

## TIEMPO EN RANGO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR ANTICOAGULADOS CON WARFARINA EN EL INSTITUTO NACIONAL DEL TÓRAX

*TIME IN THERAPEUTIC RANGE IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION ANTICOAGULATED WITH WARFARIN AT THE INSTITUTO NACIONAL DE TORAX*

Encinas-Vargas Dorian V.<sup>1</sup>, Arce-Carreón José M.<sup>2</sup>

1. Médico Residente de Tercer Año de Cardiología, Instituto Nacional de Tórax

2. Cardiólogo- subespecialista en Electrofisiología arritmias y marcapasos- Instituto Nacional de Tórax

Lugar donde se realizó la investigación: Instituto Nacional de Tórax, La Paz - Bolivia

**Autor para correspondencia:** Dorian Víctor Encinas Vargas, Instituto Nacional del Tórax, Avenida Saavedra, Claudio Sanjinéz, La Paz – Bolivia, correo: dorianencinas@gmail.com

RECIBIDO: 26/03/2021

ACEPTADO: 19/11/2021

### RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente, siendo una patología trombogénica, por lo que en la mayoría de los casos es necesaria la anticoagulación. Uno de los agentes más usados es la warfarina y su efecto se determina mediante el INR y el tiempo que el paciente se mantiene en rango terapéutico, denominado Tiempo en Rango Terapéutico.

**OBJETIVO:** Determinar el Tiempo en Rango Terapéutico en pacientes con Fibrilación Auricular que acuden a consulta externa de cardiología en el Instituto Nacional del Tórax

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se hizo la revisión de expedientes clínicos de pacientes que acudieron a consulta externa de cardiología con fibrilación auricular de 2017 a 2019 y se calculó el TTR mediante el método de Rosendaal y porcentaje de INRs en rango terapéutico

**RESULTADOS:** De 212 pacientes dentro del universo se incluyeron en el estudio 49 pacientes. La edad promedio fue de 67,49 ±12,33 años, con un 63,3% de pacientes de sexo femenino. El TTR calculado por método de Rosendaal fue de 34±25,98% y el TTR calculado por porcentaje de INRs en rango fue de 31,31±24,01%. El porcentaje de pacientes con TTR adecuado (≥70%) fue del 10,2%.

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con warfarina que acuden a consulta externa de cardiología del Instituto Nacional del Tórax presentan un nivel inadecuado de Tiempo en rango terapéutico

**PALABRAS CLAVE:** Relación Normalizada Internacional, Warfarina, Anticoagulantes, Fibrilación auricular

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Atrial fibrillation is the most frequent arrhythmia, being a thrombogenic pathology, so anticoagulation is necessary in most cases. One of the most used agents is warfarin and its effect is determined by the INR and the time that the patient remains in the therapeutic range, called Time in Therapeutic Range.

**OBJECTIVE:** *To determine the Time in Therapeutic Range in patients with Atrial Fibrillation who attend outpatient cardiology consultation at the Instituto Nacional del Tórax*

**MATERIALS AND METHODS:** *The clinical records of patients who attended the outpatient cardiology consultation with atrial fibrillation from 2017 to 2019 were reviewed and the TTR was calculated using the Rosendaal method and percentage of INRs in the therapeutic range*

**RESULTS:** *Of 212 patients within the universe, 49 patients were included in the study. The average age was  $67.49 \pm 12.33$  years, with 63.3% of female patients. The TTR calculated by the Rosendaal method was  $34 \pm 25.98\%$  and the TTR calculated by percentage of INRs in range was  $31.31 \pm 24.01\%$ . The percentage of patients with adequate TTR ( $\geq 70\%$ ) was 10.2%.*

**CONCLUSION:** *Patients with atrial fibrillation anticoagulated with warfarin who attend the outpatient clinic of cardiology of the Instituto Nacional del Tórax present an inadequate level of Time in therapeutic range*

**KEY WORDS:** *International Normalized Ratio, Warfarin, Anticoagulants, Atrial Fibrillation*

## INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es una arritmia que aumenta la posibilidad de formación de trombos en aurículas, aumentando 5 veces el riesgo de embolización y de producir ictus y otros fenómenos tromboembólicos<sup>1</sup>. El tratamiento depende de la etiología. Clásicamente se dividía a la fibrilación auricular en “valvular”, cuando la etiología era una estenosis mitral moderada a severa o que el paciente portara una válvula protésica; y la “no valvular”, que agrupaba al resto de etiologías. De acuerdo a las guías de la AHA, los Anticoagulantes Orales Directos (ACODs) son medicamentos de primera línea en FA no valvular (clase I, grado de recomendación A) si los pacientes tienen un puntaje de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc igual o mayor a 3 en mujeres o igual o mayor a 2 en varones. En cambio, en pacientes con FA “valvular” se recomienda como tratamiento de elección los antagonistas de la vitamina K.<sup>2</sup>

Dentro de los antagonistas de la vitamina K el representante más usado en nuestro medio es la warfarina. Este medicamento tiene abundantes interacciones medicamentosas por su metabolismo y grandes variaciones en su biodisponibilidad. Además, tiene un índice terapéutico muy estrecho, dado que dosis menores pueden provocar disminución del efecto del fármaco, mientras dosis mayores pueden provocar hemorragias por aumento del efecto del fármaco. Para monitorizar su efecto se utiliza el Tiempo de protrombina, el cual se prolonga con la acción del fármaco.<sup>3,4,5</sup> Debido

a que los parámetros de tiempo de protrombina varían de un centro a otro, se creó el International Normalized Ratio (INR), el cual nos sirve para monitorizar el efecto del fármaco. En la mayoría de los casos se debe mantener el INR entre 2 y 3 para una anticoagulación óptima, con algunos casos como los pacientes portadores de prótesis valvulares mecánicas donde se recomienda mantener el INR entre 2,5 y 3,5. Como el INR es un laboratorio que nos muestra el efecto de la warfarina en un momento en el tiempo, esta puede tener fluctuaciones por lo que se deben hacer controles periódicos para mantener por mayor tiempo el rango terapéutico.<sup>6</sup> Una forma de monitorizar la efectividad de tratamiento es el cálculo del Tiempo de Rango Terapéutico, que es el porcentaje del tiempo en días que el INR se queda en rango terapéutico.<sup>7</sup> Este Tiempo en Rango Terapéutico (TTR por sus siglas en inglés) se puede calcular de dos maneras. La más simple es sacar el porcentaje de INRs que se encuentran en el rango terapéutico. El otro método es el método de Rosendaal, el cual toma en cuenta las fechas y el tiempo entre un INR y el otro, y calcula de manera indirecta mediante interpolación lineal el número de días en los cuales el INR se mantuvo en el rango terapéutico.<sup>8</sup> Se recomienda que el TTR esté por encima del 70%, de acuerdo a las Guías Europeas de FA; aunque otras guías proponen que este rango sea mayor a 60 o 65%.<sup>9</sup>

Si bien los ACODs en estudios como el ARISTOTLE o ROCKET-AF han demostrado no inferioridad frente a la warfarina, además de requerir menos controles laboratoriales que la

anticoagulación con warfarina<sup>10,11</sup>, por cuestiones socioeconómicas la warfarina se sigue usando ampliamente en el tratamiento de los pacientes con FA, por lo que necesitamos optimizar el uso de este medicamento mediante el cálculo del TTR.

## OBJETIVO

Determinar el Tiempo en Rango Terapéutico en pacientes con Fibrilación Auricular que acuden a consulta externa de cardiología en el Instituto Nacional de Tórax.

## HIPÓTESIS

Los pacientes con Fibrilación auricular que acuden a consulta externa de cardiología del Instituto Nacional de Tórax no tienen un tiempo en rango terapéutico adecuado.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, de corte transversal donde tomamos en cuenta pacientes atendidos de enero de 2017 a diciembre del 2019 en consulta externa de cardiología del Instituto Nacional del Tórax. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de dichos pacientes. Se incluyó a los pacientes que acudieron a consulta externa de cardiología, mayores de 18 años, con diagnóstico de FA, bajo tratamiento con warfarina y que tuvieron al menos cuatro controles de INR de manera ambulatoria, no interrumpidos por internación del paciente o suspensión del tratamiento por el médico tratante. Se excluyeron pacientes que usaban anticoagulación oral por otro motivo distinto a la FA. Se tomó en cuenta todos los controles de INR posterior a la última internación (si es que la tuvo), calculando el TTR por el método de Rosendaal y por el método de porcentaje de INRs en rango. El sistema de medición de INR usado en la institución es Thromborel® de la marca Siemens. Tras la recolección de datos se sistematizó los datos mediante el programa SPSS 25.

## MUESTRA

Se tomó como universo a toda la población atendida por el servicio de cardiología de consulta externa de enero de 2017 a diciembre de 2019 con diagnóstico de FA y tratado con warfarina, se hizo el muestreo por conveniencia de acuerdo a los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

## ÉTICA

El presente estudio fue de mínimo riesgo para el participante, ya que al ser un estudio observacional no se hizo ninguna intervención, solo realizándose revisión de las historias clínicas, sin revelar la privacidad de ninguno de los participantes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

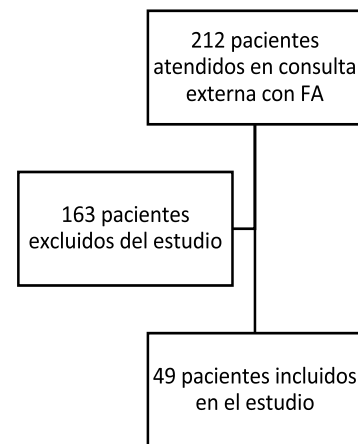
## ESTADÍSTICA

Se realizó el recuento de frecuencias en las variables cualitativas y en las variables cuantitativas se hizo el cálculo de las medidas de tendencia central (media, moda, mediana) y medidas de dispersión (desvío estándar y varianza).

## RESULTADOS

Se tomó en cuenta como universo a 212 pacientes que acudieron a consulta externa desde enero de 2017 a diciembre del 2019 con el diagnóstico de FA. De esta población fueron excluidos 163 pacientes (76,89%) que no cumplían criterios de inclusión para el estudio y/o cumplían los criterios de exclusión. Finalmente fueron 49 pacientes (23,11%) los que fueron admitidos al estudio. (Fig. 1)

**Figura N° 1. Pacientes incluidos en el estudio del universo**



*Elaboración propia*

La mayoría de los pacientes fueron mujeres (63,3%). La edad promedio de los pacientes fue de 67,49 ( $\pm 12,33$ ) años. La condición asociada más frecuente fue la insuficiencia cardiaca con 73,47%, seguido del uso de fármacos que interaccionan con warfarina en 32,65%.

**Cuadro N° 1. Variables generales de los pacientes incluidos en el estudio**

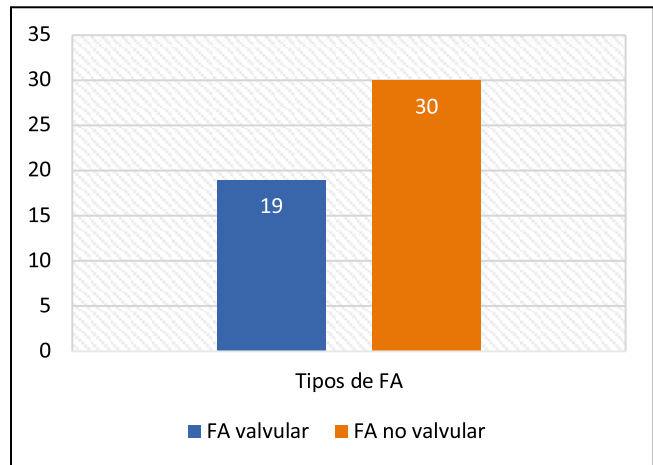
	Variables generales
Edad promedio	67,49 (±12,33)
Pacientes de sexo femenino	31 (63,3%)
Insuficiencia cardiaca	36 (73,47%)
Diabetes Mellitus tipo 2	2 (4,08%)
Dislipidemia	7 (14,29%)
Cardiopatía isquémica	8 (16,33%)
Ictus o AIT	8 (16,33%)
Presencia de fármacos que interaccionan con warfarina	16 (32,65%)
Antecedentes de sangrado mayor	5 (10,20%)

Elaboración propia

El grupo de FA valvular representó 19 pacientes del estudio (38,2%) y la FA no valvular representó 30 pacientes (61,2%) (Fig. 2)

Se calculó el puntaje de CHA2DS2-Vasc en pacientes con FA “no valvular”. El promedio fue de 3,33 (±1,52) con un valor más alto en las mujeres (4±1,37). El valor más frecuente fue de 4. En cuanto al puntaje HAS-Bleed el promedio fue de 1,98 (±0,95). (Cuadro 2)

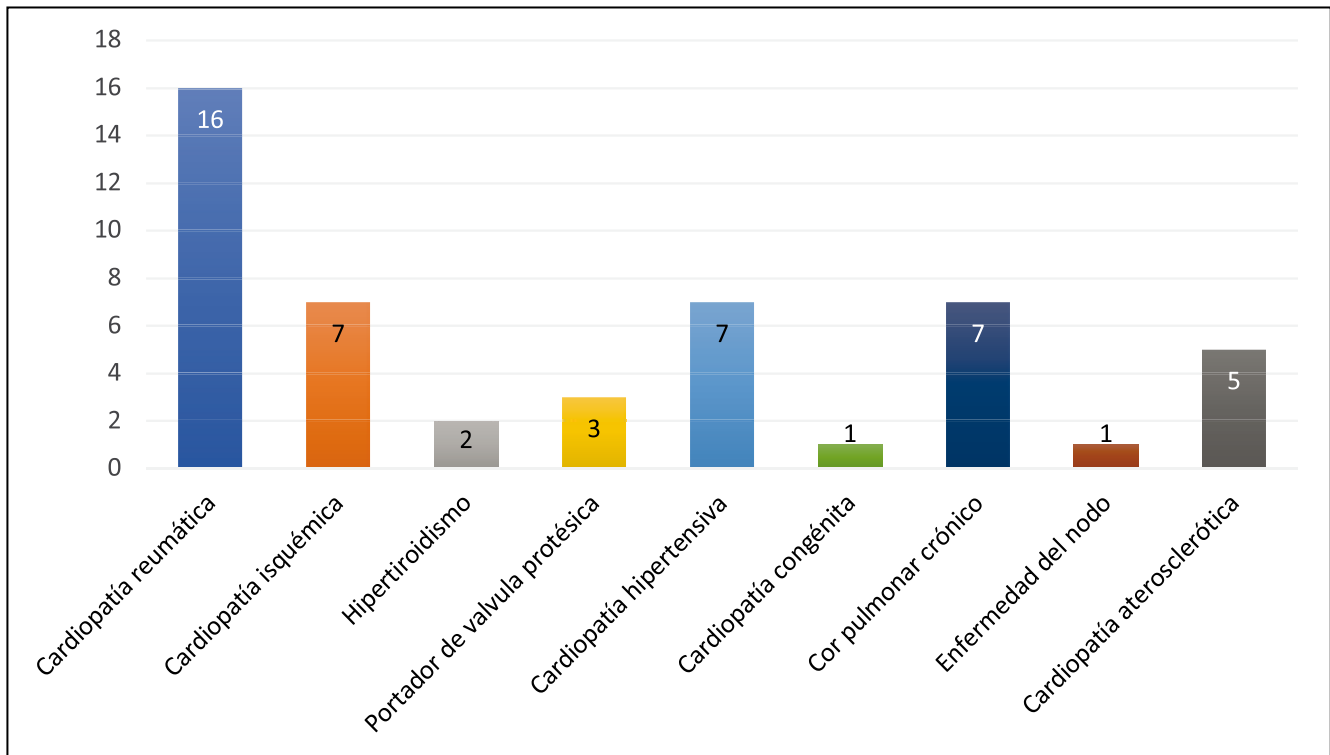
**Figura N° 2. Tipos de Fibrilación Auricular de pacientes del estudio**



Elaboración propia

La cardiopatía reumática fue la etiología de FA más importante con 16 participantes (32,65%) que la presentaban. Posteriormente con 7 pacientes cada uno (14,29%) tenemos a la cardiopatía isquémica, cardiopatía hipertensiva y al cor pulmonar crónico como etiologías. (Fig. 3)

**Figura N° 3. Etiología de la fibrilación auricular del grupo de estudio**



Elaboración propia

Finalmente, el TTR de nuestro grupo de estudio fue de 34% ( $\pm 25,98\%$ ) según método de Rosendaal y 31,31% ( $\pm 24,01\%$ ) según porcentaje de resultados en rango. En cuanto al número de

mediciones fue en promedio de 7,82 ( $\pm 6,88$ ) con un mínimo de mediciones de 4 y máximo de 41. (Cuadro 3)

**Cuadro N°2. Valores de CHA2DS2-Vasc y HAS-Bleed en el grupo de estudio. Para el valor del CHA2DS2-Vasc se tomó en cuenta solo los pacientes con Fibrilación Auricular "no valvular"**

	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar
CHA2DS2-Vasc	2,57	1,34	4,00	1,37	3,33	1,52
HAS-Bleed	1,83	0,92	2,06	0,96	1,98	0,95

Elaboración propia

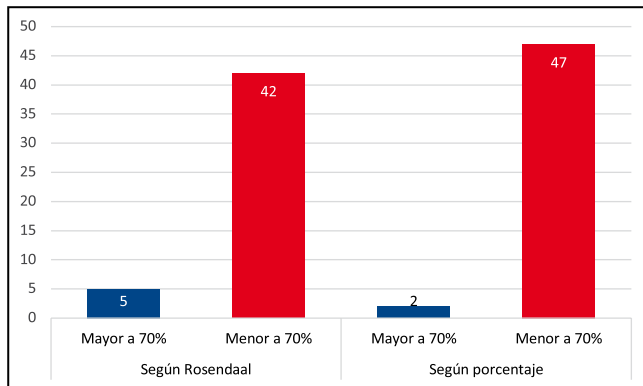
**Cuadro N° 3. Tiempo en Rango Terapéutico (TTR) promedio según Rosendaal y según porcentaje de medidas en rango**

	Masculino	Femenino	Total			
	Media	Media	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
TTR según Rosendaal	35,02%	33,41%	34,00%	25,98%	0%	100%
TTR según porcentaje de resultados en rango	30,89%	31,55%	31,31%	24,01%	0%	100%
Numero de medidas de INR	7,00	8,29	7,82	6,88	4,00	41,00

Elaboración propia

De acuerdo al método de Rosendaal 5 pacientes (10,2%) tuvieron un TTR adecuado y con el método de porcentaje dos pacientes (4,08%) tuvieron un TTR adecuado. (Fig. 4)

**Figura N° 4. Pacientes con TTR adecuado según los dos métodos**



Elaboración propia

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo encontramos niveles muy bajos de TTR, siendo el TTR en promedio en nuestra población de 49 pacientes de 34% ( $\pm 25,98$ ) y según porcentaje de INRs en rango de 31,31% ( $\pm 24,01$ ).

Comparando nuestros resultados con estudios de Norteamérica y Europa los resultados son desalentadores. En el estudio ORBIT-AF se

tomó en cuenta a 5210 pacientes con FA de 155 centros de atención primaria en Estados Unidos. En este estudio se encontró un TTR promedio de  $65 \pm 20\%$  según el método de Rosendaal. Además, el 59% de las mediciones de INR en estos pacientes se encontraba en rango terapéutico.<sup>12</sup> En el estudio VARIA se tomó en cuenta a 124 551 pacientes de diversos centros que forman parte de la Administración de Salud de Veteranos de los Estados Unidos, tratados con warfarina por diversas razones con excepción de la cardiopatía valvular. En este grupo el TTR promedio fue del 58%, con importantes variaciones entre un centro y otro, siendo el TTR mínimo de 38% en un centro y el máximo de 69% en otro centro.<sup>13</sup>

En el estudio de Cotté et al, se realizó un análisis de los TTR en pacientes con FA no valvular en Francia, Alemania, Italia y Reino Unido. En total fueron tomados en cuenta 6250 pacientes. Los porcentajes de TTR fueron de 66,2%, 65,3%, 66% y 72,6% en Francia, Alemania, Italia y Reino Unido respectivamente.<sup>14</sup>

También se realizó un subanálisis del estudio ROCKET-AF en el brazo de los pacientes que usaron warfarina, donde se incluyeron 6983 pacientes. El TTR promedio de esta población fue de  $55,2 \pm 21,3\%$ . Este TTR varió entre las diferentes regiones, con 36% en el grupo de



India, 50% en el grupo de pacientes en Europa oriental, 63% en Europa occidental y 64% en Estados Unidos y Canadá.<sup>15</sup>

En el registro Auricula de Suecia, se tomó en cuenta a 18 391 pacientes tratados con warfarina por diversos motivos, con edad promedio de 70 años, se llegó a un TTR de 76,2%.<sup>16</sup> En un estudio realizado en Jaén, España donde incluyeron a 105 pacientes, con edad promedio de 75,7 ± 8,5 años y 49,5% de hombres. El TTR calculado de todos estos pacientes fue de 52,3%. Un 19% de los pacientes tuvieron un TTR mayor a 68%.<sup>7</sup>

Respecto a estudios realizados en países de nuestra región tampoco se tiene buenas perspectivas. En el estudio de Gómez et al en Uruguay en una población de 115 pacientes con FA no valvular se encontró un TTR por método de Rosendaal de 54,9% (±21,6). Además, el 32,2% de los pacientes tuvieron un TTR adecuado (considerado por los autores >65%).<sup>4</sup> En el estudio de Gamero et al de la Universidad Cayetana Heredia del Perú, se tomó en cuenta a 94 pacientes con FA no valvular. Se encontró un TTR promedio de 35,4% (±5,35); siendo el grupo con un TTR más parecido al nuestro.<sup>1</sup>

Un estudio realizado en Costa Rica calculó el TTR de 98 pacientes. En este grupo se encontró un TTR promedio del 52,24% (±22,63), presentando un 29,6% de los pacientes un TTR óptimo (tomando en cuenta un valor óptimo >65%).<sup>17</sup> En un estudio realizado en Chile en pacientes con válvulas En un estudio realizado en Uruguay con 646 pacientes donde encontraron un TTR promedio de 67,7% según Rosendaal y 63,6% según porcentaje de INRs en rango.<sup>18</sup>

Nuestros resultados se encuentran dentro de los porcentajes más bajos de TTR tanto a nivel mundial como en la región, solo comparable con los porcentajes del estudio de Gamero et al en Perú y el subgrupo de India del estudio ROCKET-AF, mostrando el resto de estudios niveles de TTR mayores al 50%. Los porcentajes más altos se encuentran en países de Europa occidental y de Estados Unidos; estando los estudios latinoamericanos con niveles de TTR en su mayoría por debajo de los países desarrollados.

Dentro de los factores que justificarían este resultado debemos pensar en posibles hipótesis

para posteriormente plantear mayores estudios al respecto. Tomamos en cuenta factores dependientes del paciente, del médico y del sistema de salud. Dentro de los primeros están la indisciplina de algunos pacientes, no realizando controles suficientes o abandonando el tratamiento. Otros factores son el deterioro cognitivo, la presencia de comorbilidades y la polifarmacia.<sup>1</sup>

En cuanto a los factores del médico tenemos la experiencia del profesional en el manejo de warfarina. Otro factor es la gran cantidad de pacientes añosos que sufren esta patología. Esto hace que los profesionales sean más conservadores e intenten manejar niveles de INR cercanos al rango inferior u opten por solo usar antiagregación por el riesgo de hemorragia intracraneal.<sup>17</sup>

Finalmente, si bien los resultados de este estudio impulsan a aumentar el uso de los ACODs frente a la warfarina, la selección del anticoagulante debe ser individualizada de acuerdo al paciente, la presencia de comorbilidades, el costo, la tolerancia, interacciones, riesgo de sangrado y el TTR si ya tiene uso previo de warfarina.<sup>4</sup>

Las limitaciones de nuestro estudio son el número de pacientes incluido en el estudio que es menor a los estudios comparados. Además, se trata de un estudio unicéntrico y descriptivo, recomendándose realizar nuevos estudios que incluyan más centros y mayor número de pacientes.

## CONCLUSIONES

Los pacientes con fibrilación auricular anticoagulados con warfarina que acuden al servicio de consulta externa de cardiología del Instituto Nacional del Tórax presentan un nivel inadecuado de Tiempo en Rango Terapéutico

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No declaramos ningún conflicto de intereses de los autores

## AGRADECIMIENTOS

Se agradece a todo el personal del Instituto Nacional de Tórax por la colaboración en este trabajo, especialmente al Dr. Enrique Oropeza, Jefe de Departamento de Cardiología y Lic. Jhon Amaru, Jefe de la Unidad de Estadística del Instituto.

## REFERENCIAS

1. Gamero MT, Cornejo M, Dueñas R, Samalvides F. Factores asociados a la anticoagulación oral óptima en el adulto mayor con fibrilación auricular. *Revista Médica Herediana* 2017; 28(2): 84-92
2. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation* 2019;140: e125–e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
3. Miranda H, Osorio S, Giraldo DP, Duque J, Cataño JU, Tobón LI et al. Tiempo en rango terapéutico (TRT) en clínica de anticoagulación. *Acta Médica Colombiana* 2016; 41: 42-8
4. Gómez, Andreina, et al. Utilidad del score SAME-TT2R2 en el control de la anticoagulación oral con warfarina en pacientes con fibrilación auricular no valvular. *Revista Uruguaya de Cardiología* 2016; 31(3): 381-389.
5. Ruano FS, Granados AS, Bertomeu VL, Benavent DS, Sánchez MR, Moreno FAM. Tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular no valvular en un centro de salud. Grado de control del INR e incidencia de episodios cardioembólicos. *Medicina General y de Familia*. 2015; 4(2): 37-42.
6. Florez J. *Farmacología Humana*. 12ª Ed. Madrid: Editorial Elsevier-Masson; 2016.
7. Alania EM, Vázquez E, García-García F, Fajardo A, Caravaca P, Adamuz C. Tiempo en rango terapéutico de los pacientes que siguen tratamiento con derivados cumarínicos en la práctica clínica diaria. *CardiCore* 2013;48(4): 158-161.
8. Caldeira D, Cruz I, Morgado G, Stuart B, Gomes C, Martins C et al. Is the time in therapeutic range using the ratio of tests equivalent to the Rosendaal method? *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2015, 26:972–976
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European heart journal* 2021;42(5): 373-498.
10. Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011; 365(11): 981-2
11. Patel MR, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 2011. 365(10): 883-91
12. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, Peterson ED. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. *American heart journal* 2015;170(1): 141-148.
13. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, Ash AS, Reisman JI, Berlowitz DR. Risk-adjusted percent time in therapeutic range as a quality indicator for outpatient oral anticoagulation: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes* 2011;4(1): 22-29.
14. Cotté FE, Benhaddi H, Duprat-Lomon I, Doble A, Marchant N, Letierce A, Huguet M. Vitamin K antagonist treatment in patients with atrial fibrillation and time in therapeutic range in four European countries. *Clinical therapeutics*. 2014;36(9): 1160-1168.
15. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *Journal of the American Heart Association* 2013;2(1): e000067.
16. Wieloch M, Sjölander A, Frykman V, Rosenqvist M, Eriksson N, Svensson PJ. Anticoagulation control in Sweden: reports of time in therapeutic range, major bleeding, and thrombo-embolic complications from the national quality registry AuriculA. *European heart journal* 2011; 32(18): 2282-2289
17. Navarro Umaña G. Evaluación del tiempo en rango terapéutico en adultos mayores de 60 años en anticoagulación crónica con warfarina por fibrilación auricular no valvular, en la clínica de anticoagulados del Hospital Nacional de Geriátrica y Gerontología de julio del 2018 a agosto del 2019. *Ciudad Universitaria Rodrigo Facio: Costa Rica*, 2019.
18. Sandoval-Riveros CL, Sierra-Matamoros FA, Mora-Pabón G, Hernández-Flechas MR, Vargas-Castro JA. Evaluación del SAME-TT2R2 score en la calidad de la anticoagulación con warfarina. *Rev Chil Cardiol [Internet]* 2014 [citado 2020 Dic 21]; 33(1): 27-32. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602014000100003&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602014000100003&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602014000100003>