

Valoración del tiempo en rango terapéutico en pacientes bajo tratamiento con antagonistas orales de la vitamina K en un centro de anticoagulación



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 32-39
Enero - Abril 2020

Time assessment in the therapeutic range in patients under treatment with oral vitamin K antagonists in an anticoagulation center

González FL, González Silva NE, Orтели Tomada GM, Sancassani PE, Mathieu ME.

Departamento de Hemostasia y Trombosis. Servicio de Medicina Transfusional. Hospital Italiano. Córdoba. Argentina.

fernandalaura.gonzalez@gmail.com

Fecha recepción: 02/4/2020
Fecha aprobación: 20/4/2020

Palabras claves: tiempo en rango de tratamiento, fibrilación auricular, remplazo valvular mecánico.

Keywords: time in therapeutic range, atrial fibrillation, mechanical valve replacement.

Resumen

Los anticoagulantes orales, dicumarínicos, se utilizan en diversas patologías para la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. Tienen una compleja farmacocinética y farmacodinamia resultando en un rango terapéutico muy estrecho. Por lo tanto, la monitorización y el estricto control de la terapia anticoagulante son fundamentales. La eficacia de estos fármacos reside en un porcentaje bajo de episodios isquémicos y hemorrágicos relacionados con porcentajes elevados de tiempo en rango terapéutico (TRT) asociados a una anticoagulación correctamente controlada.

El presente es un trabajo retrospectivo que fue realizado sobre 495 adultos que concurrieron al Depar-

tamento de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Italiano por estar bajo tratamiento con anticoagulantes orales de los cuales se obtuvieron los valores de TRT de sus historias clínicas calculados mediante el método de Rosendaal.

Este estudio tiene como objetivos determinar el TRT para conocer el nivel de anticoagulación alcanzado y valorar si la edad, sexo, diagnóstico y tipo de anticoagulante se asocian con peores resultados. El TRT total de la muestra presentó una mediana (Me) de 64,0% (IIC 53,0 - 77,0). Se analizó también el porcentaje del tiempo en que los pacientes estuvieron fuera de rango ya sea por encima o por debajo de los valores aceptados, que fue del 36,0%. No se encontraron diferencias estadísticamente sig-

nificativas en los niveles de TRT entre los distintos grupos ni en el total de pacientes en las siguientes variables: sexo, tipo de anticoagulante y edad. Por el contrario, se encontró diferencia estadísticamente significativa en el valor de TRT del grupo de pacientes con reemplazo valvular frente a pacientes con otros diagnósticos.

Conocer el valor de TRT es importante, ya que nos permite identificar el nivel de atención anticoagulante y establecer nuevas metas. Los valores obtenidos en esta investigación se asemejan a la experiencia publicada por centros de anticoagulación reconocidos a nivel nacional e internacional y nos permiten replantear estrategias para la mejora en la calidad y desempeño del servicio.

Abstract

Oral dicumarinic anticoagulants are used in various pathologies for the primary and secondary prevention of venous and arterial thromboembolic events. They have complex pharmacokinetics and pharmacodynamics resulting in a very narrow therapeutic range. Therefore, monitoring and strict control of anticoagulant therapy are essential. The efficacy of this medical treatment resides in a low percentage of ischemic and hemorrhagic episodes related to percentages of therapeutic interval time (TTR) associated with correctly controlled anticoagulation. This retrospective study was carried out on 495 adults population who attended the Hemostasis and Thrombosis Department of the Transfusion Medicine Service of the Italian Hospital for being under treatment with oral anticoagulants, from which the TTR values were obtained from their medical records calculated by the Rosendaal method.

The purposes of this study are to determine the TTR to know the reached anticoagulation level and to assess whether age, gender, diagnosis and type of anticoagulant are associated with worse outcomes.

The median (Me) TRT value from the total samples was 64.0% (IIC 53.0 - 77.0). The mean out of range time (either above or below the accepted values) was also calculated with a value of 36.0%

No statistically significant differences were found in the levels of TTR among the different groups or in the total of patients in the following variables: gender, type of anticoagulant and age. On the other hand, a statistically significant difference was found in the TTR value of the group of patients with valve

replacement vs. patients with other diagnoses.

Knowing the TTR value is important, as it enables us to identify the level of anticoagulant care and to establish new goals. Values obtained in this research are similar to the experience published by nationally and internationally recognized anticoagulation sites and allow us to reconsider strategies to improve quality and performance of service.

Introducción

Los anticoagulantes orales antivitamina K, warfarina y acenocumarol, fueron descubiertos hace varias décadas y se utilizan hasta el día de hoy en la medicina para la prevención primaria y secundaria de eventos tromboembólicos venosos y arteriales. Son los fármacos utilizados para el tratamiento de diversas patologías, tales como fibrilación auricular (FA), remplazo valvular mecánico (RVM), trombosis venosa profunda (TVP), embolismo pulmonar (EP), entre otras. Su mecanismo de acción es interferir en el ciclo de la vitamina K produciendo la disminución de las formas biológicamente activas de los factores de la coagulación, dificultando así la formación y crecimiento de trombos⁽¹⁾.

El control de la anticoagulación oral se basa en el tiempo de protrombina expresado como razón internacional normalizada (RIN)⁽²⁾.

El motivo por el cual se anticoagula a un paciente define el rango terapéutico a utilizar que es de 2,00 - 3,00, con excepción de aquellos pacientes que presentan RVM, donde es de 2,50 - 3,50⁽³⁾.

El tiempo en rango terapéutico (TRT) se define como el tiempo en el que el RIN se mantiene dentro de estos valores.

La eficacia de este tratamiento reside en un porcentaje bajo de episodios isquémicos y hemorrágicos relacionados con porcentajes elevados de TRT asociados a una anticoagulación correctamente controlada⁽⁴⁾.

Los fármacos antivitamina K tienen una farmacocinética y farmacodinamia complejas, por lo que lograr permanecer en un rango estable es difícil debido al estrecho rango terapéutico de la medicación, edad avanzada de muchos de los pacientes, frecuencia de comorbilidades, ingesta de otros medicamentos, insuficiencia renal, hepática, malnutrición. Por lo tanto, la monitorización y el control estricto de la terapia anticoagulante son fundamentales para reducir el riesgo de eventos tromboembólicos o sangrados.

En base a estudios multicéntricos publicados, como RELY, ARISTOTLE o ROCKET AF, se utilizó para evaluar la calidad de monitorización de la anticoagulación el TRT obtenido por método Rosendaal. Este cálculo matemático parte de la premisa de que el RIN cambia en progresión lineal entre dos valores consecutivos y logra, de esta forma, calcular el valor de RIN específico para cada día⁽⁵⁻⁸⁾.

Esta investigación tiene como objetivos principales determinar el TRT de pacientes que concurren al servicio con diagnóstico de FA, RVM y otras patologías que requieran anticoagulación oral, y valorar si la edad, sexo, diagnóstico y tipo de anticoagulante se asocian con peores resultados.

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio 495 adultos que concurren al Departamento de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Italiano, entre el 1 de junio de 2016 hasta el 31 de junio de 2018 para realizar controles de RIN por estar bajo tratamiento con anticoagulantes orales, ya sea con warfarina o acenocumarol. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Para evitar que haya sesgo de selección se evaluaron los pacientes que concurren al servicio de forma consecutiva. A cada paciente se le tomó los valores correspon-

dientes al período de 12 meses de tratamiento. Se incluyeron a todos los que se encontraban en tratamiento por más de un año y que tuvieran como mínimo 7 controles de RIN durante el período de estudio. Se aclara que en el presente no se incluyeron pacientes vírgenes de tratamiento. En el caso de pacientes que fueran sometidos a intervenciones, ya sea procesos quirúrgicos u odontológicos donde se vieran obligados a interrumpir esta medicación, la postura tomada fue descontar el lapso correspondiente a la suspensión del anticoagulante oral, en el caso de warfarina 8 días y en acenocumarol 6 días. Se excluyeron aquellos pacientes con interrupciones temporales de la anticoagulación. Los datos demográficos se muestran en la Tabla 1.

El protocolo de estudio fue realizado conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975 preservando la intimidad de los participantes y la confidencialidad de su información personal.

Se procedió a elaborar un instrumento de recolección de la información en una planilla de Excel donde se registraron todos los datos necesarios.

El total de pacientes fue dividido en tres grupos, teniendo en cuenta el rango etario de los mismos: pacientes ≤ 70 años (grupo A), pacientes entre 71 y 80 años (grupo B), pacientes ≥ 81 años (grupo C).

Por otro lado se dividió a los pacientes teniendo en

Tabla 1. Datos demográficos de la población global en estudio (N=495)

Cantidad de pacientes	495 (100%)
Mediana de edad (años)	75 [29 - 95]
Sexo (M/F)	263 / 232 (53,1% / 46,9%)
Tipo de anticoagulante (warfarina/acenocumarol)	317 / 178 (64,1% / 35,9%)
Causas de anticoagulación	
FA	250 (50,5%)
RVM	100 (20,2%)
Otras causas	145 (29,3%)
Media número de visitas (por año)	12 [7 - 19]

NOTA. Entre corchetes se muestra el rango. Entre paréntesis el porcentaje respecto al total de pacientes.

cuenta las causas por las cuales estaban bajo tratamiento anticoagulante: pacientes con FA (grupo 1), pacientes con RVM (grupo 2), pacientes con otras patologías que requieran anticoagulación (grupo 3). Dentro de este último grupo se incluyeron patologías tales como: ACV isquémico, TVP, EP, hipertensión pulmonar, trombo intracavitario, infarto agudo de miocardio, síndrome antifosfolípido, trombosis ocular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca severa, coronariopatía severa, cardiomegalia, bypass aorto-coronario, trombosis apical, aneurismectomía. (Tablas 2 y 3). Se calculó TRT para cada paciente a través del mé-

todo de Rosendaal. Los rangos terapéuticos utilizados para este cálculo fueron de 2,00 - 3,00 para los grupos 1 y 3, mientras que para el grupo 2 fue de 2,50 - 3,50. Todos los pacientes con RVM, tanto mitral como aórtico, manejaron el mismo rango de anticoagulación.

Las variables que se estudiaron para ser asociadas a peor pronóstico fueron: edad, sexo, diagnóstico y tipo de anticoagulante.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas expresado en porcentaje y para las variables cuantitativas media, desviación estándar, mediana (Me) e intervalo intercuartiles (IIC).

Tabla 2. Datos demográficos de la población en estudio (N=495) teniendo en cuenta la edad de los pacientes.

	Menores de 70 años (Grupo A)	71 - 80 años (Grupo B)	Mayores de 80 años (Grupo C)
Cantidad de pacientes (%)	155 (31,0%)	210 (42,4%)	130 (26,3%)
Mediana de edad (años)	66 [29 - 70]	75 [71 - 80]	85 [81 - 95]
Sexo (M/F)	80/75	132/78	51/79
Tipo de anticoagulante (warfarina/acenocumarol)	97/58	135/75	85/45
Causas de anticoagulación			
FA	59 (38,1%)	110 (52,4%)	81 (62,3%)
RVM	47 (30,3%)	40 (19,0%)	13 (10,0%)
Otras causas	49 (31,6%)	60 (28,6%)	36 (27,7%)

NOTA. Para cada grupo etario se muestra en corchetes el valor correspondiente al rango poblacional. El porcentaje expresado en las causas de anticoagulación corresponde al total de pacientes de cada grupo etario.

Tabla 3. Datos demográficos de la población en estudio (N=495) teniendo en cuenta el diagnóstico de los pacientes.

	FA (Grupo 1)	RVM (Grupo 2)	Otras causas (Grupo 3)
Cantidad de pacientes (%)	250 (50,5%)	100 (20,2%)	145 (29,3%)
Mediana de edad (años)	76 [41 - 95]	71 [29 - 85]	74 [38 - 93]
Sexo (M/F)	220/30	74/26	117/28
Tipo de anticoagulante (warfarina/acenocumarol)	154/96	75/25	88/57

NOTA. Para cada grupo se muestra en corchetes el valor correspondiente al rango poblacional.

Para evaluar estadísticamente la normalidad se utilizó el test de Shapiro - Wilks modificado y para la comparación entre los valores se empleó el test no paramétrico de Wilcoxon - Mann - Whitney U. Las diferencias entre las medias de los distintos grupos se evaluaron por el test de Kruskal - Wallis. En todos los casos el nivel de significancia considerado fue de $p < 0,05$. El programa informático con el cual se realizó el análisis estadístico fue InfoStat (Centro de Transferencia InfoStat, FCA. Versión 2018, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina).

Como agregado al análisis se modificaron ligeramente los rangos terapéuticos utilizando un rango práctico de 2,40 - 3,60 para los pacientes con diagnóstico de RVM y de 1,90 - 3,10 para el resto de las patologías.

También se obtuvieron de las historias clínicas los episodios tromboembólicos y hemorrágicos reportados durante el tiempo de estudio.

Resultados

Los 495 pacientes incluidos en el estudio tenían una edad promedio de $73,9 \pm 9,9$ con una Me de 75 años y un rango de 29 - 95 años, siendo el 53,1% de sexo masculino. Los pacientes tuvieron un promedio de 12 visitas/año (rango: 7 - 19) con un intervalo de control de su anticoagulación de 30 días. La mayoría de los pacientes estaban tratados con warfarina (64,1%) en comparación a un 35,9% con acenocumarol.

La principal causa de anticoagulación fue por arritmia de tipo FA 50,5%, porcentaje que se incrementaba con la edad.

El TRT total de la muestra presentó una Me de

64,0% (IIC 53,0 - 77,0). Se analizó también el porcentaje del tiempo en que los pacientes estuvieron fuera de rango (36,0%) ya sea por encima o por debajo de los valores aceptados (Tabla 4).

Respecto a los distintos niveles de TRT se encuentra que el 79% del total de pacientes obtuvo un $TRT \geq 50\%$ frente a un 39% que obtuvo $TRT \geq 70\%$ (Tabla 5).

En cuanto a la modificación del rango terapéutico a rangos de 1,90 - 3,10 y 2,40 - 3,60 se observa que el porcentaje de pacientes con $TRT \geq 70\%$ se eleva 1,5 veces. (Figura 1)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TRT entre los distintos grupos ni en el total de pacientes en las siguientes variables: sexo (Me $TRT_{masculino}$ = 65% vs. Me $TRT_{femenino}$ = 63% p_{valor} = 0,0678), tipo de anticoagulante (Me $TRT_{acenocumarol}$ = 63% vs. Me $TRT_{warfarina}$ = 65% p_{valor} = 0,0503) y edad (Me $TRT_{grupo A}$ = 66%, Me $TRT_{grupo B}$ = 64%, Me $TRT_{grupo C}$ = 64,50% p_{valor} = 0,9652).

Por otro lado, el valor de TRT obtenido entre los distintos grupos según el diagnóstico mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 2 y los grupos 1 y 3 siendo las Me de 58%, 64% y 68% respectivamente con un p_{valor} de 0,0031.

Del total de pacientes estudiados sólo el 10,3% (51 pacientes) registró eventos adversos. Se reportaron 8 pacientes (1,6%) con episodios tromboembólicos, entre ellos ACV isquémico (6), TEV (1) y TEP (1) donde el 50% (4) tenía un $TRT > 65\%$. No hubo pacientes con más de un episodio isquémico reportado. Respecto a los eventos hemorrágicos, el 8,3% (43 pacientes) tuvieron episodios de sangrado en su mayo-

Tabla 4. Análisis del tiempo en rango.

	Mediana	IIC
Tiempo en rango terapéutico	64,0%	53 - 77
Tiempo fuera de rango	36,0%	
Tiempo con RIN supraterapéutico	16,0%	4 - 23
Tiempo con RIN subterapéutico	20,0%	9 - 29

Tabla 5. Porcentaje de pacientes en cada nivel de TRT

Nivel de TRT	% de pacientes
$TRT \geq 70\%$	39%
$TRT \geq 60\%$	58%
$TRT \geq 50\%$	79%

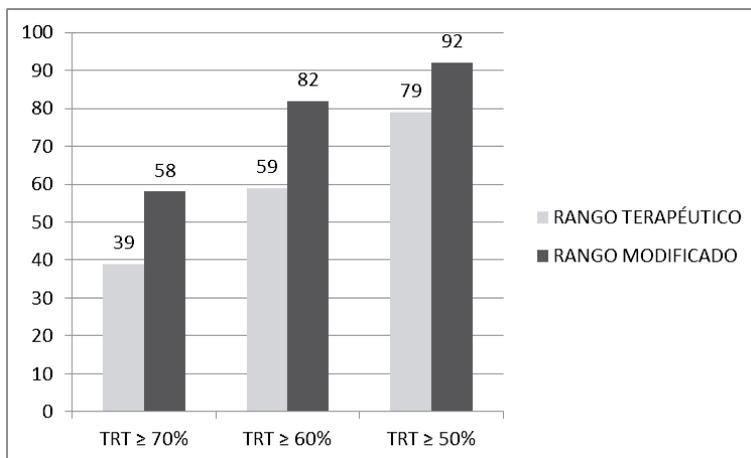


Figura 1. Variación al modificar ligeramente los rangos terapéuticos.

ría debido a hematuria (14) y hematoma por trauma (11). El 73% de éstos presentaron un solo episodio de sangrado y en el 90% de los casos el TRT fue mayor a 62%. No se reportaron hemorragias mayores.

Discusión

El objetivo principal de la terapia con dicumarínicos es reducir las complicaciones hemorrágicas y trombóticas en el paciente y estas variables tienen una fuerte correlación con los valores de TRT.

El valor para el mismo que se obtuvo fue de 64% el cual es comparable con los resultados encontrados en estudios retrospectivos publicados por otros países⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Este valor es similar al que se obtuvo en el trabajo TERRA (TRT Me=67,5% IIC 54 - 80) donde participaron más de 10 clínicas de anticoagulación del país. Este estudio tuvo como objetivos mostrar el nivel de anticoagulación efectiva llegando a resultados similares a los observados en ensayos clínicos internacionales. Por lo tanto, basándonos en esto, podríamos decir que los resultados obtenidos nos posicionan dentro de un estándar internacional aceptable⁽¹¹⁾.

A diferencia de estudios observacionales de centro único publicados, en donde se encontraron diferencias en los valores de TRT respecto a edad y sexo, como lo es el caso del estudio de Alania y colaboradores donde el TRT en el sexo masculino era de 61,5% vs 50,9%, en nuestro trabajo no se observó la misma tendencia, a pesar de tener poblaciones similares⁽¹²⁻¹³⁾.

En 2009 se publicó un trabajo retrospectivo, lon-

gitudinal cuyo objetivo era analizar y comparar la eficacia terapéutica de warfarina y acenocumarol en una población ambulatoria, con la particularidad que se correlacionó el efecto de ambos fármacos con la presencia de hemorragias mayores y menores sin encontrar diferencias en los resultados. Si bien nuestro trabajo no hizo esa correlación los valores obtenidos fueron similares⁽¹⁴⁾.

En la literatura se encuentra que la mayoría de las investigaciones se realizan en grupos de pacientes que tienen como diagnóstico FA no valvular, pero son menos los que correlacionan el TRT con el riesgo de complicaciones en pacientes con diagnóstico de RVM. Mantener los niveles de anticoagulación en los rangos terapéuticos es indispensable en este grupo por el elevado riesgo de oclusión de la válvula que se incrementa de 1% a 13% en aquéllos que no reciben tratamiento⁽¹⁵⁾. En el presente trabajo el valor de TRT obtenido para estos pacientes es significativamente menor respecto a los otros dos grupos y al global. Un punto a tener en cuenta es que este grupo presenta la menor cantidad de pacientes, ya que la selección de los mismos fue aleatoria y no dependiente del diagnóstico. Se debería aumentar el número para que sea comparable con los demás. Sin embargo, los valores de TRT encontrados se asemejan con los obtenidos en el estudio observacional y multicéntrico PLECTRUM publicado por un grupo italiano, donde el TRT fue de 60% vs 58% que obtuvimos nosotros. En el trabajo antes mencionado se estudiaron 2357 pacientes y observaron que, a pesar de tener controles en rangos subóptimos, el riesgo de eventos embólicos o hemorrágicos era bajo e in-

cluso el riesgo de tromboembolismo no estaba asociado con niveles bajos de TRT⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Si bien no se correlacionó si los valores bajos de TRT se asociaban a un mayor número de complicaciones, tanto tromboembólicas como hemorrágicas se obtuvieron de las historias clínicas los eventos adversos reportados durante el tiempo de estudio. Estos valores son estimativos, ya que al ser un trabajo retrospectivo existe la posibilidad de que no se hayan registrado todos los eventos. Se sabe que en realidad el valor obtenido de TRT simplemente brinda una idea de la calidad del control de anticoagulación y que son los eventos clínicos desfavorables lo realmente importante. Este trabajo nos permitió mejorar los registros de eventos adversos para proporcionar una mejor calidad de anticoagulación y para que puedan ser considerados en futuras investigaciones.

La principal limitación de este estudio es que es retrospectivo. Si bien se tuvo en cuenta los diferentes rangos terapéuticos según el tipo de patología, no se analizó los valores del índice CHA₂DS₂-VAsC para aquellos pacientes con diagnóstico de FA. Esta clasificación identifica los factores de riesgo prevalentes para tromboembolismo, describiéndose a la población sin realizar ningún análisis sobre esta base. El método de Rosendaal presupone que hay una progresión lineal entre valores consecutivos de RIN, situación que no se ve reflejada en aquellos pacientes con valores elevados de RIN donde debe adminis-

trarse vitamina K si bien el porcentaje es bajo (TRT supratrapéutico 16%).

Como la mayoría de los pacientes eran de edad avanzada, la existencia de ciertas comorbilidades es mayor y con ello la necesidad de someterse a intervenciones donde se debe interrumpir la anticoagulación. Este tiempo fue descontado en el cálculo del TRT pero no todos los pacientes logran volver a niveles estables en el mismo lapso de tiempo.

Conclusiones

Conocer el valor de TRT es importante ya que permite identificar el nivel de atención anticoagulante y establecer nuevas metas.

Los resultados obtenidos muestran la dificultad en el manejo de la terapia con estas drogas.

La implementación del cálculo del TRT de los pacientes ayudaría, de manera individual, a identificar aquéllos que requieran controles más frecuentes, el cambio a otras terapéuticas permitidas o la rentabilidad del uso de los nuevos anticoagulantes orales.

De acuerdo con el *American College of Chest Physicians (ACCP)*, la calidad del control de anticoagulación es crucial para asegurar óptimos resultados durante la terapéutica con dicumarínicos. Los valores obtenidos en esta investigación se asemejan a la experiencia publicada por centros de anticoagulación reconocidos a nivel nacional e internacional y nos permiten replantear estrategias para la mejora en la calidad y desempeño del servicio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Wadelius M, Chen LY, Eriksson N y col. Association of warfarin dose with genes involved in its action and metabolism. *Hum Genet.* 2006; 121(1):23-34.
2. Baccouche H, Chakroun A, Zoghalmi A y col. The international normalized ratio (INR): What reagent, what instrument? The assessment of the agreement between INR values according to different reagent/instrument combinations. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 43(1):52-58.
3. Dentali F, Pignatelli P, Malato A y col. Incidence of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation or mechanical heart valves with a subtherapeutic international normalized ratio: A prospective multicenter cohort study. *Am J Hematol.* 2012; 87:384-387.
4. Gómez A, Peixoto S, Azcúnaga M y col. Calidad de la anticoagulación oral con warfarina en una policlínica de cardiología: porcentaje de tiempo en rango terapéutico. *Revista Uruguaya de Cardiología.* 2014; 29(3): 311-316.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S y RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009; Sep 17 361(12):1139-51.
6. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J y ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011; 365:883-91.

7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ y ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365:981-92.
8. Lafarge L, Khayi F, Bel-Kamel A y col. Time in Therapeutic Range of Oral Vitamin K Antagonists in Hospitalized Elderly Patients. *Drugs Aging*. 2018; 35(6):569-574.
9. Caldeira D, Cruz I, Morgado G y col. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study. *BMC Res Notes*. 2014; (7):891.
10. Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C y col. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary health-care data. *BMJ. Open* 2014; 4(2): e004071.
11. Tajer CD, Ceresetto JM, Bottaro F y col. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en pacientes con fibrilación auricular tratados crónicamente con antagonistas de la vitamina K por especialistas en hemostasia de la Argentina. *Registro TERRA (Tiempo En Rango en la República Argentina) Hematología*. 2016; 20(1): 9-26.
12. Harold M, Osorio S, Giraldo DP y col. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. *Acta Médica Colombiana*. 2016; 41(1):42-48.
13. Alania E, Vázquez E, García-García F y col. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. *CardiCore*. 2013; 48(4): 158-161.
14. Romero LR, Vargas MP, Letelier AV. Warfarina versus acenocumarol en alcanzar niveles terapéuticos en una población ambulatoria. *Rev Chil Cardiol*. 2009; 28(4): 375-9.
15. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H y col. Anticoagulation in patients following prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009; 15:10-17.
16. Briasoulis A, Inampudi C, Akintoye E y col. Safety and Efficacy of Novel Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Beneficiaries With Atrial Fibrillation and Valvular Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(8):e008773.
17. Poli D, Antonucci E, Pengo V y col. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *International Journal of Cardiology*. 2018; 68-73.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.