes incluidos: 59% fueron de sexo masculino y 41% sexo femenino, con una mediana de edad de 56 años (RIC: 49 – 62).

En cuanto a la presencia de comorbilidades, la más prevalente fue la fibrilación auricular con un 49,3% de la población, seguida por hipertensión arterial: 45,1% y miocardiopatía dilatada con 38,2% (Fig. 2) En menor porcentaje: 27,1% obesidad, 20,8% dislipidemia, 16% diabetes mellitus, 13,2% enfermedad renal crónica, 6,3% hepatopatía crónica, 9,8% patología tiroidea, 6,3% trombofilias, 4,4% EPOC y 2,8% síndrome mal absortivo.



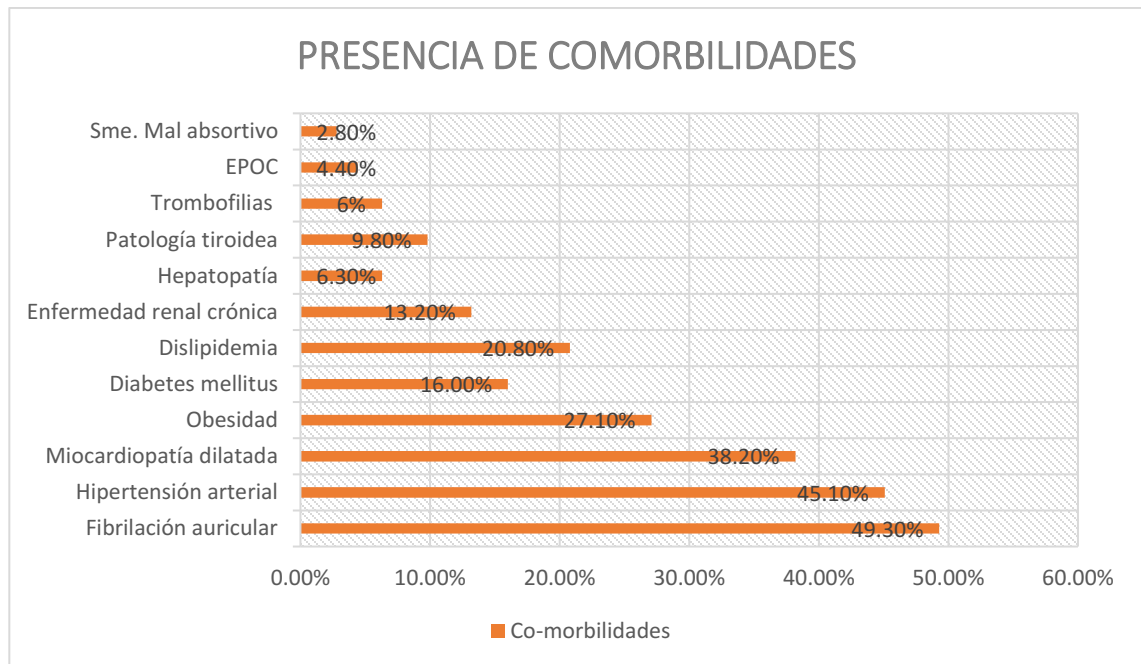


Figura 2: presencia de co-morbilidades

El motivo de anticoagulación más prevalente fue la fibrilación auricular (52,1%) seguida por trombosis venosa profunda y tromboembolismo de pulmón (34%). El resto estaba constituido 2,1% por trombosis múltiples (arteriales y venosas), 2,8% por trombosis arteriales, 1,4% por ACV de origen cardioembólico, 0,7% asociadas a catéter y un 6,9% por otros motivos: trombo en VI, trombosis portal, procedimientos hemodinámicos (angioplastia), alto riesgo embólico y recambio de válvula biológica. (Fig. 3)

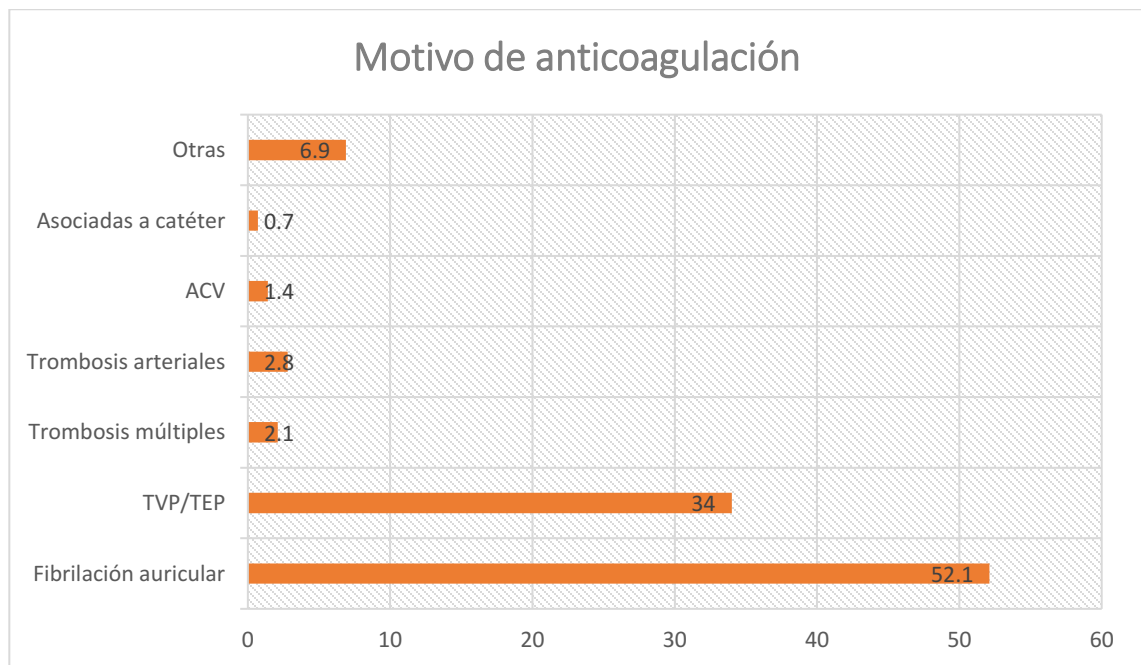


Figura 3: motivo de anticoagulación

La mediana de seguimiento del tiempo de anticoagulación expresado en días (desde el primer al último control registrado) fue de 320,50 días (RIC: 148 – 699)

La mediana de controles de la población fue 7 (RIC: 5-10) con un mínimo de 3 controles y un máximo de 24 controles.

El 10,4% de la población presentó complicaciones asociadas a anticoagulación. El 6,9% fueron complicaciones hemorrágicas, en su totalidad clasificadas como sangrados mayores. El 60% en localización gastrointestinal, 10% intraparenquimatosas (SNC), 10% pulmonares y 20% en relación a sitios quirúrgicos. (Fig. 4)

Las complicaciones trombóticas se observaron en el 3,5% de la población total. La complicación trombótica más prevalente fue ACV: 40%, en cuanto a: TEP, TVP y síndrome post trombótico severo representaron el 20% cada una de ellas. (Fig. 4)

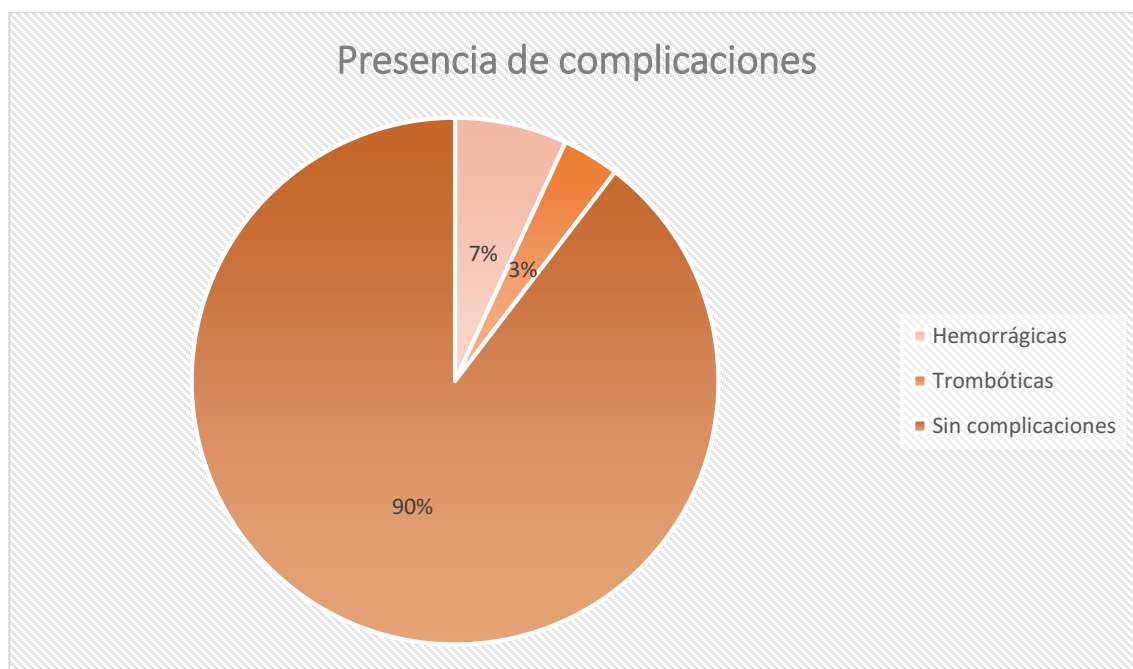


Figura 4: presencia de complicaciones.

El cálculo de tiempo en rango terapéutico fue realizado en todos los pacientes que presentaban al menos 3 controles y cumplían con los criterios de inclusión. Se realizó el cálculo de TRT en forma individual en cada uno de los pacientes a través de la aplicación <http://acomed.app>.

La mediana de tiempo en rango terapéutico (TRT) de la población fue de 29,95% (RIC: 6,47 – 41,70). El TRT subóptimo: mediana de 55,10% (RIC: 25,37 – 90,20) y el supraóptimo de 5,8% (RIC: 0 – 25,82).

El porcentaje de visitas en rango terapéutico presentó también como las anteriores una distribución no normal con una mediana de 24,25% (RIC: 14,30 – 37,50).

## Análisis inferencial

Al realizar test de correlación entre el TRT y el número de controles no se obtuvo relación estadísticamente significativa ( $p=0,73$ ). Tampoco se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre el TRT y la presencia de complicaciones ( $p=0,71$ )

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el número de controles y la presencia de complicaciones derivadas de la anticoagulación ( $p=0,01$ ). Se encontró además asociación estadísticamente significativa entre el número de controles y la presencia de complicaciones hemorrágicas mayores ( $p=0,02$ ) así como con complicaciones trombóticas ( $p=0,02$ ). Como puede observarse en la Figura 5, un mayor número de controles se asocia con la presencia de complicaciones.

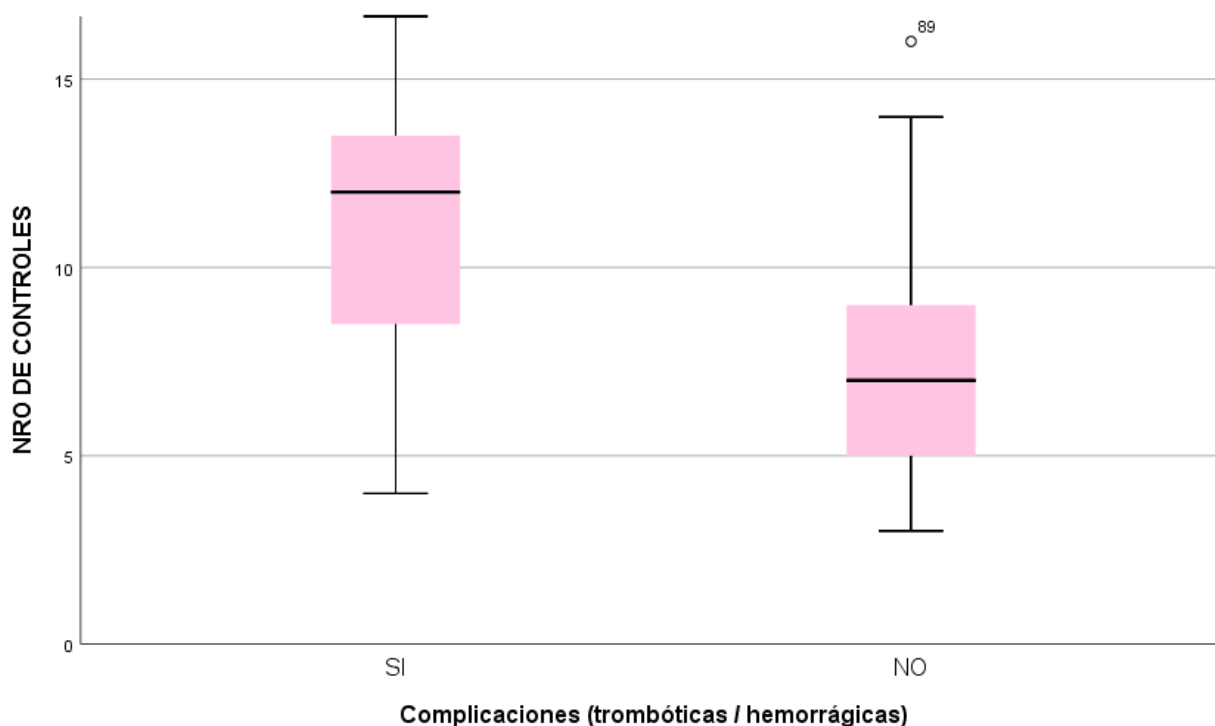


Figura 5: diagrama de cajas simple de número de controles por complicaciones asociadas a anticoagulación ( $p=0,01$ )

Se realizó test de correlación entre el porcentaje de visitas en rango terapéutico y el tiempo en rango terapéutico obteniéndose asociación estadísticamente significativa ( $p<0,001$ , coeficiente de correlación=0,62) (Fig. 6)

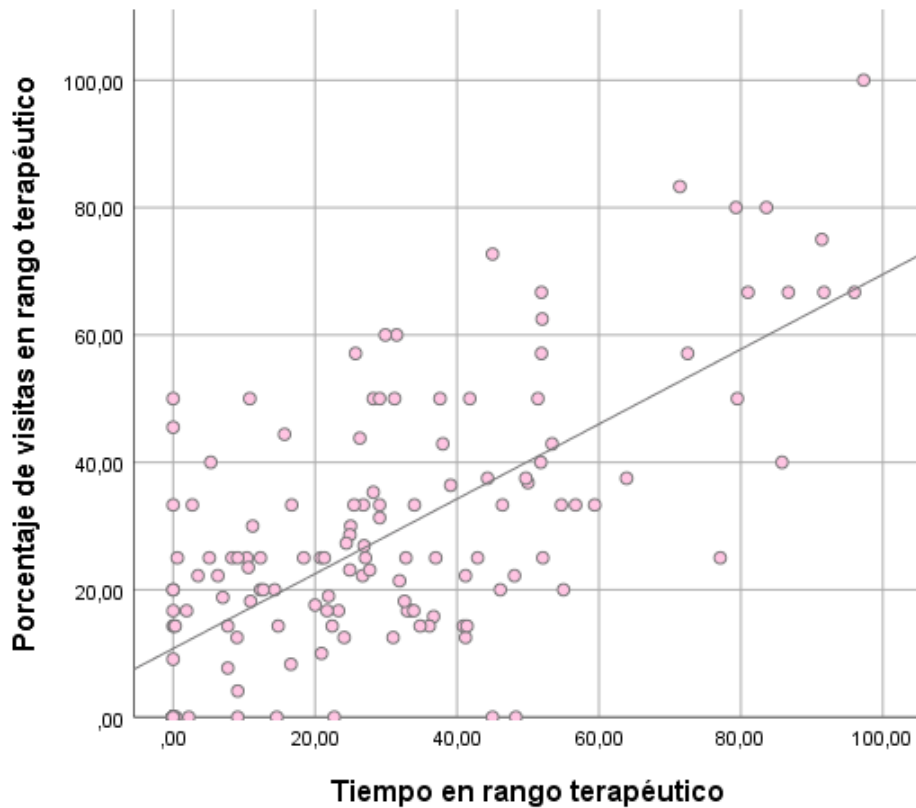


Figura 6: Correlación entre TRT y porcentaje de visitas en rango terapéutico

Se analizó la correlación entre el número de controles y porcentaje de visitas en rango, TRT, TRT subóptimo sin encontrarse asociación estadísticamente significativa. Se observó una tendencia no significativa en la correlación entre el número de controles y el TRT supraóptimo ( $p=0,068$ )

Entre edad, género y TRT no se obtuvo asociaciones significativas. Ni tampoco con la presencia de comorbilidades ( $p>0,05$ )

No se obtuvo relación entre el valor de RIN previo a la complicación y la presencia de dichas complicaciones, tanto en las complicaciones hemorrágicas como en las trombóticas ( $p>0,05$ ).

En cuanto a la correlación entre el TRT y el motivo de anticoagulación considerando todas las indicaciones: se obtuvo una tendencia no significativa ( $p=0,080$  prueba de Kruskal-Wallis). Se analizaron individualmente las comorbilidades, dicotomizando las variables con cada motivo de anticoagulación con el TRT, obteniendo los siguientes resultados:

Se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa entre el TRT de los pacientes cuyo motivo de anticoagulación fue FA/Flutter y el resto de los motivos de anticoagulación ( $p=0,012$  U de Mann Whitney). En los pacientes con FA/Flutter la mediana de TRT fue mayor, de 29,90 (RIC: 9,1-48,3) versus una mediana de 20 (RIC: 4,3 – 32,25) para el resto de la población (Fig.7)

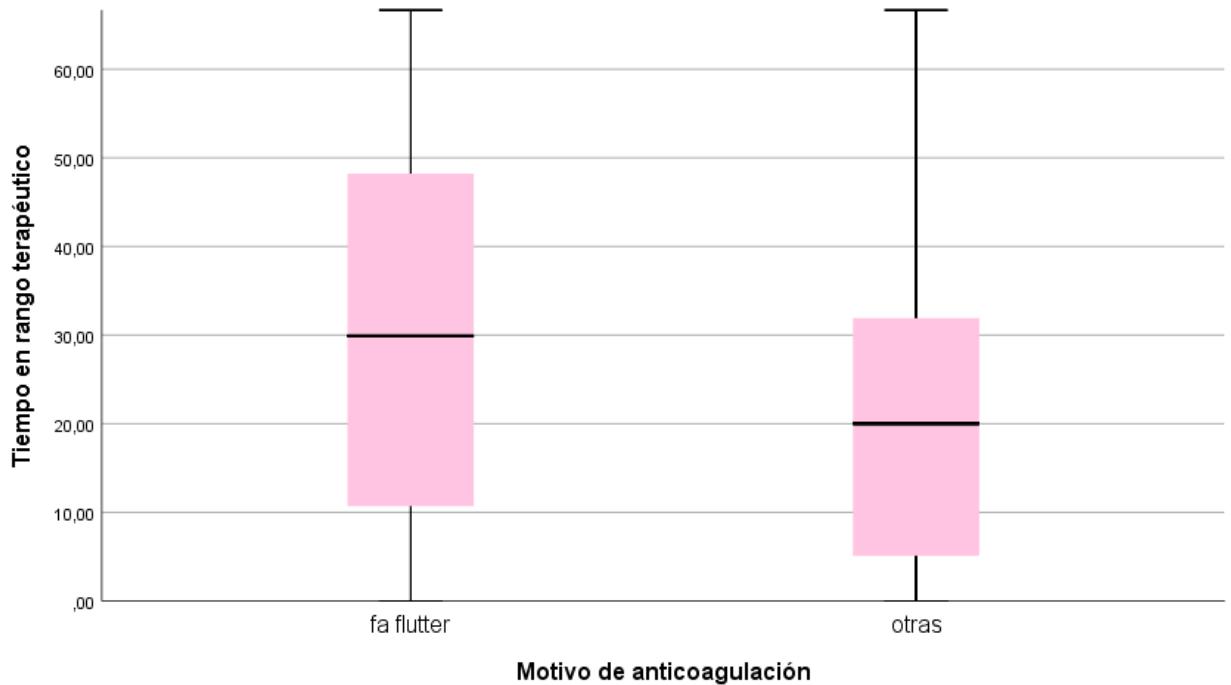


Figura 7: Diagrama de cajas simple de TRT por motivo de anticoagulación. Mayor TRT en pacientes con FA/Flutter.

También se obtuvo diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$  U de Mann Whitney) entre el motivo de anticoagulación TVP/TEP y los otros motivos de anticoagulación, pero en forma inversa: mediana de TRT para TVP/TEP de 14,60 (RIC: 2,05-30,5) versus 29,10 en el resto de la población (RIC: 8,3-46,1).

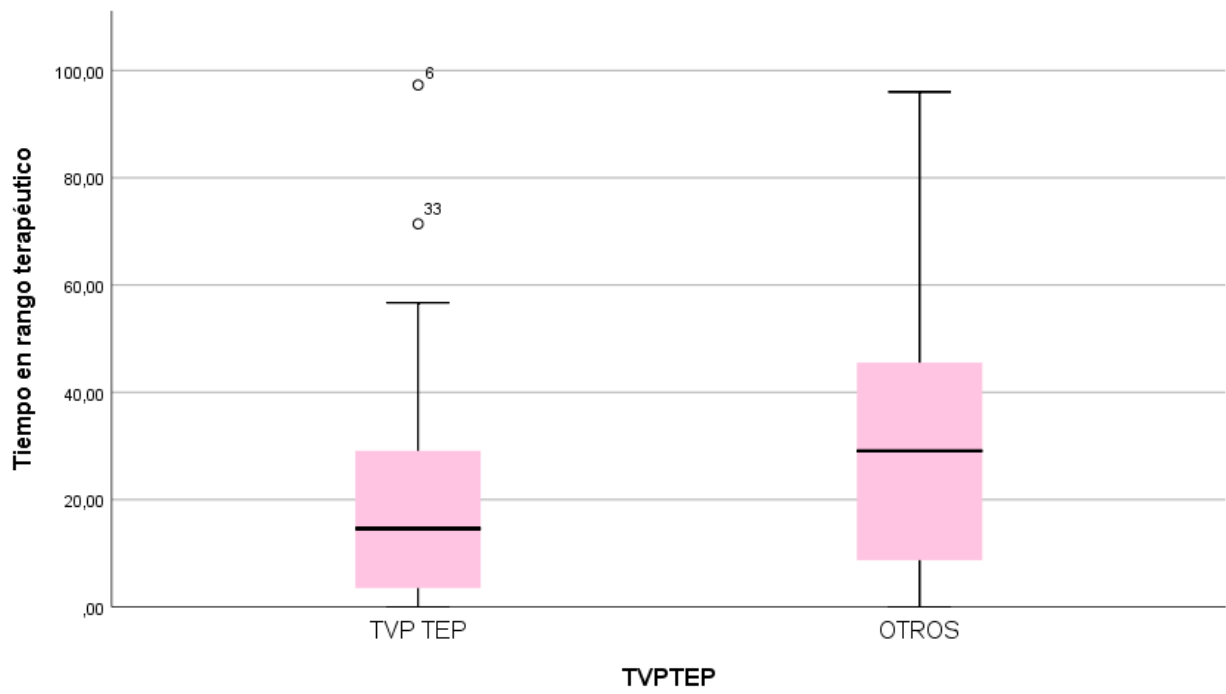


Figura 8: Diagrama de cajas simple de TRT por motivo de anticoagulación. Menor TRT en pacientes con TVP/TEP.

## **Discusión**

Este estudio nos permitió conocer el tiempo en rango terapéutico (TRT) de nuestra población, con una mediana de 29.95% (RIC: 6.47-41.7). Este valor es notablemente inferior a la mediana observada en estudios como el TERRA<sup>12</sup>: 67.5% y también en comparación con los estándares internacionales: NICE recomienda un TRT superior al 65%, la Sociedad Argentina de Cardiología un TRT objetivo de al menos 70% y Asia Pacific Rythm Society al menos 60% para lograr un control óptimo. En los estudios en los que fueron establecidos dichos estándares, fueron excluidos los pacientes con bajo nivel de adherencia y sólo fueron incluidos los pacientes anticoagulados por fibrilación auricular. La selección de pacientes con fibrilación auricular y la exclusión de otros motivos de anticoagulación no es propia sólo del estudio TERRA, sino también de los estudios comparativos que se han realizado entre AVK y anticoagulantes orales directos (DOAC) como ARISTOTLE<sup>17</sup>, ROCKET-AF<sup>20</sup> y RE-LY<sup>18</sup>. Esto se debe a varios motivos: a su alta prevalencia (la FA representa el 60%<sup>9</sup> de las indicaciones de anticoagulación en nuestro país) y al tiempo de tratamiento que se establece en forma crónica o prolongada, lo que le conferiría a esta población un efecto anticoagulante más estable. En nuestro estudio la FA fue el motivo de anticoagulación más prevalente y además estos pacientes presentaron mayor TRT respecto al resto de la población ( $p=0,012$ ) con una mediana de 29,90 (RIC: 9,1-48,3) versus un valor de 20 (RIC: 4,3 – 32,25) para otras causas. Inversamente, los pacientes anticoagulados por TVP/TEP presentaron menor TRT: mediana de 14,60 (RIC: 2,05-30,50) versus los motivos de anticoagulación restantes con una mediana de 29,10 (RIC: 8,3-46,1) ( $p=0,013$ ).

En cuanto a las características de la población estudiada: de 433 pacientes que realizaron sus controles en los años seleccionados para el estudio, pudieron incluirse 144 pacientes. Uno de los motivos de exclusión más prevalente fueron las dificultades relacionadas con el registro de historias clínicas en nuestro nosocomio, ya que las mismas no están digitalizadas y se encuentran fragmentadas (existe una historia clínica independiente para cada sector: ambulatorio, internación y guardia externa)

Se trata de una población predominantemente masculina, con un porcentaje significativo de comorbilidades: FA, hipertensión arterial y miocardiopatía, y en menor porcentaje: obesidad, dislipidemia y diabetes mellitus. Cabe destacar que si bien la bibliografía señala que la presencia de comorbilidades puede asociarse a valores tanto subóptimos como supraóptimos de TRT<sup>5,6</sup> no pudimos establecer relación estadísticamente significativa entre el TRT y las co-morbilidades analizadas ( $p>0,05$ ). Respecto al seguimiento: la mediana de seguimiento del tiempo de anticoagulación expresado en días (desde el primer al último control registrado) fue de 320,50 días (RIC: 148 – 699) y la mediana del número de controles de la población fue 7 (RIC: 5-10), mientras que en el estudio TERRA<sup>12</sup> la mediana de controles fue de 11 (RIC: 10-12). El estudio TERRA incluyó sólo aquellos pacientes que contaban con un mínimo de 8 controles anuales, en nuestro trabajo debimos excluir un 9% de la población por contar con menos de 3 controles por lo que podemos inferir que nos encontramos frente a una población con serias dificultades relacionadas al seguimiento y la adherencia terapéutica.

Sería de esperar que un mayor número de controles se asocie con mejores resultados, o mejor TRT; por lo que resulta paradójico que la evidencia proporcionada por el presente estudio señale una relación estadísticamente significativa entre un MAYOR número de controles y la presencia de complicaciones (tanto hemorrágicas como trombóticas,  $p=0,01$ ). Esto podría estar en relación a que aquellos pacientes que tienen más dificultades para alcanzar el rango terapéutico o que presentan complicaciones secundarias a niveles subóptimos o supraóptimos son citados con

menor intervalo de tiempo entre controles, pudiendo suponer que en nuestro nosocomio los pacientes vulnerables o propensos a presentar complicaciones reciben mayor seguimiento.

Pese a presentar un TRT bajo, y un número de controles poco satisfactorio, esto no se vio reflejado en la presencia de complicaciones cuya prevalencia fue del 10.4%. La utilidad del TRT como marcador subrogado de complicaciones clínicas del tratamiento anticoagulante está documentada en diferentes estudios, entre ellos: SPORTIF III y V halló una significativa asociación entre TRT inadecuado y muerte, eventos vasculares y sangrado: la mortalidad aumentó del 1.7% a 4.2% con TRT < 65%, la trombosis aumentó de 1.69% a 3.48% y el sangrado mayor de 1.6% a 3.8%<sup>9</sup>: Similares conclusiones se obtuvieron con el estudio ACTIVE W, en el que la warfarina demostró superioridad sobre la combinación aspirina clopidogrel en prevención de ACV en pacientes con FA sólo cuando el TRT fue mayor que 65%<sup>9</sup>. En el presente estudio no se obtuvo relación estadísticamente significativa entre el TRT y la presencia de complicaciones ( $p=0,71$ ), quizás esto se deba a un sub-registro relacionado con la fragmentación de historias clínicas y el carácter retrospectivo del estudio. Tampoco se pudo establecer asociación entre las complicaciones documentadas y el último valor de RIN previo a las mismas.

El método TRT propuesto por Rosendaal posee una limitación concreta: asume que la variación entre dos fechas es constante, y esto no es comprobable. Por otro lado, el cálculo de porcentaje de visitas en rango resulta insuficiente ya que no se considera el tiempo transcurrido entre controles, lo que da lugar a una gran dispersión<sup>9</sup>. Al igual que en la literatura, en nuestro estudio, ambos métodos presentan una alta correlación ( $p<0,001$ ). Consideramos que el uso de ambos métodos en simultáneo puede ser útil para la evaluación de los pacientes, tanto en forma individual como poblacional. La aplicación Accomed, utilizada para analizar el TRT en este trabajo y que incluye también el cálculo del porcentaje de visitas en rango es práctica, sencilla y podría ser una herramienta a proponer en los consultorios con la finalidad de mejorar la calidad de anticoagulación.

Una mediana de TRT de 29,95% resulta desalentadora, ya que actualmente dichos consultorios se encuentran bajo funcionamiento de acuerdo a las normativas y consensos nacionales, por lo que consideramos pertinente señalar otros factores que puedan haber influido en el resultado:

Si bien no pudimos analizar específicamente el impacto de la pandemia COVID 19 en nuestros resultados, es probable que haya influido en los resultados desalentadores del trabajo, ya que el análisis incluyó los años 2020 y 2021. En nuestro estudio el 6,10% de los registros informaban infección por SARS Cov2, no pudimos establecer un análisis comparativo de TRT pre, durante y post pandemia por las limitaciones relacionadas al registro de historias clínicas y por el carácter retrospectivo del estudio; sin embargo, resulta innegable la relación cronológica entre la mediana de TRT subóptima y la pandemia. Un trabajo multicéntrico realizado en los Estados Unidos evidenció un descenso notable en los controles de RIN durante los meses de Marzo, Abril y Mayo de 2020 fundamentalmente en pacientes ambulatorios<sup>30</sup>. En el año 2021 fue publicado por la revista *"Clinical an applied thrombosis/hemostasis"* un estudio comparativo entre el TRT durante y pre-pandemia, evidenciando: disminución en el número de controles, disminución del TRT (56 vs 68,  $P<0.001$ ) e incluso disminución del número de consultas secundarias a complicaciones hemorrágicas<sup>31</sup> durante la pandemia. En el año 2022 obtuvimos evidencia de que la vacunación por Sars-Cov 2 también puede ser responsable de alteraciones en el lábil metabolismo de los AVK, *"The immediate effect of*



*covid-19 vaccination on anticoagulation control in patients using vitamin k antagonists*<sup>32</sup> describe tanto niveles subóptimos como supraóptimos mediatos e inmediatos post vacunación. Además, la infección por Covid-19 se relaciona con trastornos severos de la coagulación, especialmente documentado en pacientes en estado crítico en los que pudo demostrarse que el TP así como el Dímero D aumentados son predictores de mortalidad<sup>33</sup>. En los trabajos anteriormente citados, incluso en contexto de pandemia, las variaciones de TRT se hallaron por encima del 50% de la población total por lo que las alteraciones evidenciadas en el presente estudio no pueden explicarse exclusivamente por el contexto epidemiológico.

El nivel de adherencia puede ser otro factor determinante del TRT en nuestra población, basados en la experiencia de trabajo podemos plantear como hipótesis que existen grandes dificultades vinculadas a las condiciones socioeconómicas de nuestros pacientes ya que se trata de un Hospital Público. Es interesante rescatar el concepto anglosajón de “Health Literacy” (cuya traducción al español podría resultar imprecisa) que define: el grado en que los individuos tienen la habilidad de buscar, comprender y usar información o servicios para decidir sobre su salud o la de terceros. Un estudio observacional realizado en España en el año 2019 encontró una asociación estadísticamente significativa entre la adherencia al acenocumarol, la tasa de complicaciones y la influencia del nivel de comprensión individual caracterizada por: nivel educacional, clase social, así como la forma de utilización de los servicios hospitalarios<sup>29</sup>. Aquellos pacientes con mayor “Health Literacy” presentaban mejor control terapéutico, menos complicaciones y menos ingresos hospitalarios. Excede al diseño y a los objetivos propuestos en el presente trabajo analizar el nivel de adherencia de la población de pacientes anticoagulados, así como sus condiciones socioeconómicas, pero resulta importante destacar que el 21% de los pacientes evaluados inicialmente no contaban con controles suficientes ni habían concurrido a realizar control de RIN en las fechas estipuladas por lo que consideramos que se trata de una población francamente vulnerable.

Teniendo en cuenta que, actualmente de acuerdo a los resultados del presente trabajo a pesar de la inversión en personal capacitado, bioquímica y farmacéutica no hemos logrado la calidad de anticoagulación esperada en nuestra población, deberíamos considerar otras alternativas. Desde el año 2008 los anticoagulantes orales directos (DOAC) han demostrado ser un recurso valioso en la prevención y el tratamiento de los eventos tromboticos y en la profilaxis del ictus en FA, fundamentalmente su empleo permite independizar la dosis de la medición de RIN<sup>14</sup>. Es imposible comparar los nuevos agentes entre sí porque la única metodología disponible ha sido la confrontación contra un único agente: warfarina. No se ha realizado ninguna comparación de DOAC vs acenocumarol, que es el agente más utilizado en nuestro medio y de vida sensiblemente más corta que la warfarina.

Hasta la fecha 4 agentes fueron evaluados versus warfarina, y demostrado “no inferioridad”, e incluso probable superioridad: apixaban, dabigatrán, edoxaban y rivaroxaban en 4 ensayos clínicos, a gran escala y randomizados (ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE y ROCKET) incluyendo pacientes con FA y con riesgo moderado-alto de stroke<sup>16</sup>, pero es importante tener en consideración, frente a su supuesta efectividad y seguridad en términos absolutos que se trata de drogas relativamente desconocidas en cuanto a experiencia a largo-plazo.

Actualmente el factor más determinante en la elección de un anticoagulante es el costo directo, pero sin lugar a dudas hay otros elementos a tener en consideración como los costos a largo plazo y el fracaso terapéutico. Respecto a la evaluación de costos a largo plazo, consideramos que independientemente del costo directo del fármaco, en el caso del uso de AVK hay que sumar el uso de recursos relacionados a la consulta con especialistas en Hematología, la inversión bioquímica en los controles de RIN y el valor asociado a la internación o la presencia de complicaciones. Y si a pesar

de esos esfuerzos, un porcentaje de la población continúa encontrándose en valores subóptimos, como pudo documentarse en el presente estudio, quizás debería plantearse en aquellos grupos de pacientes o individuos con mayores dificultades el uso de DOAC como alternativa terapéutica.

### **Limitaciones**

Cabe destacar como limitaciones en el presente estudio, el diseño de carácter retrospectivo y las dificultades relacionadas con el registro de Historias Clínicas, que no son digitalizadas y que se encuentran fragmentadas por Servicios y asimismo, entre consultas ambulatorias y de internación.

## **Conclusión**

La mediana de TRT de la población estudiada se encuentra notablemente por debajo de los estándares de calidad internacionales. A pesar de esto, no se logró establecer relación estadísticamente significativa entre el valor de TRT y la presencia de complicaciones trombóticas o hemorrágicas.

Una de las fortalezas del presente estudio es la inclusión de varios motivos de anticoagulación, y no sólo de FA, ya que pudimos evidenciar que los pacientes con FA presentaron mayor TRT al del resto de la población, a contrapartida de aquellos pacientes anticoagulados por TVP/TEP. Estos resultados nos brindan la posibilidad de dirigir las estrategias terapéuticas a los sectores de la población en los que se evidencia mayor vulnerabilidad, como son los pacientes con TVP/TEP en los que la anticoagulación tiene fines tanto terapéuticos como de prevención secundaria.

Resulta necesario profundizar en el conocimiento de nuestra población en particular para evaluar si existen estrategias que puedan mejorar la adherencia, o bien considerar el reemplazo de AVK por DOAC en aquellos pacientes que no logren control adecuado con AVK y en cuyas patologías de base hayan demostrado no inferioridad.

## **Bibliografía:**

1. Majerus, P.W., Tollefsen, D.M., (2007) *Coagulación sanguínea y anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios*. En: Goodman & Gillman, *las bases farmacológicas de la terapéutica*, undécima edición, editorial McGraw-Hill Interamericana.
2. Undas, A., Cieśla-Dul, M., Zółciński, M., Tracz, W., (2019) *Switching from acenocoumarol to warfarin in patients with unstable anticoagulation and its effect on anticoagulation control*. *Pol ArchMedWewn.* 119(6):360-5.
3. Barcellona, D., Vannini, ML., Fenu, L., Balestrieri, C., Marongiu, F., (1998) *Warfarin or acenocoumarol: which is better in the management of oral anticoagulants?* *ThrombHaemost.* 80(6):899-902.
4. Karthik & Patil, Navin & Arivazhahan, Avinash & Hande, Handattu & Kunder, Sushil & Rao, Raghavendra. (2016). *Acenocoumarol or warfarin: Which is the clinician's ally?*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 9.
5. Self, H. T., Owens, R. E., Sakaan, S.A, Wallace J.L, Sands, C.W., & Howard Thompson, A. (2016) *Effect of diseases on response to vitamin K antagonists*, *Current Medical Research and Opinion*, 32:4, 613-620
6. Rodríguez, D., Nieto, E., Quiroga, T., Rojas, E., Vera, F. (2020) *Eficacia en el control de la anticoagulación de los diferentes fármacos antagonistas de la vitamina K disponibles en Chile*. *Rev. méd. Chile* 148( 9 ): 1254-1260
7. Kimmel, Stephen & French, Benjamin & Kasner, Scott & Johnson, Julie & Anderson, Jeffrey & G age, Brian & Rosenberg, Yves & Eby, Charles & Madigan, Rosemary & Mc Bane, Robert & Abdel-Rahman, Sherif & Stevens, Scott & Yale, Steven & Mohler, Emile & Fang, Margaret & Shah, Vinay & Horenstein, Richard & Limdi, Nita & Muldowney, James & Ellenberg, Jonas. (2013). *A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing*. *The New England journal of medicine*. Recuperado de: 369. 10.1056/NEJMoa1310669.
8. Cavallari, L.H. (2017) *Time to revisit warfarin pharmacogenetics*. *Future Cardiol.* (6):511-513
9. Ceresetto J.M, Dubosq C., Korin J. et al. (2020) *Consenso argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para uso de antagonistas de la vitamina K*. *Medicina. Revista de la Sociedad Argentina de Hematología*, Vol. 80 (Supl. IV): 1-26.
10. Rosendaal, F.R., Cannegieter, S.C., Van Der Meer, F.J., Briët, E. (1993) *A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy*. *Thromb Haemost.* 1;69(3):236-9.
11. Korin, J. (2012) *Hemorragia por dicumarínicos: Incidencia, factores de riesgo y comparación con los nuevos anticoagulantes orales [Bleeding during anti-vitamin K treatment. Incidence, risk factors and comparison with the new oral anticoagulants]*. *Medicina (B Aires)* 72(5):419-24.
12. Tajer, C., Ceresetto, J., Bottaro, F.J., Martí, A., Casey, M. (2017) *TERRA Trial investigators. 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*. *Clin ApplThrombHemost.* (5):445-453.
13. Veeger, N.J., Piersma-Wichers, M., Tijssen, J.G., Hillege, H.L., Van Der Meer, J. (2005) *Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective*

- study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol.* Feb;128(4):513-9.
14. Korin, J.D. (2017) *Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos.* HEMATOLOGÍA - Volumen 21 Nº 3: 302-309.
  15. Ageno, W., Gallus, A.S., Wittkowsky, A., Crowther, M., Hylek, E.M., Palareti, G. (2012) *Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.* *Chest.* 141(2 Suppl):e44S-e88S
  16. Kumana, C.R., Cheung, B.M., Siu, D.C., Tse, H.F., Lauder, I.J. (2016) *Non-vitamin K Oral Anticoagulants Versus Warfarin for Patients with Atrial Fibrillation: Absolute Benefit and Harm Assessments Yield Novel Insights.* *CardiovascTher.* 34(2):100-6.
  17. Granger, C.B., Alexander, J.H., McMurray, J.J., Lopes, R.D., Hylek, E.M., Hanna, M., Al-Khalidi, H.R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M.C., Diaz, R., Easton, J.D., Ezekowitz, J.A., Flaker, G., Garcia, D., Geraldes, M., Gersh, B.J., Golitsyn, S., Goto, S., Hermosillo, A.G., Hohnloser, S.H., Horowitz, J., Mohan, P., Jansky, P., Lewis, B.S., Lopez-Sendon, J.L., Pais, P., Parkhomenko, A., Verheugt, F.W., Zhu, J., Wallentin, L. (2011) *ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation.* *N Engl J Med.* Sep 15;365(11):981-92.
  18. Ezekowitz, M.D., Nagarakanti, R., Noack, H., Brueckmann, M., Litherland, C., Jacobs, M., Clemens, A., Reilly, P.A., Connolly, S.J., Yusuf, S., Wallentin, L. (2016) *Comparison of Dabigatran and Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy).* *Circulation.* 134(8):589-98.
  19. Wilkinson, C., Wu, J., Searle, S.D., Todd, O., Hall, M., Kunadian, V., Clegg, A., Rockwood, K., Gale, C.P. (2020) *Clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and frailty: insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 trial.* *BMC Med.* 18(1):401.
  20. Bansilal, S., Bloomgarden, Z., Halperin, J.L., Hellkamp, A.S., Likhnygina, Y., Patel, M.R., Becker, R.C., Breithardt, G., Hacke, W., Hankey, G.J., Nessel, C.C., Singer, D.E., Berkowitz, S.D., Piccini, J.P., Mahaffey, K.W., Fox, K.A. (2015) *ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and nonvalvular atrial fibrillation: the Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial).* *Am Heart J.* 170(4):675-682.e8.
  21. Ballestri, S., Capitelli, M., Fontana, M.C., Arioli, D., Romagnoli, E., Graziosi, C., Lonardo, A., Marietta, M., Dentali, F., Cioni, G. (2020) *Direct Oral Anticoagulants in Patients with Liver Disease in the Era of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Global Epidemic: A Narrative Review.* *AdvTher.* 37(5):1910-1932.
  22. Goriacko, P., Veltri, K.T. (2018) *Safety of direct oral anticoagulants vs warfarin in patients with chronic liver disease and atrial fibrillation.* *Eur J Haematol.* 100(5):488-493
  23. Stevens, P.E., Levin, A. (2013) *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline.* *Ann Intern Med.* 158(11):825-30.

24. Abello, M., Gonzalez, J.L. (2015) *Consenso de Fibrilación Auricular. Sociedad Argentina de Cardiología. Revista Argentina de Cardiología Vol.83 Suplemento 1.*
25. Goldstein, S.A., Green, J., Huber, K., Wojdyla, D.M., Lopes, R.D., Alexander, J.H., Vinereanu, D., Wallentin, L., Granger, C.B., Al-Khatib, S.M. (2019) *Characteristics and Outcomes of Atrial Fibrillation in Patients With Thyroid Disease (from the ARISTOTLE Trial).* *Am J Cardiol.* 124(9):1406-1412.
26. Marongiu, F., Cauli, C. & Mariotti, S. (2004) *Thyroid, hemostasis and thrombosis.* *J Endocrinol Invest* 27, 1065–1071.
27. Gallo, M. C., Sanchez Luceros, A. (2019) *Hemostasia y trombosis. Sociedad Argentina de Hematología. Guía de diagnóstico y tratamiento.*
28. Wells, G.A., Elliott, J., Kelly, S., et al (2019) *Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (CADTH Optimal Use Report, No. 9.2b.) Appendix 10, Bleeding Classification System Definitions. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542934/>*
29. Cabellos-García, A. C., Martínez-Sabater, A., Díaz-Herrera, M. Á., Gea-Caballero, V., & Castro-Sánchez, E. (2021). *Health literacy of patients on oral anticoagulation treatment- individual and social determinants and effect on health and treatment outcomes.* *BMC public health*, 21(1). Recuperado de: 1363. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11259-w>
30. Pearson, L. N., Johnson, S. A., Greene, D. N., Chambliss, A. B., Farnsworth, C. W., French, D., Herman, D. S., Kavsak, P. A., Merrill, A. E., Lo, S. M., Lyon, M. E., SoRelle, J. A., & Schmidt, R. L. (2021). *Side-Effects of COVID-19 on Patient Care: An INR Story.* *The journal of applied laboratory medicine*, 6(4), 953–961. Recuperado de: <https://doi.org/10.1093/jalm/jfab025>
31. Emren, Z. Y., Şenöz, O., Erseçgin, A., & Emren, S. V. (2021). *Evaluation of Bleeding Rate and Time in Therapeutic Range in Patients Using Warfarin Before and During the COVID-19 Pandemic – Warfarin Treatment in COVID-19.* *Clinical and applied thrombosis/hemostasis: official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 27, 10760296211021495. Recuperado de: <https://doi.org/10.1177/10760296211021495>
32. Visser, C., Biedermann, J. S., Nierman, M. C., van der Meer, F., Gulpen, A., Moors, Y., Cannegieter, S. C., Lijfering, W. M., Kruip, M., & Dutch COVID & Thrombosis Coalition (2022). *The Immediate Effect of COVID-19 Vaccination on Anticoagulation Control in Patients Using Vitamin K Antagonists.* *Thrombosis and haemostasis*, 122(3), 377–385. Recuperado de: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742628>
33. Luo, H. C., You, C. Y., Lu, S. W., & Fu, Y. Q. (2021). *Characteristics of coagulation alteration in patients with COVID-19.* *Annals of hematology*, 100(1), 45–52. Recuperado de: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04305-x>