

ORIGINAL

Tiempo en rango terapéutico e incidencia de complicaciones por warfarina en una cohorte retrospectiva de 20 años



Marinela Falcone^{a,b}, Miguel Martín Mateo^{b,c}, Natalia Romero-Sandoval^{b,d,*}
y Grupo GRAAL-WARF-GRAAL^b (Elizabeth Infante, Andrés Flores, Gabriela Restrepo,
Rafael Mancero)

^a Departamento de Hematología, Cardiovascular Regional Center - Ascardio, Lara, Venezuela

^b Red Grups de Recerca d'Amèrica i Àfrica Llatines, GRAAL - WARF-GRAAL, Bellaterra, Barcelona, España

^c Facultad de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^d Escuela de Medicina, Universidad Internacional del Ecuador, Quito, Ecuador

Recibido el 10 de marzo de 2022; aceptado el 27 de mayo de 2022

PALABRAS CLAVE

Warfarina;
Estudio
retrospectivo;
Uso terapéutico;
INR;
Analfabetismo
funcional

Resumen

Objetivo: Caracterizar el tiempo en rango terapéutico (TTR) y estimar la tasa de incidencia de complicaciones (PTIRc) en adultos con protocolo de warfarina.

Diseño: Cohorte retrospectiva basada en registros médicos de pacientes mayores de 18 años entre 1996 a 2016 y seguidos al menos tres meses.

Emplazamiento: Unidad de Hematología de un centro especializado cardiovascular venezolano.

Participantes: Registros médicos electrónicos.

Mediciones principales: TTR y PTIRc. Las variables fueron: sexo, analfabetismo funcional, ocupación, *international normalized ratio* (INR) y tiempo de seguimiento, que fueron analizados con TTR and PTIRc mediante modelos de logística binomial y regresión de Poisson, respectivamente.

Resultados: Un total de 2.770 pacientes fueron seguidos durante 1.201.380 días; el 42,3% tuvieron un TTR <65% y el 3,5% tuvieron indicación de INR 2,5-3,5. El 61,8% presentaron complicaciones. La PTIRc fue de 6,84/100 personas-mes (IC 95%: 6,56-7,15). TTR <65% mostró OR ajustadas significativas con analfabetismo funcional e INR 2,5-3,5, mientras que para la mayor PTIRc se encontró un RR significativo en los dos factores mencionados, menor tiempo de seguimiento, TTR <65% y en mujeres.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nromero@uide.edu.ec (N. Romero-Sandoval).

Conclusiones: A pesar de nuevos tratamientos anticoagulantes, la warfarina es útil. A medida que aumentó el tiempo de seguimiento el control fue mejor y la velocidad de aparición de complicaciones disminuyó; sin embargo, las condiciones que mostraron menor TTR y mayor velocidad de aparición de complicaciones requieren una profunda revisión del seguimiento, de manera especial en pacientes con analfabetismo funcional.

© 2022 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Warfarine;
Retrospective study;
Therapeutic time in range;
INR;
Functional illiteracy

Time in therapeutic range and incidence of warfarin complications in a 20-year retrospective cohort

Abstract

Objective: To characterize the time in therapeutic range (TTR) and estimate the incidence rate of complications (PTIRc) in adults with warfarin protocol.

Design: Retrospective cohort based on medical records of patients older than 18 years, between 1996 and 2016 and followed for at least three months.

Site: Hematology unit of a Venezuelan specialized cardiovascular center.

Participants: Electronic health record.

Main measurements: TTR and PTIRc. The variables were sex, functional illiteracy, occupation, International Normalized Ratio (INR) and follow-up time, which were analyzed with TTR and PTIRc using binomial logistic and Poisson regression models, respectively.

Results: 2,770 patients were followed up for a total of 1,201,380 days, 42.3% had a TTR < 65% and 3.5% had INR 2.5-3.5. 61.8% had complications. PTIRc was 6.84/100 person-months (95% CI: 6.56-7.15). TTR < 65% showed significant adjusted OR with functional illiteracy and INR 2.5-3.5, while for higher PTIRc a significant RR was found in the two factors mentioned, shorter follow-up time, TTR < 65% and in women.

Conclusions: Despite new anticoagulant treatments, warfarin is useful. As follow-up time increased, control was better and the rate of occurrence of complications decreased; however, the conditions that showed lower TTR and higher rate of occurrence of complications require a thorough review of follow-up especially in patients with functional illiteracy.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tiempo en rango terapéutico (TTR) es la expresión del tiempo en el que el paciente anticoagulado se mantiene en menor riesgo de padecer complicaciones¹ y se emplea para analizar el cumplimiento del protocolo terapéutico con anticoagulantes² y warfarina para la prevención de eventos tromboembólicos³.

La warfarina es un derivado cumarínico que ejerce su efecto anticoagulante bloqueando la interconversión de la vitamina K, se emplea desde hace más de 70 años y aún, con la introducción de las nuevas moléculas anticoagulantes, continúa utilizándose⁴. Tiene la ventaja de poseer un antídoto en casos de sobreanticoagulación y su costo es bajo, lo que le hace accesible a un mayor número de personas. Tiene la desventaja de un estrecho margen terapéutico, con extremos que exponen al paciente a complicaciones trombóticas y hemorrágicas⁵.

La terapia con warfarina se mide a través del tiempo de protrombina expresada como *international normalized ratio* (INR), el cual se clasifica en dos categorías en función de las patologías. INR entre 2,0 y 3,0 es para fibrilación y flúter auricular, flebitis y tromboflebitis, embolismo arterial y trombosis, cardiomiopatía dilatada, problemas asociados

a hipertensión pulmonar y mieloma múltiple. INR 2,5-3,5 agrupa a un conjunto de condiciones entre las que se encuentran el trastorno de la válvula aórtica, la enfermedad de la válvula mitral, la presencia de prótesis de válvulas cardíacas, el síndrome antifosfolípido y otros defectos de la coagulación⁵.

Un TTR de al menos dos tercios es usado a menudo como punto de corte para definir un INR bien controlado⁶ y reducir la enfermedad cerebrovascular, el sangrado mayor y la muerte. Estudios en centros de hematología y coagulación han propuesto que alcanzar un rango entre el 58 y el 65% como meta para un adecuado TTR en una institución sería lo óptimo^{7,8}.

El objetivo de este estudio es caracterizar el TTR en una población de ingresos bajos y medio-bajos anticoagulada con warfarina y seguida en un centro de anticoagulación de un servicio venezolano especializado entre 1996 y 2016, y analizar la asociación con las complicaciones.

Material y métodos

Se realizó un estudio longitudinal retrospectivo basado en los registros médicos automatizados de pacientes con

indicación de anticoagulación con warfarina, de cualquier patología de origen. Para estandarizar los diagnósticos se usó la Clasificación Internacional de Enfermedades décima versión (CIE-10).

En este estudio participaron todos los pacientes que acudieron a la consulta de anticoagulación del Hospital Asociación Cardiovascular Centroccidental - Ascardio, ubicado en Barquisimeto, Venezuela. Los pacientes anticoagulados recibieron un manejo integral de sus patologías y accedieron al diagnóstico clínico, de laboratorio y de imagen, así como a tratamiento clínico o quirúrgico, de hospitalización y ambulatorio. El periodo de seguimiento fue desde el 21 de junio de 1996, fecha en la que se informatizó el servicio de Hematología, hasta el 1 de septiembre de 2016, fecha en la que se cerró el seguimiento para fines de este estudio. Los motivos de censura fueron indicación médica para suspender la anticoagulación, muerte y cierre de la cohorte. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Ascardio.

Los registros médicos fueron de pacientes mayores de 18 años con el protocolo de anticoagulación con warfarina y que cumplieron con los criterios de elegibilidad: ser seguidos al menos tres meses, tener al menos dos visitas durante el periodo de seguimiento, un periodo inter-visitas igual o inferior a 90 días, y que en su primer registro médico haya constado el valor de INR. También se requirió que consten las fechas de evaluación, sexo, edad, instrucción y ocupación. El seguimiento se basó en visitas programadas mensuales, así como en visitas espontáneas. El INR fue definido en dos grupos (2,5-3,5 y 2,0-3,0), basado en la terapéutica anticoagulante internacional con warfarina⁹.

Medición de resultados

Se analizaron dos variables de respuesta, el TTR y la tasa de incidencia de complicaciones (PTIRc). El TTR se presenta en dos categorías, definidas a partir del 65% del tiempo de seguimiento que el INR estuvo en rango terapéutico.

Para el cálculo del TTR se aplicaron los siguientes criterios: a) cuando los valores de INR en dos visitas consecutivas estuvieron en sus rangos terapéuticos el TTR fue igual al tiempo transcurrido entre esas dos visitas y se expresó en días; b) cuando se registró un cambio del estatus del INR entre dos visitas consecutivas el tiempo fuera de rango se estimó a partir de una interpolación lineal del tiempo entre estas (método de Rosendaal)¹⁰. El resultado fue tiempo en rango subóptimo y tiempo por encima del rango terapéutico, y cualquiera de estas dos condiciones formaron parte de la variable fuera del rango óptimo (TTR < 65%). La PTIRc fue calculada con la presencia de sangrado mayor (intracraneal, retroperitoneal, shock hipovolémico)⁸, sangrado menor o un evento trombotico.

Mediciones principales

Tiempo entre visitas, expresado en días; tiempo total de seguimiento, expresado en meses, y valor de la prueba de INR en cada visita. El INR fue medido en el laboratorio de Ascardio, entre una y dos horas antes de tener la visita médica. En todos los casos se usó el reactivo marca Innovin®.

Posibles factores de confusión

Las variables con potencial efecto de confusión fueron sexo, edad al inicio del seguimiento (en años), analfabetismo funcional definido como escolaridad menor a 3 años o analfabeto, situación ocupacional al ingreso del estudio definido en tres categorías (empleado, desempleado y jubilado o discapacitado); tiempo total de seguimiento, expresado en meses, en tres categorías (6 meses o menos, 7 a 24 meses y más de 24 meses). El efecto modificador fue el tiempo entre visitas y el número de visitas.

Se limitaron las posibles fuentes de sesgo: a) la técnica de medición del INR fue estándar durante el tiempo del seguimiento; b) la única droga anticoagulante administrada fue warfarina; c) el sistema de registro de las visitas médicas fue estándar desde el inicio del seguimiento; d) a todos los participantes se les indicó en el plan de tratamiento con anticoagulante que las visitas de seguimiento debían ser cada 30 días; e) el equipo médico que evaluó a los pacientes no tuvo cambios; f) los pacientes no recibieron ningún tipo de incentivos materiales o económicos con el fin de estimular las visitas de control, y g) cada visita espontánea fue siempre atendida y registrada.

Análisis estadístico

Las relaciones binarias entre las variables del estudio y TTR < 65% se describen mediante razón de proporciones (PR), con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El análisis multivariado entre el TTR < 65% y las variables explicativas se evaluó mediante regresión logística binaria y los resultados se expresan a través de OR cruda y ajustada y sus IC 95%. El mejor modelo se evaluó en términos del criterio de información Akaike (CIA) y la bondad del ajuste del modelo se evaluó con la prueba de Hosmer-Lemeshow. La PTIRc se calculó por cada cien personas por mes de seguimiento y su asociación con las variables explicativas fue analizada mediante un modelo de regresión de Poisson, cuyos resultados se presentan mediante riesgos relativos (RR) crudos y ajustados y sus IC 95%. El valor $p < 0,05$ se consideró como punto de corte para la significación estadística. Los análisis se efectuaron con el software SPSS v24.

Resultados

Un total de 2.770 pacientes fueron incluidos en este estudio, los cuales generaron 64.561 visitas médicas y un total de 1.201.380 días de seguimiento (fig. 1). El rango de edad estuvo entre 18 y 107 años, la edad media (DE) fue 69,1 (16,9) años, P_{25} 58,0- P_{75} 82,0. En los hombres (1.337; 48,2%) la media fue de 69,3 (16,3) años, P_{25} 60,0- P_{75} 82,0. En mujeres (1.428; 51,8%) la media fue de 68,5 (17,4) años, P_{25} 56,0- P_{75} 82,0 ($p > 0,05$). Un total de 694 (25,1%) pacientes fueron analfabetos funcionales, de los cuales 421 (60,7%) fueron mujeres ($p < 0,001$). Los pacientes con empleo fueron 871 (31,4%), desempleados 1.197 (43,2%) y jubilados o discapacitados 705 (25,4%). Entre los hombres fueron 607 (45,4%), 311 (23,3%) y 419 (31,3%), respectivamente, mientras que entre las mujeres fueron 264 (18,4%), 886 (61,7%) y 286 (19,8%), respectivamente ($p < 0,001$).

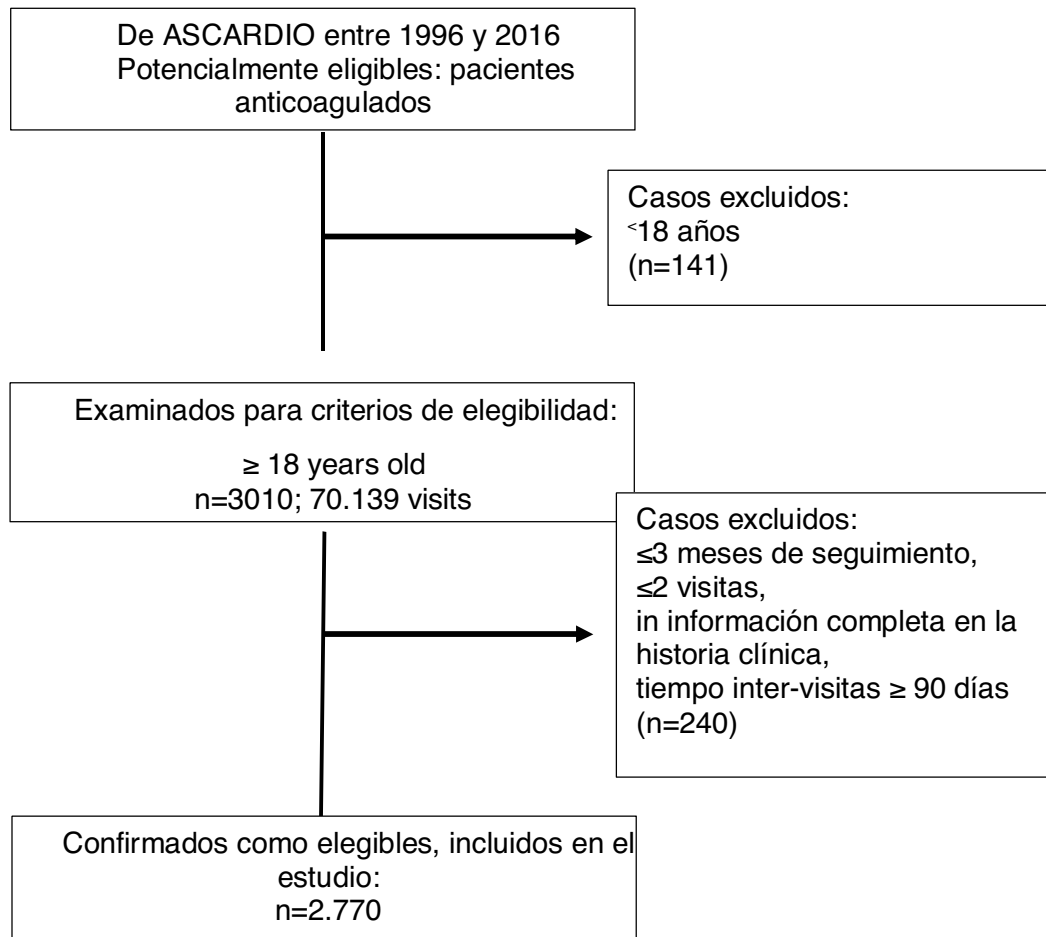


Figura 1 Esquema general del estudio.

Estudio longitudinal retrospectivo para evaluar el tiempo en rango terapéutico y las complicaciones en pacientes tratados con warfarina.

La media de visitas fue de 67,2 (48,4), P_{25} 27,0- P_{75} 98,0, rango 2-229. El tiempo entre visitas tuvo como media 28,0 días (24,5), P_{25} 14- P_{75} 32, rango 1 a 90 días. El tiempo total de seguimiento tuvo como media 21,7 meses (28,9), P_{25} 3,4- P_{75} 27,4, rango 0 a 173 meses. En la categoría 6 meses o menos hubo 1.368 (49,7%) pacientes, 7 a 24 meses 829 (30,1%) y mayor a 24 meses 558 (20,3%) pacientes.

En los pacientes con INR 2,5 a 3,5 (98; 3,5%) la edad media fue de 52,2 (14,9) años, P_{25} 42,0- P_{75} 62,2, y el 60,2% de ellos registraron un INR promedio en este rango. En los pacientes con INR entre 2,0 a 3,0 (2.675; 96,5%) la edad media fue de 69,7 (16,6) años, P_{25} 59,0- P_{75} 82,0, y el 68,7% de los pacientes tuvieron un INR promedio dentro de esos valores. La edad media difirió estadísticamente ($p < 0,001$). La [figura 2](#) muestra la distribución del TTR clasificado en 10 grupos según el INR.

Se aplicó un modelo de regresión logística para evaluar las variables asociadas con TTR < 65%.

TTR < 65% se registró en el 42,3% (IC 95%; 41,0-44,2) pacientes y en el 37,5% (IC 95%; 37,1-37,9) del tiempo global de seguimiento. La [tabla 1](#) presenta la distribución de las variables según TTR < 65% y la [tabla 2](#) muestra la evaluación de las variables asociadas al TTR < 65% mediante el modelo de regresión logística.

El 60,3% (IC 95%; 58,4-62,1) presentaron complicaciones, y de estos, 759 (45,5%) tuvieron TTR < 65%. Entre los que no presentaron complicaciones ($n = 1.101$), 399 (36,2%) tuvieron TTR < 65% (RP: 1,18; IC 95%; 1,07-1,29). De los pacientes con una sola complicación (88,5%), el 91,3% fueron sangrado menor; en quienes tuvieron la presencia de dos tipos de complicaciones (10,6%), el 40,7% fueron sangrado mayor. Las tres complicaciones presentaron el 0,9% de pacientes, y la más frecuente fue trombosis. El grupo de una complicación tuvo la edad promedio (70 años) inferior al grupo con dos complicaciones (76 años) ($p = 0,001$) y tres (76 años). No se encontraron diferencias por sexo. Cuatro pacientes fallecieron durante el seguimiento por causas externas a las complicaciones de la anticoagulación. De las 64.561 visitas, en el 3,4% se registraron sangrados, de los cuales el 96,3% fueron sangrados menores. La trombosis se registró en 0,2% consultas. Sangrado menor, mayor y trombosis se presentaron, en promedio, en 2,1, 0,1 y 0,1 episodios, respectivamente.

La PTIRc fue de 6,84 (IC 95%; 6,56-7,15) complicaciones por cada cien personas/mes de seguimiento. La [tabla 3](#) muestra la PTIRc estratificada por las variables de estudio, y en la [tabla 4](#) se muestran estas variables asociadas a la PTIRc mediante el modelo de regresión de Poisson.

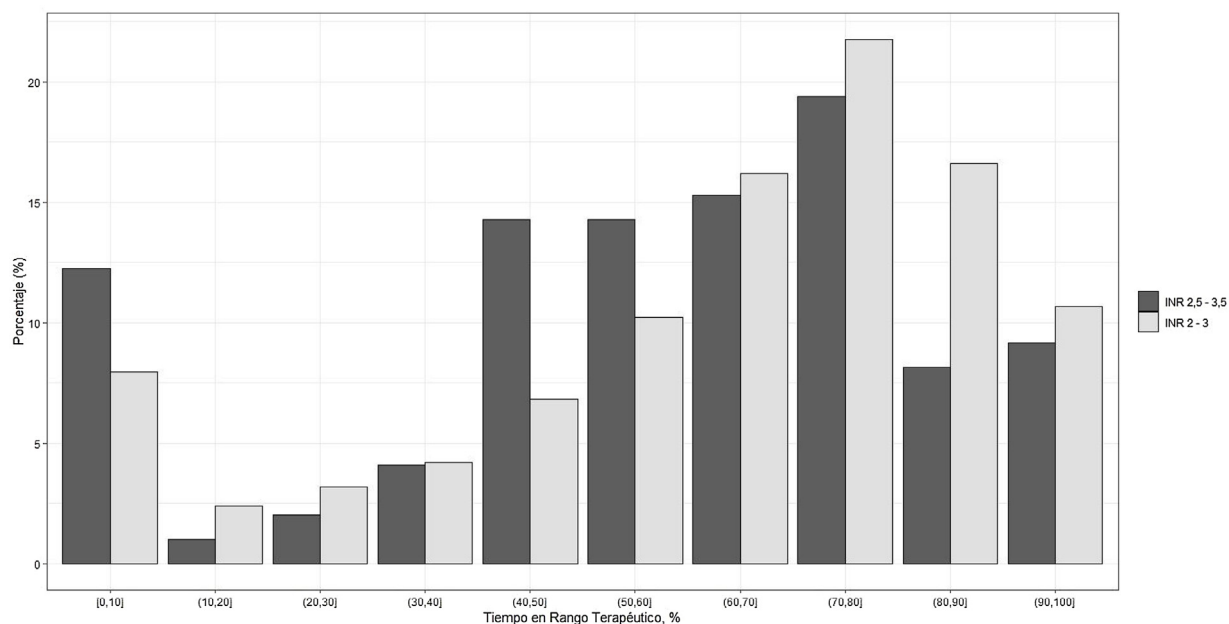


Figura 2 Distribución del TTR según el INR.

Tabla 1 Descripción de los factores sociodemográficos según TTR < 65%

Variable	n (%)	RP	IC 95%
Sexo (n = 2.770)			
Mujer	619 (43,11)	1,04	0,95-1,14
Hombre	553 (41,45)		
Analphabetismo funcional (n = 2.770)			
Sí	297 (42,65)	1,01	0,92-1,12
No	875 (42,19)		
Situación ocupacional al ingreso de la cohorte (n = 2.770)			
Desempleado	483 (40,38)	1,11	1,01-1,23
Jubilado / Discapacidad	298 (42,33)	1,06	0,95-1,19
Empleado	391 (44,94)		
Tiempo de seguimiento en meses (n = 2.755)			
6 o menos	669 (48,90)		
7-24	354 (42,70)	0,87	0,79-0,96
25 o más	144 (25,81)	0,53	0,45-0,61
INR (n = 2.770)			
2,5-3,5	55 (56,12)	1,34	1,12-1,61
2,0-3,0	1117 (41,80)		

RP: razón de prevalencia.

Discusión

En este estudio retrospectivo encontramos que cuatro de cada diez pacientes anticoagulados con warfarina presentaron un TTR < 65%, valor recomendado por el *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido. Otro criterio de referencia proviene de la *Asia Pacific Heart Rythm Society*, que recomienda un TTR mínimo del 60%^{1,2}. Las últimas recomendaciones preventivas cardiovasculares aconsejan el uso de warfarina¹¹.

Si bien la mayoría de las publicaciones para analizar el TTR y la PTIRc consideran solo una o un grupo específico de patologías, este estudio incluyó diagnósticos para los dos grupos de INR y encontró diferencias interesantes. El porcentaje encontrado de TTR < 65% es uno de los más bajos reportados. Un estudio realizado en 57.669 pacientes con fibrilación auricular no valvular en Canadá encontró un 59,0% con TTR < 65%¹², y en otro estudio realizado en 127.385 pacientes con fibrilación auricular en un hospital de Estados Unidos el 65% de pacientes tuvieron un TTR < 65%¹³.

Tabla 2 Factores asociados a TTR < 65% evaluados mediante regresión logística binaria

	OR cruda	IC 95%	OR ajustada	IC 95%
Mujer	1,07	0,92-1,24	1,10	0,93-1,30
Analfabetismo funcional	1,02	0,86-1,21	1,28	1,05-1,56
Desempleado	1,20	1,01-1,44	1,07	0,86-1,34
Jubilado / Discapacidad	1,11	0,91-1,36	1,20	0,98-1,48
7-24 meses	0,78	0,65-0,93	0,79	0,66-0,94
25 meses o más	0,36	0,29-0,45	0,37	0,29-0,46
INR 2,5-3,5	1,78	1,19-2,67	1,89	1,23-2,90
Edad			0,992	0,986-0,997

Categorías de referencia: sexo masculino, no analfabetismo funcional, empleado, seguimiento de 6 meses o menos, INR 2,0-3,0.

Tabla 3 Tasa de incidencia de complicaciones (PTIRc) por cada cien personas/mes de seguimiento estratificado por las variables de estudio

	PTIRc (por cada cien personas/mes de seguimiento)
TTR	
< 65%	6,83
> 65%	6,74
INR	
2,5-3,5	8,41
2,0-3,0	6,66
Sexo	
Masculino	4,84
Femenino	8,54
Analfabetismo funcional	
Sí	7,22
No	6,56
Situación ocupacional al iniciar el estudio	
Empleados	6,24
Desempleados	7,27
Jubilados / Discapacitados	6,36
Tiempo de seguimiento (meses)	
6 o menos	12,02
7-24	6,39
25 o más	6,21

En un estudio realizado en clínicas privadas de Brasil, Silva et al.¹⁴ reportaron que el 69% de los pacientes tuvieron un TTR < 65%.

El 96,5% de los pacientes tuvieron indicación de INR entre 2,0-3,0; es decir, tuvieron patologías como fibrilación y aleteo auricular, flebitis y tromboflebitis, embolia arterial y trombosis, miocardiopatía dilatada o hipertensión pulmonar secundaria, entre otras. El grupo INR 2,5-3,5 fue el que menos pacientes registró (98 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas), y este fue el que presentó más bajo el TTR y una mayor PTIRc. Si bien estos pacientes fueron, en promedio, más jóvenes si se los comparada con el grupo INR 2,0-3,0, en el análisis multivariado del TTR y en el modelo de PTIRc el INR fue independiente de la edad.

Estudios en países del África subsahariana han mostrado un TTR subóptimo¹⁵. En un estudio realizado en Malasia, en 103 pacientes con válvulas cardíacas mecánicas en tratamiento a largo plazo con warfarina, con una edad promedio de 52 años (en nuestro estudio también fue 52), a pesar de que la mayoría de los pacientes tuvieron un TTR < 60%, hubo una baja incidencia de hemorragias y de accidentes cerebrovasculares y no se encontraron factores asociados con el control del INR¹⁶.

La warfarina ha sido el fármaco de elección para la implantación de válvulas mecánicas; sin embargo, el uso exitoso después de la implantación de válvulas bioprotésicas o reparación de la válvula mitral ha sido limitado¹⁷.

Un estudio en pacientes con cardiopatía reumática hospitalizados en el África subsahariana encontró que la mayoría fueron jóvenes y socialmente desfavorecidos, y estos factores influyeron en la severidad de la enfermedad. Si bien este estudio no analizó la anticoagulación, mostró que la pobreza determina peores condiciones en la enfermedad valvular por fiebre reumática¹⁸.

En un estudio multicéntrico en Italia se encontró que las tasas de eventos trombóticos fueron significativamente mayores en los pacientes con intención de permanecer en rangos terapéuticos > INR 2,0-3,0, pero el riesgo tromboembólico no se asoció con el TTR bajo¹⁹.

Otro factor que mostró asociación significativa al TTR < 65% fue el analfabetismo funcional, y a medida que aumentó el tiempo de seguimiento disminuyó el efecto de esta variable. Proponemos que el paciente que comienza como analfabeto funcional y que continúa en el protocolo de anticoagulación adquiere el conocimiento necesario para cumplir con el protocolo.

Un estudio en pacientes en Brasil que incluyó solo pacientes con fibrilación auricular encontró asociación del analfabetismo con el mal control de la anticoagulación y el efecto positivo que puede tener una buena educación en mantener un TTR > 65%²⁰. También un estudio estadounidense encontró que el analfabetismo es un factor de riesgo independiente para un mal control de anticoagulación, debido a que los pacientes tienen mayor probabilidad de entender mal las dosis de warfarina y la monitorización de la medicación^{21,22}.

Respecto a la edad de los pacientes y una posible asociación con un TTR < 65%, se encontró que mientras mayor es la edad del paciente, mayor es la probabilidad de un mejor control del tiempo de anticoagulación. Este resultado coincide con el obtenido por Oramasionwu et al.²² en un estudio

Tabla 4 Factores asociados a la tasa de aparición de complicaciones mediante modelo de regresión de Poisson

	RR crudo	IC 95%	RR ajustado	IC 95%
Mujer	1,75	1,64-1,92	1,79	1,64-1,96
Analfabetismo funcional	1,10	1,02-1,20	1,12	1,03-1,23
Empleados	0,98	0,88-1,10	1,00	0,90-1,13
Desempleados	1,15	1,04-1,26	0,92	0,83-1,01
Seguimiento 6 meses o menos	1,94	1,74-2,16	1,99	1,77-2,23
Seguimiento 7-24 meses	1,05	0,96-1,15	1,07	0,98-1,17
INR 2,5-3,5	1,26	1,09-1,46	1,21	1,04-1,42
TTR < 65%	1,02	0,94-1,11	1,11	1,02-1,22
Edad	0,996	0,993-0,998	0,997	0,995-1,000

RR: riesgo relativo.

Categorías de referencia: sexo masculino, no analfabetismo funcional, jubilados / discapacitados, seguimiento 25 meses o más, INR 2,0-3,0, TTR > 65%.

realizado en Carolina del Norte. Una de las posibles explicaciones es que los pacientes jóvenes tienen menor adherencia al tratamiento por llevar un estilo de vida más activo.

Las principales limitaciones de este estudio son que se desconoce el motivo por el que las personas abandonaron el tratamiento anticoagulante, así como si presentaron complicaciones una vez abandonado el estudio, y que la medición del INR por otros métodos podría modificar los resultados.

En resumen, este trabajo ha sido uno de los primeros en América Latina que ha analizado parámetros sociodemográficos para explorar las diferencias de la PTIRc y de la proporción de personas y visitas con el TTR < 65% en una cohorte retrospectiva. A medida que aumentó el tiempo de seguimiento el control fue mejor y la velocidad de aparición de complicaciones disminuyó; sin embargo, las condiciones que mostraron menor TTR y mayor velocidad en la aparición de complicaciones requieren una profunda revisión del seguimiento, de manera especial en pacientes con analfabetismo funcional.

Lo conocido sobre el tema

- El tiempo en rango terapéutico (TTR) es la expresión del tiempo en que el paciente anticoagulado se mantiene con menor riesgo de padecer complicaciones. Se emplea para analizar el cumplimiento del protocolo terapéutico con anticoagulantes orales, en este caso warfarina.
- Warfarina tiene la desventaja de un estrecho margen terapéutico, con extremos que exponen al paciente a complicaciones tromboticas y hemorrágicas.
- Conocer las características de los pacientes anticoagulados con warfarina, considerando el tipo de INR, el TTR y la tasa de complicaciones, tiene beneficio en atención primaria y aporta a los programas de pacientes crónicos y atención domiciliaria.

Qué aporta este estudio

- En el grupo estudiado se encontró un cumplimiento del protocolo terapéutico con warfarina mayor al reportado por la literatura indexada y la tasa de complicaciones fue baja.
- El grupo de bajo cumplimiento del protocolo estuvo caracterizado por las personas con analfabetismo funcional e INR 2,5-3,5 (pacientes con válvulas cardíacas mecánicas).
- La mayor tasa de complicaciones se encontró en los dos factores mencionados junto al sexo femenino, tener el menor tiempo de seguimiento y un bajo TTR (< 65%).

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue sometido y aprobado por el Comité de Ética de Ascardio. Los autores indican que disponen del consentimiento informado de los participantes y confirman que el estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki revisada en 2008.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Marinela Falcone, y Elizabeth Infante tienen relación financiera con Ascardio. El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Burnier M, Fricker AF, Hayoz D, Nussberger J, Brunner HR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of

- YM087, a combined V1/V2 vasopressin receptor antagonist in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999;55:633–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s002280050685>.
2. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, Kaatz S, Anticoagulation S. Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13:1154–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.13124>.
 3. Sterne JA, Bodalia PN, Bryden PA, Davies PA, López-López JA, Okoli GN, et al. Oral anticoagulants for primary prevention, treatment and secondary prevention of venous thromboembolic disease, and for prevention of stroke in atrial fibrillation: systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2017;21:1–386, <http://dx.doi.org/10.3310/hta21090>.
 4. Zhou Y, Ma J, Zhu W. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation across BMI categories: A systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;20:51–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-019-00362-4>.
 5. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2008;133:160S–98S, <http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0670>.
 6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2014;383:955–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
 7. Gateman D, Trojnar ME, Agarwal G. Time in therapeutic range. *Can Fam Physician.* 2017;63:e425–31.
 8. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, Flaker G, Commerford P, Franzosi MG, et al. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation.* 2008;118:2029–37, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>.
 9. Han SY, Palmeri ST, Broderick SH, Hasselblad V, Rendall D, Stevens S, et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *J Electrocardiol.* 2013;46:45–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.08.011>.
 10. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236–9.
 11. Orozco-Beltrán D, Cuixart CB, Sánchez JJA, Bane-gas JRB, Cebrián-Cuenca AM, Guillen VFG, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Actualización PAPPs* 2020. *Aten Primaria.* 2020;52:5–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2020.08.002>.
 12. McAlister FA, Wiebe N, Hemmelgarn BR. Time in therapeutic range and stability over time for warfarin users in clinical practice: A retrospective cohort study using linked routinely collected health data in Alberta, Canada. *BMJ Open.* 2018;8:e016980, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016980>.
 13. Liu S, Li X, Shi Q, Hamilton M, Friend K, Zhao Y, et al. Outcomes associated with warfarin time in the therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:415–21, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1384370>.
 14. Silva PGMB, Szejder H, Vasconcellos R, Charles GM, Mendonca-Filho HTF, Mardekian J, et al. Anticoagulation therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation in a private setting in Brazil: A real-world study. *Arq Bras Cardiol.* 2020;114:457–66, <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20180076>.
 15. Semakula JR, Mouton JP, Jorgensen A, Hutchinson C, Allie S, Semakula L, et al. A cross-sectional evaluation of five warfarin anticoagulation services in Uganda and South Africa. *PLoS One.* 2020;15:e0227458, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0227458>.
 16. Tan CSY, Fong AYY, Jong YH, Ong TK. INR control of patients with mechanical heart valve on long-term warfarin therapy. *Glob Heart.* 2018;13:241–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghheart.2018.08.003>.
 17. Russell EA, Walsh WF, Costello B, McLellan AJ, Brown A, Reid CM, et al. Medical management of rheumatic heart disease: A systematic review of the evidence. *Cardiol Rev.* 2018;26:187–95, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000185>.
 18. Kingué S, Ba SA, Balde D, Diarra MB, Anzouan-Kacou J-B, Anisubia B, et al. The VALVAFRIC study: A registry of rheumatic heart disease in Western and Central Africa. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109:321–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.12.004>.
 19. Poli D, Antonucci E, Pengo V, Migliaccio L, Testa S, Lodigiani C, et al. Mechanical prosthetic heart valves: Quality of anticoagulation and thromboembolic risk. The observational multicenter PLECTRUM study. *Int J Cardiol.* 2018;267:68–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.042>.
 20. Da Costa JM, Marcolino MS, Torres HC, de Resende RE, de Souza RP, Barbosa HC, et al. Protocol of a clinical trial study involving educational intervention in patients treated with warfarin. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e15829, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015829>.
 21. Wolf MS, Wilson EA, Rapp DN, Waite KR, Bocchini MV, Davis TC, et al. Literacy and learning in health care. *Pediatrics.* 2009;124:S275–81, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2009-1162C>.
 22. Oramasionwu CU, Bailey SC, Duffey KE, Shilliday BB, Brown LC, Denslow SA, et al. The association of health literacy with time in therapeutic range for patients on warfarin therapy. *J Health Commun.* 2014;19:19–28, <http://dx.doi.org/10.1080/10810730.2014.934934>.