

# 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)



ARTÍCULO ORIGINAL

Assessment in Argentina of the Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation patients anticoagulated with vitamin K antagonists. The TERRA registry.

Tajer CD<sup>1</sup>, Ceresetto JM<sup>2</sup>, Bottaro F<sup>3</sup>, Martí A<sup>4</sup>, Casey M<sup>5</sup>, en representación de los investigadores del Registro TERRA.

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, Hospital El Cruce, Florencio Varela.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital Británico, CABA.

<sup>3</sup>Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico, CABA.

<sup>4</sup>Servicio de Hematología, Hospital El Cruce, Florencio Varela.

<sup>5</sup>Servicio de Hematología, FLENI, CABA.

Premio al Mejor Trabajo Científico en el Área Clínica, Congreso CAHT 2014  
Publicado en Clin Appl Thromb Hemostasis.2016 (Jan 5). PMID: 26739542.  
(ESTA PUBLICACIÓN EN ESPAÑOL POSEE NUEVA INFORMACIÓN  
CON RESPECTO AL TRABAJO ORIGINAL)

ctajer@gmail.com - jceresetto@intramed.net - febottaro@hotmail.com  
aleale752002@yahoo.com.ar - caseylondon@hotmail.com

Fecha de recepción: 29/02/2016

Fecha de aprobación: 01/04/2016

HEMATOLOGÍA  
Volumen 20 n° 1: 9-26  
Enero - Abril 2016

**Palabras clave:** Tiempo en rango terapéutico, Calidad de anticoagulación, Registro en Argentina.

**Keywords:** Time in therapeutic range, Quality of anticoagulation, Registry in Argentina

## Resumen

En pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV), los antagonistas de vitamina K (AVK) están indicados cuando presentan factores de riesgo embólico. Sin embargo estos anticoagulantes tienen un efecto impredecible, por lo que se requiere un monitoreo permanente con controles de anticoagulación, para mantener un RIN entre 2 y 3. La calidad del control de anticoagulación con AVK puede ser evaluada mediante el porcentaje de tiempo que el paciente permanece en rango terapéutico (TER). En la FA se ha relacionado un TER malo con mayores eventos trombóticos, mayor sangrado y mayor mortalidad, por lo que debiera ser prioritario mantener este valor en niveles adecuados. En nuestro país, no hay datos disponibles sobre la calidad de la anticoagulación en pacientes con FA. El objetivo primario de nuestro estudio fue testear el nivel de anticoagulación efectiva en un estudio multicéntrico en Argentina, que incluyó pacientes con FA no valvular tratados con AVK. El estudio TERRA es un estudio observacional que involucró 14 clínicas de anticoagulación que reclutaron los primeros 100 pacientes con FANV 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 de la cartilla de control, y se

calculó el TER utilizando el método de Rosendaal. Los primeros 3 meses de inicio de AVK fueron excluidos del análisis. Un total de 1190 pacientes con FANV fueron incluidos. El promedio de edad fue  $74,9 \pm 9,9$  años y 52,5% fueron hombres. La media de TER fue  $66,6\% \pm 19,4\%$  (mediana 67,5%, IQI 54-80). Durante el 55% del tiempo que estuvieron fuera de rango, el RIN fue mayor a 3. La variabilidad interinstitucional fue marcada, con un rango de  $57,7 \pm 17\%$  a  $87,7 \pm 17$ ,  $p < 0,001$ . Uno cada cinco pacientes presentó TER subóptimo de 50% y más de un tercio TER  $< 60\%$ . Conclusión: La media de TER en pacientes con FA tratados con AVK en este estudio multicéntrico de especialistas en hemostasia fue alta, con valores similares a los vistos en ensayos clínicos internacionales, aunque con marcada variación entre las diferentes instituciones. Aún con este nivel de excelencia en el manejo de AVK, un tercio de los pacientes muestran un TER por debajo de 60%. En estos pacientes deberíamos considerar alguna corrección en el monitoreo, mediante controles más frecuentes, o tal vez, si la adherencia es adecuada, contemplar terapéuticas alternativas a AVK. La incorporación del TER a la práctica clínica puede ayudar a mejorar los resultados de la anticoagulación oral con AVK en pacientes con FA.

## Abstract

Assessment of the time in therapeutic range in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonists by specialists in Haemostasis in Argentina. The TERRA registry.

Vitamin K antagonists (VKA) should be monitored by the time in therapeutic range (TTR) which evaluates the percent of time that a patient remains in the targeted INR. In non valvular atrial fibrillation (NVAF) a low TTR ( $< 60\%$ ) has been associated with increasing risk of stroke, bleeding and death. Although some Latin America registries showed a low TTR (44%) in the region, there is no data available about the quality of anticoagulation in our country. Objective: To assess the TTR in a multicenter network of patients with NVAF treated with VKA in Argentina. The TERRA trial is a multicenter, observational study involving 14 anticoagulation clinics.

Both private and public institutions recruited prospectively the first 100 consecutive patients with NVAF treated with VKA for at least one year. The INR was retrieved from controls and TTR calculated (Rosendaal method). The first 3 months of treatment with VKA were excluded from the analysis. Results: 1190 patients were included in the analysis. Mean age was  $75 \pm 9.9$  years, 52% were male. Mean TTR was  $66.6 \pm 19.4\%$  (median 67.5%, IQI 54-80). Inter institution variability was marked, range  $58 \pm 17\%$  to  $88 \pm 17\%$ ,  $p < 0.001$ . In all, 34% of the patients had a TTR  $< 60\%$  and 20% a TTR  $< 50\%$ . Age  $> 80$  years, female sex and use of acenocumarol did not correlate with a low TTR. If the targeted INR would have been between 1.9 and 3.1, median TTR would have been 74.5%. Conclusions: 1) Mean TTR in patients with AF treated with VKA in this multicenter

network of Argentinean Haemostasis specialists was high and similar to some recent international therapeutic clinical trials (55-65%), indicating that high-quality anticoagulation with VKAs is possible in Latin America. 2) Even with this level of excel-

lence one third of patients exhibited a TTR below 60% and might be candidates for an alternative management. 3) The addition of TTR to clinical practice may help to improve the results of oral anticoagulation in patients with AF.

## Introducción

La anticoagulación oral de pacientes con fibrilación auricular no valvular y factores de riesgo tromboembólico es una indicación clásica de los AVK como la warfarina o el acenocumarol, con fundamentos sólidos en ensayos clínicos que demostraron una reducción del 64% de la incidencia de embolias y 26 % de la mortalidad.<sup>(1)</sup>

Sin embargo estos anticoagulantes AVK tienen un efecto impredecible, por lo que se requiere un monitoreo permanente, con controles mensuales de anticoagulación y cambios frecuentes de dosis, para mantener un RIN entre 2 y 3.

El beneficio de los AVK en pacientes con FA para reducir el riesgo de ACV y la mortalidad depende del tiempo en el que el paciente permanece en el rango terapéutico adecuado (tiempo en rango terapéutico o TER), es decir manteniendo un nivel de anticoagulación con un RIN entre 2 y 3. Valores de TER < 60%, en diferentes ensayos clínicos, duplica el riesgo de sangrado, ACV y muerte y reduce la eficacia de los AVK a niveles equiparables al de los antiagregantes como la combinación de aspirina y clopidogrel.<sup>(1,8-9)</sup>

Para la evaluación de la calidad del control de la anticoagulación se han propuesto diferentes medidas, como el porcentaje de RIN en rango, el RIN promedio y el tiempo en rango terapéutico ajustado según el tiempo transcurrido entre controles propuesto por Rosendaal.<sup>(6)</sup> Los resultados que se obtienen mediante estos métodos son diferentes, obviamente relacionados entre sí pero cuantitativamente dispares.<sup>(7)</sup> El método de interpolación lineal de Rosendaal es considerado como el método patrón para evaluar el TER. Asume que el RIN cambia en forma lineal entre 2 registros y permite estimar el porcentaje del tiempo en que el paciente está expuesto a un evento. El TER se calcula sobre la base del RIN obtenido en las muestras de sangre periódicas de los pacientes a

través del método de interpolación lineal de Rosendaal.<sup>(6)</sup> Este método, al ajustar el tiempo transcurrido entre los controles, permite estimar el valor diario de RIN, y de esa manera el número de días en los que el paciente está expuesto a un evento trombótico como hemorrágico, cuando el RIN está por debajo o por encima de 2 ó 3, respectivamente.

En los ensayos clínicos clásicos que establecieron los beneficios de la anticoagulación oral con warfarina en la fibrilación auricular, el TER obtenido fue en promedio 64%, y en los ensayos recientes, cuando se los comparó con los NOACs, su rango osciló entre 55 y 64%.<sup>(1-3,10-13)</sup> El acenocumarol es el antagonista de la vitamina K más utilizado para anticoagulación en Argentina, así como en otros países<sup>(14)</sup>. El nivel de anticoagulación se evalúa de la misma manera que con la warfarina.

En la Argentina existen algunos datos de instituciones individuales sobre los niveles de TER en la población tratada con acenocumarol, pero no un registro multicéntrico y sistemático que permita establecer la homogeneidad en los resultados de la calidad de la anticoagulación. Asimismo, el cálculo de TER no es parte de la práctica habitual en la mayoría de los centros de hemostasia, en parte limitados por el acceso al software adecuado. De esta manera en muchos pacientes la adecuada calidad de la anticoagulación no se toma en cuenta para la corrección de los controles o para la selección del mejor tratamiento anticoagulante.

En los últimos años se han desarrollado un grupo de agentes anticoagulantes orales directos, comúnmente mencionados como nuevos anticoagulantes orales (NOACs) o anticoagulantes orales NO dependientes de la vitamina K. Los resultados en los estudios en FA han sido no inferiores respecto a los clásicos AVK en términos de reducción de mortalidad, eventos embólicos y de sangrado. Incluso en algunos de

los estudios se observaron por primera vez, mejores resultados.<sup>(2,3,4,5)</sup> Las recomendaciones actuales sobre manejo de anticoagulación en FA coinciden en que los NOACs deberían considerarse en pacientes que no desean efectuar controles regulares de los niveles de RIN, o en aquellos en los que el control de la anticoagulación no logra niveles estables y adecuados.

El objetivo primario de nuestro estudio es conocer los niveles de anticoagulación efectiva (TER) en pacientes con fibrilación auricular no valvular tratados con anticoagulación oral con acenocumarol o warfarina en una red multicéntrica en Argentina. El TER se calculó a través de una planilla electrónica sencilla adaptable a la práctica cotidiana de los laboratorios de hemostasia utilizando el método de Rosendaal.

### Material y métodos

Para cumplir con el objetivo de conocer de los niveles de TER en pacientes tratados crónicamente con dicumarínicos en Argentina se diseñó un estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, de corte transversal (Registro TERRA).

Se convocaron instituciones con departamento de Hemostasia a cargo de programas de anticoagulación o clínicas de anticoagulación en hospitales públicos y privados de la Argentina (**Tabla 1**). Para evitar el sesgo de selección se propuso a cada institución incluir prospectivamente, los primeros 100

pacientes que acudieran a la consulta en forma consecutiva, bajo tratamiento con antagonistas de vitamina K y diagnóstico de fibrilación auricular no valvular. Se registró en la cartilla de control del paciente los registros de RIN de los 12 meses previos a la incorporación al estudio.

Estos pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- 1) anticoagulación oral durante más de un año de duración,
- 2) no menos de 8 controles en el año,
- 3) edad mayor de 21 años,
- 4) fibrilación auricular no asociada a valvulopatía reumática o a reemplazo valvular mecánico.

Se excluirían del análisis los tres primeros meses de indicación de anticoagulación de novo, debido a la conocida inestabilidad de los valores en ese período inicial del tratamiento.

Para evitar la selección de los pacientes “más estables” se efectuó, en forma simultánea, un registro prospectivo (log-book) en cada institución participante sobre los primeros 200 casos de pacientes anticoagulados en forma consecutiva, registrando los motivos de anticoagulación. En caso de tratarse de fibrilación auricular, debía señalarse si el paciente sería incluido y en caso de no hacerlo, cuál era el motivo de exclusión. Esto aseguraba que todos los pacientes evaluados por el centro con FA que reunían los criterios de inclusión ingresaran al registro

INSTITUCIONES PÚBLICAS (n=7)	INSTITUCIONES PRIVADAS (n=7)
Academia Nacional de Medicina (CABA)	Centro de Hematología Pavlovsky (CABA)
Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich (CABA)	Hospital Británico de Buenos Aires (CABA)
Hospital Durand (CABA)	Hospital Italiano de Buenos Aires (CABA)
Hospital Nacional de Clínicas (CABA)	CEMIC (CABA)
Complejo Médico Churruca Visca (CABA)	Instituto FLENI (CABA)
Hospital El Cruce “Néstor Kirchner”, Florencio Varela	Sanatorio Los Arroyos, Rosario
Hospital Interzonal San Juan de Dios, La Plata	Clínica Monte Grande

TERRA.

### Recolección de la información y fuentes de los datos.

Para la recolección de los valores de anticoagulación se utilizó un registro electrónico especial, que incluye un calculador automático de los niveles de TER usando la fórmula de Rosendaal, diseñado es-

pecialmente para este estudio por uno de los autores (CT). Este calculador fue validado con otros calculadores, con 100% de concordancia en 100 pacientes testeados. Cuando el paciente concurría a la consulta de monitoreo se obtenía de su ficha personal de registro de anticoagulación oral el tipo de AVK

(acenocumarol o warfarina), la fecha del control, los valores de RIN, y la dosis de AVK de las consultas realizadas en los últimos 12 meses.

### **Conducción del estudio y aspectos éticos.**

El estudio fue desarrollado de acuerdo a las políticas de privacidad de la información establecida por regulaciones locales nacionales e internacionales, y las normas de Buenas Prácticas Epidemiológicas. La confidencialidad de los registros fue protegida. El protocolo final fue aprobado por un Comité de Ética independiente del estudio y por los respectivos Comités de Docencia e Investigación y de Ética de cada centro de acuerdo a las normativas nacionales. Algunos comités solicitaron firma de consentimiento informado autorizando la disposición de los datos y otros no lo hicieron, y se siguió para cada institución lo dictaminado por su Comité de Ética.

### **Datos demográficos y otros parámetros registrados**

Se solicitó indicar cuál era el motivo de la anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular: fibrilación auricular y prevención primaria o prevención secundaria luego de una embolia arterial. Se registraron también los datos del sexo, edad, y complicaciones embólicas o hemorrágicas ocurridas durante el último año en forma retrospectiva.

### **Plan de análisis estadístico**

#### **Evaluación de las variables del estudio**

Los datos cuantitativos fueron expresados como media y desvío estándar si su distribución era gaussiana, o como mediana e intervalo intercuartiles si no lo era. La variable de interés fue el nivel de RIN en cada visita y el TER calculado para cada paciente. Se exploró la correlación de los niveles de TER con edad, sexo, instituciones individuales y otras covariables disponibles con la prueba de T de Student, y el análisis de la varianza de una vía para datos paramétricos o no paramétricos según correspondiera. Se analizó la correlación y concordancia entre el TER y el porcentaje de visitas en rango terapéutico (número de visitas con RIN entre 2 y 3 sobre el número total de visitas), a través del método de correlación de Pearson y regresión lineal. Se comparó los niveles de TER de acuerdo al género y entre instituciones con métodos no paramétricos (Wilcoxon rank-sum test y análisis de varianza de una vía de Kruskal-Wallis).

Como ejercicio conceptual se reiteró el análisis del tiempo en rango modificando el rango deseable a un intervalo de valores de RIN entre 1,9 y 3,1 en lugar de RIN 2-3.

### **Poder y tamaño de la muestra**

Se estimó un valor de TER esperable de 64% y se planteó como deseable un intervalo de confianza  $99\% \pm 4\%$  entre 60 y 68 %.

Tamaño de la muestra: el número de pacientes para alcanzar un IC del 99% con un TER entre 60 y 68 % fue calculado en 1009 por lo que se solicitó a cada una de las 14 instituciones participantes del estudio que ingresen al registro los primeros 100 pacientes que reunieran los criterios de inclusión del protocolo.

### **Resultados**

#### **Representatividad de la muestra: pacientes anticoagulados por cualquier causa, prevalencia de FA y selección de pacientes para el registro TERRA.**

De las 14 instituciones participantes, 11 completaron el log-book e informaron los primeros 200 pacientes que consultaron para control del RIN por cualquier causa. Se recolectaron datos de 2605 pacientes que estaban recibiendo AVK (Tabla 1); 50,2% de las visitas de monitoreo de anticoagulación fueron debidas a FA, en total 1307 pacientes. Entre ellos 798 pacientes (61%) fueron incluidos en el registro TERRA y 503 fueron excluidos. La causa más frecuente de exclusión fue el comienzo reciente de la anticoagulación en el último año (menos de 12 meses de tratamiento) en 311 pacientes. La segunda causa más frecuente de exclusión fue la presencia de enfermedad o prótesis valvular junto con la arritmia, en 88 pacientes.

Otros 476 pacientes con FA fueron incluidos en el registro TERRA, incorporados por las otras tres instituciones o por las mismas 11 luego de haber completado el log-book. De esta manera 1274 pacientes (798 + 476) fueron incluidos inicialmente en el registro TERRA. El Comité organizador excluyó a 84 pacientes de este grupo porque no contaban con el mínimo de 8 visitas durante el año. Los restantes 1190 pacientes constituyen la población del estudio que fue analizada.



**Tabla 1.** Motivos de anticoagulación en consultorios de hemostasia y selección de pacientes para el registro.

Pacientes con AVK en 11 centros (log-book)	n: 2605 (%)
<b>NO FA</b>	<b>1298 (49.8%)</b>
Trombosis venosa profunda o embolia pulmonar	450 (35%)
Prótesis valvular cardíaca	556 (42 %)
Trombosis en sitio inusual	55 (5 %)
Otras causas	237 (18%)
<b>Fibrilación Auricular</b>	<b>1307 (50.2%)</b>
<b>Log-book incluidos en registro TERRA</b>	<b>804 (61%)</b>
No incluidos en TERRA	503 (39%)
Razones de NO inclusión (% FA no incluidas)	
Comienzo reciente de anticoagulación	373 (74%)
Enfermedad valvular severa o prótesis valvular	88 (17.5 %)
Edad menor a 21 años	5 (1%)
Otras causas/ no especificada	37 (7.4%)
<b>Fibrilación Auricular registro TERRA en 14 centros</b>	
<b>n: 1274 pacientes</b>	
Excluidos por menos de 8 visitas/año	84 pacientes
<b>Total de pacientes FANV incluidos registro TERRA</b>	<b>n: 1190 pacientes</b>

**Datos demográficos y eventos adversos**

De los 1190 pacientes ingresados al registro con FANV y anticoagulados por al menos un año, cada centro aportó 91 pacientes en promedio (rango 46-139) que realizaron  $11 \pm 2$  controles. La edad promedio fue  $75 \pm 9$  años y el 52% era de sexo masculino. La mayoría de los pacientes fueron tratados con el AVK acenocumarol (1112 pacientes, 93,4%) en comparación con el uso de warfarina en solo 78 pacientes (6,6%).

En la Tabla 2 se resumen algunas características de-

demográficas de los pacientes incluidos y los motivos de anticoagulación.

Durante el año del registro, 7 pacientes tuvieron un accidente cerebrovascular (0,6%), 9 un accidente isquémico transitorio (0,8 %) y no se informaron embolias periféricas. Se reportó una hemorragia gastrointestinal en 7 pacientes (0,6%) y un caso de hemorragia intracerebral (0,1%). Sin embargo, debido al diseño retrospectivo del estudio, no se pudo establecer una relación entre el TER y las complicaciones reportadas.

**Tabla 2.** Variables demográficas y motivo de anticoagulación por FA. Pacientes incluidos en el registro TERRA

	<b>N (%)</b>	
Población del registro	1190	
Mujeres	565 (47,5%)	
Varones	625 (52,5%)	
	<b>Media <math>\pm</math> DS</b>	
Edad global	$74,9 \pm 9,9$	
Edad en mujeres	$75,7 \pm 11,5$	P < 0,01
Edad en varones	$73,5 \pm 10,9$	
<b>Motivos de ACO en FANV</b>		
Prevención primaria	804 (67,6%)	
Prevención secundaria post embolia	127 (10,6%)	
Sin especificar	259 (21,8%)	

**Niveles de TER (método de Rosendaal)**

La mediana de visitas con evaluación de RIN fue de 11, con un intervalo intercuartilo de 10 a 12.

La distribución de TER fue cercana a la distribución gaussiana, con una media y DS de  $66,6 \pm 19,4$  y la mediana de 67,5% (IIC 54-80). La diferencia interinstitucional en el TER fue estadísticamente significativa. Considerando el TER de toda la muestra, el 20% de los pacientes obtuvieron un TER < 50%.

Un 35% de los pacientes evaluados obtuvo un TER menor de 60% y un 55% de los pacientes un TER menor al 70%.

En la figura 1 se resumen los niveles de TER institucionales y en la tabla 3 los niveles de tiempo en rango terapéutico, porcentaje de tiempo por encima de 3 de RIN y porcentaje por debajo, el porcentaje global fuera de rango, y el porcentaje de visitas en rango terapéutico.

**Tabla 3.** Tiempo en rango terapéutico y porcentaje de visitas en rango.

	Media $\pm$ DS	Mediana	Intervalo IC
Tiempo en rango terapéutico (%)	$66,6 \pm 19,4$	67,45	54-80
Tiempo fuera de rango (%)	$33,4 \pm 19,3$	32,6	19,5-46
Tiempo con RIN menor de 2	$15,2 \pm 14,6$	11,6	4-22
Tiempo con RIN mayor de 3	$18,2 \pm 16$	15,7	4-28
Visitas en rango (%)	$60,2 \pm 19,9$	60	45-75
Tiempo en rango terapéutico por institución			P<0,001
A	$57,7 \pm 17,4\%$		
B	$59,6 \pm 17,1\%$		
C	$59,7 \pm 18,1\%$		
D	$60,2 \pm 19,82\%$		
E	$62,8 \pm 17,2\%$		
F	$62,9 \pm 17,2\%$		
G	$63,9 \pm 18,1\%$		
H	$64,2 \pm 18,9\%$		
I	$66,0 \pm 25,8\%$		
J	$70,1 \pm 14,7\%$		
K	$70,6 \pm 18,6\%$		
L	$72,5 \pm 14,7\%$		
M	$74,7 \pm 16,2\%$		
N	$87,7 \pm 17,5\%$		

El análisis del tiempo en el cual los pacientes estuvieron fuera de rango muestra un ligero predominio del tiempo por encima de 3 de RIN correspondiendo al 55% del tiempo fuera de rango contra 45% del tiempo por debajo de 2 de RIN. La mediana de TER en los 84 pacientes excluidos por el comité organizador fue 73,6% (IQI 51-93) sin diferencias significativas con los resultados del número final de pacientes del registro.

**Tiempo en rango y su relación con otras variables**

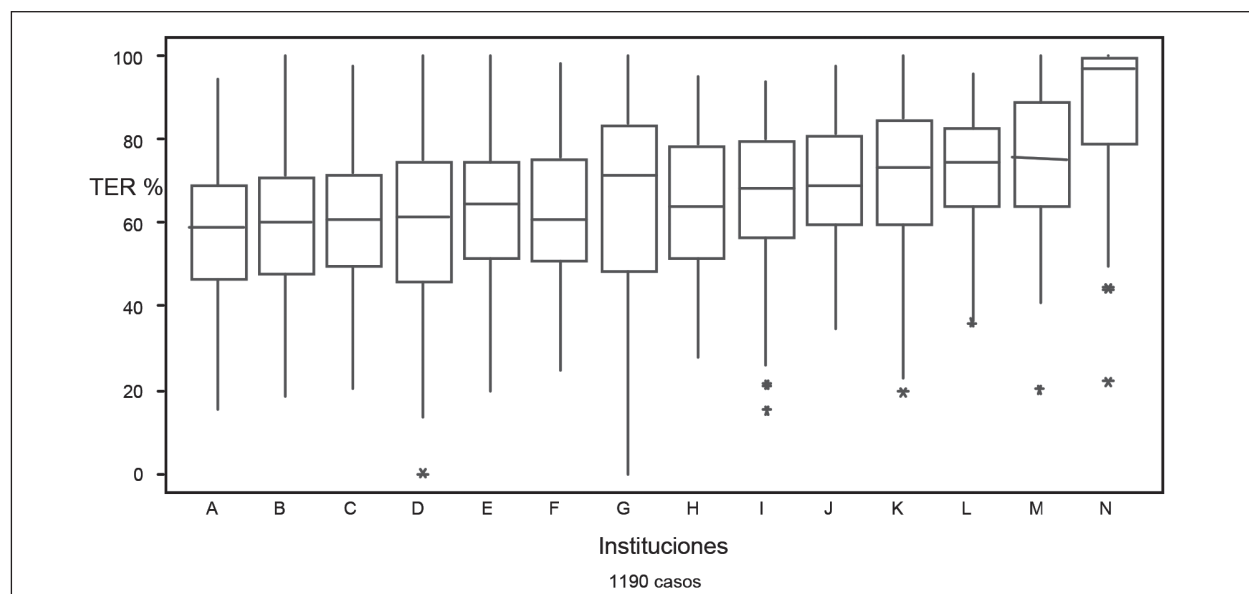
No se encontró relación entre el tiempo en rango y la edad aún cuando se analizó a la población más añosa. Los pacientes mayores de 80 años constituyeron el 36% de los pacientes anticoagulados (n:428) y su

TER  $67.25 \pm 20\%$  fue semejante al de los menores de 80 años ( $66.23 \pm 19\%$  p: NS). Tampoco hubo diferencias con la distribución de TER por sexo ( $66,45 \pm 19$  adecuado en mujeres y  $66,8 \pm 19$  en varones, p: NS) ni por el tipo de AVK utilizado (acenocumarol  $67\% \text{ TER} \pm 19$  versus warfarina  $64\% \pm 22$ , p: NS).

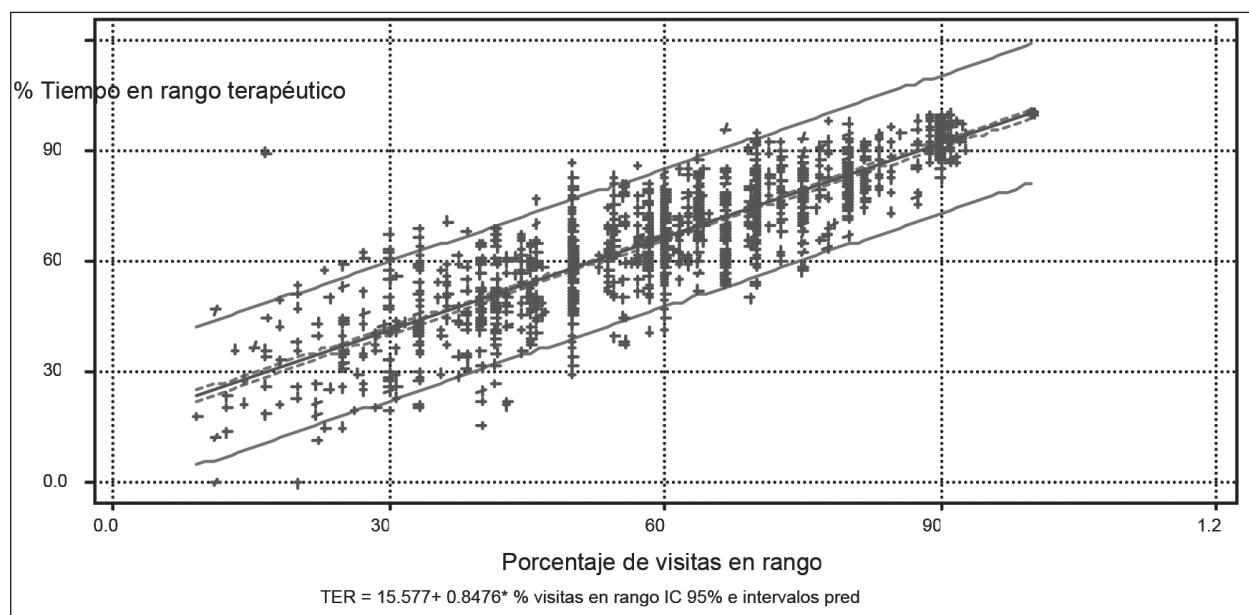
Si bien el TER medido por el método de interpolación lineal de Rosendaal es considerado como el método patrón (gold standard) para evaluar la calidad del tratamiento anticoagulante con AVK, existen otras modalidades más sencillas que se pueden utilizar para calcular el tiempo en rango terapéutico. De ellas la más frecuentemente utilizada es medir el porcentaje de visitas en rango entre 2 y 3 en los

controles habituales mensuales. Así, si un paciente tiene 7 de las últimas 10 medidas de RIN en el rango adecuado, tendrá un TER del 70%. Este sistema para evaluar la calidad de la anticoagulación es muy práctico y sencillo y no requiere de tecnología. El porcentaje de visitas en rango del estudio TERRA

fue de 60% y tuvo una elevada correlación con el tiempo en rango terapéutico medido por el método de Rosendaal (66,6%). El análisis de correlación y regresión informó un coeficiente R de 0,869,  $p < 0,001$ . En la **figura 2** se observa el ploteo de datos.



**Figura 1.** Gráfico de Box and Whisker Plot que muestra la mediana e intervalo intercuartilo de los niveles de TER en las 14 instituciones.



**Figura 2.** Predicción individual de TER de acuerdo a las visitas en rango

A pesar de la marcada correlación entre el porcentaje de visitas en rango y el TER medido por el método de Rosendaal, su capacidad para predecir en forma individual en cada paciente el TER fue muy

inadecuada. Esto puede inferirse visualmente del gráfico por las líneas diagonales paralelas a la recta de regresión.

Por ejemplo, un paciente con un porcentaje de visi-

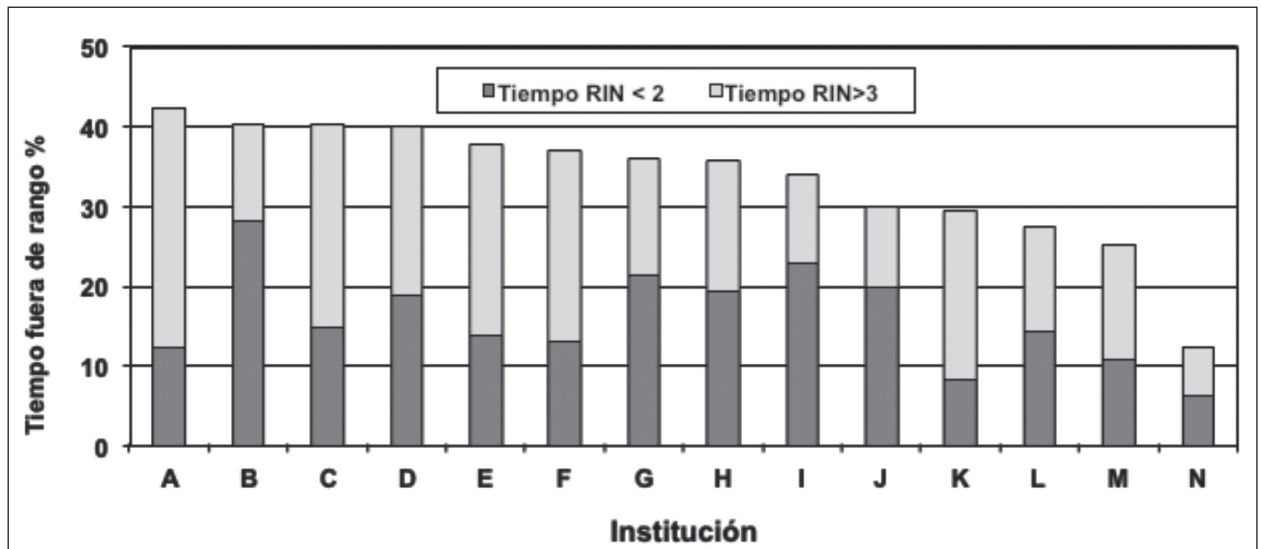


tas en rango de 60% puede tener un tiempo en rango medido por Rosendaal extremadamente variable, que fluctúa entre el 40% y el 80%. Esta diferencia invalida al método de porcentaje de visitas en rango como predictor de una adecuada anticoagulación.

**Análisis de los tiempos fuera de rango y tendencias institucionales**

Como se comentó anteriormente en el tiempo fuera

de rango hubo un ligero predominio para valores por encima de 3 de RIN respecto de valores por debajo de 2. Se exploró si esto podía diferir entre instituciones y explicar la variación de los niveles de tiempo en rango observadas. En la **tabla 4** se resumen los hallazgos. La diferencia de componentes del tiempo fuera de rango fue estadísticamente significativa entre las diversas instituciones,  $p < 0,001$ .



**Figura 3.** Relación entre el valor de tiempo fuera de rango y sus componentes, tiempo por debajo de 2 de RIN y tiempo por encima de 3, y su distribución por instituciones. La relación no sigue un patrón tendencial aunque sí muestra gran variación interinstitucional.

**Tabla 4.** Componentes del tiempo fuera de rango y su distribución por institución:

Institución	Tiempo fuera de rango	Componentes del tiempo fuera de rango	
		Tiempo con RIN>3	Tiempo con RIN<2
A	42,30%	30,00%	12,30%
B	40,40%	12,10%	28,20%
C	40,30%	25,50%	14,80%
D	39,70%	20,94%	18,75%
E	37,20%	23,40%	13,80%
F	37,14%	24,50%	12,64%
G	35,80%	16,30%	19,50%
H	36,10%	14,80%	21,30%
I	34,00%	11,00%	23,00%
J	29,90%	10,00%	19,90%
K	29,40%	21,00%	8,40%
L	27,50%	13,30%	14,30%
M	25,30%	14,60%	10,70%
N	12,30%	6,00%	6,40%

El porcentaje de tiempo menor a 2 varió entre 6.4% y 28,6% y el porcentaje de tiempo mayor a 3 varió entre 6% y 30% en las 14 clínicas de anticoagulación. Es notable cómo en algunas instituciones (como en las B, I, J y H) el TER <2 fue el 60-70% del tiempo fuera de rango, posiblemente porque el especialista consideraba en mayor medida el riesgo de sangrado. En cambio en otras (como en las instituciones A, C, E, K y F) el 60-70% del tiempo fuera de rango se debió a un RIN >3 y esto posiblemente porque se consideraba en mayor medida el riesgo embólico.

**Modificación de los niveles de TER variando los parámetros de control adecuado**

En la tabla 5 se resumen las variaciones de los porcentajes de TER tomando en consideración valores adecuados de 2 a 3, y variando los valores admisibles a 1,9-3,1. Modificando los criterios de TER adecuado a valores de RIN entre 1,9 y 3,1 el TER promedio escaló en forma significativa al 74.4%. El

porcentaje de pacientes con TER < 50% se reduce de 20% a sólo 10% y los pacientes con TER menor de 60% bajan del 35% al 20%. Finalmente el TER menor de 70% pasa del 55% al 40% de la población.

**Tabla 5.** Modificación del TER al cambiar el umbral del RIN aceptable de 2-3 a 1.9-3.1

	TER con RIN 2-3	TER con RIN 1,9-3,1
Media y DS	66,6 ± 19	74,4 ± 18
Mediana e IIC	67,5 (54-80)	76,6 (63-88)
20% de los ptes	< 50% TER	59% TER
35% de los ptes	< 60% TER	69% TER
55% de los ptes	< 70% TER	78% TER

## Discusión

Nuestro registro ha demostrado en una red de instituciones con servicios de especialistas en hemostasia, que el nivel promedio de tiempo en rango terapéutico tiene un valor de 66,6%. Este resultado no resultó homogéneo, con grandes variaciones interinstitucionales que fluctuaron entre un TER de 58% y 88%, aunque la mayoría de los centros tuvieron un TER superior al 60%. Este nivel de control compara adecuadamente con los estándares internacionales en el tema.

La evaluación de los niveles de TER se considera una medida aconsejable tanto para la evaluación del tratamiento con AVK en forma individual como para la estimación del TER para grupos de pacientes.

Existe una clara influencia del control adecuado de la anticoagulación en la evolución de los pacientes con fibrilación auricular. Un análisis de los estudios SPORTIF III y V halló una evidente asociación entre el TER y el riesgo de muerte, eventos vasculares y sangrado, siendo superiores en aquellos pacientes con TER menor a 60%.<sup>(15)</sup> El riesgo embólico se incrementó exponencialmente cuando los niveles de RIN están por debajo de 2. Un estudio de casos y controles de pacientes con ACV isquémico mostró que comparado con un RIN de 2 a 3, un RIN de 1,9 tiene 20% más riesgo de embolia y un RIN de 1,8 incrementa el riesgo un 50%.<sup>(16)</sup> En un estudio más reciente en una gran población, se observó que la incidencia anual de ACV fue 0,6% por año con RIN de 2 a 3 y un incremento de 3 veces a 1,9% por año

cuando el RIN estaba entre 1,5 y 1,9.<sup>(17)</sup> En el estudio ACTIVE-W la warfarina fue mejor que la combinación clopidogrel/aspirina para prevenir embolismos en pacientes con FA, sólo en aquellas instituciones con medianas de TER superiores a 60%.<sup>(8)</sup>

El TER ha sido explorado en diversos estudios controlados de tratamiento con AVK originariamente contra aspirina o placebo, y luego en grandes estudios comparativos con los nuevos anticoagulantes orales (NOACs). En la mayoría de los estudios controlados publicados en la literatura en la última década, exceptuando el estudio ROCKET-AF, el TER promedio, utilizando el método de interpolación lineal de Rosendaal, se ha mantenido por arriba de 60%, lo que se resume en la **tabla 6**. Esto refleja las condiciones particulares en las que se desarrollan los ensayos clínicos controlados, tanto por la calidad de los centros de anticoagulación como por la selección de los pacientes. Estos niveles de TER son difíciles de lograr en la práctica cotidiana. Los niveles de TER de los pacientes argentinos incorporados en diversos centros que participaron de los estudios internacionales ARISTOTLE, ROCKET-AF y RELY fue 72%, 63% y 69,5%, respectivamente, valores similares a los hallados en nuestro estudio.<sup>(10,11,12)</sup>

ECA: ensayo clínico aleatorizado controlado doble ciego, salvo el estudio WASPO que fue abierto. PROBE: ensayo clínico aleatorizado abierto con comité adjudicador de eventos ciego.

En “la vida real”, fuera de los estudios prospectivos internacionales, la información es más heterogénea, y esto puede estar vinculado al tipo de centro de anticoagulación que origina el reporte, al método utilizado para estimar el TER y a la naturaleza retrospectiva o prospectiva del registro poblacional.

Un meta-análisis publicado en 2008 halló que el TER de estudios poblacionales con diseño de cohortes retrospectiva (n=22 estudios) fue 59% (29-75%), mientras que en estudios de cohortes prospectivos (n=5 estudios) el TER fue 61% (56-66%).<sup>(14,18,19)</sup> Comparando estos datos con otros estudios observacionales publicados, nuestros resultados de TER, media 66,6 ± 19% y mediana 67,5%, nos posiciona dentro del estándar internacional deseable. Algunos de estos registros, como el Registro Nacional Sueco ha reportado TER cercanos a 75%, muy por encima inclusive de lo que se observa en estudios randomizados controlados.<sup>(20)</sup>

**Tabla 6.** Resumen de los niveles de TER en los estudios controlados publicados en la última década que incluyeron en alguna de sus ramas pacientes anticoagulados con AVK.

Estudio	Año	Promedio TER	Mediana TER	Diseño	Total pacientes	Pacientes rama warfarina	Método
Rocket <sup>(11)</sup>	2011	55,2	57,8	ECA	14264	7133	Rosendaal
RE-LY <sup>12</sup>	2009	64	67	PROBE	18113	6022	Rosendaal
ARISTOTLE <sup>(10)</sup>	2011	62,2	66	ECA	18201	9081	Rosendaal
E N G A G E AF-TIMI 38 <sup>(32)</sup>	2013	64,9	68,4	ECA	21105	7036	Rosendaal (83,1% entre 1,8 - 3,2)
Sportif III <sup>(33)</sup>	2003	66	NR	PROBE	3410	1703	Rosendaal (81% entre 1,8 - 3,2)
Sportif V <sup>(34)</sup>	2005	68	NR	ECA	3922	1962	Rosendaal (83% entre 1,8 - 3,2)
Amadeus <sup>(35)</sup>	2008	63	NR	PROBE	4576	3371	Rosendaal
Active W <sup>(36)</sup>	2009	64	NR	PROBE	6706	2293	Rosendaal
WASPO <sup>(37)</sup>	2007	70	NR	ECA	79	36	Rosendaal
BAFTA <sup>(38)</sup>	2007	67	NR	PROBE	973	488	Rosendaal

**Tabla 7.** Estudios publicados con registros poblacionales que evaluaron TER en fibrilación auricular

Registro	País	Centro	Diseño	n: (% FA)	TER	SD
Auricula Swedish National Registry <sup>(20)</sup>	Suecia	Multicéntrico	Prospectivo, cohorte	18391 (64%)	76.2%	NR
Mueller et al. <sup>(39)</sup>	Alemania	Multicéntrico	Prospectivo, cohorte	525 (100%)	67.6%	NR
Nelson et al. <sup>(40)</sup>	EEUU	Multicéntrico	Retrospectivo	23425 (100%)	67.3%	14.4%
Rose et al. <sup>(41)</sup>	EEUU	Multicéntrico	Retrospectivo	3396 (100%)	66.5%	NR
Hallinen et al. <sup>(42)</sup>	Finlandia	Centro único	Retrospectivo	2746 (100%)	64.4%	26.9%
Atarashi et al. <sup>(43)</sup>	Japón	Multicéntrico	Prospectivo	501 (100%)	64%	25%
VARIA study <sup>(44)</sup>	EEUU	Multicéntrico	Retrospectivo	104505 (100%)	61%	NR
Plichart et al. <sup>(45)</sup>	Francia	Multicéntrico	Retrospectivo, cross sectional	2633 (71,4%)	57.9%	40.4%
Han et al. <sup>(46)</sup>	EEUU	Multicéntrico	Retrospectivo	392 (100%)	56.7%	NR
Dlott et al. <sup>(47)</sup>	EEUU	Multicéntrico	Retrospectivo	138319 (100%)	53.7%	NR
Zubaid et al. <sup>(48)</sup>	Kuwait	Multicéntrico	Retrospectivo	369 (100%)	52.6%	NR
Melamed et al. <sup>(49)</sup>	Israel	Multicéntrico	Retrospectivo	906 (100%)	48.6%	NR

Nuestros hallazgos reflejan sólo la práctica de centros con especialistas en hemostasia, que es la manera predominante de control de anticoagulación en Argentina. No tenemos datos sobre cuántos pacientes son controlados por médicos generalistas y sus resultados.

Un registro que evaluó el nivel de RIN de pacientes con FA que consultan por diversas causas en emergencias, reportó que en América Latina sólo el 44% de los pacientes tenía un RIN de 2 a 3.<sup>(21)</sup> El TER de centros o clínicas de anticoagulación especializadas suele ser más alto que el obtenido a través del manejo clínico usual por médicos de familia, clínicos o generalistas. Un meta-análisis del Ottawa Health Research Institute que revisó todos los estudios aleatorizados o de cohortes que midieron el RIN en forma sistemática en pacientes tratados con AVK (n=50.000) halló que el TER promedio de estudios aleatorizados era 12,2% más alto que el hallado en la práctica general, y a su vez que el TER de los centros especializados con clínicas de anticoagulación era significativamente mayor que el del manejo clínico usual, con una diferencia cercana a 8%.<sup>(22)</sup> La mediana de TER del manejo clínico usual en este estudio canadiense fue 50%. Esta diferencia a favor del control a través de centros especializados ha sido puesta de manifiesto en otros reportes de la literatura. Un meta-análisis de 8 estudios realizados en EEUU que incluyó 22.237 pacientes con fibrilación auricular tratados con warfarina halló un promedio de TER de 55% (IC 95% 51%-58%), superior en los centros especializados 63% (IC 95% 58%-68%) en comparación con el manejo clínico usual 51% (IC 95% 47%-55%).<sup>(23,1)</sup> El estudio ISAM refirió hallazgos similares.<sup>(24,25)</sup>

En nuestro estudio el TER inadecuado no se relacionó con algunos de los marcadores descriptos en la literatura como predictores de mala calidad en la anticoagulación. Así la edad >80 años, el sexo femenino y el uso de acenocumarol no fueron predictores de TER inadecuado como sugieren algunos trabajos o el modelo diseñado para identificar pacientes con pobre TER (score SAMeTT2R2).

### ¿Pueden estos resultados contribuir a mejorar la práctica clínica en nuestro país?

En nuestro medio la mayoría de las instituciones utiliza registros en papel o fichas preestablecidas, de tal manera que la evaluación del desempeño es

visual y cualitativa. En este estudio el porcentaje de visitas en rango, utilizando los registros en papel habituales, no valora adecuadamente el nivel de tiempo en rango terapéutico. Si bien el porcentaje de visitas en rango y el TER medido por el método de interpolación lineal de Rosendaal tienen una elevada correlación, el análisis pormenorizado muestra que existe una gran dispersión en el paciente individual que impide extrapolar los resultados entre ambos métodos. Por lo tanto la transición a formas electrónicas de registro del TER podría proveer un aporte a la interpretación global del efecto de los AVK en el paciente individual y en la institución. En nuestro caso el resultado del TER medido con el método de Rosendaal fue realizado utilizando una planilla de uso sencillo que fácilmente podría generalizarse entre las clínicas de anticoagulación en Argentina.

El TER promedio medido en clínicas de anticoagulación en la República Argentina resultó ser del 66,6%, un valor alto y comparable a los grandes centros de los países desarrollados. Sin embargo en nuestro trabajo el análisis del TER mostró que un importante porcentaje de pacientes tienen en promedio niveles subóptimos de control con AVK, y estos valores están distribuidos de manera no homogénea entre las diferentes instituciones. Como mostramos en la tabla 5, el 55% de los pacientes están por debajo de 70% del tiempo en rango y aproximadamente un tercio tiene un TER menor al 60%. Aún modificando el RIN aceptable a niveles menos exigentes (RIN adecuado entre 1,9-3,1) el 20% de la población se encuentra por debajo del 60% de TER.

A nivel institucional, un valor promedio de TER bajo implica que tenemos la oportunidad de evaluar nuevos algoritmos de tratamiento y su eficacia.<sup>(30)</sup> La utilización de algoritmos que establecen cuán frecuentemente el paciente se debe controlar y cómo modificar la dosis de AVK tienen influencia sobre el TER alcanzado.<sup>(31)</sup>

En un nivel individual, un valor bajo de TER nos señala la necesidad de evaluar la adherencia al tratamiento y la presencia de otros factores externos concomitantes, como la dieta e interacciones medicamentosas que podrían explicar este valor de TER bajo.

### ¿Es realmente trascendente calcular el TER en nuestros pacientes anticoagulados por FANV?

El criterio de control inadecuado no es rígido u homogéneo. Dos metanálisis recientes<sup>(27,28)</sup>, evaluaron

la relación entre los TER hallados en estudios clínicos de warfarina vs NOACs y la ocurrencia de eventos clínicos. Utilizando un punto de corte de TER de 65%, se halló que el efecto sobre la prevención de ACV y embolismo fue independiente del TER, pero la reducción absoluta de eventos favoreció a los NOACs sólo cuando el TER fue menor a 65%. Asimismo se vio una mayor reducción del sangrado con los NOACs sólo cuando los valores de TER estaban por debajo de 65%; (Hazard ratio 0,75) y no con TER >65% (Hazard ratio 1). La mortalidad global disminuyó un 9%, 15% con TER<15% y sólo un 3% cuando el TER era mayor al 65%. En ambos metanálisis, este efecto es heterogéneo entre los diferentes agentes terapéuticos.

En el estudio ARISTOTLE, en pacientes tratados con warfarina, la incidencia de ACV y embolia fue 1,75% por año en centros con TER menor a 58%, 1,3% por año en centros con TER entre 58 y 66% y 0,83% por año en centros con TER mayor a 72%.<sup>26</sup> En este caso, el beneficio relativo del apixaban comparado con warfarina se mantuvo en los cuatro cuartiles, pero el beneficio absoluto fue mayor cuando el TER institucional era bajo. Esto fue similar en el estudio RELY con dabigatran, en los pacientes con TER menor a 53,6% (1<sup>er</sup> cuartil) la incidencia de embolia fue 2,34% mientras que en los dos cuartiles superiores, con TER mayor a 67%, la incidencia fue de 1,34%.<sup>(13)</sup>

Estos resultados fueron trasladados a las guías de práctica clínica con recomendaciones variables: la guía europea considera un TER de 70% como adecuado, la guía española utiliza el criterio de más de 65% con TER adecuado<sup>29</sup>, y otras proveen indicaciones más genéricas.<sup>(5)</sup>

### Limitaciones del estudio

El estudio tiene varias limitaciones. La intención de explorar el nivel de TER en pacientes con buena adherencia al tratamiento lleva a la exclusión de pacientes con mala adherencia. Asimismo, el diseño retrospectivo a partir de una única consulta prospectiva excluye seguramente a los pacientes que podrían haber padecido complicaciones graves durante el último año y que provocaron un cambio de estrategia en el manejo de la anticoagulación como eventualmente suspender a los AVK. La evaluación de estos pacientes hubiera requerido un diseño prospectivo y un seguimiento de una cohorte, y no es

adecuada con un registro de estas características.

También fueron excluidos los pacientes muy estables, que en algunas instituciones sólo son citados cada dos o tres meses y que por esto tenían menos de ocho monitoreos de anticoagulación en el año. De todos modos la proporción de estos pacientes seguramente es baja y no puede modificar los resultados centrales. La mediana de TER en los 84 pacientes excluidos del análisis debido a tener menos de 8 visitas en los 12 meses previos, fue 73,6%; mayor que la mediana de TER de los 1190 pacientes incluidos en el estudio.

En nuestro estudio, los resultados de TER representan centros con especialistas en hemostasia, que es la manera principal de control de la anticoagulación con AVK en Argentina. Esto no refleja los resultados de TER de pacientes controlados por médicos generales o fuera de las clínicas de anticoagulación. Con este diseño, sin embargo, es muy improbable que se subestime el porcentaje de TER que se puede obtener.

Estimar qué porcentaje de pacientes no está con rangos adecuados aún con este esquema, brinda un mensaje de gran relevancia para el reconocimiento clínico y la elaboración de estrategias de mejora.

### Conclusiones y mensaje central del ensayo

El registro multicéntrico TERRA ha permitido conocer en una red de instituciones con especialistas en hemostasia los niveles promedio de TER en nuestro medio. Estos resultados comparan adecuadamente con la literatura, pero con acentuadas variaciones interinstitucionales. La planilla electrónica tuvo una muy buena aceptación, y puede incorporarse a la práctica cotidiana ayudando a la evaluación del paciente individual. Su uso rutinario permitirá visualizar que un porcentaje de pacientes no alcanza el tiempo en rango considerado como adecuado con los AVK, a pesar de la buena adherencia y de un buen control. Posiblemente estos pacientes requieran un análisis individual más detallado, con controles más frecuentes y, eventualmente, contemplar su cambio a nuevas terapéuticas validadas como son los NOACs. Desde el punto de vista institucional, conocer el TER de cada centro aportará un control de la calidad en la salud y del desempeño de la clínica de anticoagulación. Esto puede ayudar a tomar conciencia sobre la necesidad de modificaciones o medidas en beneficio de los pacientes.



**Autoridades del estudio TERRA y participantes**

CHAIRMAN: Carlos Daniel Tajer

COMITÉ CIENTÍFICO: José M. Ceresetto (Hospital Británico), Federico Bottaro (Hospital Británico), Marcelo Casey (Instituto Fleni), Alejandra Martí (Hospital El Cruce).

**Instituciones participantes e investigadores principales:**

- 1) Instituto de Investigaciones Hematológicas. Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Departamento de Hemostasia y Trombosis: Analía Sánchez Luceros, Susana Meschengieser.
- 2) Centro de Hematología Pavlovsky, Buenos Aires: Susana Meschengieser, Paricia Casais.
- 3) Hospital de Agudos Cosme Argerich, Buenos Aires: Patricia Cravero, Cecilia Baduel.
- 4) Hospital Británico de Buenos Aires. Servicio de Hematología: José M Ceresetto, Cristina Duboscq, Germán Stemmelin.
- 5) CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas). Buenos Aires. Servicio de Hematología. Sección de Hemostasia y Trombosis: Jorge Solimano, Dardo Riveros.
- 6) Complejo Médico Churruca Visca, Buenos Aires: Alberto Maneiro, Manuel Higashigata.
- 7) Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires. Sección Hemostasia y Trombosis: Mariela Gómez, Andrés Brodsky.
- 8) Hospital de Agudos Carlos G. Durand. Buenos Aires, Servicio de Hematología: Adriana Gaite, Silvina Golglid.
- 9) Hospital El Cruce "Nestor Kirchner", Florencio Varela: Alejandra Martí, Carlos Tajer.
- 10) Sanatorio Los Arroyos, Rosario: José Luis Fedele, técnica Guillermina Jardón.
- 11) Instituto FLENI (Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia). Buenos Aires: Marcelo Casey, Sebastián Ameriso.
- 12) Hospital Italiano de Buenos Aires: Diana Penchansky, Susana Visuales.

13) Hospital Interzonal Especializado de Agudos y Crónicos San Juan de Dios La Plata: Liliana L. Diaz, María Fernanda Tosin.

14) Clínica Monte Grande, Servicio de Hematología: David L. Xavier, María G. Michelini.

**Financiación:** El protocolo ha surgido de una propuesta independiente de investigadores argentinos, que solicitaron para su desarrollo un subsidio del laboratorio farmacéutico Bristol Myers Squibb, bajo el código preliminar de CV- 85-260. Este subsidio está orientado a cubrir los costos del ensayo, que implican el pago de los técnicos que recogerán los datos, el costo de las reuniones de investigadores, archivo de los datos, diseño y desarrollo de la planilla de computación y programas de archivo, análisis estadístico, traducción para publicación. El estudio cuenta también con un seguro aunque por tratarse de un registro observacional con un solo encuentro con los pacientes la eventualidad de reclamos es altamente improbable.

El comité científico del ensayo tiene la total propiedad de los datos y autorización para su publicación independiente de sus resultados.

Los investigadores de las instituciones no cobrarán honorarios por el aporte de los casos y su trabajo en el protocolo, y serán coautores de todas las publicaciones y presentaciones en Congresos que se generan sobre la base de la información.

**Declaración de conflictos de interés:**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.



- cular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol*. 2012;28:125-36
- 6) Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-239
  - 7) Schmitt I, Speckman J, Ansell J. Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time in therapeutic range. *J Thromb Thrombolysis* 2003;15:213-216
  - 8) Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al. ACTIVE W Investigators. 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;118:2029-2037
  - 9) Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, et al. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011;106:968-977
  - 10) Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992
  - 11) Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban vs. warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891
  - 12) Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139-51
  - 13) Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al. RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010;376:975-983
  - 14) Le Heuzey JY, Ammentorp B, Darius H, et al. Differences among western European countries in anticoagulation management of atrial fibrillation. Data from the PREFER IN AF Registry. *Thromb Haemost* 2014; 111(5):833-41
  - 15) White HD, Gruber M, Feyzi J, et al. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. *Arch Intern Med* 2007, 167:239-2
  - 16) Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with non rheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-6
  - 17) Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2003;349:1019-26
  - 18) Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2008;1(2):84-91
  - 19) Mazzaglia G, Filippi A, Alacqua M, et al. A national survey of the management of atrial fibrillation with antithrombotic drugs in Italian primary care. *Thromb Haemost* 2010;103:968-75
  - 20) Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, et al. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry Auricula. *Eur Heart J*. 2011;32:2282-9
  - 21) Healey J, Oldgren J, Parekh A, et al. Global Variation in the Etiology and Management of Atrial Fibrillation: Results from a Global Atrial Fibrillation Registry. *Circulation* 2011; 124: A9174
  - 22) van Walraven C, Jennings A, Oake N, et al. Effect of study setting on anticoagulation control. A systematic review and metaregression. *Chest* 2006, 129:1155-1166
  - 23) Baker W, Cios D, Sander S, et al. Meta-Analysis to Assess the Quality of Warfarin Control in Atrial Fibrillation Patients in the United States. *J Manag Care Pharm*. 2009;15(3):244-52

- 24) Ansell J, Hollowell J, Pengo V, et al. Descriptive analysis of the process and quality of oral anticoagulation management in real-life practice in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation: the international study of anticoagulation management (ISAM). *J Thromb Thrombolysis* 2007, 23:83–91
- 25) Pengo V, Pegoraro C, Cucchini U, et al. World-wide management of oral anticoagulant therapy: the ISAM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006, 21:73–77
- 26) Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation*. 2013;127:2166-76
- 27) Gómez-Outes A, Terleira-Fernández A, Calvo-Rojas G, et al. Dabigatran, rivaroxaban, or apixaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of subgroups. *Thrombosis* 2013:Article ID 640723, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/640723>
- 28) Ruff C, Giugliano R, Braunwald E, 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;383:955-962
- 29) Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales (NACO) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de posicionamiento terapéutico UT/V4/23122013. [www.murciasalud.es/recursos/app/gftb/archivos/IPT-23122013.pdf](http://www.murciasalud.es/recursos/app/gftb/archivos/IPT-23122013.pdf)
- 30) Kim K, Nieuwlaat R, Connolly S, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2009;8:101-106
- 31) Van Spall HG, Wallentin L, Yusuf S, et al. Variation in warfarin dose adjustment practice is responsible for differences in the quality of anticoagulation control between centers and countries: an analysis of patients receiving warfarin in the Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2012;126:2309-16
- 32) Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, col. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369 (22):2093-104
- 33) Olsson SB; Executive Steering Committee of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 362: 1691-1698
- 34) Albers GW , Diener HC , Frison L , et al; SPORTIF Executive Steering Committee for the SPORTIF V Investigators. Ximelagatran vs warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a randomized trial . *JAMA*. 2005; 293 (6): 690-698
- 35) Amadeus Investigators, Bousser MG, Bouthier J, Büller HR, et al. Comparison of idraparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2008; 371: 315-21
- 36) Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al; ACTIVE Investigators. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360(20): 2066-2078
- 37) Rash A, Downes T, Portner R, et al. A randomised controlled trial of warfarin versus aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO). *Age Ageing*. 2007;36:151-6
- 38) Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370:493–503
- 39) Mueller S, Pfannkuche M, Breithardt G, et al. The quality of oral anticoagulation in general practice in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med*. 2014 Mar; 25(3):247-54

- 40) Nelson WW, Choi JC, Vanderpoel J, et al. Impact of co-morbidities and patient characteristics on international normalized ratio control over time in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2013 Aug 15; 112(4):509-12
- 41) Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, et al. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practise. *J Thromb Haemost.* 2008;6(10):1647-54
- 42) Hallinen T, Soini EJ, Asseburg C, et al. Warfarin treatment among Finnish patients with atrial fibrillation: retrospective registry study based on primary healthcare data. *BMJ Open.* 2014 Feb 27;4(2):e004071. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004071
- 43) Atarashi H, Inoue H, Okumura K, et al; J-RHYTHM Registry Investigators. Present status of anticoagulation treatment in Japanese patients with atrial fibrillation: a report from the J-RHYTHM Registry. *Circ J* 2011; 75(6):1328-33
- 44) Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *J Thromb Haemost.* 2010;8(10):2182-91
- 45) Plichart M, Berrut G, Maubourguet N, et al. Use of vitamin K antagonist therapy in geriatrics: a French national survey from the French Society of Geriatrics and Gerontology (SFGG). *Drugs Aging.* 2013; 30(12):1019-28
- 46) Han SY, Palmeri ST, Broderick SH, et al. Quality of anticoagulation with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the community setting. *J Electrocardiol.* 2013 Jan-Feb;46(1):45-50
- 47) Dlott JS, George RA, Huang X, et al. National assessment of warfarin anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation.* 2014;129(13):1407-14.
- 48) Zubaid M, Saad H, Ridha M, et al. Quality of anticoagulation with warfarin across Kuwait. *Hellenic J Cardiol.* 2013;54(2):102-6
- 49) Melamed OC, Horowitz G, Elhayany A, et al. Quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation. *Am J Manag Care.* 2011;17(3):232-7